

COMMUNICATION

Œstrogènes, traitement hormonal, et vieillissement

MOTS-CLÉS : ŒSTRADIOL. PROGESTÉRONNE. VOIES D'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES CHIMIQUES ET DES MÉDICAMENTS. SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE. THROMBOSE

Estrogen, hormonal therapy and Aging

KEY WORDS: ESTRADIOL. PROGESTERONE. DRUG DELIVERY ROUTES. CARDIO-VASCULAR SYSTEM. THROMBOSIS

Régine SITRUK-WARE *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les données de la littérature montrent que la fenêtre thérapeutique optimale qui permettrait de réduire la mortalité et le risque coronaire est d'initier le traitement hormonal substitutif (THS) dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans ou bien pendant les 10 années qui suivent la ménopause. Le THS fait courir peu de risques chez les femmes symptomatiques de moins de 60 ans, chez lesquelles il permet de diminuer la mortalité et les accidents vasculaires coronaires à long-terme par rapport aux femmes non traitées du même groupe d'âge. L'œstradiol, hormone physiologique, semble préférable, en particulier par voie non-orale, car le risque thrombotique est moindre. De plus, la progestérone naturelle n'atténue pas les effets bénéfiques des œstrogènes, notamment dans les tissus nerveux et vasculaires, et ne modifie pas le risque de cancer du sein. Le THS doit être individualisé, en fonction des symptômes, du profil de risque individuel et des attentes et préférences de chaque femme.

SUMMARY

Recent data suggests that a "window of opportunity" to decrease the risk of mortality and coronary heart disease (CHD) exists, when initiation hormone replacement therapy (HRT) in menopausal women aged of 50 to 59 years, or within the 10 years following the onset of menopause. The risks of HRT are rare, especially in young postmenopausal women

* Population Council, Center for Biomedical Research, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, USA ; e-mail : regine@popcbr.rockefeller.edu

Tirés à part : Professeur Régine SITRUK-WARE, même adresse

Article reçu 3 mars 2015.

with symptoms who use HRT for long periods of time, and have lower rates of mortality and CHD than comparable postmenopausal women who do not use HRT. Newer evidence suggests that there are distinct differences between synthetic molecules and estradiol ; the physiological hormone may be preferable especially from a non-oral delivery system as thrombosis risk is the lowest with such therapy. In addition, natural progesterone does not reverse the benefits of estrogen, particularly in the nervous system and the vessels, and seems to be neutral on breast cancer risk. HRT must be individualized and tailored according to symptoms and each woman's individual risk profile, her preferences and expectations.

INTRODUCTION

Les risques (R) et bénéfiques (B) du traitement hormonal substitutif (THS) varient en fonction du profil individuel de risque de chaque individu, mais le rapport R/B peut être amélioré en sélectionnant les molécules appropriées et en ciblant le traitement dans la période optimale suivant l'installation de la ménopause.

ESTROGÈNES PRESCRITS DANS LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) DE LA MÉNopause

Les Estrogènes Conjugués Equins (CEE) sont couramment prescrits aux États-Unis, mais peu en France. En revanche, le 17β -estradiol (E_2), hormone physiologique, et le valérate d'Estradiol (E_2V) sont plus couramment utilisés en France et en Europe pour le THS.

Plus récemment, une nouvelle molécule a été étudiée pour cette indication [1]. Il s'agit de l'Estetrol (E_4), hormone produite par le foie fœtal, par conversion de l'Estriol (E_3) maternel, et ne subissant plus de métabolisme ultérieur. Cet estrogène est 18 fois moins actif que l'éthinyl-estradiol (EE) à doses équivalentes, et ne stimule pas la production de protéines hépatiques aux doses utilisées pour la correction des symptômes vaso-moteurs de la ménopause [1].

Les estrogènes EE et CEE ont une action nettement supérieure à l'estradiol E_2 sur le métabolisme hépatique, et à dose équivalente, CEE est 3 fois supérieur à E_2 pour la stimulation de l'angiotensinogène hépatique et 5 fois supérieur à E_2 sur le marqueur SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, protéine de transport de la testostérone et de l'estradiol) [2].

Aux doses thérapeutiques couramment prescrites, l' E_2V et l' E_2 micronisé administrés par voie orale pour le THS induisent les mêmes niveaux sériques d' E_2 . De fait, l' E_2V se convertit en E_2 en perdant le radical valérate au premier passage hépatique [3].

