

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

Thèse N° 104/11

PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE
CHEZ LA PATIENTE DIABETIQUE (135 cas) :
EVALUATION DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

THESE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 110117 1

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 05 avril 2004

par

Carine COMBES

Née le 27 avril 1972 à Albi (Tarn)

DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur Teissier

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur AUBARD
Madame le Professeur TEISSIER
Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Professeur VIROT
Madame le Docteur GALINAT
Monsieur le Docteur JADAUD

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------------|--|
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul * (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Jean-Luc | CHIRURGIE INFANTILE |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S) | NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves (C.S) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE |
| BEDANE Christophe (C.S) | DERMATOLOGIE |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | DERMATOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION |
| BOUTROS-TONI Fernand (surnombre) | STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE |
| CHAPOT René | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre (C.S) | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S) | PSYCHIATRIE ADULTES |
| COGNE Michel (C.S) | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre | UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| CUBERTAFOND Pierre | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PEDIATRIE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE |
| DESCOTTES Bernard (C.S) | ANATOMIE |
| DUDOGNON Pierre (C.S) | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S) | CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE |
| DUMONT Daniel (C.S) | MEDECINE DU TRAVAIL |
| DUPUY Jean-Paul (surnombre) | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |
| FEUILLARD Jean (C.S) | HEMATOLOGIE |
| GAINANT Alain (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PEDOPSYCHIATRIE |
| GASTINNE Hervé (C.S) | REANIMATION MEDICALE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| LACROIX Philippe | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LE MEUR Yannick | NEPHROLOGIE |
| LEROUX-ROBERT Claude (surnombre) | NEPHROLOGIE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE |

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel
VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

« En maintenant la beauté, nous préparerons ce jour de renaissance où la civilisation mettra au centre de sa réflexion, loin des principes formels et des valeurs dégradées de l'Histoire, cette vertu vivante qui fonde la commune dignité du monde et de l'homme. »

Albert Camus.

A notre président de thèse

Madame le Professeur Archambeaud-Mouveroux

Professeur des Universités de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez accueillie avec bienveillance dans votre service et nous avons pu apprécier la qualité de votre sens clinique et de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Aubard
Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi nos juges.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Madame le Professeur Teissier-Clément
Professeur des Universités en Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et
Médecine de la Reproduction
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons pu apprécier la rigueur de votre raisonnement et votre enthousiasme dans votre pratique quotidienne.

Nous admirons votre engagement pour la formation des jeunes médecins.

Nous vous remercions pour tous les précieux conseils pour l'élaboration de ce travail, qui n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide.

Nous sommes très fière de vous avoir comme directeur de thèse.

Monsieur le Professeur Vandroux
Professeur des Universités de Biophysique et traitement de l'image
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service
Doyen de la Faculté de Médecine

Nous avons apprécié votre accueil toujours très humain et très chaleureux.
Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir initiée à la Médecine Nucléaire.
Soyez assuré de notre profond respect et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Virot
Professeur des Universités de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service.

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.
Votre présence en tant que cardiologue expérimenté nous est précieuse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Galinat

Docteur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Praticien hospitalier.

C'est à tes côtés que j'ai fait mes premiers pas dans le service. Tu as toujours été là pour me guider et m'aider à faire face aux situations difficiles. Parce que tu es proche de tes malades, humaine, et pleine de courage, tu es pour moi un exemple. Tu sais, devenir médecin est le grand rêve de ma vie. Je suis heureuse que tu partages cet instant avec moi.

Monsieur le Docteur Jadaud

Docteur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Attaché des Hôpitaux.

Tout au long de ces années, j'ai pu apprécier votre gentillesse et votre bonne humeur. Vous êtes toujours très attentionné pour vos patients mais aussi pour l'ensemble du personnel du service. Autant de qualités qui, avec vos compétences, ont contribué, entre autre, à la lutte contre l'obésité. Je vous remercie de vous être intéressé à mon travail et d'avoir contribué à sa diffusion en milieu libéral.

Je dédie ce travail,

A ma mère,

Qui a toujours veillé à mon bien être et sacrifié beaucoup de choses pour que je puisse réaliser mon rêve. Tu es la plus merveilleuse des mamans.

