RISQUES LIÉS À LA MÉNOPAUSE ET TRAITEMENT HORMONAL DE LA FEMME DIABÉTIQUE

U. GASPARD (1), F. VAN DEN BRÛLE (2)

RÉSUMÉ : La prévalence du diabète (types 1 et 2) chez les femmes ménopausées est de l'ordre de 10 à 20% selon l'âge, et le syndrome métabolique peut s'y associer dans 60% des cas, augmentant d'autant le risque cardiovasculaire (parmi d'autres) de ces femmes. Le traitement substitutif oestrogénique ou oestroprogestatif habituellement bien toléré sur le plan métabolique sera soumis aux mêmes indications et contre-indications en fonction de la balance risques/bénéfices que chez les autres femmes ménopausées. Du fait de la sensibilité particulière des personnes diabétiques sur le plan métabolisme, coagulation, risque vasculaire, les oestrogènes en dose minimale effective et probablement en administration transdermique (transcutanée) ainsi que les progestatifs les plus neutres proches de la progestérone seront préférés. En cas de complication vasculaire, la prudence, voire l'abstention thérapeutique, prévaudra.

MOTS-CLÉS : Ménopause - Facteurs de risque cardiovasculaire - Traitement hormonal substitutif - Diabète sucré

La ménopause spontanée survenant aux alentours de 50 ans, et compte tenu d'une durée de vie moyenne dans nos contrées de l'ordre de 82 ans, la femme belge va passer plus de 30 ans de sa vie –soit presque autant que sa vie génitale active –en état d'hypogonadisme.

Un des problèmes majeurs au-delà de la cinquantaine est l'accroissement de la morbi-mortalité cardiovasculaire, et le déficit hormonal sexuel, portant particulièrement sur une chute de plus de 90% des oestrogènes et de la progestérone, additionne ses effets à ceux du vieillissement en termes d'atteinte vasculaire. Ceci est encore mieux démontré en cas de ménopause chirurgicale, pratiquée chez des femmes de moins de 50 ans (1).

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET MÉTABOLIQUES DES FEMMES MÉNOPAUSÉES NORMALES ET DIABÉTIQUES

On note au-delà de 50 ans un accroissement progressif du poids, de l'index de masse corporelle, une diminution de la masse maigre avec, par contre, accroissement de la masse grasse. Il existe une redistribution plus androïde (parce que moins oestrogénique) du tissu adipeux, notamment au niveau abdominal avec augmentation de la taille et du rapport taille-hanches. Ces changements peuvent conduire à un accroissement de résistance insulinaire, et sont encore accrues par la modification du régime alimentaire et la diminution de l'exercice physique, plus fréquents à cet âge. En Belgique, les femmes post-ménopausées présentent, chez 30% d'entre elles

MENOPAUSE-RELATED RISKS AND HORMONE THERAPY IN DIABETIC WOMEN

SUMMARY : Prevalence of diabetes mellitus (types 1 and 2) in postmenopausal women is about 10-20% according to age. It can be associated with a metabolic syndrome in about 60% of cases, thereby severely increasing cardiovascular risk (among others) in these women.

Estrogen or estrogen-progestin replacement therapy does not usually impair diabetes control. It will be submitted to the same indications/contraindications, in relation with the risk/benefit balance, as for all other postmenopausal women. However, increased risks inherent to diabetic subjects concerning metabolism, coagulation/hemostasis, and cardiovascular disease, should be considered. Therefore, estrogen in minimal effective dosages, eventually by transdermal route, as well as metabolically neutral progestins near to progesterone should be preferred. In case of pre-existing or occurring vascular problems, a careful approach or even suppression of replacement therapy should prevail.

