

Traitement hormonal de la ménopause, facteurs de risque cardiovasculaire et complications athéromateuses : où en est-on en 2012 ?

J.-F. Arnal, F. Lenfant, P. Gourdy
INSERM U1048-I2MC, Centre hospitalier universitaire de Toulouse,
Faculté de médecine et Université de Toulouse III, Toulouse
Jean-Francois.Arnal@inserm.fr



Le défi actuel consiste à découpler les actions bénéfiques des actions néfastes par une modulation sélective des récepteurs aux œstrogènes.

Les œstrogènes (la principale hormone étant le 17 β -œstradiol, E2) ont un rôle reconnu dans le développement des caractères sexuels et la reproduction. Le statut ancestral (fondateur) des récepteurs aux œstrogènes (ER) au sein de la famille des récepteurs aux stéroïdes a probablement contribué aux actions pléiotropes des œstrogènes. Les effets des œstrogènes peuvent être relayés par deux ER, ER α et ER β , mais l'essentiel des effets physiologiques de l'E2 est dû à l'activation l'ER α , le rôle d'ER β paraissant se situer essentiellement au niveau du système nerveux central. Sur le plan physiopathologique, les œstrogènes contribuent à la prévention de l'ostéoporose, de l'athérosclérose, du diabète de type 2, mais aussi à la promotion et à la croissance des cancers de l'endomètre et du sein. Au regard de l'impact majeur des œstrogènes en physiologie et en physiopathologie, le défi majeur actuel consiste à découpler les actions bénéfiques des actions néfastes, par une modulation sélective des ER, comme le réalisent déjà, mais de façon imparfaite, le tamoxifène et le raloxifène.

Historique du traitement hormonal de la ménopause (THM) et de la modulation de ER

Après un siècle de progrès mis en œuvre par la santé publique avec la vaccination et les traitements antibactériens, auxquels sont

venues s'ajouter ces dernières décennies les thérapeutiques cardiovasculaires, l'espérance de vie des femmes a augmenté de 48 ans en 1900 à plus de 80 ans aujourd'hui dans les pays développés (National center for health statistics, 2004), la femme japonaise demeurant sur la plus haute marche de ce podium de longévité.

Ainsi, la ménopause qui survient en moyenne à 52 ans reste un défi relativement récent pour les femmes. Le THM initialement utilisé se composait d'œstrogènes dérivés de l'urine de juments gravides (Premarin®), également connu sous le nom « œstrogènes conjugués équins » (CEE), visant à remplacer la production d'œstrogènes endogènes qui avait cessé à la ménopause. Les œstrogènes pris par voie orale, combinés à un progestatif, ont été utilisés d'abord pour améliorer les symptômes de la ménopause et, par la suite, pour maintenir la densité osseuse, mais aussi empêcher l'apparition de la maladie coronaire (CHD). Ainsi l'ambition du THM est de maintenir l'homéostasie physiologique après la ménopause de façon quasi similaire à l'état préménopausique.

De plus, les œstrogènes sont également un puissant stimulus pour le développement de ses organes cibles, tels que l'utérus, le vagin mais aussi pour les cancers du sein hormono-sensibles. Le lien entre les œstrogènes et le développement du cancer du sein a conduit à développer des traitements anti-œstrogéniques, menant à une avancée thérapeutique importante en cancérologie. Les antagonistes des ER, les modulateurs sélectifs des ER (SERMs) et plus récemment

les inhibiteurs de l'aromatase, ont ainsi été développés. Ainsi, le tamoxifène et le raloxifène sont largement utilisés et permettent de diminuer de manière importante la récurrence des cancers du sein exprimant ER α , et miment en outre l'action des œstrogènes principalement sur l'os. Cependant, leur administration au long cours supprime la plupart des autres actions bénéfiques des œstrogènes.

Des données épidémiologiques et expérimentales aux études d'intervention

Les effets cardiovasculaires des œstrogènes sont moins clairs et même controversés. Premièrement, les études épidémiologiques suggèrent que les femmes sont protégées de la maladie coronarienne avant la ménopause, suggérant une action bénéfique des œstrogènes endogènes. Deuxièmement,

l'étude des infirmières américaines (Nurses) a montré que les femmes ménopausées prenant une œstrogénothérapie avaient un risque de maladie coronarienne diminué par rapport à celles n'en prenant pas [1] (figure 1).

