

LE DOSSIER

Estrogènes et auto-immunité

Lupus et ménopause

RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux systémique est une pathologie auto-immune dont la dépendance aux estrogènes est démontrée. Son activité, basée sur différents scores, tend à diminuer avec le changement de statut hormonal. Les patientes lupiques atteignant l'âge de la ménopause accumulent des séquelles de leur maladie et de son traitement, aggravées par la diminution des estrogènes. L'autre versant de la maladie est le surrisque d'insuffisance ovarienne prématurée dans ce contexte d'auto-immunité et de traitement immunosuppresseur. L'IOP participe avec la corticothérapie à la majoration du risque d'ostéoporose. La balance entre bénéfique et risque du traitement hormonal est cruciale dans le cas d'une patiente atteinte de LES et nécessite une étroite collaboration entre gynécologue et interniste.



→ **M. COMTET,
N. CHABBERT-BUFFET**
Service de Gynécologie-Obstétrique
Médecine de la Reproduction,
Hôpital Tenon,
PARIS.

Les enjeux autour de la ménopause sont nombreux, et la prise en charge de ce changement de statut hormonal englobe de multiples aspects tels que le risque cardiovasculaire, la fragilité osseuse, le risque oncologique et l'altération de la qualité de vie.

Ces problématiques résonnent d'autant plus fort chez les patientes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES) qu'elles connaissent souvent un lourd passé médical semé de crises et de traitements à répétition. Les séquelles à long terme de cet état d'auto-immunité et de médication immunosuppressive se révèlent notamment lorsque vient le temps de la carence estrogénique.

Il s'agira ici d'appréhender les mécanismes qui lient le statut hormonal à la maladie lupique, d'en décrire les conséquences au moment de la ménopause. Et surtout d'étudier les effets du lupus, de son nécessaire traitement, de sa physiopathologie sur le climatère et son éventuelle hormonothérapie de substitution.

Estrogènes et auto-immunité

Les livres de médecine interne le rappellent, le lupus est le prototype des

maladies auto-immunes non spécifiques d'organes dues à une hyperactivité lymphocytaire T et B incontrôlée conduisant à la production de nombreux auto-anticorps. C'est au carrefour des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement tels que l'imprégnation estrogénique que se joue la partie. Les estrogènes sont connus pour leur rôle immunostimulant, à la différence des androgènes et de la progestérone plutôt suppresseurs.

Dans une revue de la littérature récente [1], il est montré le rôle prépondérant des métabolites estrogéniques (principalement hydroxylés). Une augmentation de l'activité aromatasase représentant une source majeure des estrogènes périphériques pourrait induire une réponse de cytokines pro-inflammatoires délétères. En effet, l'aromatasase dans la peau et le tissu sous-cutané des patientes lupiques est surexprimé par rapport aux tissus sains et les niveaux d'estrogènes sont significativement en corrélation.

D'autres hypothèses suggèrent que les estrogènes inhibent l'activation de l'apoptose des cellules T, ce qui a pour conséquence la persistance de cellules T réactives et d'anticorps anti-DNA.

LE DOSSIER

Estrogènes et auto-immunité

Ces mécanismes de physiopathologie peuvent expliquer la perception commune que l'activité du LES décroît avec l'installation de la ménopause.

Effets de la ménopause sur le lupus (fig. 1)

De nombreuses études observationnelles décrivent une maladie moins sévère chez les patients ayant déclaré un lupus après la ménopause : un taux d'incidence diminué de néphrite, arthrite, rash malaire et photosensibilité est montré. Le ratio homme/femme tend à s'équilibrer (3,2/1) comparé au groupe de début. Il y a également moins d'utilisation d'agents immunosuppresseurs [2].

Le second aspect est l'évolution de la maladie lors du changement de statut hormonal. L'étude de Mok [3] montre que le nombre de crises/patients-années diminue significativement de 0,50+/-0,10 et 0,14+/-0,05 ($p = 0,002$) chez 34 patientes entre avant et après l'installation de la ménopause. Sur un autre versant, le même auteur décrit une diminution du nombre et de la sévérité des crises chez les patientes ayant reçu un immunosuppresseur type cyclophosphamide et présentant une insuffisance ovarienne prématurée, sur laquelle nous

reviendrons, comparativement à des femmes non ménopausées.

