

■ Revues générales

Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Les femmes vivent maintenant plus d'un tiers de leur vie après la survenue de la ménopause. L'arrêt de la production endogène d'estrogènes pendant cette période s'accompagne de troubles fonctionnels (troubles du climatère) qui affectent la qualité de vie. Ces symptômes peuvent être soulagés par un traitement hormonal de la ménopause (THM) initialement basé sur l'administration d'estrogènes couplés ou non à un progestatif.

Par ailleurs, la carence estrogénique favorise l'augmentation de certaines pathologies, telles l'ostéoporose ou les maladies coronaires.

Dans cette revue, après avoir rappelé les enseignements de l'étude *Women Health Initiative (WHI)*, nous tenterons de résumer l'état actuel des connaissances concernant le THM et le risque cardiovasculaire.



**M.-C. VALÉRA, C. FONTAINE,
F. LENFANT, F. TRÉMOLLIÈRES,
P. GOURDY, J.-F. ARNAL**

Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM), U1048 and
Université Toulouse III, I2MC, TOULOUSE.

Impact cardiovasculaire des THM : les enseignements de l'étude WHI

1. Les résultats de l'étude WHI

En 2002, les premiers résultats de cet essai d'intervention, randomisé contre placebo, incluant environ 16 000 femmes ménopausées, ont été publiés après une moyenne de 5,2 ans de traitement avec des estrogènes conjugués équins (ECE, mélange d'estrogènes extraits de l'urine de juments gravides) en combinaison avec un progestatif de synthèse : l'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Le message délivré au public et aux médecins était que cette combinaison hormonale augmentait le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de cancer du sein, mais de manière très inattendue, et contrairement à ce qui était espéré, d'accidents coronaires (*fig. 1*) [1].

Un deuxième volet de l'étude portait sur des femmes ménopausées hystérectomisées qui recevaient soit de l'ECE seul, soit un placebo. Ce second essai, en

revanche, n'a montré aucune augmentation du risque coronaire ni de risque de cancer du sein après un suivi de près de 7 ans [2]. Il a même été observé une nette tendance à la protection coronaire chez les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans à l'inclusion. Cependant, une tendance à l'augmentation du risque de MTEV et une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ont été observées chez les femmes hystérectomisées traitées par ECE seul (*fig. 1*) [2].

2. Les limites de l'étude

Une des limites majeures de l'étude WHI est l'âge des participantes, pour la plupart éloignées de l'âge de la ménopause. En effet, près d'un quart des femmes de l'étude WHI étaient âgées de plus de 70 ans et la prise de la combinaison hormonale favorisait les événements coronariens essentiellement dans ce sous-groupe de femmes âgées, alors que les femmes plus jeunes (< 60 ans) présentaient une incidence coronarienne similaire au placebo [3].

