

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie  
**Ménopause**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Actualités sur le THM après le congrès mondial sur la ménopause

F. TRÉMOLLIÈRES  
(Toulouse)

## *Résumé*

*Le concept de TSEC (Tissue-Selective Estrogen Complex) qui associe un SERM (selective estrogen receptor modulator) à un estrogène a été largement développé compte tenu de l'actualité récente avec l'obtention de l'agrément FDA (Food and Drug Administration) de l'association de bazedoxifène et d'estrogènes conjugués équins pour le traitement des bouffées vasomotrices modérées à sévères et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Le programme de développement de cette association qui a été largement présenté et commenté tout au long du congrès concerne le contrôle des manifestations climatiques, la qualité de vie, la tolérance endométriale et métabolique et la prévention de l'ostéoporose.*

*D'autres sessions ont entre autres rappelé les relations entre le traitement hormonal de ménopause et le risque cardiovasculaire en insistant sur les différences liées aux molécules, aux voies d'administration et au respect de la fenêtre thérapeutique.*

Centre de ménopause - Hôpital Paule de Viguier - 330 avenue de Grande-Bretagne -  
TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

*Mots clés : ménopause, traitement hormonal, risque coronarien, bazedoxifène, TSEC*

### **Déclaration publique d'intérêt**

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles ou financement de congrès (3 dernières années) : laboratoires Amgen, Besins Healthcare France, Gédéon Richter France, Lilly France, Merck Sharp & Dohme, Rottapharm, TEVA.
- Intérêts indirects :
  - Membre du board de l'EMAS (*European Menopause and Andropause Society*) et de l'IMS (*International Menopause Society*).
  - Secrétaire général du GEMVI (Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal).
  - Trésorier du GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses).

Le congrès mondial sur la ménopause organisée par l'IMS (*International Menopause Society*) à Cancun en mai 2014 a réuni, comme chaque fois, plusieurs milliers de participants de tous les pays du monde et particulièrement cette année, pour des raisons géographiques évidentes, beaucoup de Sud-Américains.

Beaucoup de sessions avaient pour objectif la formation médicale continue sur les différentes problématiques concernant la santé des femmes ménopausées allant de la gestion des troubles climatériques jusqu'aux relations entre carence estrogénique et troubles cognitifs, en passant par la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, des troubles urinaires et sexuels, du risque cardiovasculaire, du cancer du sein ou de l'endomètre. Plusieurs sessions étaient consacrées aux aspects thérapeutiques avec la discussion toujours actuelle de la balance bénéfiques/risques du traitement hormonal de la ménopause (THM) en fonction de ses modalités d'administration, aux nouveaux traitements

de l'ostéoporose ainsi qu'au concept de TSEC qui associe un SERM à un estrogène (cf. infra).

Le congrès n'a pas apporté de réelles nouveautés autres que des confirmations concernant notamment les relations entre traitement hormonal de ménopause et le risque coronarien qui peuvent se résumer en trois points majeurs :

1 - l'importance de la fenêtre d'intervention des estrogènes qui conditionne le risque coronarien. Plus le traitement est pris à distance du début de la ménopause (sur la base de l'étude WHI, après une ancienneté de ménopause de plus de 10 ans) et plus l'incidence des événements coronariens est augmentée, notamment chez les femmes les plus à risque cardiovasculaire. Les estrogènes ayant un effet pro-inflammatoire sur l'endothélium vasculaire, le risque majeur est la déstabilisation d'une plaque d'athérome instable qui va migrer en périphérie de la coronaire, créer une thrombose et infarctir le myocarde en aval. À l'inverse, si le THM est pris dans les 1<sup>res</sup> années post-ménopausiques, il contribue à inhiber le développement de l'athérosclérose et par là même, limiter le développement des plaques d'athérome. Ainsi dans le bras « estrogènes seuls » de l'étude WHI, une diminution (bien que non significative du fait des faibles effectifs) du risque d'infarctus du myocarde était observée chez les femmes traitées par rapport à celles recevant le placebo.