A mon père,

Qui aurait été heureux de voir sa fille prêter serment. J'espère que tu es fier de moi.

A mon grand-père,

Qui m'a appris le sens du travail, l'honnêteté et l'importance de ne jamais oublier ses origines. Je suis heureuse d'avoir grandi à tes côtés.

A Jean-Philippe,

Qui m'a accepté telle que je suis. Merci pour ta patience et ta présence rassurante.

A mamie Simone et mamie Hélène,

Les deux petites étoiles qui veillent sur moi

A mémé Jacinthe,

Qui a rejoint ceux qu'elle aimait

A Marie-Françoise, Michel, Marie-Anne, Laurence et Alex

Qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

A ma Marraine,

Qui a toujours été là et qui compte beaucoup pour moi. Je serai toujours là, moi aussi, pour ton petit Yann.

A Lucie,

Je serai ta marraine dans quelques jours et j'en suis tellement heureuse...

A Yann,

Mon petit filleul, à qui j'aimerais pouvoir consacrer plus de temps.

A toute ma famille et à tous ceux qui sont partis trop tôt,

A Monsieur Delmas,

Qui m'a vue grandir, en tant que médecin, puis en tant qu'ami. Merci pour tous vos précieux conseils, votre aide et votre présence. Merci aussi, pour toutes ces anecdotes que vous m'avez racontées et qui ont contribué à mon envie d'être médecin.

A Pierre Sauret,

Qui a accompagné, avec intelligence, tant de jeunes dans leur quête de spiritualité
Merci pour votre écoute attentive et vos conseils.

A Anne,

Avec qui je partage tant de souvenirs d'enfance

A Nathalie,

Qui occupe une place particulière dans mon cœur. Dis, c'est quand que l'on retourne au café
Pierre Lotti ?

A Maribel,

Pour notre amitié et notre complicité tout au long de ces années d'études

A Cathy, Alexandre, Lucie et Maxime,

Ma petite famille préférée. Tu sais Cathy, ce jour où tu m'as accompagnée à Ranguel pour
les résultats de première année, j'ai réalisé l'importance de notre amitié

A Farah, Didier et Tang,

Avec qui j'ai partagé l'angoisse des premières gardes

A Thibault, mon avocat préféré...

A tous mes amis, pour leur soutien

Au Docteur Fanjaud,

Qui m'a aidée à appréhender la chose la plus difficile en Médecine : savoir soigner et soulager sans s'acharner

A toute l'équipe du service de Neurologie, Nadine, Béatrice et les urgences du CHG de Castres,

Pour tout ce qu'ils m'ont appris

A Madame le Docteur Mausset,

Qui m'a initiée à la diabétologie, toujours avec patience et avec la volonté de transmettre tous ces petits conseils qui facilitent la pratique quotidienne de cette discipline

A Caroline et Stéphanie,

Pour leurs encouragements et leur compréhension

A toute l'équipe du service de Médecine Interne B

Pour leur gentillesse et leur disponibilité

PLAN

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE :

DEFINITION, PHYSIOPATHOLOGIE, ASPECTS THERAPEUTIQUES.

A-LA MENOPAUSE : DEFINITION ET DIAGNOSTIC.

1-Définition.

2-Diagnostic clinique.

- a-Les bouffées vaso-motrices ou bouffées de chaleur.
- b-Les sueurs nocturnes et troubles du sommeil.
- c-Les troubles génito-urinaires.
- d-Peau, muqueuses et phanères.
- e-Les variations pondérales.
- f-Evaluation des symptômes.

B-LES CONSEQUENCES CLINIQUES ET METABOLIQUES DE LA MENOPAUSE ASSOCIEE AU DIABETE.

1-Maladies cardio-vasculaires.

a-Epidémiologie.

b-Physiologie de la plaque d'athérome.

b1-Constitution de la plaque d'athérome.

b2-Modifications du profil lipidique.

b3-Lpa, homocystéine.

b4-Hémostase.

b5-Effets sur l'endothélium.

b6-Hypertension artérielle.

b7-Synthèse.

2-Ostéoporose.

a-Introduction.

b-Définition de l'ostéoporose.

c-Evaluation de l'ostéoporose.

d-Conséquences de la ménopause.

e-Diabète et métabolisme osseux.