Troisièmement, l'action des œstrogènes vasculo-protecteurs a également été clairement démontrée dans tous les modèles animaux de développement athéromateux [2, 3]. La preuve directe d'un effet bénéfique des œstrogènes sur la progression de l'athérosclérose coronarienne a ainsi été démontrée chez des primates non humains en régime hypercholestérolémique. En effet, des singes ayant subi une ovariectomie [4] et traités par E2 ont une réduction de 50-70 % d'athérosclérose coronarienne par rapport aux animaux castrés non supplémentés. Toutefois, les souris transgéniques sont le modèle de choix permettant la dissection des mécanismes cellulaires et moléculaires

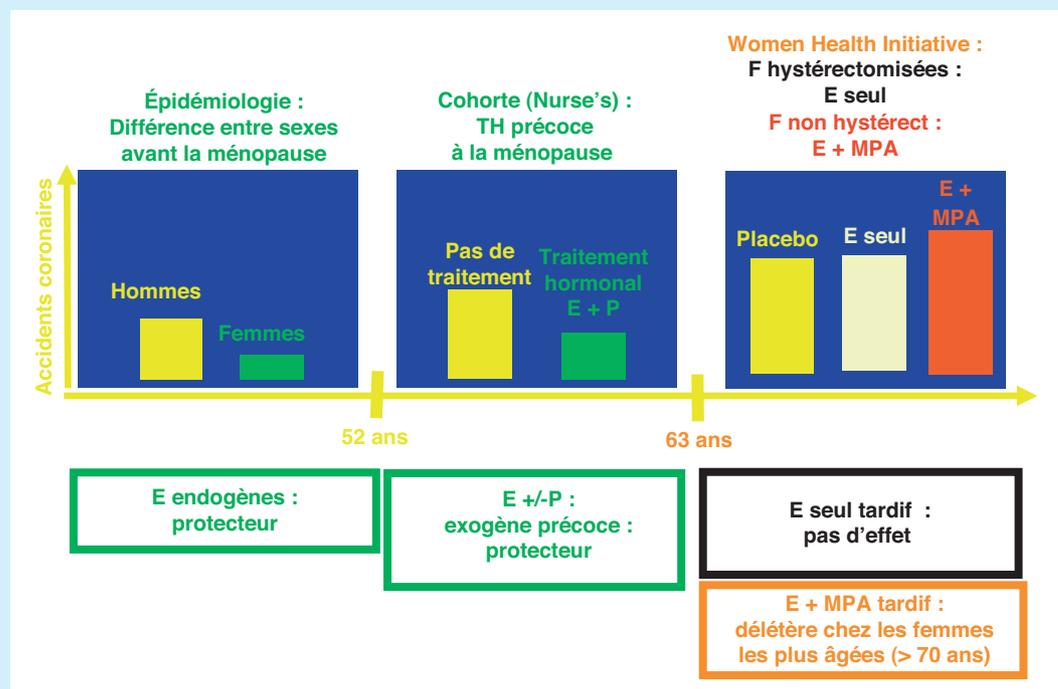


Figure 1. Tentative de synthèse du risque d'accident coronaire en fonction du statut hormonal dans les études épidémiologiques, dans l'étude de cohorte des infirmières américaines (Nurses) [1] et dans l'étude d'intervention américaine Women health initiative (WHI) [8, 10] parue en 2002 et 2004.

La juxtaposition de ces trois grandes approches fait ressortir l'impact majeur de l'âge et/ou d'une période sans imprégnation hormonale (voir texte).

E : œstrogènes – P : progestatif – TH : traitement hormonal.

de l'action de l'E2. L'ovariectomie de souris hypercholestérolémiques est suivie par une augmentation de l'athérome, qui peut être prévenue par l'administration d'E2 [5]. Bien que les œstrogènes aient des effets bénéfiques sur les facteurs de risque classiques, l'effet athéroprotecteur est principalement la conséquence d'un effet direct de l'E2 sur les cellules de la paroi artérielle, et en particulier au niveau de l'endothélium. Nous avons en particulier montré que la suppression d'ER α électivement dans les cellules endothéliales abolit l'action athéroprotectrice de l'E2 [6].

Toutefois, l'effet bénéfique des œstrogènes exogènes a été remis en cause après la publication du Heart and estrogen replacement study (HERS) [7] en 1998, et surtout de la Women health initiative (WHI) [8] en 2002. Ces essais cliniques randomisés ont inclus des femmes post-ménopausées (mais l'inclusion dans l'essai était réalisée en moyenne 11 ans après la ménopause) et ont comparé le traitement hormonal substitutif (CEE par voie orale associé à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA)) versus un placebo (figure 1). Ces essais ont montré un effet globalement délétère du THM œstro-progestatif, avec en particulier une augmentation précoce (la première année de l'instauration du traitement) du risque coronarien, et conduisant à une baisse marquée de son utilisation dans le monde entier.

