

## MISE AU POINT/UPDATE

# Les complexes œstrogéniques sélectifs tissulaires : un scoop ou un flop ?

Aude Béliard

MD, PhD, Professeur de clinique, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, CHU de Liège, 40 rue Laplace, 4100 Seraing, Belgique, abeliard@chu.ulg.ac.be

**RÉSUMÉ :** La controverse concernant les risques et bénéfices du traitement hormonal œstro-progestatif de la ménopause a généré le développement de nouvelles approches thérapeutiques visant à éviter le progestatif et ses effets indési-

rables. Les complexes œstrogéniques sélectifs tissulaires associent l'effet positif des œstrogènes et un modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes permettant une protection endométriale et mammaire.

**Mots-clés :** Ménopause – THM – Œstrogène – SERM

## The Tissue Selective Estrogen Complex: interesting approach for the treatment of menopausal symptoms or not?

**ABSTRACT:** The controversy surrounding the benefits and risks associated with hormone replacement therapy with combined estrogen and progestin induces the development of new therapies avoiding progestin and its side effects. The tissue selective estrogen complexes pair the positive effect

of estrogen with selective estrogen receptor modulator which allows endometrial and breast protection.

**Keywords:** Menopause – HRT – Estrogen – SERM

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral, ECE : œstrogènes combinés équinés, ERE : estrogen response element, HR : hazard ratio, SERM : selective estrogen modulator receptor, THM : traitement hormonal de la ménopause.

### Introduction

La chute des œstrogènes à la ménopause entraîne entre autres des symptômes vasomoteurs, une atrophie vulvo-vaginale, un risque d'ostéoporose. Le traitement hormonal classiquement caractérisé par une association d'œstrogène et de progestatif offre une option thérapeutique aux femmes souffrant de ces symptômes du climatère. L'œstrogène a pour but d'empêcher les effets délétères de la ménopause. Le progestatif, quant à lui, a pour rôle d'inhiber la prolifération de l'endomètre. Or depuis la publication des résultats de l'étude WHI en 2002, l'âge d'or du THM est révolu et la prescription du THM est remise en question. Cette étude américaine a montré une augmentation du risque de maladie coronarienne (HR : 1,18, 0,95-1,45) d'AVC (HR 1,37, 1,07-1,76), d'embolie pulmonaire (HR 1,98, 1,36-2,87) et de cancer du sein (HR 1,24, 1,01-1,54) avec la combinaison hormonale œstrogènes conjugués équinés + acétate de médroxyprogestérone.

Le composant progestatif est en partie incriminé. En effet, chez les femmes hystérectomisées où dès lors le traitement progestatif n'est pas nécessaire, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer du sein (HR 0,79, 0,61-1,02) ni de maladie coronarienne (HR 0,94, 0,78-1,14) [1]. Ceci a mené à la recherche d'autres alternatives innovantes pouvant éviter le traitement progestatif, parfois mal toléré, et ainsi permettre aux femmes souffrant de symptômes du climatère de bénéficier d'un traitement œstrogénique sans risque pour l'endomètre.

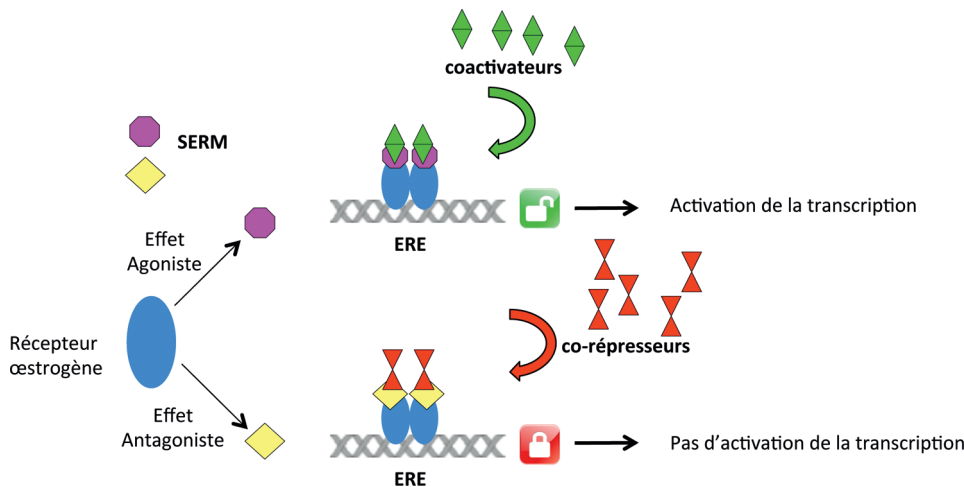
Les complexes œstrogéniques sélectifs tissulaires (TSEC : tissue selective estrogen complex) constituent une nouvelle approche des traitements de la ménopause visant à améliorer la tolérance, tout en étant efficaces sur l'os et les symptômes du climatère sans effet endométrial, et protecteurs vis-à-vis du cancer du sein. Ces complexes sont une association d'un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM) et d'un ou plusieurs œstrogènes.

