



INTRODUCTION

Le laboratoire pharmaceutique Versalya continue de vous accompagner en vous proposant sa 4ème newsletter électronique scientifique hebdomadaire, qui, nous l'espérons, pourrait vous aider dans votre pratique quotidienne. Elle s'articule autour du sommaire suivant :

- 1- Quelques données pratiques sur la ménopause en période de Covid-19
- 2- Quels traitements pour les femmes ménopausées en période de Covid-19
- 3- Que disent les publications et les recommandations internationales ?

Nous nous tenons toujours à votre disposition, pour toute demande d'information ou tout besoin éventuel, à travers notre force de vente, mais aussi à travers cette adresse email que vous pouvez contacter à tout moment : information.medicale@versalya.ma.

Nous sommes convaincus, qu'Ensemble, nous lutterons contre le Covid-19



1- QUELQUES DONNÉES PRATIQUES SUR LA MÉNopause EN PÉRIODE DE COVID-19

1-Les femmes ménopausées représentent un groupe important parmi les femmes atteintes de la nouvelle maladie à coronavirus (COVID-19).

Selon les données de surveillance mondiale de l'OMS, 52 % des femmes touchées ont plus de 50 ans(1).

2-L'atteinte par le COVID-19 est similaire entre les hommes et les femmes, mais il semble y avoir des différences de mortalité et de vulnérabilité à la maladie selon le sexe.

Les données disponibles montrent que les femmes affichent un taux de mortalité nettement plus faible que les hommes, probablement en raison de différences immunologiques liées au sexe ou fondées sur le sexe (2).

3-Les hommes (tout âge confondu) et les femmes âgées ont un risque plus élevé de développer de sérieuses complications dues au virus. Il a été suggéré que les œstrogènes jouent un rôle dans l'immunité.

Des études sur modèle animal montrent que la différence d'âge et de sexe dans la gravité des symptômes du COVID-19 peut être due aux actions protectrices et aiguës de l'hormone sexuelle féminine : l'œstrogène (2), (3).

En fait, il existe des études soulignant le rôle de la signalisation des récepteurs aux œstrogènes dans les réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi que dans les processus de réparation des tissus lors d'infections virales respiratoires, ce qui peut réduire les effets néfastes du virus sur les poumons et la gravité des symptômes (2), (4).

4-Hormis la modulation de l'immunité, les œstrogènes pourraient interférer avec l'activité du COVID-19 par d'autres moyens :

La recherche a montré que l'œstrogène peut intervenir dans l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) en réduisant son expression protéique, ce qui est important car cette enzyme agit comme une voie d'entrée vers les cellules (5).

De plus, dans un article récent, l'amarrage moléculaire (the molecular docking) et la simulation dynamique de plusieurs composés ont montré la forte affinité que les œstrogènes et les phyto-estrogènes avaient pour un récepteur hôte COVID (HSPA5), ils peuvent donc interférer avec l'attachement du SARS-CoV-2 aux cellules stressées, suggérant leur potentiel en tant qu'agents anti-COVID-19 chez les jeunes femmes (6).



5-Le COVID-19 n'est pas susceptible d'être un risque supplémentaire significatif pour les femmes ménopausées en soi. Cependant, certains facteurs de santé associés à la ménopause peuvent entraîner des complications.

👉 Pendant la ménopause, les femmes commencent à avoir un risque accru de maladie cardiaque et de diabète de type 2 une fois qu'elles perdent les effets protecteurs des œstrogènes. L'âge, en plus de ces co-morbidités, augmente définitivement le risque de contracter le COVID-19 (7).

👉 La ménopause elle-même peut donc avoir un impact sur l'immunité et l'inflammation. Selon des études, à mesure que les femmes vieillissent, les niveaux inflammatoires augmentent - entraînant de la douleur, des problèmes auto-immunes, une prise de poids et une sensibilité aux maladies.

6-L'infection par le COVID-19 est associée à une inflammation systémique et peut activer la réponse de coagulation, pouvant conduire à des coagulopathies et à des événements thrombotiques. Les principales preuves de préoccupation pour l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les femmes ménopausées sont fondées sur l'augmentation du risque thrombotique associé à cette pathologie (8), (9).

Cette augmentation du risque thrombotique a été soulignée comme étant pertinente dans la sous-population des femmes péri-ménopausées et post-ménopausées qui reçoivent un Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) ou une contraception orale combinée, qui sont associées à un risque thromboembolique accru (10), (11).