La Women health initiative 10 ans après : qu'en retenir et comment comprendre ces discordances ?

Cependant, la ré-analyse détaillée de l'étude WHI a nuancé les conclusions initiales [2, 9], mettant en lumière le rôle néfaste :

- du progestatif associé
- et du délai entre la ménopause et l'initiation du traitement.

En effet, tandis que les femmes non hystérectomisées recevant des œstrogènes combinés avec le MPA (WHI 2002) avaient une fréquence accrue d'événements coronariens par rapport aux femmes recevant un placebo, ce n'était pas le cas pour les femmes hystérectomisées recevant des œstrogènes

seuls (non associés à un progestatif, WHI 2004) [10], chez lesquelles le risque coronaire est similaire à celui du placebo. Ces deux bras de l'étude WHI témoignent donc d'un **effet délétère de ce progestatif particulier qu'est le MPA sur le risque artériel**, et des travaux expérimentaux chez le singe confirment l'effet délétère du MPA, tandis que la progestérone naturelle n'a pas d'effet néfaste sur la fonction endothéliale [11]. Ensuite, une différence majeure des effets des hormones entre femmes jeunes et âgées est apparue, à savoir que le risque coronarien des femmes de moins de 60 ans ou de celles ayant reçu un THM dans les 10 premières années de la ménopause tend à être inférieur à celles recevant le placebo, rejoignant ainsi le résultat bénéfique enregistré dans la cohorte des Nurses [9, 12]. Bien que l'essai randomisé WHI n'ait globalement pas confirmé l'action protectrice des œstrogènes vis-à-vis du risque coronarien, ce risque tend à être réduit chez les femmes ayant commencé « précocement » (c'est-à-dire dans les années suivant la ménopause) le traitement hormonal [2, 9].

L'ensemble de ces données suggère que plusieurs facteurs, qui peuvent être en partie interdépendants, auraient pu altérer l'action vasculo-protectrice de l'E2 : l'administration retardée de E2, l'âge et/ou la présence de lésions d'athérome. L'importance de l'âge sur la fonction endothéliale des femmes a été soulignée dès 2001 [13]. Les travaux pionniers de Clarkson et al. ont démontré très tôt chez les primates hypercholestérolémiques que l'efficacité des œstrogènes sur la progression de la plaque d'athérome était inversement proportionnelle à la durée de la période de carence en œstrogènes après ovariectomie [2, 14]. Ils ont ainsi démontré :

- l'efficacité remarquable de la prévention de l'athérome coronaire lorsque les œstrogènes sont administrés juste après le début de la carence en œstrogènes endogènes,
- la perte totale des effets bénéfiques des œstrogènes si le traitement est décalé de plusieurs années.

La carence en œstrogènes et/ou l'administration retardée de l'E2 peuvent favoriser la diminution de l'expression d'ER α dans

les cellules de la paroi vasculaire, ou plus généralement l'efficacité biologique des œstrogènes selon des mécanismes en cours d'investigation. Par exemple, l'expression d'ER α a été identifiée dans la plupart des artères normales, tandis que cette expression paraissait moindre dans les artères athéroscléreuses [15].

Enfin, l'âge est le facteur de risque le plus important pour le développement de l'athérome et ses complications, et l'athérome en soi pourrait également contribuer à compromettre l'action vasculo-protectrice des œstrogènes. En effet, l'athérome modifie directement la fonction endothéliale et la dysfonction endothéliale est d'autant plus importante que l'infiltration athéromateuse de la paroi artérielle est importante [16]. Enfin, un métabolite oxydé du cholestérol, le 27-hydroxycholestérol, est retrouvé en abondance dans les lésions athéroscléreuses et se trouve être un antagoniste compétitif de l'action vasculaire des œstrogènes ; il pourrait ainsi contribuer à la perte de la protection des œstrogènes en cas d'artères athéromateuses [17].

Quel impact du THM sur les facteurs de risque cardiovasculaire ?

Une dyslipidémie est associée à un risque accru d'athérosclérose chez les hommes et les femmes. Les concentrations des lipoprotéines chez les femmes pré-ménopausées diffèrent de celles des hommes : leur cholestérol total et celui associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL) sont diminués, tandis que le cholestérol HDL est plus élevé. Après la ménopause, ce profil lipidique favorable disparaît, mais un traitement œstrogénique permet cependant de le restaurer.