De plus, les résultats de l'étude KEEPS qui ont été présentés et qui viennent d'être récemment publiés [1] confirment cette notion de la fenêtre d'intervention en montrant l'absence de retentissement de deux schémas de traitement sur l'évolution de l'épaisseur intima-média et sur les calcifications coronariennes chez des femmes traitées dans les 3 premières années suivant les dernières règles. De plus, cette étude a comparé l'impact respectif des 2 schémas (estrogènes conjugués équins (ECE) par voie orale (0,45 mg/j) *versus* estradiol transdermique (50 mg/j) associés tous les deux à 200 mg/j de progestérone selon un schéma séquentiel) sur différents paramètres métaboliques. Il existait une amélioration du profil lipidique avec les ECE par voie orale qui contrastait avec une augmentation de la CRP, de la SHBG qui n'était pas retrouvée avec l'estradiol par voie parentérale. De plus, cette voie d'administration était associée à une diminution de la résistance à l'insuline et contrairement aux ECE oraux. Au total, et même si cette étude de 4 ans ne permettait pas d'avoir des renseignements sur les événements cliniques du fait de sa faible puissance statistique, elle

confirme l'absence d'impact délétère d'une hormonothérapie débutée en début de ménopause sur les marqueurs du risque coronarien ;

2 - le rôle potentiellement délétère de certains progestatifs notamment l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisés dans l'étude WHI qui contribue, de par son impact glucocorticoïdes, à potentialiser l'effet pro-inflammatoire des estrogènes sur l'endothélium vasculaire. Cet effet n'est pas retrouvé avec la progestérone naturelle ou la dydrogestérone justifiant leur utilisation préférentielle dans les schémas d'estrogénothérapie ;

3 - la tolérance de la voie d'administration non orale des estrogènes sur le risque thromboembolique veineux. Dans une remarquable session plénière, Scarabin a repris la totalité de ses travaux étayant l'absence de sur-risque de thrombose veineuse lorsque l'estrogénothérapie était utilisée par voie parentérale, percutanée ou transdermique et contrairement à la voie orale avec une augmentation du risque veineux d'un facteur 2 à 3. Alors que les estrogènes oraux augmentent la génération de la thrombine et induisent une résistance de la protéine C activée, les estrogènes par voie parentérale ont un impact très faible sur les facteurs de l'hémostase. De plus, le choix du progestatif contribue à limiter le risque thrombotique avec un moindre impact de la progestérone par rapport aux dérivés pregnanes mêmes lorsqu'ils sont associés à la voie parentérale des estrogènes. Ces éléments sont d'autant plus importants que la balance bénéfices/risques du THM dans l'étude WHI avait été fortement impactée de manière négative par une augmentation importante de l'incidence des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes. On peut émettre l'hypothèse que l'utilisation d'une voie cutanée pour les estrogènes en association avec la progestérone et non pas avec le MPA aurait amélioré le profil de risque du THM et n'aurait peut-être pas abouti aux mêmes conclusions avec les conséquences que nous connaissons d'une diminution drastique de ces traitements.

Parmi les conférences qui ont retenu l'attention de beaucoup de congressistes figurent les nombreuses conférences consacrées au concept de TSEC qui associe aux estrogènes un SERM et qui pourrait représenter le traitement hormonal idéal de la femme ménopausée.

Les SERMs sont des molécules dont le mécanisme d'action résulte de leur liaison sur le récepteur des estrogènes avec des effets selon les tissus, soit de type agoniste de celui des estrogènes (os, métabolisme

lipidique), soit de type antagoniste (sein). Ils ont été essentiellement développés pour la prévention de l'ostéoporose de la femme ménopausée avec un objectif secondaire qui est représenté par la diminution du risque de cancer du sein. Néanmoins leur principale limite, outre une augmentation du risque thromboembolique veineux, est représentée par l'absence d'effet bénéfique sur les signes du climatère, voire même une accentuation des symptômes vasomoteurs, ce qui limite leur utilisation chez la femme symptomatique, notamment en début de ménopause.