C-PHARMACOLOGIE DES ESTROGENES.

1-Rappel physiologique.

2-Classification et structure.

a-Classification.

b-Structure.

c-Les différents composés.

c1-Estradiol 17 β .

c2-Estrogènes conjugués équins.

c3-Estrone/estriol.

c4-Ethynil-estradiol.

D-PHARMACOLOGIE DES PROGESTATIFS.

1-Généralités.

2-Classification et structure.

3-Les différents produits.

a-Progestérone et dérivés.

b-Dérivés da 17- α -hydroxyprogestérone: prégnanes.

c-Dérivés norprégnanes.

d-Dérivés de la 19-norméthyl-testostérone.

e-Progestatifs dits de troisième génération.

E-LES DIFFERENTS SCHEMAS UTILISES.

- 1-Les posologies.
- 2-Les schémas.
 - a-Principes généraux.
 - b-Les schémas avec règles.
 - c-Les schémas sans règles.
- 3-Les produits disponibles.
 - a-Estrogènes.
 - b-Associations estroprogestatives séquentielles.
 - c-Associations estroprogestatives combinées continues.
 - d-Progestatifs.
 - e-Estrogènes à action locale.
 - f-Principales caractéristiques des produits utilisés.

F-LES ALTERNATIVES AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF.

- 1-Les traitements symptomatiques non hormonaux de la ménopause.
- 2-Les traitements hormonaux non substitutifs.
 - a-La tibolone.
 - b-Les phyto-estrogènes.
 - c-Selective Estrogen Receptor Modulators(SERMs).

G-LES RECOMMANDATIONS DES ORGANISMES COMPETENTS.

- 1-Evolution de la pratique du THS.
- 2-Les recommandations officielles.

H-VRAIES ET FAUSSES CONTRE-INDICATIONS DU THS.

- 1-Les contre-indications absolues.
- 2-Les contre-indications relatives.
- 3-Les contre-indications de la voie orale.
- 4-Les fausses contre-indications du THS.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE TRANSVERSALE.

A-JUSTIFICATIF DE L'ETUDE.

B-OBJECTIFS DE L'ETUDE.

- 1-Objectif principal
- 2-Objectifs secondaires

C-ORGANISATION DE L'ETUDE :POPULATION ET METHODE.

D-RESULTATS.

- 1-Prise en charge thérapeutique de la ménopause.
 - a-Prévalence du THS dans notre population.
 - b-Comparaison à la littérature.
- 2-Motifs de l'absence de THS.
 - a-Résultats.
 - b-Commentaires.
- 3-Données générales sur les paramètres cliniques et métaboliques des patientes diabétiques de type 2.
 - a-Données cliniques.
 - b-Données métaboliques.
 - b1-Equilibre glycémique.
 - b2-Lipides.

E-COMPARAISON CLINIQUE ET METABOLIQUE DES PATIENTES DIABETIQUES DE TYPE 2 AVEC THS VERSUS SANS THS.

- 1-Données cliniques.
 - a-Introduction.
 - b-Le poids.
 - c-L'hypertension artérielle.

d-Le tabagisme.

e-Ostéoporose.

2-Données métaboliques.

a-Equilibre glycémique.

a1-Résultats en terme d'équilibre glycémiques: population sous THS/non traitée

a2-Comparaison à la littérature.

b-Cholestérol et triglycérides.

b1-Nos résultats.

b2-Comparaison à la littérature.

b2a-Cholestérol.

b2b-Triglycérides.

3-Taux de satisfaction rapporté sous THS.

4-Le THS remis en question.

a-Motifs d'arrêt du THS dans notre série.

b-Thrombose veineuse profonde.

c-Maladies cardiovasculaires.

c1-Introduction.

c2-Particularités de la maladie coronarienne chez la femme diabétique.

c3-THS et risque cardiovasculaire :l'enseignement des grandes études.

c3a-En prévention primaire.

c3b-En prévention secondaire.

F-DISCUSSION GENERALE.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.

