

MENOPAUSE et MALADIES SYSTEMIQUES

WECHSLER B, HUONG DU LE THI

Service de Médecine Interne (Pr JC Piette). Hôpital Pitié-Salpêtrière- PARIS

Les buts du traitement de la ménopause sont de contrôler les bouffées de chaleur, impliquant un traitement d'une durée d'environ de 5 ans et d'éviter la perte minérale osseuse, impliquant un traitement à vie, car l'amélioration de la densité minérale osseuse n'est pas maintenue à l'arrêt de l'hormonothérapie substitutive(1) . Toutefois dans l'étude HERS (**H**eart and **E**strogen/**P**rogestin Study), faite en double insu avec exclusion des femmes aux antécédents thrombotiques et en prévention secondaire, avec une association de 0.625 mg d'estrogènes et de 2,5 mg de médroxyprogestérone, aucune différence sur l'atteinte osseuse (taux cumulatif de fracture, taux de fracture du col du fémur, du poignet, des vétébres) n'est objectivée chez les femmes bénéficiant du THS, au terme de 4 années de suivi (2) . Le traitement oestro-progestatif serait également protecteur vis-à-vis de l'athérome dont on sait qu'il est accru dans le lupus avec survie prolongée sous traitement. Si l'on accorde à considérer que le traitement oestrogéné améliore le profil lipidique (3) , le bénéfice est moins probant quand les estrogènes sont associés aux progestatifs (4) . Si la pression artérielle systolique augmente moins avec l'âge chez les femmes soumises à un traitement par estrogènes (oraux ou transdermiques) associé aux progestatifs (5) par contre dans l'étude HERS, aucune différence sur l'atteinte coronarienne n'est objectivée chez les femmes bénéficiant du THS, au terme de 4 années de suivi. Le risque de récurrence d'accident coronarien serait même augmenté à court terme (6). La mise en route du THS au seul titre de la prévention primaire de la maladie coronarienne est actuellement prématurée, les femmes qui en bénéficieraient le plus étant vraisemblablement celles qui n'ont initialement aucun facteur de risque coronarien (in (4)). En outre, le risque de thrombose veineuse et/ou d'embolie pulmonaire est réel dans la population des femmes soumises à un THS et semble multiplié par un facteur 2 à 5 dans la première année (7, 8). Dans l'étude HERS, l'augmentation du risque d'accidents veineux thromboemboliques est de 3.9/1000 années-femme (8). Ce risque est augmenté en cas d'infarctus, d'incident fracturaire, de chirurgie non ambulatoire et de cancer associé. Le risque ne semble pas diminué par la prescription conjointe de warfarin, à l'inverse de l'aspirine et ou des statines qui le diminueraient de 50%. Aucune influence déterminante ne peut être attribuée à la voie d'administration orale ou transcutanée.

Les processus auto-immuns sont influencés par les hormones sexuelles comme en témoigne une forte prépondérance féminine, toutefois l'effet n'est pas univoque et les maladies autoimmunes pourraient être séparées en 2 groupes: celles dont le processus inflammatoire dépend de l'activation des T-lymphocytes et qui seraient atténuées par les estrogènes (Sclérose en plaques, thyroïdite auto-immune, ...) et celles dépendant d'une activation B-lymphocytaire qui sont aggravées par les estrogènes (lupus essentiellement) (9) .

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est donc très controversé dans le lupus, non évalué dans le Gougerot-Sjögren (GS) et recommandé dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE ET MENOPAUSE

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire à forte prépondérance féminine (Sex ratio global 7:1). En période d'activité génitale une femme est 9 à 13 fois plus exposée que l'homme à la survenue du lupus. Cette prépondérance féminine est mal comprise, toutefois les hormones sexuelles ont un rôle certain dans la survenue et/ou l'aggravation de la maladie comme en témoignent notamment le risque de poussées induit par les pilules œstroprogestatives, la grossesse et le post-partum.

Malgré l'amélioration significative du pronostic du LES traité (90-95% de survie à 10 ans) (10), peu d'études ont été consacrées à la ménopause.

L'activité du LES semble diminuer avec l'âge, la maladie n'étant responsable que de 21 à 33% des décès après 5 ans d'évolution, dominés alors par les accidents cardiovasculaires et les cancers (11), mais l'influence propre de la ménopause sur l'activité du LES est mal connue. Mok et coll (12) ont comparé 2 groupes de 34 et 17 lupiques ménopausées dont le LES avait commencé respectivement avant et après la ménopause. Le taux et l'intensité des rechutes ont diminué significativement après la ménopause chez les femmes dont le LES était apparu tôt, par contre ils étaient similaires chez les lupiques après la ménopause et chez les femmes dont le LES était apparu après la ménopause. A l'inverse, Sanchez-Guerrero et coll. (13), dans une étude portant sur 19 lupiques, n'ont pas mis en évidence d'influence significative de la ménopause sur l'activité du LES.