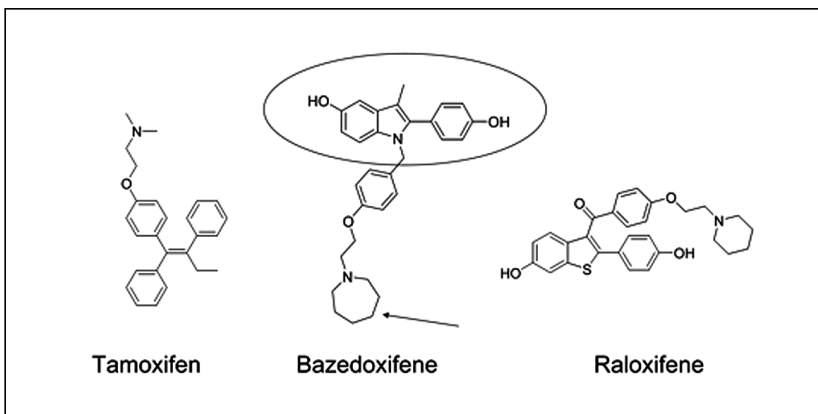
Leur association avec des estrogènes permettrait de conserver les effets positifs des estrogènes pour la correction des symptômes du climatère, la prévention de l'atrophie vulvo-vaginale et de l'ostéoporose, tout en n'augmentant pas le risque de cancer du sein et en étant neutre, voire favorable au plan cardiovasculaire et sur la sphère pelvienne.

Jusqu'à présent le développement de ce concept se heurtait à la problématique de la tolérance endométriale. En particulier, les dérivés du triphényléthylène [2] dont le chef de file est le tamoxifène ne pouvaient être envisagés du fait de leur effet agoniste des estrogènes sur l'endomètre. Cette raison comme leur mauvaise tolérance sur la sphère pelvienne avaient conduit à l'arrêt du développement clinique de nouveaux SERMs tels le droloxifène, le torémifène, l'idoxifène ou l'ospémifène du fait d'effets secondaires à type d'hyperplasie de l'endomètre, d'augmentation des infections urinaires, de congestion pelvienne, de leucorrhées ou des prolapsus pelviens.

Les SERMs dérivés du benzothiophène apparaissent avoir une meilleure tolérance endométriale et sur la sphère pelvienne bien que seul le raloxifène reste à ce jour, tout au moins en France, le seul SERM disponible, avec comme indication la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

D'autres SERMs n'appartenant pas à ces deux grandes familles ont également fait l'objet d'un développement récent pour la prévention de l'ostéoporose : il s'agit du bazédoxifène (Figure 1) qui appartient à la classe des indoles et du lasofoxifène qui est classé dans les naphthalènes. Parmi ces nouveaux SERMs dont l'effet osseux a été confirmé dans des études de phase III, seuls le bazédoxifène et le raloxifène n'ont aucun effet agoniste des estrogènes sur l'endomètre. Néanmoins, les essais thérapeutiques [3, 4] qui ont évalué l'association raloxifène + estrogènes, même administrés à faibles doses, ont rapidement montré une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre supérieure à celle observée dans le groupe raloxifène seul et malgré des

Figure 1 - Structure biochimique de bazédoxifène par comparaison au tamoxifène et au raloxifène



effets positifs sur le contrôle des signes du climatère (bouffées vasomotrices).

En fait actuellement, seul le bazédoxifène (BZA) semble pouvoir être associé aux estrogènes du fait de l'absence de tout effet agoniste des estrogènes sur l'endomètre et la sphère pelvienne, voire même d'un effet antagoniste.

Il a été rappelé que des données précliniques chez la ratte ovariectomisée [5, 6] avaient déjà montré l'absence de stimulation de l'endomètre avec un impact utérin, même de moindre importance que celui du raloxifène. Chez la femme ménopausée, l'effet sur l'endomètre de doses croissantes de BZA (de 2,5 mg/j à 40 mg/j) a été étudié dans une étude randomisée de 6 mois contre placebo [7]. Aux doses de 30 mg/j et de 40 mg/j, une diminution significative de l'épaisseur de l'endomètre était observée par rapport au placebo. Une aménorrhée était rapportée chez 57-74 % des femmes ayant reçu le BZA aux doses de 2,5-20 mg/j, ce qui était comparable au placebo (59 % d'aménorrhée). Pour les doses de 30 et 40 mg/j le pourcentage d'aménorrhée était supérieur à 90 % à 6 mois.

