

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

Cinquième partie
Ménopause



*35^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2011*

Les bouffées de chaleur sont-elles un facteur de risque pour le vieillissement cérébral et les troubles cardiovasculaires ?

G. ANDRÉ *
(Strasbourg)

Résumé

Il apparaît aujourd'hui clairement que les femmes ménopausées avec des bouffées de chaleur (BC) ont des facteurs de risque cardiovasculaire majorés par rapport à celles indemnes de troubles vasomoteurs (TVM). La plupart des études mettent en effet en évidence des troubles métaboliques plus importants et une tension artérielle significativement plus élevée en présence de TVM de la ménopause. Le vieillissement cérébral et les pathologies cardiovasculaires partagent les mêmes facteurs de risques, il n'est pas étonnant que les TVM puissent accélérer le déclin cognitif. Les TVM, au-delà des symptômes désagréables qu'ils représentent, pourraient donc constituer un signal d'alerte d'une dégradation vasculaire accélérée. Les estrogènes lorsqu'ils sont administrés chez une femme ménopausée ont un effet bénéfique sur les BC et les troubles vasomoteurs. Le THM (traitement hormonal de la ménopause) et notamment les estrogènes sont les agents les plus puissants pour combattre efficacement les TVM, ils sont également en première ligne pour lutter efficacement contre la dégradation vasculaire et le vieillissement cérébral qui s'accélère après la ménopause.

* 15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

Correspondance : gabriel.andre2@wanadoo.fr

Mots clés : THM, estrogènes, vieillissement cérébral, maladie d'Alzheimer, athérome, infarctus du myocarde, AVC, HTA

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Gabriel André, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté en faisant des conférences pour Besins, HRA, Solvay, Theramex.

Les bouffées de chaleur (BC) accompagnent la chute des estrogènes chez la plupart des femmes en péri- et post-ménopause. Ces mêmes estrogènes lorsqu'ils sont administrés chez une femme ont un effet bénéfique sur les BC et les troubles vasomoteurs (TVM). L'idée, généralement admise, est que le déficit estrogénique accompagnant la ménopause joue, par lui-même, un rôle prépondérant dans l'augmentation du risque cardiovasculaire après la ménopause. La carence estrogénique est aussi très probablement impliquée dans le vieillissement cérébral et l'accélération du déclin cognitif qui affectent les femmes après la ménopause.

Indépendamment de la carence estrogénique, il apparaît aujourd'hui clairement que les femmes ménopausées avec des BC ont des facteurs de risque cardiovasculaire majorés par rapport à celles indemnes de TVM. Les troubles vasomoteurs, au-delà des symptômes désagréables qu'ils représentent, pourraient constituer un signal d'alerte d'une dégradation vasculaire accélérée.

Nous verrons l'implication probable d'un désordre du système sympathique [1] dans la compréhension du triptyque carence estrogénique, BC et risque CV (cardiovasculaire) majoré.

I. BOUFFÉES DE CHALEUR ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'idée que les femmes ménopausées avec TVM puissent avoir des facteurs de risque CV différents de celles qui sont asymptomatiques est relativement récente [2, 3]. L'étude la plus pertinente et la plus complète est sans doute l'étude de population suédoise de Gast [3] qui porte sur 5 857 femmes âgées de 50 à 54 ans. Après ajustement, les femmes avec symptômes avaient une majoration significative du BMI, du rapport taille/hanche, du cholestérol total, du LDL cholestérol, des triglycérides, de la glycémie et de la pression artérielle (PA) systolodiastolique. Le résultat n'étant pas modifié après correction pour l'estradiol (E_2), il en résulte que l'augmentation de ce profil de risque cardiovasculaire ne peut pas être expliquée par un faible taux d' E_2 circulant. Dans cette étude, l'augmentation de la PA systolique de 2 mmHg et du cholestérol total de 0,14 mmol/l pourrait chez les patientes symptomatiques correspondre à une augmentation respectivement de 4 % [4] et 10 % [5] de l'incidence des maladies cardiovasculaires.

Cette très intéressante étude fait suite à la première étude de Gast [6], publiée en 2008, qui ne portait que sur le cholestérol, le BMI et la PA. L'étude de 2010 va dans le même sens et en amplifie les résultats en prenant en compte l'altération des paramètres métaboliques.