Le traitement hormonal de la ménopause est apparu en 1942 aux Etats Unis avec la commercialisation d'extraits d'estrogènes équins, produits à partir d'urine de jument. Ce produit a rapidement connu un certain succès, qui a été amplifié en 1960 par la parution du livre de Robert Wilson « Feminine for ever ». Dans cet ouvrage, la femme ménopausée est présentée comme la victime d'une injustice biologique et, qui plus est, vouée à perdre toute sa féminité lorsque la substitution hormonale n'est pas débutée. Au fil des années, le traitement hormonal substitutif (THS) a gardé cette image salubre pour le bien être et la qualité de vie, tout en s'enrichissant de propriétés protectrices sur le plan cardiovasculaire. Puis durant les années 90, la publication de grandes études randomisées comme HERS (Hulley(1), 1998) et WHI (Rossouw, 2002) est venue bouleverser la pratique du THS. En effet, bien que le risque d'augmentation du cancer du sein et de thrombose veineuse soit déjà suspecté, ces effets négatifs étaient largement contre-balancés par les vertus cardioprotectrices attribuées au THS. La parution des études HERS et WHI révélant une absence de protection cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, a remis en cause l'utilité de la prescription du THS. Cependant, la prise en charge de la ménopause est un véritable problème de santé publique. Selon l'Association Française pour l'étude de la Ménopause (AFEM), on compte actuellement environ dix millions de femmes ménopausées dont deux millions bénéficient d'une substitution hormonale. De plus, l'espérance de vie s'allonge régulièrement. La femme diabétique, à haut risque vasculaire, appartient à une population de femmes, où la prescription hormonale est mal étudiée. C'est la raison pour laquelle, nous avons mis en place, en Octobre 2002, une étude transversale dans le Service de Médecine Interne B, Endocrinologie et Maladies Métaboliques au CHU de Limoges. Notre principal objectif est d'évaluer, chez la patiente diabétique, la pratique du THS ainsi que sa tolérance clinique et métabolique. Comme objectif secondaire, nous souhaitons évaluer le risque cardio-vasculaire du THS sur ce terrain à risque alors que la coronaropathie est souvent sous-évaluée chez la femme (Hanaire-Broutin, 2001).

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux implications cliniques et métaboliques du diabète associé à la ménopause, ainsi qu'aux traitements hormonaux actuellement disponibles avant d'envisager les recommandations des organismes compétents, les contre-indications et les alternatives du THS. Puis dans un deuxième temps, nous présenterons les premiers résultats de l'étude transversale qui se rapportent à la période octobre 2002-janvier 2004.

PREMIERE PARTIE

DEFINITION

PHYSIOPATHOLOGIE

ASPECTS THERAPEUTIQUES

A-LA MENOPAUSE : DEFINITION ET DIAGNOSTIC .

1-Définition.

Il s'agit avant tout d'un diagnostic clinique qui doit être évoqué chez une femme de plus de 50 ans consultant pour une aménorrhée associée à des symptômes cliniques. Ces derniers sont regroupés sous le terme de signes du climatère dont les plus fréquents sont les bouffées vasomotrices (BVM) et la prise de poids. La période d'aménorrhée doit être de 12 mois consécutifs.

La ménopause fait suite à la période de péri-ménopause dont la durée est variable et qui se caractérise par l'élévation de la FSH dans les 3 premiers jours du cycle. Toutefois, on constate à ce stade des variations importantes des taux de FSH et d'estradiol. Ainsi le diagnostic de péri-ménopause ou de ménopause doit être clinique, fondé sur la notion de trouble du cycle, raccourci avec phases d'aménorrhée alternées. Le recours à la biologie se fait, lui, dans les bilans de stérilité.

2-Diagnostic clinique.

Les différentes manifestations cliniques sont le fait de la carence estrogénique.

a-Les bouffées vaso-motrices ou bouffées de chaleur.

Typiquement, elles se déroulent en 3 phases :

- une phase d'aura ou prodrome
- une phase avec sensation de chaleur qui débute au niveau de la face et du cou. On note souvent à cette phase une hypersudation et des palpitations liées à une augmentation du rythme cardiaque.

b-Les sueurs nocturnes et les troubles du sommeil.

Elles surviennent de manière isolée ou s'associent aux bouffées de chaleur.

c-Les troubles génito-urinaires.