Dans une étude de phase III de 3 ans pour la prévention de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées (8-10), la fréquence de l'hyperplasie de l'endomètre était comparable à celle du groupe placebo. Trois carcinomes de l'endomètre ont été diagnostiqués chez les 1 872 femmes ayant reçu soit 20 mg, soit 40 mg de BZA, contre 6 dans le groupe placebo (pour 1 885 femmes). La fréquence de

polypes utérins ou des kystes de l'ovaire était également comparable dans les 2 groupes.

Les résultats des essais cliniques de phase 3 ont permis à l'association BZA + ECE d'obtenir quelques jours avant la tenue du congrès mondial de Cancun l'agrément de la FDA pour le traitement des bouffées vasomotrices modérées à sévères et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Le programme de développement de cette association qui a été largement présenté et commenté tout au long du congrès concerne le contrôle des manifestations climatiques, la qualité de vie, la tolérance endométriale et métabolique et la prévention de l'ostéoporose.

L'essai le plus important (essai SMART-1 (*Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy*)) a inclus 3 397 femmes ménopausées qui ont été randomisées pour recevoir soit le BZA, à différentes doses (10, 20 ou 40 mg/j) et en association avec 0,45 mg/j ou 0,625 mg/j d'ECE, soit le raloxifène ou un placebo pour une durée de 2 ans. L'objectif principal concernait la tolérance endométriale, et les objectifs secondaires les symptômes vasomoteurs, l'atrophie vaginale, la qualité de vie, différents paramètres de tolérance métabolique et la prévention de la perte osseuse.

Par ailleurs 3 autres essais d'une durée moindre, de 12 semaines, ont précisé l'efficacité de l'association BZA (20 mg) + ECE (0,45 ou 0,625 mg) sur différents indices de qualité de vie et sur le contrôle des bouffées vasomotrices (BVM) (SMART-2) chez des femmes symptomatiques (minimum de 50 BVM à l'inclusion) et sur la correction de l'atrophie vaginale préexistante (SMART-3). Également, l'essai SMART-5 a inclus 1 886 femmes ménopausées de 45 à 60 ans présentant des symptômes vasomoteurs sévères et des troubles du sommeil.

## I. ASSOCIATION BZA/ECE ET QUALITÉ DE VIE

### I.1. Correction des manifestations vasomotrices

Dans l'étude SMART-1 [11], toutes les combinaisons BZA/ECE ont montré une supériorité par rapport au placebo pour diminuer le nombre (de - 5,5 à - 8,9 BVM à 3 mois (- 52 à - 85 %) contre - 2,5 dans le groupe placebo (- 17 %)) et l'intensité des BVM. C'est avec les doses



de BZA de 20 mg/j ou de 10 mg/j (en association avec des doses d'ECE de 0,45 ou de 0,625 mg/j) que l'efficacité apparaissait la meilleure avec un maintien de l'efficacité au cours des 2 ans de l'étude. De plus, l'amélioration apparaissait dès la 2<sup>e</sup> semaine de traitement pour la dose de BZA de 10 mg/j (quelle que soit la dose des ECE) et à partir de la 6<sup>e</sup> semaine pour la dose de 20 mg/j. Par contre, l'efficacité était moindre avec la dose de BZA de 40 mg/j (quelle que soit la dose d'ECE).

Dans l'essai SMART-2 [12] qui concernait des femmes très symptomatiques (au moins 50 BVM/semaine à l'inclusion), il existait également une diminution significative de la fréquence et de la sévérité des BVM chez les femmes traitées. À 12 semaines, la diminution était de 74 à 80 % pour le BZA (20 mg) en association avec les ECE, respectivement à la dose de 0,45 mg/j et 0,625 mg/j (soit 2,8 BVM/j *versus* 10,8 BVM/j à l'inclusion), alors que la diminution était de 51 % avec le placebo (5,4 BVM/j *versus* 10,5 BVM/j à l'inclusion) ( $p < 0,001$ ). Des résultats comparables ont également été observés dans l'essai SMART-5 [13].