Le LES peut en effet survenir dans 6 à 20% des cas après la ménopause. Le retard diagnostique est alors fréquent, avec une médiane de l'ordre de 10 mois. Les sérites, les atteintes pulmonaire et articulaire, le facteur rhumatoïde, l'anticorps anti-SSb y sont plus fréquents alors que les adénopathies, le syndrome de Raynaud, l'atteinte neuropsychiatrique, l'alopecie, le rash malaire, l'hypocomplémentémie, les anticorps anti-ADN plus rares (14). Le pronostic est globalement bon, eu égard à la rareté des atteintes viscérales graves.

La ménopause peut également survenir prématurément dans le LES. Outre les exceptionnels séminomes associés au lupus, la maladie lupique est responsable d'aménorrhée et de ménopause précoce par des mécanismes théoriques variés: anticorps anti-tissu, anti-hormones (15); atteinte possible des vaisseaux à destinée glandulaire; prescription d'un traitement immunosuppresseur (16-18), la fonction ovarienne pouvant être en partie préservée par l'adjonction de chloramidone (2 mg/jour pendant 21 jours) (19). Ainsi, à Hong-Kong, dans une série de 34 femmes dont le LES avait commencé avant l'âge de 50 ans seules 32% des ménopauses étaient physiologiques, 62% étaient apparues après un traitement par cyclophosphamide, et 6% non liées à un traitement cytotoxique. L'âge moyen à la ménopause était de 40 ans avec des extrêmes de 24 et 52 ans (18), et similaire à celui observé dans la série mexicaine: 41 ± 8 ans, soit 7 ans de moins que la population générale. Il s'agissait alors d'une ménopause précoce dans la moitié des cas (20).

La ménopause augmente les risques d'ostéoporose déjà induite par le lupus lui-même (21), la corticothérapie prolongée supérieure à 7,5mg/j(22), l'héparinothérapie et/ou d'éventuels aliments prolongés. Ainsi seulement 35% des lupiques de la cohorte du John Hopkins Hospital sont indemnes d'ostéoporose. Le risque d'ostéoporose est associé à l'âge élevé, la race caucasienne, l'absence d'obésité, un taux de C4 bas et la corticothérapie (23). La ménopause accentue également les effets athérogènes de la corticothérapie prolongée, de l'hyperlipidémie, d'un éventuel diabète sucré, de l'obésité et de l'hypertension artérielle alors que les accidents cardiovasculaires sont à l'origine de près d'un quart de l'ensemble des décès et de la majorité des décès tardifs des lupiques (13). Une insuffisance coronarienne touche 6 à 9% des lupiques dans les séries cliniques et est présente à l'autopsie dans 22 à 45% des cas (24).

L'hormonothérapie substitutive était encore jusqu'à présent considérée comme contre-indiquée au cours du LES. Toutefois la dose de 17 β -estradiol apportée par l'hormonothérapie

substitutive correspond à une dose significativement moindre que celle observée au cours de la grossesse (cent fois moindre), que celle apportée par un contraceptif oestroprogestatif microdosé (de l'ordre du sixième) et que celle secrétée pendant un cycle menstruel (de l'ordre du cinquième du pic menstruel) (16) . On commence à disposer de données. Buyon et coll (25) rapportent 4 poussées (8%) sur 48 femmes ménopausées ayant pris ou poursuivi une oestrogénothérapie après le diagnostic de lupus. Il s'agissait d'une hépatite auto-immune, et de 3 poussées articulaires associées 2 fois à des manifestations cutanéomuqueuses. Une phlébite et un AVC (chez une femme ayant un SAPL) ont également été observés. L'équipe de Hughes a comparé rétrospectivement l'évolution du LES chez 30 femmes traitées par hormonothérapie substitutive, appariées à 30 femmes non traitées. Chez les premières, une amélioration de la libido et de la dépression a été notée sans aggravation du lupus ni de complication thrombotique (26) . Kreidstein et coll. comparant, dans une cohorte de 750 patients, l'activité du LES chez 16 femmes traitées par rapport à 32 contrôles (27) , constatent une augmentation de l'activité biologique (31% versus 3%) contrastant paradoxalement avec une diminution (non significative) de l'activité clinique chez les femmes traitées (53% versus 31%). Une patiente exclue de l'étude avait toutefois présenté une thrombose surale sous traitement. Mok et coll(20) comparant l'évolution de 11 femmes traitées parmi 34 femmes lupiques ménopausées signalent, avec un recul moyen de 35 mois, 1 seule poussée majeure chez les femmes traitées contre 7 dans le groupe sans traitement. Les taux de poussées exprimés en patient/année n'étaient pas significativement différents entre les groupes traités et non traités qu'il s'agisse des poussées majeures (0,021/0,026), mineures (0,102/0,130) ou du taux global (0,123/0,156). Aucun phénomène trombotique n'était observé chez les femmes traitées.