Les estrogènes induisent le développement et le maintien de la trophicité du vagin. Ils contribuent également, avec les androgènes, au maintien de la trophicité vulvaire.

La ménopause entraîne une disparition des cellules superficielles de ces muqueuses avec pour conséquence une atrophie vaginale et vulvaire. Ainsi l'interrogatoire devra toujours rechercher un inconfort vulvaire ou une dyspareunie.

Les signes urinaires sont moins caractéristiques et surviennent le plus souvent à distance de l'installation de l'aménorrhée. Les infections urinaires à répétition sont favorisées par la sécheresse vaginale alors même que les impériosités mictionnelles et l'incontinence d'effort peuvent être aggravées par la ménopause.

d-Peau, muqueuses et phanères.

Le vieillissement cutané est en grande partie dû au vieillissement biologique naturel mais aussi au vieillissement photo-induit par les UV.

Il se produit une diminution de l'épaisseur du derme, du nombre de fibroblastes et un appauvrissement en collagène. La synthèse d'élastine est altérée et l'hydratation du derme est moindre avec l'âge et la carence hormonale.

La carence en estrogènes accélère ces processus rendant la peau plus fine et plus fragile.

e-Les variations pondérales.

La prise de poids est une des plaintes les plus fréquentes rapportées par les patientes. Toutefois, la plupart des études (Trémollières, 2001) s'accordent pour indiquer que la variation pondérale est progressive, sans rupture franche attribuable à la ménopause. Il existe malgré tout de grandes variations inter-individuelles et 20% des femmes prendraient plus de 1,5 Kg/an surtout en péri-ménopause.

En fait, la carence estrogénique engendre une modification de la répartition des graisses. Ainsi les graisses sont redistribuées en position androïde ce qui explique que les patientes se plaignent d'« avoir pris du ventre » (Bringer, 1999). Bien sûr, d'autres mécanismes interviennent dans ces modifications pondérales comme la diminution de l'activité physique

ou encore les modifications de comportement alimentaire dues aux troubles de l'humeur (Greendale, 1998). Enfin, un surpoids préalable ou l'existence d'un surpoids familial constituent des facteurs prédictifs.

Selon certains auteurs, on peut estimer que 60% des femmes en post-ménopause ont un surpoids androïde (Milewicz, 2002). Or cet état favorise l'insulinorésistance et l'émergence d'un diabète de type 2.

f-Evaluation des symptômes.

Afin d'évaluer l'intensité des symptômes et de permettre éventuellement de juger de l'efficacité d'un traitement hormonal, il est possible de se référer au score de Kupperman.

Dans cette échelle d'évaluation, les symptômes les plus caractéristiques du déficit gonadique sont dotés d'un coefficient multiplicateur (tableau n°1).

| Symptômes | Coef. | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|-------|--------|---------|------------|-----------------|
| BVM | 4 | Aucune | Rares | Fréquentes | Très fréquentes |
| Sueurs | 2 | „ | „ | „ | „ |
| Troubles du sommeil | 2 | „ | „ | „ | „ |
| Nervosité | 2 | „ | Légère | Modérée | Sévère |
| Céphalées | 1 | „ | Légères | Modérées | Sévères |
| Humeur dépressive | 1 | „ | Rare | Fréquente | Très fréquente |
| Vertiges | 1 | „ | Faibles | Modérées | Sévères |
| Asthénie | 1 | „ | Faible | Modérée | Sévère |
| Arthralgies | 1 | „ | Rares | Fréquentes | Très fréquentes |
| Palpitations | 1 | „ | „ | „ | „ |
| Sécheresse vaginale | 1 | „ | Légère | Modérée | Sévère |

Tableau n°1 : échelle d'évaluation des symptômes de la ménopause.

Les symptômes ressentis sont donc divers et variés. Le vécu de la ménopause est différent d'une patiente à l'autre, ce qui justifie que la prise en charge soit individuelle et adaptée à chaque cas.