## I.2. Sommeil et qualité de vie

Ces paramètres avaient été plus particulièrement étudiés dans l'essai SMART-2 [12] et SMART-5 [13] à partir de la réponse à différents questionnaires de qualité de vie (échelle de sommeil MOS et questionnaire de qualité de vie, MENQOL). Globalement, tous les paramètres témoignant de la qualité du sommeil étaient améliorés avec les associations BZA/ECE par rapport à l'inclusion et en référence au placebo ( $p < 0,01$ ). De même, après 12 semaines, tous les scores de qualité de vie sur les plans psychosocial, physique et sexuel [11, 14] étaient meilleurs chez les femmes traitées que chez celles recevant le placebo.

## I.3. Atrophie vaginale

Dans l'essai SMART-3 [15] qui s'adressait à des femmes présentant déjà des lésions d'atrophie vaginale modérées ou sévères (FCV (frottis cervico-vaginal) avec moins de 5 % de cellules superficielles associé à un pH vaginal  $> 5$  et à au moins un signe clinique d'irritation vulvo-vaginale), une augmentation significative de la proportion de cellules superficielles a été observée avec l'association BZA (20 mg) + ECE (0,45 ou 0,625 mg). Par comparaison au placebo, il existait une

augmentation plus importante de la proportion des cellules intermédiaires et une diminution de celle des cellules parabasales. De plus, cet essai comportait un bras BAZ (20 mg) seul, ce qui permettait de confirmer l'absence d'effet antagoniste par le SERM de l'effet positif des ECE sur la trophicité vaginale. Le pH était également significativement diminué à 12 semaines avec les 2 associations BZA/ECE par rapport à l'inclusion, bien qu'il n'apparaissait significativement amélioré par rapport au placebo que pour l'association BZA/ECE (0,625 mg) ( $p < 0,001$ ). Il existait également chez les femmes traitées une amélioration de la sècheresse vaginale et de la lubrification vaginale, mais pas des symptômes d'irritation ou de grattage. De même, il n'existait pas, à 12 semaines, de supériorité de l'association BZA/ECE en termes d'amélioration des paramètres d'activité sexuelle par rapport au placebo (score ASEX), en partie du fait d'un effet placebo net au cours de l'étude. Des résultats comparables ont également été rapportés dans l'essai SMART-1 [11].

Au total, l'analyse combinée de tous les questionnaires de qualité de vie incluant les symptômes vasomoteurs, des éléments de qualité de vie physiques et psychologiques et l'activité sexuelle de ces différents essais (SMART-1, -2, -3, -5) montre l'amélioration de ces différents items par l'association BZA/ECE comparativement à un placebo [16]. La différence en particulier pour les manifestations vasomotrices était plus marquée chez les femmes initialement très symptomatiques.

## II. ASSOCIATION BZA/ECE ET TOLÉRANCE ENDOMÉTRIALE

Dans l'essai SMART-1 [17], le profil de saignement était comparable chez les femmes ayant reçu le BZA à la posologie de 20 ou de 40 mg/j (quelle que soit la dose associée d'ECE) que chez celles du groupe placebo ou raloxifène après 12 et 24 mois de traitement. Le taux d'aménorrhée était supérieur à 83 % pour les mois 1-13 et supérieur à 93 % pour les mois 10-13. Le BZA à 10 mg/j était associé (pour les 2 doses d'ECE) à un pourcentage de *spotting* et de métrorragie significativement plus élevé que dans le groupe placebo (6,7 % *versus* 2,6 %,  $p < 0,015$ ).