D'autres revues de la littérature [4] montrent une tendance non significative de la diminution des crises mais suggèrent tout du moins une diminution de l'activité maximale de la maladie basé sur le SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) répertoriant des manifestations présentes durant les 10 derniers jours avant une consultation telles que des troubles visuels, des céphalées, la présence d'une hématurie...

Cependant, c'est aussi à l'âge de la ménopause que se mesure l'accumulation des séquelles des crises et des traitements, principalement mesuré par le SDI (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*). Le SDI se base sur la survenue au cours de la maladie d'événements irréversibles : cardiomyopathie, fibrose pulmonaire, insuffisance rénale terminale... Ce score est d'autant plus élevé chez les femmes ménopausées malgré une activité moindre de la maladie par rapport aux femmes non ménopausées [4]. Reste à différencier l'effet de l'âge, de la durée de la maladie et du temps qui passe.

Effets du lupus sur la ménopause (fig. 1)

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), définie comme défaillance ovarienne hypergonadotrope avant l'âge de 40 ans, reste une pathologie mal documentée. Les étiologies retrouvées sont principalement génétiques, enzymatiques, iatrogènes et aussi auto-immunes. Ce tableau d'IOP peut s'inscrire dans une polyendocrinopathie auto-immune avec notamment la présence d'anticorps anti-ovaires et d'infiltrat lymphocytaire anormal retrouvé sur les biopsies ovariennes de patientes atteintes. Au-delà des anticorps spécifiques d'organes, la présence d'anticorps

anti-nucléaires et anticorps anti-ADN natifs peut également expliquer la survenue d'IOP chez les patientes lupiques.

En effet, dans une récente étude allemande [5], le taux d'hormones anti-müllériennes (AMH) a été comparé chez 33 patientes, âgées d'environ 30 ans, lupiques versus non atteintes. Celles ayant reçu du cyclophosphamide ont été exclues. Bien que le taux d'AMH ne soit pas prédictif du taux de naissances vivantes, il est un bon reflet de la réserve ovarienne, et il s'avère être significativement diminué chez les patientes lupiques : 2,15 vs 3,17 ($p < 0,05$) avec entre autres 5 patientes ayant une réserve sévèrement réduite (AMH < 0,4). Cette diminution est sans corrélation significative avec l'âge de début de la maladie, le traitement en cours ou le SLEDAI.

En ce qui concerne le cyclophosphamide, 11 à 59 % des patientes traitées présentent une IOP selon les études [4]. En s'attaquant à la division cellulaire des cellules de la granulosa et en augmentant le nombre de follicules recrutés, il conduit à une accélération de la perte ovarienne. Des mesures de préservation de la fertilité peuvent être discutées. Cependant, les techniques actuelles, type cryopréservation embryonnaire ou ovocytaire, imposent une stimulation dont le risque thrombotique et anesthésique ne doit pas être négligé.

Une fois la ménopause installée, l'altération de la qualité de vie, les problématiques de l'os et du risque cardiovasculaire sont au premier plan.

Une étude menée à Singapour [6] a montré une probabilité de fracture ostéoporotique à 10 ans (définie par l'algorithme du FRAX, développé par l'OMS) significativement augmentée chez les patientes lupiques à ostéodensitométrie comparable avec des patientes non atteintes, respectivement 5,45 % vs 2,52 % ($p = 0,006$). Le nombre des patientes à haut risque fracturaire était également

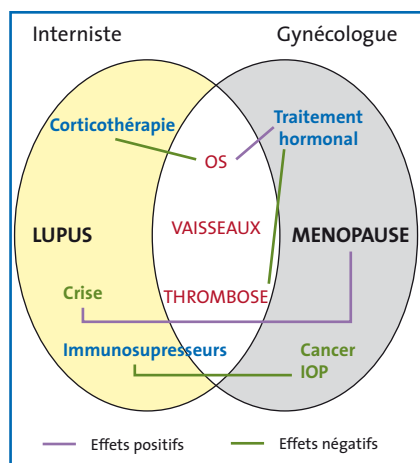


FIG. 1: Les effets de la ménopause sur le lupus, et ceux du lupus sur la ménopause.

plus élevé chez les patientes atteintes de lupus : 16 % vs 2 % ($p = 0,026$). Les deux principaux facteurs étiologiques retrouvés étaient l'IOP et la corticothérapie au long cours, devant les taux élevés d'anti-DNA.