### Mode d'action

L'effet de l'œstradiol est important dans de nombreux processus physiologiques. L'œstradiol agit soit *via* une liaison avec son récepteur nucléaire (effet génomique) [2], soit avec son récepteur membranaire (effet non génomique) [3]. Les récepteurs des œstrogènes (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) agissent comme des facteurs de transcription quand ils se fixent au niveau des séquences régulatrices des gènes œstrogéno-régulés (ERE : estrogen response elements) pour moduler leur expression.

Les SERMs se lient au récepteur des œstrogènes, modifient sa conformation et facilite la liaison de protéines co-régulatrices qui permettent (co-activateurs) ou inhibent (co-répresseurs) l'activation de la transcription des gènes cibles des œstrogènes [4].

La caractéristique des SERMs est que leur action diffère ainsi en fonction du tissu cible et ils peuvent donc inhiber ou stimuler sélectivement ces tissus cibles.



Mécanisme d'action des SERMs adapté d'après Riggs et Hartman [5]

La liaison d'un agoniste ou antagoniste au récepteur des œstrogènes (ER $\alpha$  ou ER $\beta$ ) modifie la conformation du récepteur induisant la dimérisation de celui-ci et facilitant l'interaction de ce dimère avec les ERE situés sur les gènes cibles. L'agoniste facilite l'interaction du récepteur avec un co-activateur, alors qu'au contraire, l'antagoniste entraîne l'interaction avec un co-répresseur.

Les premiers SERMs apparus en clinique sont le clomifène en 1967 aux USA et le tamoxifène en 1977. Le toremifène date de 1996 et le raloxifène, SERM de 2<sup>e</sup> génération de 1997. L'ospémifène et le bazedoxifène sont des SERMs de 3<sup>e</sup> génération [6-7].

Le toremifène est un dérivé du tamoxifène. Dans les études précliniques, il a été démontré qu'il provoque moins d'ADN adduit que le tamoxifène et a été développé pour éviter les hépatocarcinomes. Il est utilisé comme hormonothérapie chez les femmes avec un cancer métastatique du sein de stade IV avec des récepteurs hormonaux (œstrogène/progestérone) positifs ou pour traiter le cancer du sein métastatique récurrent. Il a démontré une efficacité similaire au tamoxifène pour le traitement du cancer du sein métastatique.

Le lasofoxifène a un effet agoniste sur l'os et antagoniste sur le sein. Il a montré une augmentation de la densité minérale osseuse, une diminution du taux de fracture vertébrale et une diminution du risque de cancer du sein. Cependant, il n'a jamais été commercialisé.

L'ospémifène a un effet œstrogénique sur l'épithélium vaginal sans stimulation de l'endomètre. Il est dès lors indiqué pour le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale.

Le premier complexe œstrogénique sélectif tissulaire combine des œstrogènes conjugués équins et un SERM, le bazedoxifène afin d'unir leurs effets et ainsi

thrombose veineuse et donc la combinaison bazedoxifène + ECE également [8].

## Études cliniques

Le bazedoxifène (20 mg) est approuvé comme monothérapie de l'ostéoporose dans de nombreux pays. Il prévient l'ostéoporose post-ménopausique et réduit le risque de fracture chez les femmes présentant une ostéoporose. Une diminution de 7,6 % du risque de nouvelles fractures vertébrales a été démontrée après 7 ans de traitement. Cependant aucune modification significative par rapport au placebo n'a été observée dans l'incidence des fractures non vertébrales [9].

L'utilisation de bazedoxifène seul n'a pas montré d'augmentation de cancer du sein. Le taux de cancer du sein était similaire au groupe placebo après 7 ans de traitement.