Une autre étude prospective [7] a évalué la PA ambulatoire chez 154 femmes récemment ménopausées, normotendues ou avec une HTA (hypertension artérielle) légère par une mesure automatique des pressions sur 24 h. Elle a montré que les bouffées de chaleur étaient un paramètre prédictif indépendant d'une augmentation de PA systolique diurne de 8,7 mmHg et de sommeil de 8,3 mmHg.

Cette corrélation apparaît logique, l'HTA étant dépendante d'une activation du sympathique [8], mécanisme également proposé à l'origine des TVM [9].

Thurston [10] s'est intéressée à la modification de 2 paramètres intermédiaires cliniques précurseurs de l'athérome, la dilatation artérielle flux-médiée (reflet de la sécrétion de NO par l'endothélium) et les calcifications vasculaires. Les bouffées de chaleur sont associées à une diminution de la dilatation artérielle et à une majoration des calcifications aortiques, variations qui restent significatives après ajustement aux facteurs de risque et à l' E_2 .

Enfin, la très intéressante étude de Bechlioulis [11] a trouvé un lien entre la sévérité de BC et la dysfonction endothéliale. Celle-ci est

d'autant plus importante que les BC sont sévères et la sévérité des BC est le facteur indépendant prédictif le plus puissant. La dysfonction endothéliale caractérise un athérome débutant. C'est un facteur prédictif plus puissant que les facteurs de risque traditionnels (score de Framingham) pour la progression de l'épaisseur intima-média et les accidents CV [12].

Les BC sont-elles un paramètre aggravant du risque CV dans les études cliniques ? Dans l'étude HERS [13] de prévention secondaire, la présence de BC dans le groupe traité (Premarin + MPA) s'est accompagnée d'un risque de maladie CV multiplié par 9 (!), et cette amplitude de risque n'est pas modifiée après ajustement des facteurs confondants. De même dans la WHI [14], pour le groupe le plus âgé (au-delà de 70 ans), le même traitement hormonal s'est accompagné d'un risque d'accident coronarien $\times 5$ [HR = 5,08 (2,08-12,4)] et d'AVC (accident vasculaire cérébral) $\times 4$ [HR = 3,94 (1,09-14,23)] pour les femmes qui présentaient des BC.

Les études anciennes rapportaient un excès de TVM chez les femmes maigres et on pensait les plus fortes relativement protégées par la conversion des androgènes en estrogènes dans une masse grasse plus importante. Les études récentes montrent au contraire que les femmes avec un BMI élevé ont des bouffées de chaleur plus importantes [15]. Cela pourrait être la conséquence d'un effet isolant de la graisse entraînant une élévation de la température centrale qui favoriserait les bouffées de chaleur [16]. Chez les patientes obèses, une diminution du poids par un régime drastique s'accompagne d'ailleurs d'une réduction des bouffées de chaleur [17].

Il n'y a donc pas de corrélation significative entre un taux plasmatique d'E₂ et la présence de troubles vasomoteurs [18]. Les BC résultent d'un désordre de la thermorégulation hypothalamique avec une augmentation du taux de noradrénaline au niveau du SNC (système nerveux central), en réponse à une diminution des récepteurs alpha2 adrénergiques que l'on sait modulée par les estrogènes [19]. Un risque cardiovasculaire majoré, en lien avec la présence de BC, pourrait résulter d'une augmentation du tonus nerveux sympathique. Une augmentation du BMI [20] et de la tension artérielle [8, 21] est en effet corrélée à un accroissement de sécrétion de nordadrénaline par le système sympathique [22].

Une élévation des catécholamines pourrait aussi être impliquée dans diverses autres anomalies vasculaires [23] comme l'hypercholestérolémie [24], l'infarctus du myocarde et les AVC [25]. Les catécholamines étant aussi impliquées dans l'étiologie TVM, une augmentation de l'activité sympathique pourrait être la première

explication de l'association BC et profil cardiovasculaire défavorable, cependant à ce jour aucune conclusion formelle ne peut encore être avancée.