Revue générale

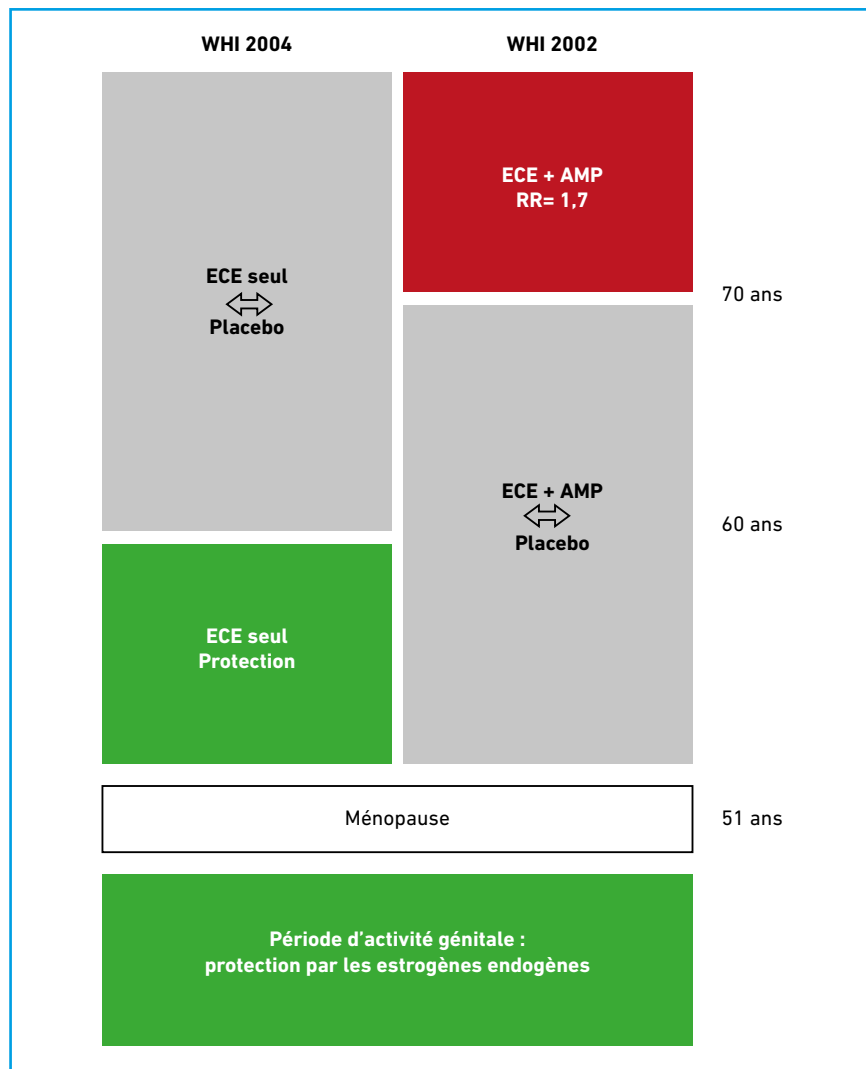


Fig. 1 : Influence des hormones endogènes et exogènes sur le risque coronaire.

Actuellement, au vu des ré-analyses de l'étude WHI, tout comme suite à la publication d'essais cliniques spécifiquement conçus pour tester cette hypothèse [4, 5], il semble que le THM puisse être utilisé avec un rapport bénéfice/risque favorable dans les 5 à 10 premières années suivant le début de la ménopause.

De plus, la voie d'administration des estrogènes tout comme le type de progestatif ont récemment émergé comme des déterminants importants du risque de MTEV, voire du risque d'AVC. À partir d'études de cohortes

ou d'études cas-témoins, l'impact de la voie d'administration des estrogènes sur les événements thromboemboliques montre un risque accru de MTEV chez les utilisatrices d'estrogènes oraux, mais pas transdermiques [6]. L'étude cas-contrôle ESTHER (*EStrogen and THromboembolism Risk study group*) réalisée sur près de 1 000 femmes ménopausées a montré que les estrogènes administrés par voie cutanée n'augmentent pas le risque thromboembolique à la différence des estrogènes administrés par voie orale [7].

L'étude E3N, constituée d'une cohorte de 80 308 femmes de la MGEN, a aussi mis en évidence un risque augmenté sous THM administré par voie orale alors qu'il ne l'est pas avec les estrogènes par voie cutanée [8].

Enfin, une méta-analyse des données actuelles montre un doublement du risque thrombotique lors de l'administration orale d'estrogènes et confirme la neutralité de la voie transdermique [9].

Impact des THM sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire

Les études d'observation montrent que le risque cardiovasculaire chez des femmes âgées de 35 à 65 ans est significativement plus bas que celui des hommes de même âge, et que le risque des femmes rejoint lentement celui des hommes après la ménopause. Quel est donc l'impact de la ménopause et de ses traitements sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire ?

1. Métabolisme lipidique

Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL et des taux de cholestérol HDL généralement supérieurs. La ménopause est associée à une ascension des taux de LDL et de triglycérides et à une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire des femmes après 50 ans.

De manière générale, les estrogènes endogènes, ainsi qu'un traitement estroprogestatif chez la femme ménopausée, orientent le métabolisme lipidique vers un profil moins athérogène. Néanmoins, cet effet métabolique bénéfique ne rend compte que partiellement de l'effet vasculoprotecteur de ces hormones [10]. Par ailleurs, l'évolution favorable du profil lipidique a été

parfaitement confirmée par les études HERS et WHI alors qu'aucun bénéfice vasculaire n'a été retrouvé.