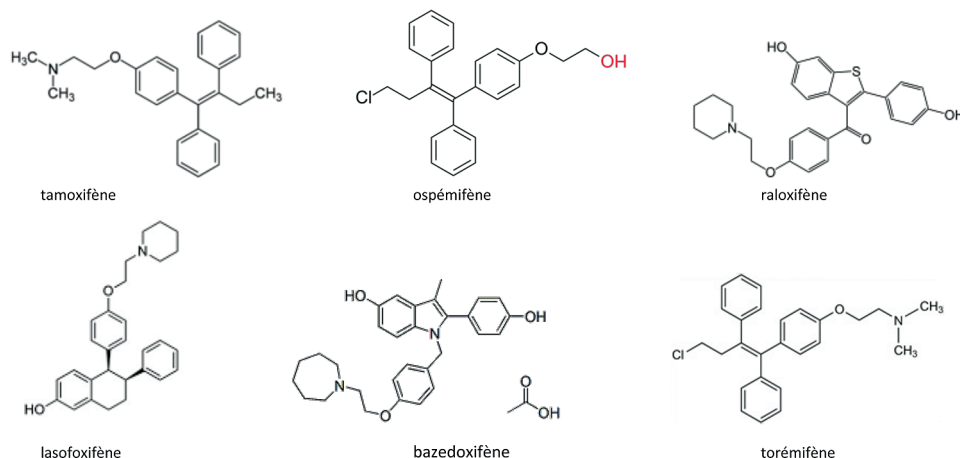
Une réduction significative tant du nombre quotidien que de la sévérité des symptômes vasomoteurs a été démontrée dans les études cliniques avec l'association d'œstrogènes conjugués équins (0,45 mg) et bazedoxifène (20 mg) par rapport au placebo à 4 et 12 semaines de traitement [10]. Cette amélioration se maintient pendant les 2 ans de traitement et est semblable à celle observée avec un THM. Ces effets positifs

traiter les symptômes vasomoteurs modérés à sévères, prévenir l'ostéoporose et prévenir les symptômes du déficit œstrogénique chez les femmes ménopausées non hystérectomisées. Cette association permet d'avoir les effets bénéfiques des œstrogènes sans stimulation de la prolifération de l'endomètre.

Le tamoxifène, le raloxifène, l'ospémifène peuvent induire des bouffées de chaleur par un effet œstrogénique antagoniste. Tous les SERMs augmentent le risque de

Nom	Indication	Effet
Clomifène	Induction ovulation	Agoniste au niveau de l'hypothalamus
Ormeloxifène	Contraception	Agoniste sur l'os Antagoniste sur le sein et l'endomètre
Tamoxifène	Cancer du sein	Agoniste sur l'os et l'endomètre Antagoniste sur le sein
Toremifène	Cancer du sein	Agoniste sur l'os et l'endomètre Antagoniste sur le sein
Raloxifène	Ostéoporose (Cancer du sein)	Agoniste sur l'os Antagoniste sur le sein, l'endomètre
Lasofoxifène*	Ostéoporose, cancer du sein, atrophie vaginale	Agoniste sur l'os Antagoniste sur le sein, l'endomètre
Ospémifène	Atrophie vaginale, dyspareunie	Agoniste sur l'os Antagoniste sur le sein, l'endomètre
Bazedoxifène	Ostéoporose	Agoniste sur l'os
Bazedoxifène + ECE	Symptômes vasomoteurs	Antagoniste sur le sein, l'endomètre

\* non commercialisé  
ECE : œstrogènes conjugués équins



Structure chimique des SERMs

s'accompagnent d'une amélioration du sommeil et de qualité de vie. Enfin, les patientes traitées ont rapporté une diminution des symptômes vulvo-vaginaux (réduction des sensations de brûlure, prurit, dyspareunie, sécheresse vaginale).

Le taux d'aménorrhée avec le TSEC était similaire à celui du placebo et la survenue de saignement indésirable était plus faible par rapport au groupe traité avec des ECE (0,45 mg) + acétate de médroxyprogestérone (1,5 mg) (2,5 % *versus* 11,8 %). L'incidence de thrombose veineuse/embolie pulmonaire était inférieure à 1/1000. Cependant, vu la rareté de ce type d'événement indésirable, les études n'ont pas été dessinées pour évaluer l'incidence de thrombose et le nombre de sujets évalués était insuffisant pour pouvoir démontrer un effet statistiquement significatif [11].

Un des arguments principaux pour soutenir le développement des TSEC est de permettre aux patientes de bénéficier d'un traitement efficace pour lutter contre les symptômes vasomoteurs sans associer l'utilisation d'un progestatif et ceci en ne prenant aucun risque de développement d'un cancer de l'endomètre. Il est donc indispensable de démontrer l'innocuité des TSEC sur l'endomètre. Après un an de traitement le taux d'hyperplasie endométriale était similaire entre le groupe traité (0,3 %) et le groupe placebo (0,28 %). Cependant l'épaississement de l'endomètre se retrouve plus fréquemment chez les patientes sous traitement sans que ce ne soit cliniquement relevant : modification de 0,17 mm par rapport à la valeur avant traitement dans le groupe bazedoxifène + ECE

*versus* 0,09 mm dans le groupe placebo. Après un an de traitement aucun cas de cancer endométrial n'a été reporté. La sécurité endométriale a été démontrée jusqu'à 2 ans de traitement mais pas encore au-delà [8, 12].

Aucune augmentation de la densité mammographique n'a été démontrée après 2 ans de traitement. Les femmes traitées n'ont également pas présenté de mastodynie [13].