Le candesartan est un hypotenseur qui supprime l'activité du sympathique en inhibant le SRA cérébral [26], il a été évalué comme traitement possible des TVM, mais il n'a bien sûr aucune AMM dans cette indication. Le candesartan diminue significativement, en quelques semaines, les symptômes dits « sympathiques », bouffées de chaleur, sueurs et palpitations, et ce proportionnellement à la diminution de la PA systolique qu'il entraîne. Ce produit a, en plus de son effet hypotenseur, des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes remarquables [27]. Il s'agit là d'une recherche expérimentale qui, si elle se concrétisait, pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patientes avec des TVM qui ont une contre-indication au THM. L'E₂ lui-même est susceptible de diminuer la PA chez des femmes ménopausées avec une HTA modérée et cet effet hypotenseur s'accompagne d'une diminution de la noradrénaline plasmatique [2, 28].

II. BOUFFÉES DE CHALEUR ET RISQUE DE MALADIE D'ALZHEIMER (MA)

La MA et les maladies cardiovasculaires partagent les mêmes facteurs de risques [29-31], aussi tout ce qui va compromettre le débit sanguin cérébral va précipiter ou aggraver une MA chez les patientes prédisposées. Les BC, nous venons de le voir, sont un facteur de risque de maladie CV, à ce titre ils sont donc aussi un facteur de risque pour la MA.

L'effet des TVM a été peu étudié sur le cerveau, mais les quelques données dont nous disposons laissent entrevoir un risque particulier.

Greene [32] a montré par une étude au SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) que les bouffées de chaleur s'accompagnaient d'une hypoperfusion cérébrale pouvant atteindre 20 %. Cette hypoperfusion est plus marquée au niveau des zones pariétales et temporales gauches, deux zones très fréquemment atteintes lors de la MA. Une estrogénothérapie restaure un débit cérébral normal et une perfusion cérébrale homogène. Chez les femmes ménopausées les BC s'accompagnent d'un stress oxydatif. Une étude prospective de 4 mois a montré que chez elles, les antioxydants totaux plasmatiques étaient réduits de 21 % ($p < 0,01$) et les radicaux

sulphydriques de 27,5 % ($p < 0,01$). Un THS (traitement hormonal substitutif) fait disparaître les BC et annule complètement ce déséquilibre oxydatif [33]. Aussi, la proposition de mécanisme de la MA faite par Greene est-elle tout à fait intéressante : insuffisance vasculaire et stress oxydatif, s'ajoutant au vieillissement cérébral, pourraient contribuer à l'initiation de la MA.

Les BC, nous l'avons vu, sont associées à une majoration des calcifications vasculaires [10]. Les calcifications artérielles coronaires (CAC) peuvent être considérées comme un marqueur global des facteurs de risque conduisant à l'athérome. L'étude AGES de Reykjavik [34] s'est intéressée aux modifications de structure et de fonction cérébrale en présence de CAC. Des CAC élevées s'accompagnent d'une diminution de volume des substances grises et blanches, d'infarctus cérébraux et de lésions majorées de la substance blanche. Ils s'accompagnent aussi d'une diminution des scores cognitifs et d'un sur-risque de démence conséquent, 10 % pour le quartile des CAC le plus faible mais 39 % pour le quartile le plus élevé. Le THM est susceptible de réduire ces calcifications en gommant les BC mais aussi (et surtout) par un effet protecteur vasculaire propre [35], (réduction de 33 % des calcifications coronaires avec les estrogènes seuls dans la WHI).

Sur le plan clinique, Phillips [36] a évalué les performances mnésiques des femmes ménopausées après une ovariectomie bilatérale suivant la présence ou non de BC. Après 2 mois, les mémoires associatives immédiates et retardées sont significativement diminuées chez les patientes ayant des BC, alors que les scores de dépression, d'insomnie et d'anxiété sont les mêmes dans les 2 groupes.

La présence de BC majore donc encore le déficit cognitif secondaire à la carence estrogénique.