Ces diverses séries aux données rassurantes doivent être confrontées à l'étude de Sanchez-Guerrero et coll (28) qui sur une cohorte d'infirmières notent une augmentation du risque de survenue de novo d'un lupus chez les femmes traitées. L'incidence étant de 4,5/100 000 chez les femmes n'ayant jamais reçu d'estrogènes et de 9/100 000 chez celles en ayant reçu. L'incidence étant plus forte (13,1) chez les femmes en cours de traitement comparées aux femmes l'ayant reçu (7,3). Le risque relatif étant estimé à 2.5. Cependant, il s'agissait d'une étude de cohorte et non d'un essai contrôlé, d'où la possibilité de biais dans l'indication ou la non-indication de l'hormonothérapie (29) .

Une étude prospective multicentrique est en cours aux USA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment : SELENA) enrollant 217 femmes ayant un lupus stable et excluant les patientes porteuses d'un anticoagulant de type lupique, de taux élevés d'anticardiolipines ou ayant fait un épisode thrombotique lié au syndrome des antiphospholipides. Les données parcellaires divulguées jusqu'à présent ne montrent pas d'élévation significative des marqueurs de la coagulation chez les patientes traitées (30) et un taux global de 5% de poussées sévères (16 poussées chez 11 patients) et de 193 de poussées moyennes à modérées (essentiellement cutanées et articulaires) sans que l'on sache pour l'instant dans quel groupe elles sont éventuellement prédominantes (31) . A l'inverse du registre sur la grossesse, le registre que nous avons ouvert il y a quelques années, dans le cadre de la SNFMI, n'a permis de collecter que de trop rares observations témoignant du peu de motivation des femmes lupiques et/ou de leurs médecins pour la mise en route d'un traitement.

Les bénéfices théoriques de la prescription d'un traitement substitutif de la ménopause doivent être, dans chaque cas particulier, mis en balance avec le risque potentiel d'une poussée. Outre les désirs de la patiente, la gravité de la situation passée, l'atteinte neurologique et/ou rénale, devront être pris en compte l'existence d'un syndrome des antiphospholipides associé, les antécédents personnels et familiaux de thrombose, le tabagisme, l'obésité et les facteurs

thrombotiques associés (homocystéinémie, mutation des facteurs II, V, MTHFR, des taux d'ATIII, des protéines S et C) (32) et les possibilités d'un suivi régulier.

En cas de contre-indication au traitement hormonal, il faudra veiller à assurer une surcharge vitamino calcique (800 unités/jour de Vitamine D et 1g à 1g 5 de calcium/jour) associés aux bisphosphonates. Même actuellement, cette prescription peut rester oubliée, tout au moins dans certains centres, puisque sur 215 patients corticothérapés et suivis à San Francisco, seuls 4% des patients bénéficiaient d'une prescription de biphosphonates et 30% d'un apport combiné vitamino-calcique (33) . et sur 303 patients suivis en Grande Bretagne dans le Nottinghamshire seuls 41 patients (13%) dont 37 femmes étaient traités préventivement le plus souvent par calcium seul (34) .

GOUGEROT-SJÖGREN ET MENOPAUSE (35)

Les hormones sexuelles pourraient avoir un rôle dans la pathogénie, l'évolutivité et le traitement du GS. Les estrogènes favoriseraient expérimentalement l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires (36) . Les estrogènes pris isolément aurait également un effet délétère sur le film lacrymal et pourrait favoriser la survenue d'une sécheresse oculaire (37) . Ces effets négatifs sont à tempérer par l'amélioration des lésions T dépendantes (vascularite rénale, inflammation périarticulaire et la sialadénite focale) (38) par les estrogènes. Malgré ces données théoriques contradictoires et probablement compte tenu de l'intrication GS-LES, il n'y a pas de données cliniques publiées sur les THS.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET MENOPAUSE