Le risque cardiovasculaire lié à la ménopause vient s'ajouter à celui du lupus, qui du fait d'une maladie athéromateuse de longue date et d'une tendance prothrombotique est une des causes majeures de décès chez les patientes lupiques. La décroissance en estrogènes participe également à l'intolérance aux glucides qui s'installe après la ménopause et qui se rajoute donc aux nombreux facteurs de risque préexistants.

La ménopause est donc aussi le temps d'une surveillance accrue chez les patientes lupiques des anomalies lipidiques, de la glycémie à jeûn, du dosage de la vitamine D, de l'ostéodensitométrie et surtout d'un contrôle des facteurs environnementaux tels que l'arrêt du tabac et la pratique d'une activité physique [7]. Par ailleurs, il reste à évaluer l'opportunité de poursuivre après l'âge recommandé dans la population générale le dépistage du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus chez ces femmes ayant reçu des immunosuppresseurs.

Traitement hormonal (TH) et lupus

La balance nécessaire entre bénéfique et risque d'un traitement résume dans le cas d'une patiente atteinte de LES toute la controverse face au TH.

Il y a d'un côté une pathologie estrogéno-dépendante, qui à l'arrivée de la ménopause tendrait à s'atténuer, et donc l'idée que poursuivre artificiellement un climat estrogénique serait délétère. En effet, dans la cohorte de l'étude *Nurses' Health Study*, le TH serait pourvoyeur de nouveaux cas de lupus. De l'autre, il y a des

patientes atteintes d'IOP, au risque ostéoporotique majeur, et avec un pronostic cardiovasculaire sombre, chez qui le TH administré dans la fenêtre thérapeutique de début de ménopause pourrait éventuellement être bénéfique [7].

Dans une revue récente de la littérature [8], le risque de crises mineures à modérées et de thromboses était augmenté en cas de TH. Quant au risque de crises sévères, il était identique chez des patientes dont l'activité de la maladie était bien contrôlée préalablement.

Un essai randomisé [9] comparant l'efficacité des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone à un placebo a montré que 60 % des patientes devenaient asymptomatiques concernant les signes vasomoteurs sous TH vs 25,8 %. Mais les symptômes classés dans un sous-groupe psychologique et somatiques subjectifs n'étaient pas significativement diminués par le TH.

Dans l'offre de traitement non hormonal des symptômes du climatère, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine semblent être les plus efficaces [8].

En pratique, une femme avec un lupus inactif sans syndrome des anticorps antiphospholipides associé, très gênée par le climatère ou bien atteinte d'IOP pourra recevoir un TH. Il sera administré à la phase précoce de la ménopause sous forme d'estrogènes, de préférence par voie cutanée, et de progestérone naturelle si l'utérus est présent, à la dose efficace la plus faible et avec une réévaluation régulière. Pour les autres, les traitements non hormonaux doivent être privilégiés. Le management du risque fracturaire majeur comprendra entre autres les biphosphonates, devant le raloxifène en raison de son risque thrombotique, et une supplémentation vitamino-calcique.

Le dialogue entre spécialistes et la prise en charge multidisciplinaire sont le

garant d'un suivi adapté de ces patientes.

Pour conclure, lutter pour une meilleure hygiène de vie reste le socle de la prise en charge, aussi bien chez les patientes ménopausées que lupiques.

Bibliographie

- CUTOLO M, SULLI A, STRAUB RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2012; 11 : A460-464.
- HO CTK, MOK CC, LAU CS, WONG RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*, 1998; 57 : 437-440.
- MOK CC, LAU CS, HO CT, WONG RW. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol*, 1999; 28 : 357-362.
- SAMMARITANO LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2012; 11 : A430-436.
- LAWRENZ B, HENES J, HENES M *et al.* Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus*, 2011; 20 : 1 193-1 197. [Epub 2011 Jul 18].
- MAK A, LIM JQ, LIU Y *et al.* Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. *Rheumatol Int*, 2012. [Epub ahead of print].
- Ménopause, CNGOF, 34th Journées nationales, Paris, 2010.
- GOMPEL A, PIETTE JC. Is there a place for postmenopausal hormone therapy use in women with lupus? *Panminerva Med*, 2008; 50 : 247-254.
- CRAVIOTO MD, DURAND-CARBAJAL M, JIMENEZ-SANTANA L *et al.* Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus : a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011; 63 : 1 654-1 663.

M. Comtet a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. N. Chabbert-Buffet a déclaré avoir eu des activités de conseil en ménopause dans le passé (avant 2006) pour les laboratoires Orion, Servier gynécologie et Aventis.