

BIJUVA®, le seul THS bioidentique, combinant estradiol et progestérone dans une seule pilule : enfin disponible en Belgique, après les EU (approbation en 2018 par la *Food and Drug Administration*) !

BIJUVA®, the only bioidentical HRT, combining estradiol and progesterone in a single pill : finally available in Belgium, after the USA (approval in 2018 by the Food and Drug Administration) !

L'HERMITE M.

Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

BIJUVA®, destiné au traitement « naturel » des symptômes de déficit en œstrogènes, combine à faibles doses en une seule capsule les 2 hormones féminines bioidentiques (progestérone P₄ et estradiol E₂). Il se prend le soir, favorisant l'endormissement et améliorant les troubles du sommeil. L'étude de phase 3, REPLENISH, randomisée, contrôlée en double aveugle versus placebo, a démontré sa bonne efficacité sur les symptômes vasomoteurs et la qualité de vie, de même que, sur 1 an, sa sécurité endométriale (pas d'hyperplasie endométriale). Bijuva® est prévu en prise combinée continue non-stop, minimisant ainsi les pertes de sang et aboutissant en 1 an à 90 % d'aménorrhée. Il est neutre sur le plan métabolique (glycémie et cholestérol) et même bénéfique chez les femmes l'ayant débuté tôt, à savoir moins de 6 ans depuis leur ménopause. Bijuva® ne modifie ni le poids ni la tension artérielle. Malgré sa prise orale, il n'accroît pas les paramètres de coagulation, augurant d'une neutralité possible sur le risque thromboembolique en l'absence de thrombophilie ou de facteurs de haut-risque. En 1 an, Bijuva® n'a pas augmenté le pourcentage de mammographies anormales (Bi-Rads 3 + 4) mais significativement l'incidence de sensibilité mammaire (10,8 %). Finalement Bijuva® améliore les marqueurs du remodelage osseux, augurant d'un effet préventif des fractures ostéoporotiques, similaire aux autres THS. La disponibilité d'un THS bioidentique combinant estradiol et progestérone dans une seule capsule permettra d'améliorer la compliance et favorisera la réhabilitation du THS grâce à un profil métabolique et oncologique neutre.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 244-247

Doi : 10.30637/2022.22-042

ABSTRACT

Bijuva® is intended for the « natural » treatment of estrogen deficiency symptoms. It combines the two bioidentical female hormones (progesterone P₄ and estradiol E₂) in low doses into a single capsule. It is taken in the evening, promoting falling asleep and improving sleep disorders. The phase 3 trial, REPLENISH, randomized double-blind versus placebo-controlled, demonstrated good effectiveness on vasomotor symptoms and quality of life, as well as, over one year, its endometrial safety (no endometrial hyperplasia). Bijuva® is a non-stop continuous combination drug that minimizes blood loss and results in 90% amenorrhea at one year. It is metabolically neutral (blood glucose and cholesterol) and even beneficial in women who started it early, namely less than 6 years after menopause. Bijuva® does not affect weight or blood pressure. Despite its oral intake, it does not increase the coagulation parameters, indicating a possible neutrality on thromboembolic risk in the absence of thrombophilia or high-risk factors. In one year, Bijuva® did not increase the percentage of abnormal mammograms (Bi-Rads 3 + 4) but significantly increased the incidence of breast tenderness (10.8%). Finally, Bijuva® improved bone-remodeling markers, indicating a good probability of a preventive effect of osteoporotic fractures, similar to other HRT (hormonal replacement treatments). The availability of a bioidentical HRT, combining estradiol and progesterone in a single capsule, will certainly improve compliance and help promoting HRT rehabilitation through a neutral metabolic and oncology profile.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 244-247

Doi : 10.30637/2022.22-042

Key words : bioidentical hormones, estradiol, progesterone, hormone replacement treatment (HRT), endometrial hyperplasia

INTRODUCTION

En matière de traitement hormonal de la ménopause, outre l'œstrogène (souvent par le passé des œstrogènes conjugués équinés ou CEE, qui ne sont naturels que pour la jument), de nombreux progestatifs synthétiques ont habituellement été utilisés ; tous exercent cependant un ou plusieurs effets biologiques supplémentaires, la plupart indésirables (tels qu'androgénique, glucocorticoïde, voire mitogénique), certains parfois utiles (anti-androgénique ou anti-minéralocorticoïde). Mais il a été bien montré ces 2 dernières décades que l'addition de tels progestatifs entraîne divers inconvénients et risques pour la santé, pouvant être supprimés ou au moins minimisés en utilisant plutôt la progestérone naturelle.