À 12 mois, moins de 1 % d'hyperplasie endométriale a été retrouvée pour toutes les associations BZA/ECE [18], quelle que soit la dose, à l'exception de l'association BZA (10 mg)/ECE (0,625 mg), avec

13 cas d'hyperplasie (8,1 %). Des résultats identiques étaient observés à 24 mois avec toujours une proportion d'hyperplasie significativement plus élevée pour l'association BZA (10 mg)/ECE (7,14 % et 2,53 % d'hyperplasie avec ECE 0,625 mg/j et 0,45 mg/j, respectivement). Par rapport à l'inclusion, l'augmentation moyenne de l'épaisseur de l'endomètre pour les doses de BZA de 20 mg et de 40 mg était < 1 mm, de manière comparable aux groupes placebo et raloxifène. Par contre, elle était supérieure de 2,54 mm ( $\pm$  0,12) et de 1,23 mm ( $\pm$  0,2) par rapport au placebo à 24 mois avec le BZA (10 mg) en association, respectivement à 0,625 mg/j et 0,45 mg/j d'ECE. Un seul cas d'hyperplasie maligne a été retrouvée dans le groupe BZA (20 mg)/ECE (0,45 mg), bien que celui-ci n'ait pas été confirmé sur la pièce d'hystérectomie. L'incidence des polypes endométriaux était comparable au cours de l'étude à celle retrouvée dans le groupe placebo (1,3 à 1,6 %), à l'exception des groupes BZA (10 mg)/ECE (0,625 mg) (6,25 % ;  $p < 0,01$ ) et BZA (20 mg)/ECE (0,45 mg) (5,67 % ;  $p < 0,05$ ).

Des résultats identiques ont été retrouvés dans l'essai SMART-5 avec une incidence d'hyperplasie de l'endomètre inférieure à 1 % avec le BZA à la posologie de 20 mg/j en association avec les ECE à la dose de 0,625 mg/j et de 0,45 mg/j [19].

Aucune modification du volume ovarien n'a été retrouvée dans les différents groupes de traitements avec un total de 18 kystes de plus de 20 mm de diamètre, également répartis. Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne l'évolution des FCV, le pourcentage de dysplasie ou de polype du col.

### III. ASSOCIATION BZA/ECE ET PRÉVENTION DE LA PERTE OSSEUSE POST-MÉNOPAUSIQUE

L'évolution densitométrique ainsi que celle des marqueurs du remodelage osseux a été étudiée dans l'étude SMART-1 [20] dans 2 sous-groupes de femmes, en fonction de leur ancienneté de ménopause (1-5 ans ou > 5 ans), de leur valeur initiale de T-score (entre - 1 et - 2,5 pour la sous-étude 1) et de la présence ou non de facteurs cliniques de risque de fracture. Les femmes ayant des valeurs de T-score < - 2,5, des antécédents de fracture par fragilité ou des pathologies interférant avec le métabolisme osseux ont été exclues de ces analyses.

Dans les deux sous-études, toutes les combinaisons BZA/ECE étaient associées à une augmentation significative de la densité minérale osseuse (DMO) lombaire, avec une tendance à une réponse dose-dépendante pour les ECE. La réponse thérapeutique en termes d'augmentation de la DMO était meilleure pour les femmes en début de ménopause pour toutes les doses de BZA/ECE par comparaison au placebo ou au raloxifène (de + 0,51 à + 1,60 % pour les associations BZA/ECE *versus* - 1,08 % avec le placebo et + 0,8 % avec le raloxifène). Par contre à distance de la ménopause (sous-étude 2), il n'y avait pas de différence pour l'évolution densitométrique observée avec 40 mg/j de BZA avec celle du groupe placebo.

Des résultats comparables étaient retrouvés pour l'évolution de la DMO à la hanche. À 12 mois, la diminution moyenne des taux d'ostéocalcine et de CTX était significativement plus importante dans les groupes BZA/ECE (- 25 à - 30 % et - 41 à - 51%, respectivement pour les 2 marqueurs) que dans les groupe placebo (- 0,6 % et - 4,5 %) et raloxifène (- 18 % et - 33 %).

**Au total**, l'association bazedoxifène et estrogènes conjugués équilibrés apparaît offrir des perspectives intéressantes pour la prise en charge de la femme ménopausée. Une telle association permet en effet de conserver les effets favorables des estrogènes sur les manifestations climériques, la qualité de vie et sexuelle et la prévention de la perte osseuse post-ménopausique, tout en assurant une protection endométriale satisfaisante ne nécessitant pas l'addition d'un progestatif. Cette dernière propriété apparaît spécifique au BZA, avec pour l'association BZA/ECE, la dose de 20 mg/j qui apparaît la dose optimale pour l'endomètre et qui est celle qui a été retenue par la FDA et qui est actuellement disponible aux États-Unis.