KEYWORDS : Menopause - Cardiovascular risk factors - Hormone replacement therapy - Diabetes mellitus

environ, un excès pondéral et chez 15%, une obésité (2). On constate, en rapport avec l'âge et la diminution des oestrogènes, une moins bonne tolérance au glucose qui se conjugue avec la chute de sensibilité insulinaire, une diminution de la clairance métabolique de l'insuline, un accroissement de la production hépatique du glucose et un accroissement des acides gras libres circulants (3). De plus, la conjonction de la chute oestrogénique et du vieillissement entraîne un état dyslipidémique caractéristique : augmentation des triglycérides, du LDL-cholestérol (et de sa fraction particulaire dense, athérogène) ainsi qu'une chute du HDL-cholestérol plasmatique. Enfin, la postménopause s'accompagne d'un accroissement du fibrinogène, de facteurs procoagulants et du PAI-1 (4,5).

Ainsi, la combinaison de ces différentes modifications métaboliques qui touchent les femmes postménopausées va dans le sens d'un accroissement du risque de syndrome métabolique décrit par Reaven, facteur important d'accroissement du risque cardio-vasculaire. En fonction de ce status métabolique particulier, on peut estimer que plus de 25% parmi les femmes ménopausées seraient probablement porteuses d'un syndrome métabolique (revue dans 2).

Dans ce même contexte métabolique, l'évolution vers un diabète de type 2 est particulièrement prévalente, et l'on peut estimer qu'au moins 15% des femmes belges après 50 ans présentent un diabète sucré (12,5% aux USA entre 50 et 59 ans; 17-18% au delà de 60 ans), diabète s'accompagnant d'un syndrome métabolique dans plus de 60% des cas et jouant ainsi un effet multiplicateur sur le risque cardiovasculaire postmé-

(1) Professeur ordinaire, Chef de Service, (2) Professeur de Clinique, Maître de Recherches FNRS, Service de Gynécologie, ULg, CHU Sart Tilman, Liège.

nopausique : trois fois plus de morbi-mortalité par infarctus myocardique et accident vasculaire cérébral, deux fois plus d'hypertension, par exemple (2, 5). D'autres problèmes de nature postménopausique sont également accrus chez la femme diabétique : deux fois plus de cancers de l'endomètre et de cholélithiase que chez la femme bien portante, un taux légèrement accru de cancer du sein (du fait de l'obésité éventuelle). Par contre, la densité osseuse est mieux préservée et le risque d'ostéoporose et de complications fracturaires moindre que chez la femme non diabétique (5).

RISQUES LIÉS À L'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT HORMONAL CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE NON DIABÉTIQUE

Sans entrer dans le détail, il faut rappeler que plusieurs études randomisées contrôlées (RCT), de grande envergure et d'une durée de 3 à 7 ans, ont recherché sur des milliers de femmes ménopausées, souvent au delà de la soixantaine, l'impact des oestrogènes ou des oestroprogestatifs par rapport au placebo (méta-analyse de Béral et al, 6). Sur le plan vasculaire, chez les femmes ménopausées relativement bien portantes, l'administration d'un oestrogène ou d'un oestroprogestatif n'entraîne pas d'accroissement significatif du risque coronaire (d'autant plus qu'il s'agit d'une ménopause récente). Cependant, on ne retrouve pas l'effet de prévention primaire que les études antérieures de cohortes avaient laissé espérer. Il existe un risque, modérément mais significativement accru (de l'ordre de 1,3), d'accidents vasculaires cérébraux et un doublement du risque thromboembolique veineux sous traitement hormonal (TH). On n'observe pas non plus d'effet de prévention secondaire par le TH chez les femmes ménopausées ayant présenté antérieurement un accident cardiovasculaire. Il faut ajouter en cas de prise d'un oestroprogestatif (mais pas d'un oestrogène seul) un accroissement modéré du risque de cancer du sein (RR 1,28 par rapport au placebo). Par contre, on observe sous TH une diminution des fractures par ostéoporose et du cancer colorectal. Le cancer de l'endomètre n'est pas accru sous oestroprogestatif correctement dosé.

Ainsi, connaissant le risque cardio-vasculaire élevé des femmes diabétiques, on peut se poser la question de savoir si les thérapeutiques oestrogéniques seules (en cas d'hystérectomie) ou oestroprogestatives (chez les femmes porteuses d'un utérus) ne peuvent pas avoir un impact vasculaire néfaste en cas de diabète, ou si certaines formulations, la nature, la dose et la voie d'administration des stéroïdes de substitution peuvent avoir un impact positif, et minimiser les risques du traitement.