Tant la progestérone (P₄) que l'estradiol (E₂), disponibles séparément, étaient utilisés depuis longtemps dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes et autres troubles liés à la ménopause. Les associer nécessitait cependant la prise séparée de 2 médicaments, parfois via différentes voies d'administration, pouvant perturber la compliance, voire détourner la patiente vers des formules moins sûres.

DEVELOPPEMENT CLINIQUE DE BIJUVA®

Au départ d'une importante étude randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (REPLENISH), la combinaison de 100 mg de P₄ micronisée à 1 mg d'E₂ micronisé fut retenue pour développer Bijuva®. Ce THS combiné faiblement dosé sera administré en continu non-stop, d'abord pour être « sans règles » (un minimum de pertes de sang et de spotting). Au bout de 13 « cycles », 90,2 % des utilisatrices sont aménorrhéiques¹.

EFFICACITE SUR LES TROUBLES CLIMACTERIQUES ET LA QUALITE DE VIE

C'est l'œstrogène du THS qui traite les plaintes climactériques (= en relation avec la ménopause) : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), troubles de l'humeur (dépression, labilité émotionnelle, irritabilité, nervosisme, brusques changements d'humeur, crises de panique, anxiété), fatigabilité excessive, symptômes douloureux (aux articulations, mal de dos, certains maux de tête), divers troubles du sommeil, des difficultés de concentration et même des vertiges, crampes et palpitations. Dans REPLENISH, Bijuva® améliore très significativement ($p < 0,0001$) par rapport au placebo, non seulement la fréquence et la sévérité des troubles vasomoteurs, mais aussi la qualité de vie (évaluée par deux scores différents validés)².

PREVENTION PAR LE PROGESTATIF DU RISQUE DE CANCER ENDOMETRIAL

Depuis la fin des années 1970, un progestatif est rajouté à l'œstrogène pour éviter un accroissement significatif de l'incidence d'hyperplasie endométriale et même parfois d'adénocarcinome de l'endomètre. Ce

n'est cependant nécessaire que chez les patientes non hystérectomisées ; chez celles-ci, l'ajout cyclique d'un progestatif chaque mois, après une première phase œstrogénique seule (induisant une prolifération endométriale) est recommandé pour minimum 12 à 14 jours (schéma dit cyclique, avec règles habituelles). L'administration simultanée des deux composants en combiné continu, non-stop (comme prévu avec Bijuva®) stimule fort peu l'endomètre qui peut même rester quiescent, surtout avec la P₄. Dans REPLENISH, il n'a été observé consensuellement (3 pathologistes séparés) aucun cas d'hyperplasie endométriale parmi les 280 participantes soumises à une biopsie d'endomètre avant et au bout de 12 mois de traitement par Bijuva®¹.

AMELIORATION DU SOMMEIL PAR LA PROGESTERONE DE BIJUVA®

Bijuva® n'est recommandé qu'aux patientes non hystérectomisées. Il sera pris de préférence le soir pour ne pas risquer d'induire de somnolence diurne (0,2-1,2 % dans REPLENISH), de même que pour faciliter l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil. Ces derniers effets favorables, liés à l'effet sédatif de la P₄, ont été tout particulièrement observés chez les patientes présentant divers troubles du sommeil³ ; dès lors ils pourraient même être exploités chez les patientes hystérectomisées.

NEUTRALITE METABOLIQUE ET CARDIOVASCULAIRE DE BIJUVA®

REPLENISH a montré la neutralité de Bijuva® sur le poids et sur la pression artérielle⁴, de même que sur les paramètres de coagulation⁵. Sur le plan métabolique, un effet favorable sur la glycémie de même que sur le cholestérol, tant total que LDL et HDL, a même été mis en évidence chez les patientes ménopausées depuis moins de 6 ans mais pas lorsque le traitement a débuté 10 ans ou plus après la ménopause⁶.

Les œstrogènes sont bien connus pour être cardioprotecteurs, notamment par vasodilatation artérielle ; par contre, les progestatifs synthétiques, surtout ceux qui sont androgéniques (comme l'acétate de médroxyprogestérone ou MPA, utilisé dans la WHI = *Women's Health Initiative*) contrecarrent au moins en partie ces effets favorables de l'E₂, ce qui n'est pas le cas de la P₄. La contribution majeure de l'étude WHI fut l'émergence de l'hypothèse, actuellement confirmée, que le THS est favorable sur le plan cardiovasculaire lorsque débuté avant 60 ans (ou moins de 10 ans depuis le début de la carence œstrogénique) mais au contraire nocif lorsque débuté alors que de l'athéromatose est bien établie (en pratique après 70 ans ou plus de 20 ans depuis la ménopause).

REPLENISH manque de puissance pour évaluer l'incidence d'accidents cardiovasculaires tels qu'accident vasculaire cérébral, événements thromboemboliques veineux et maladies coronariennes (infarctus myocardiques) ; néanmoins, dans cette étude la survenance (rare) de tels événements avec Bijuva® fut similaire

aux incidences observées dans la population générale⁵.