2. Hypertension artérielle

L'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) croît avec l'âge, et donc après la ménopause. Ainsi, le vieillissement et l'augmentation des facteurs de risque vasculaire liés à la carence estrogénique favorisent les modifications physiques et fonctionnelles de la paroi artérielle contribuant de façon indirecte à la majoration des chiffres tensionnels. Chez la femme ménopausée normo- ou hypertendue, on observe une réduction modeste ou l'absence de modification significative des chiffres tensionnels en réponse à l'administration chronique d'estrogènes par voie orale ou transdermique, le plus souvent associée à un progestatif [11]. Ainsi, au cours de l'étude WHI, les chiffres tensionnels n'ont pas été modifiés par la prise du THM.

3. Insulinorésistance et diabète

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux plaide en faveur d'un effet bénéfique des estrogènes vis-à-vis du risque de diabète de type 2. Après la ménopause, l'apparition d'une obésité de type androïde (abdominale) et l'installation d'une insulinorésistance sont favorisées, et le risque de survenue d'un diabète de type 2 s'accroît. De façon concordante, les études HERS et WHI ont rapporté une réduction significative de la résistance à l'action de l'insuline et de l'incidence du diabète de type 2 (-35 % et -21 % respectivement) chez les femmes ménopausées ayant reçu un THM estroprogestatif par comparaison à un placebo. De plus, des données expérimentales suggèrent que ces hormones pourraient aussi jouer un rôle clé en limitant la perte de la masse des cellules pancréatiques qui survient dans le cadre du diabète de type 2 par les phénomènes de lipotoxicité et glucotoxicité [12].

4. Marqueurs sériques d'inflammation et d'hémostase

Le type d'estrogènes utilisé dans les principales études d'intervention (ECE) et aussi son mode oral d'administration ont été mis en cause par la plupart des experts, principalement en Europe. En effet, il semble que l'effet de premier passage hépatique lié à l'administration orale d'estrogènes soit responsable d'effets systémiques délétères, en particulier pro-inflammatoires et prothrombotiques. Ce mode d'administration s'accompagne d'une majoration des taux circulants de protéines de l'inflammation telles que la *C Reactive Protein* (CRP) et de certains facteurs de la coagulation, et d'une augmentation du risque d'événement thromboembolique [13].

En revanche, le mode d'administration transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et semble limiter ces effets délétères systémiques. Ainsi, l'étude cas-témoins française ESTHER a montré que la prise d'estrogènes par voie orale était associée à une augmentation significative du risque thromboembolique, tandis que la voie transdermique n'était pas associée à une majoration du risque [7]. Le type de progestatif associé influence également ce risque thrombotique. Aux États-Unis, l'AMP, progestatif de synthèse, est utilisé presque exclusivement et a un impact défavorable sur le risque coronarien et mammaire, alors qu'une grande variété d'autres progestatifs, tels que la progestérone naturelle micronisée ou les dérivés de prégnane, est prescrite dans les pays européens.

Et l'avenir ? Le concept de TSEC et l'estérol

1. TSEC

Un traitement idéal préserverait sélectivement les effets bénéfiques désirés des estrogènes sur la prévention des bouffées de chaleur, le tissu osseux et l'impact trophique sur le système uro-génital,

tout en réduisant leurs effets indésirables (risque thromboembolique veineux et artériel cérébral, et de cancer du sein). Cela a amené au développement du concept de TSEC (*Tissu Selective Estrogen Complex*), qui n'est pas évident à première vue puisqu'il consiste à associer un antagoniste à un agoniste. Il combine un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (SERM) à un ou plusieurs estrogènes, et ce afin d'optimiser les bénéfices conférés par chacune des molécules prises séparément. Ainsi a été développée par les laboratoires Pfizer l'association du bazédoxifène (BZA) avec l'ECE (estrogènes conjugués équins) [14]. Ce traitement est commercialisé aux États-Unis depuis 2 ans et a aussi obtenu l'agrément de l'Agence européenne des médicaments (pour la seule indication des troubles climatériques en Europe).