Ce dernier, en effet, n'est pas contesté quant à son efficacité face au syndrome climatérique, l'atrophie génitale, et la qualité de vie en général.

IMPACT MÉTABOLIQUE DU TRAITEMENT HORMONAL CHEZ LA FEMME POST-MÉNOPAUSÉE NORMALE

Les oestrogènes utilisés en doses substitutives, que ce soit l'oestradiol oral ou transdermique ou les oestrogènes conjugués, chez la femme normale ou hyperinsulinémique, entraînent un accroissement de la sécrétion insulínique pancréatique, une amélioration de la sensibilité insulínique et un accroissement de la captation de l'insuline par le foie, dans une majorité des études publiées (7). Cependant, l'addition d'un progestatif peut s'opposer à ces effets oestrogéniques, surtout lorsqu'il s'agit, comme le lévonorgestrel, de progestatifs dérivés de la 19NOR-testostérone : dans ce cas, la réponse insulínique pancréatique au stimulus glycémique peut être retardée, la sensibilité insulínique réduite et la clairance hépatique de l'insuline modifiée. Les progestatifs dérivés de la 17 OH progestérone et surtout, la dydrogestérone et la progestérone s'opposent peu pour les premiers, et moins encore pour les seconds, aux effets oestrogéniques. C'est le cas, par exemple, d'une étude de 2 ans que nous avons conduite, où le traitement par 2 mg d'oestradiol + 10 mg de dydrogestérone (Fémoston® 2/10) n'a pas entraîné de variation significative des valeurs de peptide-C, d'insuline ou de glucose plasmatiques (8). Par ailleurs, l'utilisation au long cours du TH s'accompagne d'une réduction significative du taux de HbA_{1c} et n'est pas associée à une diminution de tolérance au glucose (9). Sur le plan lipidique, les oestrogènes augmentent le taux des triglycérides et du HDL-cholestérol et réduisent significativement les taux de LDL-cholestérol. Ces variations sont beaucoup moindres avec les oestrogènes transdermiques. L'addition de progestatifs androgéniques entraîne des effets opposés; il en est de même des progestatifs dérivés de la 17 OH progestérone, mais dans une moindre mesure, et la dydrogestérone ainsi que la progestérone naturelle ne s'opposent pas aux effets favorables des oestrogènes sur l'accroissement de HDL-cholestérol et la réduction du LDL-cholestérol (10).

IMPACT DU TRAITEMENT HORMONAL SUR LES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES DE LA PATIENTE MÉNOPAUSÉE DIABÉTIQUE ET SUR L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2

De grandes études de population et des études randomisées portant sur l'utilisation des oestrogènes oraux ou transdermiques, ou de combinaisons oestroprogestatives diverses montrent, comme l'étude de Ferrara et al (11) ou Perera

(12), un contrôle glycémique significativement meilleur sous traitement hormonal, une valeur significativement diminuée de HbA_{1c} et de fructosamine, un effet favorable sur le profil lipidique (13) et une diminution des facteurs procoagulants (p.ex. F VII et F vW) en cas de diabète de type 2.

En ce qui concerne l'incidence du diabète de type 2 à la postménopause, Rossi et al. observent une incidence deux fois moins fréquente sous oestrogène transdermique que chez les non utilisatrices (p=0,006) (14). L'analyse de deux grandes études randomisées concernant les oestrogènes oraux va également dans le même sens. Dans l'étude WHI (15641 femmes postménopausées bien portantées randomisées entre placebo et oestrogène pendant 5,6 ans de follow up), l'incidence cumulée de diabète de type 2 fut de 3,5 % chez les utilisatrices de TH, et de 4,2 % chez les femmes sous placebo, soit un RR de 0,79 (IC 95 % 0,67-0,93, P=0,004). Les auteurs émettent l'hypothèse que le traitement oestrogénique pourrait diminuer l'incidence du diabète en réduisant la résistance insulinaire sans relation avec l'IMC (15). L'étude HERS portait sur 2.029 femmes ménopausées ayant présenté auparavant un accident coronaire, randomisées de la même manière entre TH et placebo, et suivies pendant 4 ans avec une incidence de diabète de type 2 de 6,2 % dans le groupe oestrogénique et de 9,5 % dans le groupe placebo, soit un RR de 0,65 (IC 95 % 0,48-0,89) (16).