L'estetrol E_4 est 18-20 fois moins actif que EE, biodisponible par voie orale, et possède une demi-vie prolongée [1]. D'autre part il a été démontré que E_4 est un agoniste au niveau de certaines cibles telles, l'os, les phénomènes vasomoteurs,

le vagin, l'utérus et l'endomètre où il stimule la prolifération épithéliale. En revanche, en présence de E₂, l' E₄ agit en antagoniste des estrogènes dans le sein et a été proposé de ce fait comme un modulateur sélectif du récepteur des estrogènes ou SERM (selective estrogen receptor modulator) [1]

RAPPORT RISQUES/BÉNÉFICES DU THS — CONCEPT DE LA « FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE OPTIMALE »

Les estrogènes diminuent l'impact du vieillissement sur plusieurs cibles, mais seulement si le traitement est initié dans les 10 ans suivant la ménopause.

En effet, si les bénéfices des estrogènes ont largement été reconnus sur les cibles osseuses et vasculaires, les risques attribués au THS, tels une aggravation du risque cardio-vasculaire et du risque de désordres de la fonction cognitive, n'existent que dans le groupe de femmes plus âgées (de 70 à 79 ans) et lorsque les femmes ont passé près de 20 ans en situation de ménopause au moment de l'initiation du traitement [4].

De fait, l'étude américaine WHI (Women's Health Initiative) indiquant en 2002 que l'utilisation de THS à base d'estrogènes conjugués équins (CEE) associés à l'acétate de médroxyprogesterone acetate (MPA) induisait plus de risques que de bénéfices [5] a été revue en fonction des groupes d'âge des femmes traitées [4]. Il apparaît désormais que le traitement initié dans les années suivant l'installation de la ménopause (groupe d'âge de 50 à 59 ans), et chez des femmes en situation de ménopause depuis moins de 10 ans, induit plus de bénéfices que de risques [4, 6]. D'autre part les traitements étudiés dans la WHI ne sont pas les plus courants en France ou en Europe et les facteurs de risques différents, notamment du fait d'un indice de masse corporelle (IMC) >30 dans 35 % de la population américaine au cours de la dernière décennie, ce qui n'est pas le cas en Europe [7].

Dans l'étude WHI revue dans le groupe d'âge de 50 à 59 ans, le risque relatif de maladie coronarienne des femmes traitées par CEE+MPA par rapport aux femmes recevant un placebo, exprimé en Hazard Ratio (HR) est de 1.18 (Intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0.95 à 1.45) donc non-significatif [4].

Toujours pour ce groupe d'âge les risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) et la mortalité globale, toutes causes confondues, sont diminués chez les femmes traitées [6]. Le seul risque persistant est celui de thrombose avec une incidence de 4 cas/10 000 femmes recevant des estrogènes équins [6].

Dans une étude plus récente mesurant le degré d'athérome [coronary artery calcium (CAC) score] chez des femmes de 42 à 58 ans recevant de l'E2 et de la progestérone (au lieu de MPA), pendant 3 ans, aucune progression de l'athérome n'a été constatée [8].

IMPACT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION ET DU PROGESTATIF ASSOCIÉ

Différentes voies d'administration ont été imaginées pour administrer l'estradiol ou la progestérone. Si les implants sous-cutanés ne sont pas très populaires, les systèmes transdermiques (Patches) ou le Gel percutané, ou encore le Spray transdermique (MDTS) sont préférés pour le THS. Les anneaux vaginaux sont également utilisés, mais le développement du Spray Intranasal n'a pas été poursuivi.

Les équivalences de doses sont de 1.5mg d'E2 de gel pour 50 µg/jour délivrés par un patch et correspondent à 1mg d'E2 par voie orale ou 0.625mg de CEE. Toutefois, la recommandation demeure de prescrire la dose minimum efficace sur les symptômes [9]. Si cela se justifie pour la correction des symptômes, les doses nécessaires pour exercer une action bénéfique sur les vaisseaux ou sur le cerveau ne sont pas clairement établies, sauf si l'on se réfère encore à l'étude WHI où la dose de 0.625mg de CEE a été testée [6].

Le choix du progestatif est essentiel car certaines molécules, telles la MPA, sont responsables d'une partie des effets négatifs observés dans l'étude WHI, et ce probablement du fait des propriétés gluco-corticoïdes et partiellement androgéniques de la molécule [10]. Dans tous les modèles testant l'effet des progestatifs sur le cerveau (chez le rongeur) [11, 12] ou sur les vaisseaux (chez le primate) [13], si la progestérone est constamment bénéfique et n'oppose pas l'action de E2, la MPA induit un effet opposé et annule l'action de E2.