Des questions restent encore en suspens et les différentes interventions sur la tolérance mammaire et cardiovasculaire, notamment sur les aspects thromboemboliques veineux, si elles se voulaient rassurantes, n'ont pas permis de donner tous les éclairages souhaités.

La question essentielle reste celle de la tolérance mammaire à long terme, bien que l'on puisse espérer un effet antagoniste par le BZA de l'effet des estrogènes sur le sein [21, 22]. Dans l'essai SMART-1, la tolérance mammaire était comparable dans les bras de traitement BZA/ECE et dans les groupes placebo ou raloxifène [11]. Dans l'essai SMART-5 [23], l'association BZA (20 mg/j) avec les ECE à la dose soit de 0,45 mg/j, soit de 0,625 mg/j n'augmentait pas après 12 mois de traitement la densité mammographique et contrairement aux ECE associés au MPA. La tolérance mammaire clinique apparaissait

également de bonne qualité avec un taux de mastodynies comparable à celui du groupe placebo. Très peu de cas de cancer du sein ont été observés même en regroupant la totalité des essais SMART sans différence significative entre les différents bras de traitement, ce qui ne permet pas d'être conclusif compte tenu de l'absence de puissance statistique.

La question de la tolérance vasculaire et notamment du risque thromboembolique veineux a également été soulevée compte tenu de l'augmentation de ce risque, aussi bien avec les SERMs qu'avec les œstrogènes par voie orale. Aucune différence en termes d'accident thromboembolique veineux (RR = 0,48 [IC 95 % 0,005-4,66], avec 2 cas dans les groupes BZA/ECE et 1 dans le groupe placebo) ou cardiovasculaire (incidence < 1 %) n'a été rapportée dans l'étude SMART-1 pour les différents groupes de traitement [11]. Il faut néanmoins noter que comme pour le cancer du sein, ces études ne permettaient pas de répondre spécifiquement à ce type de question.

## Bibliographie

- [1] Harman SM, Black DM, Naftolin F *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249-60.
- [2] Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol* 2008;63:163-81.
- [3] Stovall DW, Utian WH, Gass MLS *et al.* The effects of combined raloxifene with oral estrogens on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510-7.
- [4] Davis SR, O'Neill SM, Eden J *et al.* Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause* 2004;11:167-75.
- [5] Komm BS, Kharode YP, Bodine PVN *et al.* Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005;146:3999-4008.
- [6] Kharode Y, Bodine PVM, Miller C *et al.* The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology* 2008;149:6084-91.
- [7] Ronkin S, Northington R, Baracat E, Nunes M, Archer DF, Constantine G, Pickar JH. Endometrial effects of Bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397-1404.
- [8] Silverman SL, Christiansen C, Genant HK *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing

new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.

[9] Christiansen C, Chesnut III CH, Adachi JD *et al.* Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:130-41.

[10] De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S *et al.* Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567-76.

[11] Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS *et al.* Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-38.

[12] Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-24.

[13] Pinkerton JV, Pan K, Abraham L *et al.* Sleep parameters and health-related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause* 2014;21:252-9.

[14] Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;63:329-35.

[15] Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:1-9.

[16] Abraham L, Pinkerton JV, Messig M, Ryan KA, Komm BS, Mirkin S. Menopause-specific quality of life across varying menopausal populations with conjugated estrogens/bazedoxifene. *Maturitas* 2014;78:212-8.

[17] Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens: incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1039-44.

[18] Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.

[19] Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R *et al.* Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:189-98.

[20] Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045-52.

[21] Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, Winneker RC, Harris HA. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2009;150:1897-903.

[22] Chang KCN, Wang Y, Bodine PVN, Nagpal S, Komm BS. Gene expression profiling studies of three SERMs and their conjugated estrogen combinations in human breast cancer cells: insights into the unique antagonistic effects of bazedoxifene on conjugated estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118:117-24.

[23] Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K *et al.* Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:959-68.