Per os, tout composant à activité œstrogénique exerce un effet défavorable, dose-dépendant, sur les paramètres de coagulation et accroît l'incidence de phénomènes thromboemboliques, particulièrement chez les personnes atteintes de l'une ou l'autre thrombophilie. Le type du progestatif associé module cependant aussi cet effet : même sous estradiol transdermique, une activation de la coagulation est observée avec certains progestatifs (les dérivés du norpregnane) mais pas avec la P4⁷. La neutralité quelque peu étonnante de Bijuva® sur les paramètres de coagulation⁵, en tout cas chez des patientes exemptes de thrombophilie, pourrait dès lors résulter de l'association de la P4 à l'E2 (même *per os*). Ce n'est certainement pas une garantie qu'il n'y aura pas malgré tout un faible accroissement du risque thromboembolique, à tout le moins chez les patientes à risque, chez lesquelles, actuellement, il reste préférable d'administrer l'E2 par voie systémique (p. ex. transdermique).

BIJUVA® N'INDUIT PAS DE CANCER DU SEIN

La pire crainte des femmes, c'est que le THS entraîne un cancer du sein : il s'agit pourtant là d'un risque marginal qui a été très exagéré, surtout « grâce » à la diffusion virale en 2002 auprès du public, de l'interprétation et de la généralisation abusives des résultats préliminaires de la WHI ; ceux-ci ne concernaient que le THS combinant pendant 5 ans MPA et CEE chez des femmes en majorité ménopausées depuis longtemps. Deux ans plus tard, la même WHI montrait que 7 ans de THS dépourvu de MPA n'amènent paradoxalement aucun accroissement de l'incidence de cancer du sein (et peut-être même une réduction). Le suivi total de 18 ans de la WHI⁸ n'a fait que confirmer l'apparente neutralité des œstrogènes seuls, de même que le rôle néfaste de la MPA ; il montre en outre que la mortalité globale est diminuée chez les patientes ayant débuté tôt leur THS et que, même sous CEE + MPA, la mortalité par cancer du sein n'est pas modifiée. L'ensemble des données actuellement disponibles suggère en effet fortement que la plupart des progestatifs synthétiques, surtout androgéniques, seraient responsables d'un léger accroissement du risque de cancer du sein lorsqu'associés avec un œstrogène. A noter que cet accroissement est tout à fait comparable à celui lié à divers comportements comme le gain excessif de poids après la ménopause, le tabagisme et l'alcoolisme.

Par contre, l'utilisation de la P4 ne montre aucun accroissement d'incidence du cancer du sein sur 5 ans de traitement combiné avec de l'E2 (voir la cohorte E3N). Ces données observationnelles devraient néanmoins être confirmées par une étude randomisée contrôlée

qui ne sera sans doute jamais menée vu le coût pharmaceutique requis. REPLENISH n'a bien sûr pu, sur 1 an, qu'évaluer l'évolution de la densité mammaire radiographique, un facteur indépendant de risque de cancer du sein, probablement d'ordre génétique. Alors qu'un THS œstrogénique seul n'influence pas la densité mammaire radiologique, il n'en est pas de même lorsqu'un progestatif synthétique y est ajouté, amenant à classer certaines mammographies comme anormales (Bi-Rads 3 = probablement bénignes et 4 = malignité probable). Dans REPLENISH, 3,7 % des mammographies après 1 an furent considérées anormales sous Bijuva® pour 3,1 % sous placebo, une différence totalement non significative⁹. Par contre, l'incidence de sensibilité mammaire de 10,8 % sous Bijuva®, quoiqu'un peu plus faible qu'avec les autres THS œstro-progestatifs, fut significativement accrue par rapport au groupe placebo (0,7 %), amenant d'ailleurs un taux d'arrêt de 1,4 %⁹.

BIJUVA® ET LA SANTE OSSEUSE

Bijuva® est indiqué pour soulager les symptômes de déficit en œstrogènes. REPLENISH n'a pas étudié l'effet du Bijuva® sur la densité osseuse mais uniquement sur certains marqueurs sanguins du turnover osseux. Par rapport au placebo, 1 an de Bijuva® a réduit significativement ces marqueurs en proportions compatibles avec une réduction à plus long terme de 30 % du risque de fractures vertébrales¹⁰.

Dès lors, comme tout THS, Bijuva® devrait pouvoir exercer un effet préventif des fractures ostéoporotiques, même chez les patientes seulement ostéopéniques. Ce serait déjà tout particulièrement utile chez les patientes à haut risque d'ostéoporose et en cas d'insuffisance ovarienne prématurée/précoce (y compris avant 45 ans), quelle qu'en soit l'origine ; dans ces cas, le consensus scientifique est d'administrer un THS, au moins jusqu'à l'âge de la ménopause physiologique.