L'impact de la voie d'administration des estrogènes apparaît majeur en matière de risque de thrombose. En effet, l'utilisation d'E₂ non-oral induit moins de risques veineux qu'E2 oral. Dans une étude hospitalière dite de cas-contrôle, Scarabin *et coll* [14] ont montré, après ajustement pour les facteurs confondants, un risque exprimé en odd-ratios, pour le traitement estrogénique oral de 3.5 (95 % IC 1.8-6.8) en comparaison avec les femmes non-utilisatrices de THS, et de 0.9 (IC 0.5-1.6), pour les utilisatrices de E2 transdermique. Le risque estimé, comparant les deux voies thérapeutiques orale versus transdermique, était de 4.0 (IC 1.9-8.3).

Une autre étude de population plus récente, utilisant une banque de données de pharmacie de 2002 à 2009, et comparant E2 non-oral vs oral, confirme cette observation avec une incidence du risque relatif (IRR) de 0.72 (95 % IC : 0.57-0.91) [15]

Le risque de cancer du sein avec le THS a été responsable de l'arrêt prématuré de l'étude WHI et la raison principale du débat sur l'utilisation combinée de progestatif avec un estrogène dans le THS. Là encore, la nature des progestatifs utilisés revêt une importance majeure. L'étude E3N conduite en France par Fournier A, *et coll* [16] a mis en évidence une différence de risque, selon que la progestérone naturelle ou divers progestatifs de synthèse étaient utilisés.

Cette étude de cohorte conduite de 1990 à 2002 a identifié 2 354 cas de cancer du sein invasif, apparus chez 80 377 femmes suivies en moyenne pendant 8.1 années. Les

femmes utilisant seulement des estrogènes ont un risque relatif comparé aux non-utilisatrices de 1.29 (95 % IC: 1.02-1.65) et voient ce risque augmenter à 1.69 (IC1.50-1.91) pour toute combinaison estro-progestative, mais diminué à 1.00 (IC 0.83-1.22), donc non-significatif, pour une association d'estrogènes et de progestérone naturelle [16].

La progestérone (P) naturelle induit également moins de risques et plutôt un effet bénéfique sur le cerveau. De fait le groupe de R Brinton a montré que P et une 19-nor Progestérone, Nestorone (NES) induisent l'augmentation de la survie des neurones et augmentent l'expression de Bcl-2, marqueur de la prévention de l'apoptose ou mort cellulaire [11]. En parallèle, le groupe de M Schumacher (INSERM, France) a démontré le rôle positif de P et aussi de NES dans l'augmentation de synthèse de myéline par les oligodendrocytes [12].

Très récemment, un autre risque a été largement commenté par les media. Le traitement hormonal augmenterait le risque de survenue de certains cancers de l'ovaire, d'après une métaanalyse de V. Beral et coll [17]. Cette métaanalyse établit une relation entre THS et les cancers ovariens épithéliaux et séreux, mais le risque de cancer de forme mucineuse paraît diminué. En réponse à cette publication ayant combiné des études de populations inhomogènes, dont certaines ne pouvaient être ajustées en fonction de facteurs confondants du fait de l'absence d'information, la Société Internationale de Ménopause a émis des recommandations visant à rassurer les utilisatrices et les prescripteurs [18]. De fait, le risque absolu est d'un cas supplémentaire pour 1 000 femmes après 5 ans de THS, et ce risque faible ne peut être confirmé de façon précise par une méta-analyse. Il est important de noter que la seule étude randomisée et contrôlée WHI, n'a pas détecté une telle augmentation de ce risque.

CONCLUSION

En conclusion, les bénéfices des estrogènes ont été reconnus, si la prescription est faite dans les années qui suivent l'installation de la ménopause. La recommandation faite par toutes les autorités de santé demeure, d'utiliser les plus faibles doses requises pour corriger les symptômes et de maintenir le traitement le moins longtemps possible. Toutes les recommandations de sociétés scientifiques s'accordent pour conclure, que 5 ans de traitement n'induisent pas de majoration des risques [9,19].

L'estradiol transdermique (non-oral) est préférable au traitement oral, car le risque de thrombose paraît inférieur, et la progestérone naturelle confère des bénéfices non-négligeables, (notamment sur les neurones), et n'induit pas d'augmentation du cancer du sein. Toutefois aucune étude randomisée contrôlée n'existe pour cette association thérapeutique.