Le BZA est un SERM de 3^e génération (aussi appelé "disrupteur" sélectif des récepteurs des estrogènes, SERD) avec des effets agonistes analogues à ceux des estrogènes sur l'os [15] et sur le métabolisme lipidique [16]. Il a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il a des activités antagonistes originales dans certains tissus : en effet, contrairement aux autres SERMs, le BZA induit la dégradation d'ER α dans certains tissus tels que l'utérus et le sein, ce qui constitue un mécanisme original pour empêcher l'action des estrogènes sur ces deux cibles sexuelles. Chez la souris, dans le foie, le BZA agit en aigu comme un antagoniste, mais comme un agoniste suite à une exposition chronique [17]. Cela pourrait contribuer à la protection métabolique conférée par le BZA dans des modèles murins d'obésité et de diabète de type II [16]. Ces études mettent ainsi en évidence l'originalité de l'action du BZA en fonction du temps et des tissus. Toutefois, dans une étude randomisée de 3 ans menée sur des femmes post-ménopausées, une incidence accrue de MTEV a été observée dans les groupes traités par BZA seul par rapport aux témoins [18].

Revue générale

Dans des études cliniques en double aveugle, le BZA en association avec l'ECE améliore les symptômes climériques et inhibe la résorption osseuse sans induire d'hyperplasie de l'endomètre et sans modifier la densité mammaire [19]. En outre, dans un essai randomisé comparant ECE associé à BZA à un placebo dans une cohorte de 2 000 femmes, il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes concernant le risque de thrombose veineuse, mais la puissance de cet essai n'était pas suffisante pour permettre de conclure sur ce paramètre [20]. Les facteurs de coagulation étaient légèrement modifiés par le traitement dans cet essai, mais il n'y avait pas de potentialisation des effets hépatiques de l'association BZA + ECE par rapport à chacun des 2 composés administrés seuls [20]. Concernant le risque coronaire, l'interaction entre les CEE et le BZA n'est pas aisée à prédire. Enfin, d'après les données actuelles, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité, puisque les modélisations chez le primate non humain apparaissent bien corrélées à la clinique concernant le risque coronaire [21, 22].

De la même manière, d'après les données actuelles de WHI 2004, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité en ce qui concerne le cancer du sein, ce qui serait un progrès majeur par rapport aux THM actuels. Cependant, la certitude sur ce point nécessiterait un essai d'intervention contrôlé très coûteux, qui n'a pas encore été décidé à notre connaissance par les Laboratoires Pfizer.

2. L'estérol

Des études pharmacologiques et cliniques récentes amènent à considérer l'estérol (E4) comme un candidat intéressant pour le THM. L'E4 est naturellement produit à partir de E2 et d'estriol (E3) *via* la 15 α - et la 16 α -hydroxylase par le foie fœtal humain pendant la grossesse et atteint la circulation maternelle *via* le placenta. Il n'est retrouvé que chez

l'Homme et les grands singes, et son rôle physiologique est inconnu.

La plupart des effets des estrogènes sont relayés par RE α , qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et exerce ses fonctions biologiques de plusieurs façons [3]. Outre leur action génomique nucléaire classique, les estrogènes induisent des effets rapides dans les minutes qui suivent leur administration. Ces effets sont médiés par une sous-population du récepteur associée à la membrane plasmique, conduisant à une "signalisation stéroïdienne initiée à la membrane" (MISS), "non génomique" ou encore "extranucléaire". Des travaux de notre équipe ont permis de montrer

que l'E4 est une molécule initiant les effets uniquement nucléaires de RE α (fig. 2). En effet, il stimule l'expression des gènes et la prolifération épithéliale dans l'utérus, et prévient l'athérome chez la souris, trois actions reconnues comme étant médiées par le RE α nucléaire, et en accord avec les expériences conduites sur les souris transgéniques [3].

Cependant, l'E4 ne stimule pas la NO synthase endothéliale ni l'accélération de la cicatrisation endothéliale, deux processus dépendant uniquement de la signalisation stéroïdienne initiée par la membrane [3, 23]. Des études *in vitro* suggèrent que l'E4 antagonise partiellement les effets