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES HORMONALES CHEZ LES FEMMES DIABÉTIQUES POSTMÉNOPAUSÉES

Un des risques principaux chez la femme diabétique est d'ordre cardio-vasculaire et les interventions thérapeutiques susceptibles de diminuer les facteurs de risque doivent bien entendu, et en priorité, être utilisées :

- modification du style de vie avec activité physique adaptée, réduction du poids et contrôle diététique adéquats auxquels s'ajoutent le traitement le plus adéquat permettant un contrôle glycémique correct et le retour à une concentration d'HbA_{1c} inférieure à 7%;
- contrôle rigoureux de la pression artérielle;
- contrôle lipidique avec réduction du taux de LDL-cholestérol; (< 100mg/dL au delà de 55 ans), réduction des triglycérides et accroissement du HDL-cholestérol;
- suppression du tabac et réduction de la consommation d'alcool.

Le recours à un traitement hormonal de substitution est envisagé, comme chez toute femme

postménopausée, en fonction du syndrome climatérique, après une anamnèse et un examen gynécologiques permettant d'établir la balance risques/bénéfices individuelle de cette patiente. La longueur du traitement est dépendante des troubles ménopausiques et oscille souvent entre 3 et 5 ans, voire plus après réappréciation annuelle des bénéfices et des risques. La prévention de l'ostéoporose est également un élément à prendre en considération, mais essentiellement s'il y a simultanément un contexte de troubles climatériques à traiter.

Les études montrent que les oestrogènes utilisables sont aussi bien l'oestradiol que les oestrogènes conjugués oraux, à dose minimale effective c'est-à-dire équivalente à 1 mg d'oestradiol par jour ou moins. En effet, les doses supérieures pourraient s'accompagner d'une diminution de tolérance glucidique (17), mais surtout d'un accroissement de l'activité procoagulante. Les oestrogènes transdermiques (25 à 50 microgrammes libérés quotidiennement par les patchs, par exemple) ou transcutanés (0,75 à 1,5 g de gel/jour) sont intéressants dans la mesure où les effets métaboliques favorables rapportés plus haut sont vérifiés avec les formes transdermiques. De plus, ils n'augmentent pas le taux des triglycérides, contrairement aux formes orales, n'accroissent pas ou peu les facteurs procoagulants (18) et pourraient présenter un taux moindre d'accidents vasculaires (thromboembolies veineuses) (19).

Dans ces conditions, le progestatif à utiliser devrait ne pas s'opposer aux effets bénéfiques des oestrogènes tant sur le plan du métabolisme lipidique que de la sensibilité insulinaire, de la réactivité vasculaire et de la fonction endothéliale. Les progestatifs métaboliquement les plus neutres sont la progestérone et les produits apparentés tels que la dydrogestérone. La drospirénone, progestatif dérivé de la spiroactone pourrait dans ce contexte présenter l'intérêt particulier d'être à la fois un progestatif métaboliquement neutre et de présenter potentiellement le bénéfice cardio-vasculaire des spiroactones (20).

Les recommandations thérapeutiques hormonales reprises ci-dessus sont en large accord avec le consensus de la North American Menopause Society (5).

En ce qui concerne le diabète de type 1, nous manquons d'études spécifiques. L'administration de doses substitutives modérées d'oestradiol, préférentiellement transdermique et l'utilisation d'un progestatif métaboliquement non agressif déjà préféré en cas de diabète de type 2 apparaît raisonnable en cas de type 1. L'administration d'un traitement métaboliquement relativement neutre n'entraîne pas de remaniement évident du traitement insulinaire et de

l'équilibration du diabète de type 1. Si des complications d'ordre athérombotique artériel, ou thrombotique veineux surviennent, la plus grande prudence doit présider au traitement, voire le contre-indiquer.