Il apparaît que la voie transdermique doit actuellement être préférée à la voie orale, car elle ne paraît pas exposer à une augmentation de risque thromboembolique. Une absence d'effet sur les facteurs de la coagulation d'origine hépatique des œstrogènes par voie transdermique explique sans doute la différence avec la voie orale, qui induit un effet de premier passage hépatique. On retrouve cette différence sur le

profil lipidique. En effet, les œstrogènes par voie orale augmentent donc le cholestérol HDL et l'APOA1, mais aussi les triglycérides plasmatiques. En revanche, la voie transdermique entraîne des changements minimes du profil lipidique, probablement du fait de l'absence de premier passage hépatique.

L'impact des œstrogènes sur le niveau de la pression sanguine artérielle semble être marginal. Enfin, nous n'insisterons jamais assez sur le rôle très néfaste du tabac, qui apparaît particulièrement nocif chez les femmes, y compris en période d'activité génitale. Il ressort que le tabagisme semble faire perdre le bénéfice vasculoprotecteur des œstrogènes sur le plan coronarien. Les mécanismes à l'œuvre sont complexes, faisant intervenir, entre autres, des effets néfastes sur la coagulation et sur l'endothélium.

Quels effets métaboliques ?

Une observation moins attendue dans les études HERS et WHI était la prévention sans équivoque du diabète de type 2 conférée par le THM chez les femmes ménopausées. Il est bien reconnu que les femmes avant la ménopause sont beaucoup plus insulino-sensibles que les hommes du même âge [18, 19], et que la ménopause favorise les dépôts de graisse viscérale et la résistance à l'insuline, conduisant à une augmentation significative de risque de diabète de type 2 [20]. Ainsi, en plus de l'occidentalisation du mode de vie, notamment la diffusion du régime enrichi en matières grasses et la sédentarité, la ménopause doit être considérée comme un risque non négligeable de syndrome métabolique et de diabète de type 2. Comme suggéré par les études observationnelles [21], les deux principaux essais randomisés ont démontré que le THM réduit fortement l'incidence du diabète de type 2 chez les femmes ménopausées. Une diminution de 21 à 35 % de l'apparition de diabète de type 2 a été signalée chez les femmes ménopausées recevant l'association de CEE et MPA, dans la WHI et l'étude HERS, respectivement [22, 23].

De nombreuses études chez les rongeurs ont également suggéré un effet stimulant sur la

sécrétion d'insuline et sur la préservation des cellules bêta du pancréas [24, 25], ce qui rejoint les données des études cliniques et expérimentales indiquant que les œstrogènes contribuent à l'homéostasie du glucose par le biais de leurs actions positives sur la sensibilité à l'insuline [20, 26]. Ainsi, la glycémie à jeun et la sensibilité à l'insuline ont été grandement améliorées par l'administration de la CEE + MPA, ou CEE seuls chez les femmes hystérectomisées de la WHI [22, 23].

Enfin, le rôle crucial d'ER α sur l'homéostasie du glucose et sur la distribution de la masse grasse a d'abord été suggéré par l'observation clinique unique d'un homme porteur d'une inactivation bi-allélique du gène d'ER α , qui a développé un syndrome métabolique précoce et sévère associé à des dysfonctionnements vasculaires [27].

Quelques années plus tard, l'inactivation du gène ER α chez la souris a conduit à un phénotype similaire, caractérisé par la prise de poids, une adiposité viscérale, une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose chez les mâles et les femelles [28, 29]. Nous avons récemment démontré que l'effet protecteur exercé par l'E2 vis-à-vis de la résistance à l'insuline induite par un régime riche en graisse était aboli chez les souris rendues déficientes (« knock out ») en ER α [30].

Au total, ces observations suggèrent que, en plus de la classique action préventive visant à encourager l'activité physique et à réduire les apports caloriques, la voie de l'ER α pourrait constituer une cible thérapeutique efficace pour lutter contre la progression du diabète de type 2 dans le monde entier.

Perspectives et conclusions

Comme évoqué précédemment, différentes classes d'œstrogènes et de SERMs ont été décrites, notamment leurs affinités et les activations complètes ou partielles qu'elles induisent d'ER α et d'ER β . En raison de l'extrême complexité des mécanismes d'action des ER, l'effet *in vivo* des œstrogènes et des SERMs dans divers types cellulaires et tissus ne peut être prédit par des études *in vitro*, et le recours à des modèles intégrés *in vivo* est crucial.