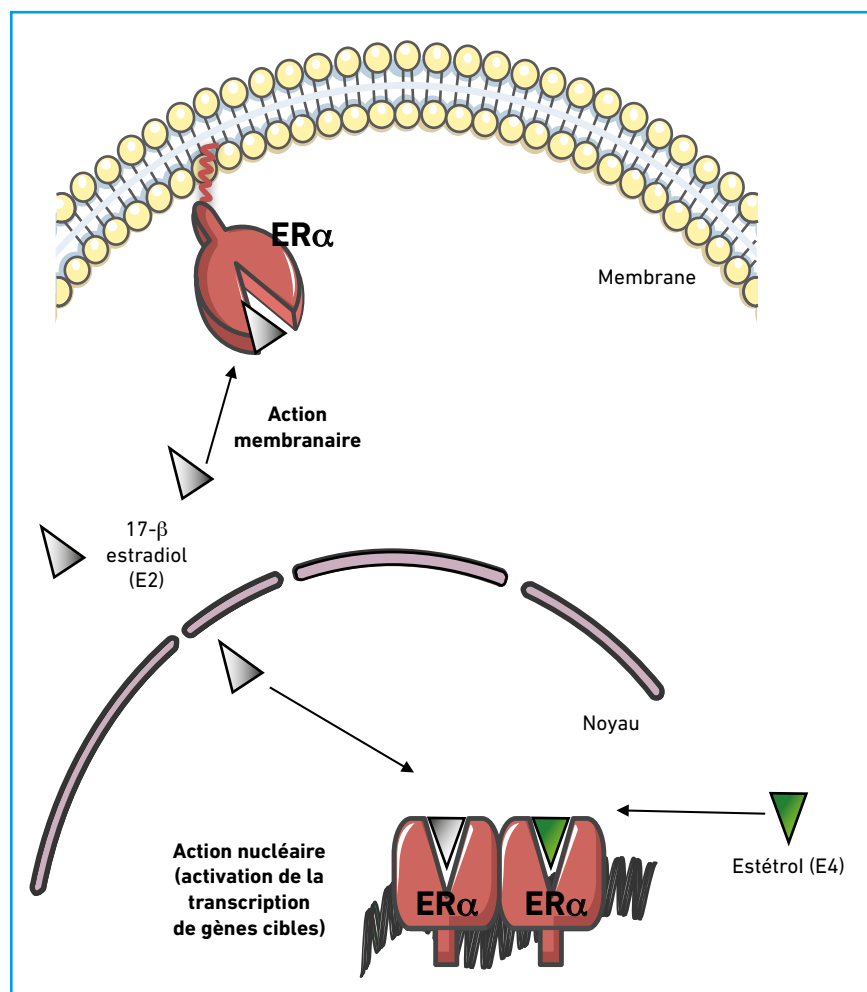


Fig. 2 : Actions nucléaire et membranaire du récepteur des estrogènes α (ER α).

prolifératifs de l'E2 sur des cellules cancéreuses mammaires. L'E4 a également des activités estrogéniques dans le cerveau, le tissu osseux, l'utérus et le vagin [3]. L'E4 a une biodisponibilité orale élevée et une demi-vie plasmatique longue (environ 28 h chez la femme), ce qui permet une administration orale une seule fois par jour. L'E4 a été évalué, en association avec un progestatif, dans des études cliniques et il n'augmente pas les taux des facteurs de la coagulation aux doses actives de 15 à 20 mg/j d'E4. Par rapport aux autres estrogènes administrés par voie orale, il pourrait donc ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques [24], ce qui représenterait son principal avantage.

■ Conclusion

L'étude WHI n'a pas totalement permis de répondre à la question de la protection coronaire par les estrogènes, en raison notamment d'une chronologie ("timing") d'emploi discutable. Toutefois, ces études ont mis en lumière de manière directe et incontestable l'effet délétère du MPA sur le risque coronaire et sur le risque de cancer du sein. Cet enseignement a conduit au développement d'une stratégie thérapeutique alternative évitant d'associer un progestatif : les TSECs qui associent un SERM à un ou plusieurs estrogènes. Ils visent au maintien des avantages des estrogènes (symptômes climatiques et protection osseuse) tout en évitant leurs effets prolifératifs sur l'utérus et le sein.

Concernant le risque thrombotique, complexe à modéliser chez l'animal, il demande à être précisé à l'aide d'une surveillance clinique attentive. L'estétrol, molécule naturelle activant sélectivement le récepteur des estrogènes α nucléaire, est une autre potentialité thérapeutique à venir et les études cliniques en cours devraient prochainement préciser le potentiel médical de cet estrogène fœtal dont le rôle physiologique est par ailleurs inconnu.