Lors de l'étude PEPI (Greendale, 1998) la répartition de ces symptômes chez 875 femmes ménopausées était la suivante :

| SYMPTOMES | % |
|--|----------|
| Troubles vasomoteurs | |
| Bouffées de chaleur | 46 |
| Sudations nocturnes | 36 |
| Sueurs froides | 7 |
| Fonctions cognitives et affectives | |
| Troubles de la mémoire | 34 |
| Distraction | 25 |
| Difficulté à se concentrer | 24 |
| ↓efficacité | 18 |
| irritabilité | 13 |
| manque d'intérêt au travail | 18 |
| ↓d'efficacité au travail | 13 |
| désintérêt vis-à-vis de l'environnement social | 8 |
| confusion | 7 |
| Anxiété | |
| suffocation | 5 |
| difficulté à respirer | 4 |
| vision trouble | 4 |
| Poids, appétit | |
| Prise de poids | 32 |
| ↓ appétit | 22 |
| ↑ appétit | 5 |
| perte de poids | 4 |
| Appareil squeletto-musculaire | |
| douleur-souffrance | 48 |
| douleurs articulaires | 44 |
| raideurs musculaires | 42 |
| céphalées-douleurs de nuque | 34 |
| Inconfort mammaire | |
| sensibilité | 9 |
| douleurs | 4 |

Tableau n°2 : répartition des symptômes de la ménopause (Greendale, 1998).

B-LES CONSEQUENCES CLINIQUES ET METABOLIQUES DE LA MENOPAUSE ASSOCIEE AU DIABETE .

1-Maladies cardio-vasculaires.

a-Epidémiologie.

La pathologie cardiovasculaire et la maladie ostéoporotique sont les deux conséquences majeures de la ménopause quelle que soit la population.

Les données épidémiologiques ont démontré que la ménopause, naturelle ou chirurgicale, est associée à une perte de l'avantage que la femme possède vis à vis de l'homme en terme de pathologie cardiovasculaire. Ainsi, l'étude de Framingham (Gordon, 1978) a permis d'établir que l'incidence de la pathologie cardiovasculaire est 3 fois plus faible chez la femme avant la ménopause que chez l'homme (3/1000/an environ entre 45 et 49 ans). Cette incidence devient équivalente à celle de l'homme à l'âge de 75 ans (50/1000/an).

Bien sûr, il existe une intrication évidente dans le développement de l'athérosclérose entre l'âge et la ménopause. Toutefois, la carence estrogénique constitue vraisemblablement un facteur de risque indépendant puisqu'à âge égal, la prévalence de cardiopathies ischémiques est supérieure chez les patientes ménopausées par rapport à celles qui ne le sont pas encore. Cette corrélation est d'autant plus forte que la ménopause survient précocement (Gordon, 1998).

Si l'on se réfère à la grande étude des infirmières de Boston (Colditz, 1987), on constate que le risque de décès par pathologie ischémique coronarienne est corrélé à l'âge de la ménopause et que ce risque est 7 fois supérieur chez les femmes ovariectomisées par rapport aux femmes de même âge non ménopausées.

En France, des données de 1994 (Rozembaum(2), 2001) indiquent une fréquence plus importante de décès d'origine coronarienne chez la femme que chez l'homme à partir de 75 ans.

Le diabète constitue un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

En 1998 et 1999, l'assurance maladie a mené une enquête d'envergure pour mieux évaluer l'épidémiologie du diabète en France (Ricordeau, 2000). La prévalence du diabète est de 3,06% selon cette étude et varie de façon importante avec l'âge. L'âge moyen de la population est de 63 ans avec un ratio de femme de 1,04. Ainsi, 2 femmes sur 1000 ont un diabète de type 1 et un million de femmes vont développer un diabète de type 2 dans leur vie.

Il est établi que la fréquence de la pathologie coronarienne dans la population diabétique est multipliée par un facteur 2 à 5 selon les études. Pour certains auteurs le diabète supprime l'effet protecteur des estrogènes chez la femme (Grimaldi, 1999). Une récente méta-analyse de 10 études prospectives ayant évalué la mortalité coronarienne chez les hommes et les femmes diabétiques a retrouvé les résultats suivants (Lee, 2000):

- le risque relatif de mortalité d'origine coronarienne chez la femme diabétique versus non diabétiques est de 2,54 (95%IC :2,08-3,09)

- ce risque est 1,76 (95%IC :1,51-2,05) chez les hommes diabétiques versus non diabétiques

- la différence de risque relatif entre les sexes est significative ($p < 0,004$) et le reste après ajustement pour l'âge.