Un autre avantage des TSEC est également l'effet protecteur des SERMs vis-à-vis du cancer du sein. Les études précliniques ont montré un effet inhibiteur de l'association ECE et bazedoxifène sur la prolifération du tissu mammaire. Les études cliniques de phase III n'ont pas montré jusqu'à présent d'augmentation de cancer du sein [14]. Si ces résultats semblent prometteurs, il faut cependant faire remarquer que ces études cliniques n'avaient pas pour but de démontrer un effet préventif des ECE + bazedoxifène sur le cancer du sein et n'avaient donc pas la puissance adéquate pour étudier cela.

## Conclusions

Les traitements hormonaux de la ménopause prescrits en France diffèrent de ceux utilisés chez les américaines. L'administration transdermique des estrogènes combinés à la progestérone naturelle ou à la dydrogestérone n'entraîne pas d'augmentation du risque d'embolie pulmonaire ni de cancer du sein comme le études d'observation ou de cohorte l'ont montré (niveau d'évidence 2) [15-16]. De plus la progestérone, contraire-

ment à l'acétate de médroxyprogestérone est bien tolérée cliniquement. Vouloir dès lors éviter l'utilisation d'un progestatif lors de la prescription d'un THM pour améliorer la tolérance clinique est moins crucial dans nos pays. Toutefois le développement de molécules innovantes permet d'augmenter nos choix thérapeutiques et peut aussi être particulièrement intéressant pour la protection mammaire. Les études à plus long terme permettront d'évaluer l'effet au niveau cardiovasculaire et veineux, neurologique, mammaire. La combinaison d'un SERM avec de l'œstradiol et non des œstrogènes conjugués équinis ainsi que l'utilisation d'autres voies d'administration (transdermique par exemple) pourraient aussi être intéressantes pour éviter le risque thromboembolique veineux. L'administration transdermique de 4-hydroxytamoxifène a d'ailleurs montré son efficacité anti-proliférative dans le carcinome mammaire *in situ* [17]. Cependant, le tamoxifène en ménopause n'est pas intéressant vu son effet stimulant sur l'endomètre. L'administration d'autres SERMs par voie transdermique est en développement et les résultats *in vitro* semblent être prometteurs [18-19]. Le TSEC idéal devrait donc démontrer à long terme un effet agoniste sur les symptômes vasomoteurs, les muqueuses vulvo-vaginales, sur l'os (des données sur les fractures non vertébrales plutôt que sur les fractures vertébrales) et sur le cerveau tout en ayant un effet neutre ou antagoniste sur l'endomètre, le sein, la coagulation sanguine.

## Références

1. Manson J, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. (2013) JAMA 310: 1353-68
2. Acevedo ML, Kraus WL (2004) Transcriptional activation by nuclear receptors. *Essays Biochem* 40: 73
3. Levin ER (2011) Minireview: Extranuclear steroid receptors: roles in modulation of cell functions. *Mol Endocrinol* 25 (3): 377-84
4. Shiao AK, Barstad D, Loria PM, Cheng L, Kushner PJ, Agard DA, Greene GL (1998) The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 95 (7): 927
5. Riggs LB, Hartmann LC (2003) Selective Estrogen-Receptor Modulators – Mechanism of action and application to clinical practice. *NEJM* 348: 618-29
6. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC (2013) The discovery and development of selective estro-

- gen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 8: 135-55
7. Komm B, Mirkin S (2014) An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Molec Biol* 143: 207-22
  8. Pinkerton JV, Thomas S (2014) Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem and Molecular Biol* 142: 142-54
  9. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. (2015) 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* 22: 806-13
  10. Mirkin S, Komm BS (2013) Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women. *Maturitas* 76: 213-20
  11. Palacios S, Currie H, Mikola TS, Dragon E (2015) Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas* 80: 435-40
  12. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. (2014) Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *JCEM* 99: 189-98
  13. Pickar JH, Komm JS (2015) Selective estrogen receptor modulators and the combination therapy conjugated estrogens/bazedoxifene: A review of effects on the breast. *Post Reprod Health* 21: 112-21
  14. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S (2014) Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Research* 16: 212-26
  15. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. (2008) Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1260-8
  16. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115: 840-5
  17. Lee O, Page K, Ivancic D, et al. (2014) A randomized phase II presurgical trial of transdermal 4 hydroxytamoxifen gel *versus* oral tamoxifen in women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 20 (14) 3672-82
  18. Mahmood S, Taher M, Mandal UK (2014) Experimental design and optimization of raloxifene hydrochloride loaded nanotransfersomes for transdermal application. *Int J Nanomedicine* 12 (9): 4331-46
  19. Güngör S, Delgado-Charro MB, Masini-Etévé V, et al. Transdermal flux predictions for selective oestrogen receptor modulators (SERMs): comparison with experimental results. *J Controlled Release* 172: 601-6