À ce jour, les seuls SERMs actuellement disponibles (tamoxifène, raloxifène, bazedoxifène) sont caractérisés par un effet agoniste des œstrogènes sur les os, ainsi que par un effet antagoniste des œstrogènes sur le sein, mais sont dépourvus de tout effet positif sur les symptômes de la ménopause et sur le risque cardiovasculaire ou métabolique. Théoriquement, il est envisageable de concevoir un SERM (ou une combinaison de molécules) dépourvu des effets indésirables de l'E2 (essentiellement l'endomètre et le sein), et qui conserverait les effets bénéfiques de l'E2 (tels que la prévention de l'athérome ou diabète de type 2), ce que ne font pas les SERMs actuellement disponibles. Ces dernières années, nous avons développé des modèles de souris permettant une « dissection *in vivo* » d'ER α . Cette approche pourrait permettre, à terme, de concevoir et surtout de « screener » de nouveaux SERMs avec un rapport bénéfice/risque optimisé (détaillé dans [5]).

Il ne faut pas perdre de vue que le premier but d'un traitement hormonal substitutif est de supprimer les symptômes du climatère (bouffées de chaleur notamment) dont la fréquence est élevée à la ménopause. Deux autres bénéfices avérés sont la prévention de l'ostéoporose et du diabète de type 2. Au total, on peut conclure de l'ensemble des travaux actuels que les œstrogènes n'augmentent pas le risque coronarien dans les 10 premières années suivant la ménopause, et pourraient même avoir un effet protecteur comme préalablement suggéré par l'étude des infirmières américaines. A la lumière des travaux expérimentaux et cliniques, notre vision actuelle est que les œstrogènes favorisent le maintien de l'intégrité artérielle chez la femme entre 50 et 60 ans, d'autant plus que celle-ci n'a pas de facteurs de risque ou que ceux-ci sont contrôlés. En revanche, ils sont contre-indiqués en cas de maladie coronaire avérée ou de facteurs de risques non ou mal contrôlés. Au total, et comme toujours, c'est l'analyse précise du rapport bénéfice/risque qui doit prévaloir au final.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

En pratique En l'absence de maladie coronaire, pas d'augmentation du risque coronarien par le traitement hormonal dans les 10 premières années suivant la ménopause.

Références

- [1] Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-61.
- [2] Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT-lessons from monkey models. *Maturitas* 2005;51:64-74.
- [3] Arnal JF, Scarabin PY, Tremollières F, et al. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol* 2007;18:554-60.
- [4] Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051-7.
- [5] Arnal JF, Lenfant F, Flouriot G, et al. From in vivo gene targeting of Estrogen Receptors to Optimisation of their Modulation in Menopause. *Br J Pharmacol* 2012;165:57-66.
- [6] Billon-Gales A, Fontaine C, Douin-Echinard V, et al. Endothelial estrogen receptor-alpha plays a crucial role in the atheroprotective action of 17beta-estradiol in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2009;120:2567-76.
- [7] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280:605-13.
- [8] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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;288:321-33.
- [9] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama* 2007;297:1465-77.
- [10] 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;291:1701-12.
- [11] Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, et al. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997;3:324-7.
- [12] Lenfant F, Tremollières F, Gourdy P, et al. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: Why protective early, and not when delayed? *Maturitas* 2011;68:165-73.
- [13] Vita JA, Keaney JF, Jr. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1867-9.
- [14] Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-19.
- [15] Losordo DW, Kearney M, Kim EA, et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-10.
- [16] Darblade B, Caillaud D, Poirot M, et al. Alteration of plasmalemmal caveolae mimics endothelial dysfunction observed in atheromatous rabbit aorta. *Cardiovasc Res* 2001;50:566-76.
- [17] Umetani M, Domoto H, Gormley AK, et al. 27-Hydroxycholesterol is an endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effects of estrogen. *Nat Med* 2007;13:1185-92.
- [18] Nuutila P, Knuuti MJ, Maki M, et al. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 1995;44:31-6.
- [19] Donahue RP, Bean JA, Donahue RA, et al. Insulin response in a triethnic population: effects of sex, ethnic origin, and body fat. *Miami Community Health Study. Diabetes Care* 1997;20:1670-6.
- [20] Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and the menopause. *Maturitas* 2009;63:200-3.
- [21] de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French étude épidémiologique de femmes de la Mutuelle générale de l'éducation nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092-100.
- [22] Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's health initiative hormone trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
- [23] Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's health initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459-68.
- [24] Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304:63-8.
- [25] Liu S, Mauvais-Jarvis F. Minireview: Estrogenic protection of beta-cell failure in metabolic diseases. *Endocrinology* 2010;151:859-64.
- [26] Louet JF, LeMay C, Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:180-5.
- [27] Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
- [28] Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12729-34.
- [29] Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, et al. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2001;178:147-54.
- [30] Riant E, Waget A, Cogo H, et al. Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology* 2009;150:2109-17.