Le THS induit un ensemble de risques et de bénéfices, mais pendant la décennie qui suit l'installation de la ménopause, les femmes ont un très faible risque absolu de maladies chroniques attribuables au traitement. En revanche, le traitement peut

améliorer non seulement leur qualité de vie, mais ralentir les conséquences du vieillissement, et l'installation de maladies chroniques telles l'ostéoporose et l'athérome. L'adaptation du traitement au profil individuel de chaque femme est recommandée, afin de maximiser les chances de succès et minimiser les risques.

RÉFÉRENCES

- [1] Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):85-9.
- [2] Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:511-18.
- [3] Timmer CJ, Geurts TB. Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999;24(1):47-53.
- [4] Bhupathiraju SN, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Chronic Disease Risk in the Women's Health Initiative: Is Timing Everything? *Endocr Pract*. 2014;20(11):1201-13.
- [5] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2002; 288:321-33.
- [6] Hodis HN and Mack WJ: Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease In Perspective. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):564-80.
- [7] Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491-7.
- [8] Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249-60.
- [9] Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
- [10] Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric*. 2013;16 Suppl 1:69-78.
- [11] Liu L, Zhao L, She H, Chen S, Wang JM, Wong C, et al. Clinically relevant progestins regulate neurogenic and neuroprotective responses *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology*. 2010;151(12): 5782-94.
- [12] El-Etr M, Rame M, Boucher C, Ghomari AM, Kumar N, Liere P, et al. Progesterone and nesterone promote myelin regeneration in chronic demyelinating lesions of corpus callosum and cerebral cortex. *Glia*. 2015;63(1):104-7.
- [13] Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(1):217-21.
- [14] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G ; EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428-32.
- [15] Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system vs oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause*. 2011;18(10):1052-9.

- [16] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 ; 107(1):103-11. Erratum in *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(2):307-8.
- [17] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015 ; Feb 12. Epub ahead of print <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>
- [18] Statement from Dr Rodney Baber, President IMS re the recent report on ovarian cancer risk associated with HRT usage published in *The Lancet*, 13th February 2015 http://www.imsociety.org/downloads/news/statement_on_lancet_paper_2015_02_13_rod_baber_ims_president.pdf
- [19] de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, *et al.*, on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-37.

DISCUSSION

M. Edwin MILGROM

Il y a des essais d'administration d'androgènes chez la femme ménopausée dans un but d'amélioration de la libido et d'une diminution de la dépression et de l'anxiété. Qu'en pensez-vous ?

Les androgènes sont en effet capables d'améliorer la libido et la vie sexuelle féminine, mais l'effet est significatif lorsque les taux d'androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) circulant dépassent la norme habituelle féminine. Il s'agit donc d'un effet pharmacologique qui ne peut être poursuivi à long terme sans induire d'effets indésirables androgéniques. Les doses inférieures sont préférables, mais l'efficacité est variable. (voir Cochrane revue : *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004509).

M. Roger HENRION

Mise à part l'utilisation de l'anneau vaginal, pourquoi les américains persistent-ils à prescrire des œstrogènes d'origine équine ?

Il me semble que la présence dominante sur le marché américain de la firme pharmaceutique commercialisant les œstrogènes équins explique ce phénomène. Pourtant les gels ou sprays cutanés délivrant de l'œstradiol sont bien appréciés des utilisatrices.

M. Yves GROSGOGÉAT

Qu'en est-il de la DHEA ?

La DHEA est une pro-hormone qui se convertit en testostérone et en œstradiol à doses faibles. Elle peut donc être active par voie de conversion métabolique. Un gel vaginal de DHEA a été développé pour l'indication de traitement de l'atrophie vaginale post-ménopausique, mais il n'est pas encore commercialisé dans tous les pays.

M. Jacques ROUËSSÉ

La diminution d'incidence des cancers du sein installés après la publication des données de la WHI concernait-elle une tranche d'âge particulière ?

La WHI incluait un bras de l'étude incluant seulement des femmes hystérectomisées et ovariectomisées recevant des estrogènes seuls ou un placebo. De ce fait la population étudiée était plus jeune que celle de l'étude combinant les estrogènes et le progestatif. Toutefois la diminution de l'incidence de cancer a été observée dans tout le groupe de 50 à 79ans [JAMA. 2004;291(14):1701-12]. Le fait surprenant observé d'une moindre incidence de cancers du sein dans ce bras de l'étude pourrait être lié au groupe d'âge plus jeune ou à une surveillance du traitement plus attentive. Il s'agirait plutôt de cancers préexistants révélés plutôt qu'induits par le traitement.