👉 Les œstrogènes sont la composante fondamentale des traitements hormonaux en période péri et post-ménopause. Les œstrogènes ont été associés à une augmentation de la maladie thromboembolique, qui a été liée à la stimulation par les œstrogènes des protéines hépatiques impliquées dans le système de coagulation.

👉 Bien que le risque thromboembolique puisse être affecté par le type et la dose d'œstrogène et la voie d'administration, les données ne sont pas encore suffisantes pour recommander un type d'œstrogène plutôt qu'un autre.

👉 Les œstrogènes administrés par voie orale ont un effet plus important sur le foie (en raison de l'effet de premier passage : l'absorption intestinale conduit à des concentrations dans la veine porte qui sont initialement sensiblement plus élevées que celles après l'administration transdermique). Ainsi, l'administration orale d'œstrogènes augmente la production hépatique de facteurs de coagulation, tandis que leur production n'est que légèrement augmentée par l'administration transdermique d'œstrogènes. Par conséquent, les préparations transdermiques sont associées à un risque plus faible de thrombo-embolie veineuse et d'AVC (11).

Pour gérer ce risque additif potentiel chez les femmes infectées par le COVID-19 recevant du THM, certains experts recommandent de suspendre ce traitement (en particulier si les femmes ont une maladie plus avancée, souffrent d'autres facteurs de risque thrombo-géniques, sont hospitalisées ou gravement malades).

2- QUEL EST LE LIEN ENTRE CERTAINS TRAITEMENTS ET LA MÉNopause EN PÉRIODE DE COVID-19 ?

En raison des changements liés au confinement et au style de vie pendant la pandémie de COVID-19, certains traitements peuvent être bénéfiques pour les femmes ménopausées :

1-Calcium / Vitamine D :

Le confinement est généralement lié à une activité physique réduite et à des niveaux inadéquats de vitamine D en raison d'une exposition insuffisante au soleil, tous deux associés à un renouvellement osseux accru, à une perte osseuse et à l'ostéoporose. La carence en vitamine D est également associée à une perte de masse musculaire et de force chez les personnes âgées et à une baisse des performances physiques (12).

L'ostéoporose n'augmente pas le risque de contracter un coronavirus ou d'avoir de graves complications. Cependant, rester sans fracture est essentiel pour toute personne souffrant d'ostéoporose, car les systèmes de santé sont trop sollicités et les gens doivent éviter les hôpitaux et les cabinets de médecins, sauf si cela est absolument nécessaire (13).

Dans ce contexte, **il a été souligné que les suppléments de calcium et de vitamine D pour l'ostéoporose ne devraient pas être interrompus pendant la pandémie (12)**. Un apport adéquat de calcium comme pilier de la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique reste une recommandation universelle (14).

La vitamine D est également essentielle, car elle participe à l'absorption du calcium. La supplémentation quotidienne en vitamine D est associée à une amélioration de la fonction des membres inférieurs, à un meilleur équilibre et à une diminution des chutes, ainsi qu'à la prévention des fractures (15).

2-Gel vaginal à base d'Estriol :

L'atrophie vulvo-vaginale, avec un ensemble de symptômes gênants, peuvent nuire considérablement à la qualité de vie des femmes ménopausées, ce qui est particulièrement pertinent pendant cette pandémie étant donné le stress supplémentaire que

certaines femmes peuvent subir en raison des tensions de la situation actuelle (que ce soit sur le plan économique, professionnel, familial et personnel) (16), (17). Surtout, le stress peut avoir un effet néfaste sur les rapports sexuels, et pourrait entraîner une aggravation des signes et symptômes vulvo-vaginaux. Dans cette perspective, le **traitement des symptômes vaginaux au moment opportun pourrait aider les femmes**.

3-Supplémentation en vitamines et minéraux :

L'infection par le SRAS-CoV-2 déclenche une réponse immunitaire locale impliquant la libération de cytokines et les réponses immunitaires adaptatives T et B primaires. Dans la plupart des cas, ce processus est capable de résoudre l'infection, cependant, dans certains cas, la réponse immunitaire dysfonctionnelle qui se produit a un effet certain sur la progression de la maladie (18).

L'interaction de la nutrition et des infections est connue par l'expérience de génération en génération. Il est bien connu que certains micronutriments jouent un rôle important dans le soutien des cellules et des tissus du système immunitaire et la modulation de la fonction immunitaire.