La prévention des fractures ostéoporotiques implique habituellement un traitement à moyen et même long terme, ce qui n'est heureusement plus considéré comme contre-indiqué. D'autant plus qu'aucune société scientifique ne recommande plus l'arrêt obligatoire d'un THS bien supporté et accepté (voire désiré) au-delà d'un certain âge (comme 65 ans) chez les patientes l'ayant débuté suffisamment tôt. Néanmoins, il persiste une petite incertitude quant à la possibilité qu'un traitement par E2 (± P4) de plus longue durée puisse malgré tout être associé à une faible élévation du risque de cancer du sein, à mon avis liée à la persistance d'un plus grand nombre de cellules mammaires en mitose, donc susceptibles d'atteinte par un stimulus cancérogène, quel qu'il soit.

Le seul traitement *per os* œstro-progestatif bioéquivalent de la ménopause ;
 Efficacité sur les symptômes vasomoteurs et amélioration de la qualité de vie ;
 Peu de pertes de sang intercurrentes en prise non-stop et 90 % d'aménorrhée à 1 an ;
 Neutralité oncologique : pas d'élévation du risque de cancer du sein sur 5 ans, ni de cancer de l'endomètre ;
 Pas d'accroissement significatif en 1 an de l'incidence de mammographies anormales (Bi-Rads 3 + 4) mais élévation significative (10,8 %) de l'incidence de sensibilité mammaire ;
 Neutralité métabolique et mêmes effets favorables (sur glycémie et cholestérol) si débuté < de 6 ans depuis la ménopause ;
 Pas de modification des paramètres de coagulation ; risque thromboembolique sans doute très faible ;
 Pas de prise de poids ni de modification de la tension artérielle ;
 Facilitation de l'endormissement et amélioration des troubles du sommeil si prise le soir (effet sédatif de la progestérone) ;
 Amélioration des marqueurs du remodelage osseux.

CONCLUSION

Nul doute que la disponibilité d'un THS bioéquivalent (Bijuva®), associant dans une seule capsule les deux hormones sexuelles féminines naturelles, améliorera la compliance et favorisera la réhabilitation du THS grâce à un profil métabolique et oncologique neutre. Ceci permettra d'améliorer la qualité de vie de nombreuses patientes qui en ont besoin et/ou en profiteraient mais le refusent à cause de la diabolisation induite de tout THS suite à la WHI. Actuellement, même les investigateurs de la WHI reconnaissent au THS une balance risques-bénéfices favorable¹¹ !

Conflits d'intérêt : Consultance ponctuelle pour Besins Healthcare (février 2019)

BIBLIOGRAPHIE

- Mirkin S, Goldstein SR, Archer DF, Pickar JH, Graham S, Bernick B. Endometrial safety and bleeding profile of a 17 β -estradiol/progesterone oral softgel capsule (TX-001HR). *Menopause*. 2020;27(4):410-7.
- Constantine GD, Revicki DA, Kagan R, Simon JA, Graham S, Bernick *et al.* Evaluation of clinical meaningfulness of estrogen plus progesterone oral capsule (TX-001HR) on moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2019;26(5):513-9.
- Kagan R, Constantine G, Kaunitz AM, Bernick B, Mirkin S. Improvement in sleep outcomes with a 17 β -estradiol-progesterone oral capsule (TX-001HR) for postmenopausal women. *Menopause*. 2019;26(6):622-8.
- Black DR, Minkin MJ, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Effects of combined 17 β -estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause*. 2021;28(1):32-9.
- Lobo RA, Kaunitz AM, Santoro N, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2019;22(6):610-6.
- Sriprasert I, Hodis HN, Bernick B, Mirkin S, Mack WJ. Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women in the REPLENISH trial. *J Women's Health*. 2020;29(8):1052-8.
- Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin P-Y. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010;17(6):1122-7.
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ *et al.* Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-38.
- Liu JH, Black DR, Larkin L, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Breast effects of oral, combined 17 β -estradiol, and progesterone capsules in menopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2020;27(12):1388-95.
- McClung MR, Kagan R, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Constantine G. Effects of E2/P4 oral capsules on bone turnover in women with vasomotor symptoms. *Menopause*. 2022;29(3):304-8.
- Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *NEJM*. 2016;374(9):803-5.

Travail reçu le 5 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 12 mai 2022.

CORRESPONDANCE :

M. L'HERMITE
 CHU Brugmann
 Service de Gynécologie-Obstétrique,
 Place Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles
 E-mail : marc.lhermite@chu-brugmann.be