Ceci confirme que le risque est supérieur chez la femme diabétique pour des raisons qui restent encore à démontrer.

Au total, la carence estrogénique et le diabète sont deux facteurs de risque cardiovasculaires qui s'associent pour conférer à la femme diabétique une fragilité cardiovasculaire certaine.

b-Physiopathologie de la plaque d'athérome.

De nombreuses études in vitro et chez l'animal ont permis de comprendre les différentes étapes de constitution de la plaque d'athérome et l'implication des estrogènes à chacune de ces étapes. Toutefois, l'absence de modèle de rupture des plaques explique que l'on maîtrise mal l'implication des estrogènes mais aussi d'autres facteurs comme le système immunitaire dans la survenue d'accidents vasculaires. Ainsi, il existe une discordance entre les effets délétères constatés en période de ménopause et l'absence d'effet direct positif constaté lors

de certaines études. Pourtant, la ménopause et le diabète combinés aboutissent à des anomalies métaboliques et des anomalies endothéliales délétères.

b1-Constitution de la plaque d'athérome.

Les différentes étapes de la constitution de la strie lipidique et plus tard de la plaque d'athérome ont été bien décrites (Arnal, 2000). Plusieurs étapes se succèdent (cf annexe 1) :

-1° étape : pénétration des lipoprotéines athérogènes notamment de faible densité (LDL) à travers la monocouche de cellules endothéliales. Là, elles subissent un phénomène d'oxydation car l'espace néo-intimal est pauvre en agents anti-oxydants.

-2° étape : activation de l'endothélium par les LDL oxydées qui expriment donc des molécules d'adhésion (VCAM-1) pour les leucocytes.

-3° étape : les monocytes ainsi captés s'activent en macrophages ce qui contribue à accroître l'oxydation des LDL et leur agrégation. Ainsi, ces LDL sont reconnues par des « récepteurs éboueurs » des macrophages.

-4° étape : accumulation des LDL oxydées dans les macrophages qui deviennent des cellules spumeuses. Le dépôt de ces dernières dans la néo-intima constitue la strie lipidique.

-5° étape : au fur et à mesure de la croissance de cette strie lipidique, les cellules situées dans le centre meurent et libèrent les lipides oxydés. La strie tend à être limitée par une réaction cicatricielle des cellules musculaires lisses de la média qui migrent vers l'intima et sécrètent du collagène. La solidité de la plaque dépend de cette chape fibromusculaire.

Ces phénomènes sont connus dès la petite enfance et progressent tout au long de la vie, en particulier sous l'influence des facteurs de risque cardiovasculaires que sont le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.

b2-Modifications du profil lipidique.

L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque coronarien majeur : les femmes ayant un taux supérieur à 2,65 g/l ont un risque de maladie coronarienne 2 fois plus élevé que celles ayant une cholestérolémie inférieure à 2,05 g/l. De plus, une diminution de 0,10 g/l du HDL cholestérol s'accompagnerait d'une augmentation de 50% du risque coronarien chez la femme diabétique et non diabétique en général (Rozenbaum(2), 2001).

La ménopause induit selon la majorité des auteurs une augmentation du taux de cholestérol total, de LDL, VLDL et des triglycérides avec de manière concomitante une baisse du HDL (Seed, 2002 ;Crespo, 2002). Toutefois, une étude publiée dans *Atherosclerosis* en 1999 (De Aloysio, 1999) et qui concernait une cohorte de 9309 patientes italiennes n'a pas retrouvé de variation du taux de HDL.

La carence estrogénique induit surtout des modifications qualitatives des lipoprotéines. Ainsi les particules de LDL sont plus petites, devenant plus oxydables et plus athérogènes. L'activité du récepteur des apolipoprotéines B et E permettant la captation des LDL diminue, tandis que, parallèlement, la clairance des VLDL riches en triglycérides s'abaisse. De plus, l'augmentation d'activité de la lipase hépatique aboutit à une diminution des HDL et plus particulièrement de la fraction HDL2 qui est impliquée dans la protection cardiovasculaire (Seed, 2002).