CONCLUSIONS

Le diabète de type 2 souvent associé à un syndrome métabolique (2) est fréquemment rencontré en postménopause et ses principales complications - mais pas toutes - sont de nature cardio-vasculaire.

L'administration de faibles doses d'oestrogènes, et peut être préférentiellement par voie transdermique chez la femme diabétique ménopausée, est soumise aux mêmes indications/contre-indications que chez la femme non diabétique (5). L'influence des oestrogènes semble permettre une meilleure sensibilité insulinaire, diminuer l'adiposité abdominale et les dyslipidémies, et favoriser le contrôle glycémique chez la femme diabétique; il semble même que l'incidence du diabète de type 2 soit significativement réduite chez les femmes ménopausées recevant une substitution hormonale. Enfin, le choix du progestatif d'accompagnement doit s'orienter vers un produit métaboliquement neutre, à savoir la progestérone et ses dérivés, ainsi peut-être que la drospirénone, sous réserve d'études ultérieures. Les modifications du style de vie, les thérapeutiques spécifiques de l'hypertension, de la dyslipidémie, des troubles de la coagulation et autres facteurs de risque cardio-vasculaire doivent évidemment être mis en oeuvre selon le cas.

RÉFÉRENCES

- Barrett-Connor E, Bush TL.— Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*, 1991, **265**, 1861-1867.
- Scheen AJ, Luyckx FH.— Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Méd Liège*, 2003, **58**, 479-484.
- Walton C, Godsland IF, Proudler AJ et al.— The effects of the menopause on insulin sensitivity secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*, 1993, **23**, 466-473.
- Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brûle FA.— Postmenopausal changes in lipid and glucose metabolism : a review of their main aspects. *Maturitas*, 1995, **21**, 171-178.
- Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus : *Consensus opinion of the North American Menopause Society*. *Menopause*, 2000, **7**, 87-95.
- Beral V, Reeves G, Banks E.— Current evidence about the effect of hormone replacement therapy on the incidence of major conditions in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*, 2005, **112**, 1-4.
- Godsland IF.— Effect on carbohydrate metabolism In : *"Estrogens and progestogens in clinical practice"*, Fraser IS, Janssen RPS, Lobo RA, Whitehead MI, Churchill Livingstone, London, 1998 pp 773-785.
- Gaspard UJ, Wéry OJ, Scheen AJ et al.— Long term effects of oral estradiol and dydrogesterone on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Climacteric*, 1999, **2**, 93-100.
- Sargeant LA, Wareham NH, Khaw KT.— Hormone replacement Therapy and glucose tolerance in EPIC-Norfolk : a population-based study. *Diab Metab Res Rev*, 2000, **16**, 20-25.
- Godsland IF.— Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein and apolipoprotein (a) concentrations. Analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*, 2001, **75**, 898-915.
- Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM et al.— Hormone Replacement Therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes : The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes care*, 2001, **24**, 1144-1150.
- Perera M, Sattar N, Petrie JR et al.— The effects of transdermal estradiol, in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1140-1143.
- Manwaring P, Morfis L, Diamond T et al.— The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas*, 2000, **34**, 239-247.
- Rossi R, Origliani G, Modena MG.— Transdermal 17 beta oestradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, non obese postmenopausal women. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 645-649.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al.— Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women : results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 2004, **47**, 1175-1187.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al.— Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy : The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, 2003, **138**, 109.
- Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC et al.— A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*, 1993, **60**, 664-667.
- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K et al.— Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**, 1671-1676.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al.— Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolic risk. *Lancet*, 2003, **362**, 428-432.
- Gaspard U, van den Brûle Fr.— Angeliq : nouvelle hormonothérapie de la ménopause comportant des propriétés antialdostérone et antiandrogéniques. *Rev Méd Liège*, 2004, **59**, 162-166.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : U.Gaspard@chu.ulg.ac.be