Les patients atteints de PR ont un risque fracturaire accru, en partie lié à une diminution de la masse osseuse favorisée par la baisse d'activité physique, la durée et l'évolutivité de la maladie, la corticothérapie, la sécrétion de cytokines... Dans une étude portant sur le métabolisme osseux des femmes ménopausées atteintes de PR a été montrée une réduction de l'anabolisme osseux sans résorption osseuse accrue chez les patientes sans corticoïdes. Les corticoïdes augmentent, même à petites doses, la résorption osseuse sans augmenter l'ostéocalcine. Au cours de la PR, on peut estimer que la densité minérale osseuse n'est pas diminuée de façon significative au niveau du rachis lombaire, mais est diminuée au niveau du col fémoral de 4,2% chez des femmes de 50 à 59 ans et de 5% de 60 à 70 ans (39) . La mise sous THS améliore la balance construction-résorption en diminuant la résorption osseuse sans toutefois modifier, à l'inverse des femmes indemnes de PR, les marqueurs d'anabolisme osseux (40) . Si théoriquement les estrogènes devaient améliorer la PR (amélioration de la PR lors de la grossesse, sous pilule OP, après la ménopause), les données cliniques semblent moins convaincantes. Hall ne retrouve aucune aggravation de la maladie, mais aussi aucune différence significative des index d'évaluation (VS, échelle visuelle analogique de la douleur et index de Ritchie) chez des femmes traitées, toutefois du fait d'un faible taux d'oestradiol sous traitement, 41,6% des patientes étaient vraisemblablement "non-compliantes". Ne retenant que les femmes compliantes, une amélioration significative est alors notée par rapport aux groupes placebo et non compliant (41) . Dans une étude double insu contre placebo portant sur 40 femmes ménopausées, Van den Brink et al (42) observent une augmentation de la densité minérale osseuse (colonne lombaire et col fémoral) maximum au 6ème mois, malgré une diminution de l'activité ostéoblastique jugée sur l'ostéocalcine et une modification non significative des marqueurs de résorption osseuse. Ces faits sont confirmés par Mac Donald et al (43) qui observent une bonne tolérance du THS avec amélioration des scores de bien être, de l'index de Ritchie et de la masse osseuse lombaire (+ 1%) sans toutefois de modifications des paramètres biologiques, chez des femmes ménopausées atteintes de PR. Certaines patientes semblent toutefois non-répondeuses nécessitant vraisemblablement une adaptation thérapeutique individualisée.

Le THS apparaît donc comme une mesure adjuvante souhaitable au moment de la ménopause chez la femme atteinte de PR.

REFERENCES :

1. McNagny SE. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal symptoms. *Ann Intern Med* 1999;131:605-16.
2. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Am J Med* 2001;110:442-50.
3. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
4. Tellier P, Godeau P. Ménopause et hormonothérapie substitutive. *Rev Med Interne* 2000;21:445-57.
5. Scuteri A, Bos A, Brant L, Talbot L, Lakatta E, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229-38.
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurse health study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
7. Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999;14:55-61.
8. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
9. Holmdahl R. Estrogen exaggerates lupus but suppresses T-cell dependent autoimmune disease. *J Autoimmunity* 1989;2:651-6.
10. Le Thi Huong D, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Godeau P, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999.
11. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-99.
12. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Menopause and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:S65.
13. Sanchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Diaz J. Effect of menopause over disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:S66.
14. Baker SB, Rovira JR, Champion EW, Mills JA. Late onset of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979;66:727-32.
15. Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, Yoshinari NH, Bonfa E. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol* 1999;26:1087-93.
16. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
17. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 224-9.
18. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-7.

19. Vera O, Cruz P, Ariza R, Banuelos R, Jara LJ, Miranda JM. Ovarian function preservation with chloramidone in lupus patients receiving cyclophosphamide. A double blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:S166.
20. Mok CC, Lau CS, Ho CTK, Lee KW, Mok MY, Wong RWS. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:342-6.
21. Teichann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999;18:137-40.
22. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:310-7.
23. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-9.
24. Bukley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-64.
25. Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol* 1995;1:205-12.
26. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GRV. Safety of hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:11-3.
27. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladmann DD, Gough J. Hormonal replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:2149-52.
28. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson MW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-3.
29. Piette JC, Le Thi Huong D, Papo T. Postmenopausal hormone therapy and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;123:961-2.
30. Petri M, Buyon J, Magder L. Biochemical markers of coagulation with estrogen exposure in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999.
31. Petri M, Buyon J. Flares in the SELENA hormone replacement trial. *Arthritis Rheum* 1999.
32. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:972.
33. Aagaard EM, Lin P, Modin GW, Lane NE. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: provider practice at an urban county hospital. *Am J Med* 1999;107:456-60.
34. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
35. Sullivan DA. Sex hormones and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:S17-S32.
36. Ahmes SA, Aufdemorte TB, Chen JR, Montoya AI, Olive D, Talal N. Estrogen induces the development of autoantibodies and promotes salivary gland lymphoid infiltrates in normal mice. *J Autoimmunity* 1989;2:543-52.
37. Schamberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
38. Ishimaru N, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Saito I, Hayashi Y. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren's syndrome through fas-mediated apoptosis. *Am J Pathology* 1999;155:173-81.
39. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
40. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:902-6.
41. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:112-6.
42. Van den Brink HR, Lems WF, Van Everdingen AA, Bijlsma WJ. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:302-5.

43. Mac Donald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatois arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum dis* 1994;53:54-7.