Sherwin [37], dans un groupe de femmes jeunes hystérectomisées, avait montré que l'amélioration de la mémoire verbale était indépendante de la présence ou non de BC. Mais Joffe [38], dans une étude en double aveugle *versus* placebo, a trouvé que l'augmentation des performances cognitives par les estrogènes étaient liées à la présence de BC, mais était indépendante des troubles du sommeil. Leblanc [39], dans sa méta-analyse, a également souligné que l'amélioration cognitive par le THS était plus fréquente parmi les études qui avaient inclus des femmes avec des symptômes ménopausiques.

Ainsi le traitement hormonal chez les femmes symptomatiques pourrait avoir un double effet : améliorer le déficit cognitif secondaire à l'hypométabolisme accompagnant BC, et empêcher une souffrance cérébrale pouvant être par elle-même un facteur favorisant la MA.

Les femmes ménopausées avec des BC ont des facteurs de risque cardiovasculaire et sans doute aussi de vieillissement cérébral et de MA majorés par rapport à celle indemnes de troubles vasomoteurs. Les troubles vasomoteurs sont des symptômes désagréables qu'il convient de traiter. Mais au-delà du symptôme, ils expriment sans doute un signal d'alerte, celui d'une dégradation vasculaire accélérée qui mérite, elle, toute l'attention si l'on veut freiner le vieillissement. Le THM, et notamment les estrogènes sont les agents les plus puissants pour combattre efficacement les TVM, ils sont également en première ligne pour lutter efficacement contre la dégradation vasculaire et le vieillissement cérébral qui s'accélère après la ménopause

Bibliographie

- [1] Archer DF, Sturdee DW, Baber R *et al.* Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;in press.
- [2] Van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, estrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005;26(14):1358-61.
- [3] Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010;66(3):285-90.
- [4] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
- [5] Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308(6925):367-72.
- [6] Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ *et al.* Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008; 51(6):1492-8.
- [7] Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14(2):308-15.
- [8] Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004;43(5):918-23.
- [9] Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001;13(4):453-64.
- [10] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118(12):1234-40.
- [11] Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK *et al.* Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1199-206.
- [12] Halcox JP, Donald AE, Ellins E *et al.* Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2009;119(7):1005-12.
- [13] Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(4):639-43.

- [14] 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(13):1465-77.
- [15] Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K *et al*. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008;15(3):429-34.
- [16] Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause* 2002;9(3):151-2.
- [17] Huang AJ, Subak LL, Wing R *et al*. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1161-7.
- [18] Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA, James VH. Relation between plasma estrone and estradiol and climacteric symptoms. *Lancet* 1978;1(8066):678-81.
- [19] Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1990;76(4):573-8.
- [20] Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991;17(5):669-77.
- [21] Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983;5(1):86-99.
- [22] Mancina G, Bousquet P, Elghozi JL *et al*. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25(5):909-20.
- [23] Engler MB, Engler MM. Assessment of the cardiovascular effects of stress. *J Cardiovasc Nurs* 1995;10(1):51-63.
- [24] Kukreja RS, Datta BN, Chakravarti RN. Catecholamine-induced aggravation of aortic and coronary atherosclerosis in monkeys. *Atherosclerosis* 1981;40(3-4):291-8.
- [25] Hauss WH, Bauch HJ, Schulte H. Adrenaline and noradrenaline as possible chemical mediators in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1990;598:91-101.
- [26] Saavedra JM, Ando H, Armando I, *et al*. Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Regul Pept* 2005;128(3):227-38.
- [27] Dohi Y, Ohashi M, Sugiyama M, Takase H, Sato K, Ueda R. Candesartan reduces oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003;26(9):691-7.
- [28] Mercurio G, Zoncu S, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Effects of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;80(5):652-5.
- [29] De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33(4):1152-62.
- [30] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al*. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137(3):149-55.
- [31] Skoog I. Vascular aspects in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:37-43.
- [32] Greene RA. Estrogen and cerebral blood flow: a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45(4):253-7.
- [33] Leal M, Diaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):804-9.
- [34] Vidal JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK *et al*. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study. *Stroke* 2010;41(5):891-7.
- [35] Manson JE, Allison MA, Rossouw JE *et al*. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356(25):2591-602.
- [36] Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(5):485-95.
- [37] Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217(1):17-22.
- [38] Joffe H, Hall JE, Gruber S *et al*. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause* 2006;13(3):411-22.
- [39] LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285(11):1489-99.