L'effet immunosuppresseur de la dénutrition est bien connu. Les carences ou le statut sous-optimal de ces micronutriments affectent négativement la fonction immunitaire et peuvent diminuer la résistance aux infections (19).

Un supplément de multi-vitamines et d'oligo-éléments qui fournit les besoins quotidiens recommandés en vitamines et minéraux pourrait contribuer à maintenir la fonction normale du système immunitaire également chez les femmes ménopausées. En particulier, il s'agit d'un effet revendiqué confirmé et approuvé pour le folate, les vitamines B6 et B12, les vitamines D, C, le fer, le zinc et le sélénium, entre autres.

3- Que disent les publications et les recommandations internationales ?

Recommandations des Sociétés et autorités scientifiques :

- Société Internationale de la Ménopause (IMS).
- Société Européenne de la Ménopause et de l'Andropause (EMAS).
- Société Nord-Américaine de la Ménopause (NAMS).
- Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues (ACOG).
- Collège Royal des Obstétriciens et Gynécologues (RCOG, Royaume-Uni).
- Société Américaine d'Hématologie (ASH).
- Société Internationale de Thrombose et Hémostasie (ISTH).
- Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).

Aucune recommandation spécifique n'a été reconnue pour l'infection au COVID-19 chez les femmes ménopausées.

Le Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), (UK) :

Le RCOG conseille de poursuivre le traitement hormonal pour contrôler les symptômes de la ménopause dans cette situation particulièrement stressante, de soutenir les consultations virtuelles, et un accès facile aux ordonnances répétées (20).

Aucune inquiétude n'a été soulevée concernant l'utilisation de la thérapie vaginale aux œstrogènes chez les femmes touchées par COVID-19, car l'absorption systémique des préparations vaginales à faible dose est très faible et aucun impact n'est attendu des facteurs de coagulation.

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 89. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200418-sitrep-89-covid-19.pdf?sfvrsn=3643dd38_2 (Accessed 29 April 2020).

2. Suba Z. Prevention and Therapy of Covid-19 via Exogenous Estrogen Treatment for both Male and Female Patients: An Opinion Paper. *J Pharm Pharm Sci* 2020;23:75-85

3. Kovats S. Estrogen Receptors Regulate Innate Immune Cells and Signaling Pathways. *Cell Immunol*, 2015; 294 (2), 63-9.

4. Kadel et al. Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, 20 Jul 2018, 9:1653

5. Ji H, Menini S, Zheng W, Pesce C, Wu X, Sandberg K. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin(1-7) in 17beta-oestradiol regulation of renal pathology in renal wrap hypertension in rats. *Exp Physiol*. 2008;93(5):648-657. doi:10.1113/expphysiol.2007.041392

6. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1-16. doi:10.1080/07391102.2020.1761881 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340551/?from_term=estrogen+and+covid&from_pos=2

7. Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062

8. Bikdeli et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

9. Connors and Lewy. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/doi/10.1182/blood.2020006000/1725756/blood.2020006000.pdf>

10. Martin and Rosenson. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed 28 April 2020)

11. Martin and Barbieri. Preparations for menopausal hormone therapy. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed 28 April 2020).

12. Agostini et al. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8). pii: E1103. doi: 10.3390/nu10081103.

13. COVID-19 and osteoporosis. International Osteoporosis Foundation. <https://www.iofbonehealth.org/news/covid-19-and-osteoporosis> (Accessed 30 April 2020).

14. Cano et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018; 107:7-12

15. Lim SK, Poor G, Benhamou C-L, et al. (2005) Vitamin D inadequacy is a global problem in osteoporotic women. *J Clin Densitom* 8 (2):239 (abstract)

16. Salvatore Caruso. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estril vaginal gel. *Menopause* Vol. 23, No. 1, pp. 000/000 DOI: 10.1097/gme.0000000000000485

17. E. Moral, J. L. Delgado, F. Carmona, B. Caballero, C. Guillán, P. M. González, J. Suárez-Almaraz, S. Velasco-Ortega, C. Nieto & as the writing group of the GENISSE study. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. *The GENISSE study, Climacteric* 2018; 21:167-173.

18. Tai et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

19. Krawinkel M.B. and Krawinkel M.B. Interaction of Nutrition and Infections Globally: An Overview. *Ann Nutr Metab* 2012;61(suppl 1):39-45 <https://doi.org/10.1159/000345162>

20. BMS: HRT prescribing alert during Covid 19 British Menopause Society. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Royal College of General Practitioners. The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians & Gynecologists.