POINTS FORTS

- Les études d'observation en Europe font préférer l'administration d'estrogènes par voie transdermique plutôt que par voie orale, car elles témoignent de l'absence d'augmentation de risque thromboembolique.
- Les estrogènes, par voie orale, exercent un effet bénéfique sur les facteurs de risque artériel, notamment sur les métabolismes lipidique et glucidique. Cependant, dans l'étude américaine d'intervention WHI, l'absence de protection coronaire observée est probablement la conséquence à la fois d'une administration trop tardive du THM ("effet timing") et de l'association avec le progestatif de synthèse AMP, non utilisé en France.
- Une nouvelle association de THM (bazédoxifène + estrogènes conjugués, donc sans progestatif) est actuellement proposée aux États-Unis : elle pourrait ne pas augmenter le risque de cancer du sein, mais la preuve directe reste à faire.
- L'estétrol, un estrogène fœtal, n'augmente pas les taux circulants des facteurs de coagulation et pourrait donc être le premier estrogène par voie orale à ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques, mais la preuve directe reste également à faire.
- Au total, tandis que beaucoup de femmes se trouvent actuellement sans traitement efficace alors que leur qualité de vie se trouve altérée par les symptômes du climatère, de nouvelles alternatives thérapeutiques potentiellement plus sûres se dessinent. Elles pourraient aussi conférer une protection artérielle, métabolique, osseuse et contribuer à prolonger la protection physiologique reconnue conférée par les estrogènes endogènes avant la ménopause.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE R *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288:321-333.
2. ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:1701-1712.
3. ARNAL JF, LENFANT F, METIVIER R *et al.* Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*, 2017;97:1045-1087.
4. HODIS HN, MACK WJ, HENDERSON VW *et al.* Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New Engl J Med*, 2016;374:1221-1231.
5. SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*, 2012;345:e6409.
6. CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007;115:840-845.
7. SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G *et al.* Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement

Revue générale

- therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
8. CANONICO M, FOURNIER A, CARCAILLON L *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30:340-345.
 9. CANONICO M, PLU-BUREAU G, LOWE GD *et al*. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008;336:1227-1231.
 10. ARNAL JF, SCARABIN PY, TREMOLIERES F *et al*. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol*, 2007;18:554-560.
 11. DUBEY RK, OPARIL S, IMTHURN B *et al*. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*, 2002;53:688-708.
 12. LE MAY C, CHU K, HU M *et al*. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:9232-9237.
 13. MILLER J, CHAN BK, NELSON HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002;136:680-690.
 14. KOMM BS, MIRKIN S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC). *J Cell Physiol*, 2013;228:1423-1427.
 15. PALACIOS S, SILVERMAN SL, DE VILLIERS TJ *et al*. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*, 2015;22:806-813.
 16. KIM JH, MEYERS MS, KHUDER SS *et al*. Tissue-selective estrogen complexes with bazedoxifene prevent metabolic dysfunction in female mice. *Mol Metab*, 2014;3:177-190.
 17. BUSCATO M, FONTAINE C, FABRE A *et al*. The antagonist properties of Bazedoxifene after acute treatment are shifted to stimulatory action after chronic exposure in the liver but not in the uterus. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;472:87-96.
 18. SILVERMAN SL, CHRISTIANSEN C, GENANT HK *et al*. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2008;23:1923-1934.
 19. MIRKIN S, KOMM BS, PAN K *et al*. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013;16:338-346.
 20. SKOUBY SO, PAN K, THOMPSON JR *et al*. Effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid and coagulation variables: a randomized placebo- and active-controlled trial. *Menopause*, 2015;22:640-649.
 21. MIKKOLA TS, CLARKSON TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*, 2002;53:605-619.
 22. CLARKSON TB, MELENDEZ GC, APPT SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*, 2013;20:342-353.
 23. CHAMBLISS KL, WU Q, OLTSMANN S *et al*. Non-nuclear estrogen receptor alpha signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast cancer growth in mice. *J Clin Invest*, 2010;120:2319-2330.
 24. KLUFT C, ZIMMERMAN Y, MAWET M *et al*. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*, 2017;95:140-147.

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants: certains projets de recherche pré-cliniques de l'équipe 9 de l'INSERM U 1048 ont été financés par Pfizer (TSEC) et par Mithra (estetrol).