Dans le diabète de type 2, l'anomalie la plus fréquente est une hypertriglycéridémie liée à une augmentation du taux de VLDL. Cette anomalie s'explique par une augmentation de leur production hépatique. En effet cette dernière est liée à l'augmentation des substrats (acides gras et glucose) et à la perte de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique du fait de l'insulinorésistance (Howard, 1987).

On observe, ici aussi, des modifications qualitatives : les VLDL sont essentiellement constituées de grandes VLDL enrichies en triglycérides, ce qui retentit sur leur catabolisme puisque ainsi elles ne sont que très faiblement catabolisées en LDL au profit des remnants de VLDL, particulièrement athérogènes. Par ailleurs, on note une diminution, ici aussi, du catabolisme des LDL en relation avec une diminution de liaison aux récepteurs. Dans le diabète, les LDL sont également petites et denses et subissent des phénomènes d'acétylation et d'oxydation qui potentialisent leur effet athérogène (Valensi(1), 1999). De plus, l'étude de la cinétique de l'ApoA1 permet d'objectiver une élévation de la synthèse et du

catabolisme des HDL dont la résultante est une diminution des taux de HDL (Verges, 1989). Enfin, la diminution du rapport de l'activité lipoprotéine lipase/lipase hépatique entraîne une diminution de la transformation des HDL3 en HDL2 impliquées comme signalé plus haut dans la prévention cardiovasculaire.

Dans le diabète de type 1 bien équilibré, les taux de cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides sont le plus souvent normaux mais les mêmes modifications qualitatives que dans le type 2 aboutissent à un caractère athérogène (Valensi (1), 1999).

Au total, la carence estrogénique et les anomalies lipidiques accompagnant le diabète confèrent à la patiente ménopausée diabétique un profil métabolique défavorable au plan cardiovasculaire.

b3-Lipoprotéine a (Lpa), homocystéine.

De nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire sont apparus ces dernières années et ne sont pas encore utilisés largement en pratique.

La Lpa, dont le taux est modulé par des facteurs génétiques, est une lipoprotéine qui semble constituer un facteur de risque indépendant de celui des autres fractions lipidiques. La composition de Lpa est proche des LDL et on la retrouve dans les plaques d'athérosclérose où elle entre en compétition avec le plasminogène, réduisant ainsi l'activité fibrinolytique.

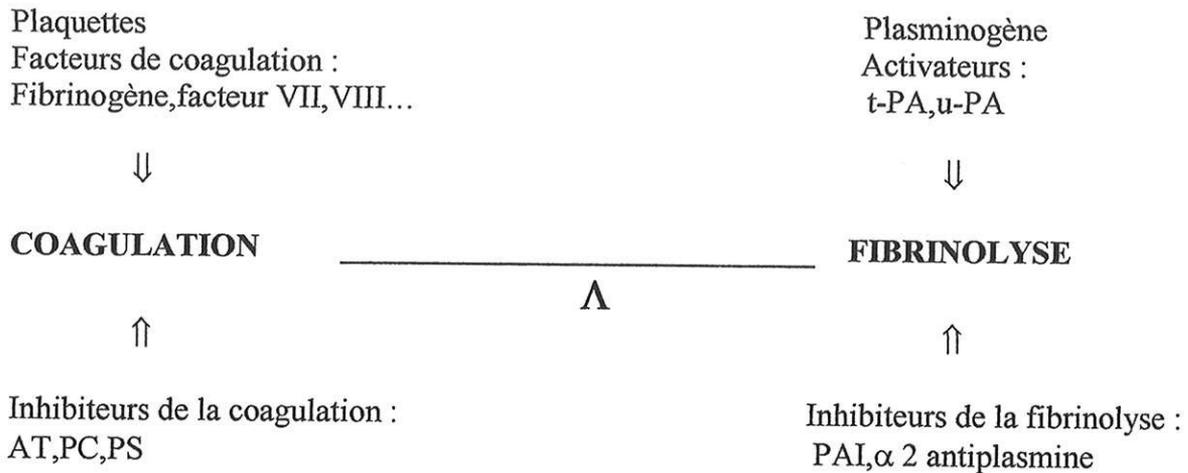
Le taux de Lpa augmente avec l'âge chez la femme et ce d'autant plus que les femmes sont ménopausées (Laplaud, 1994).

L'homocystéine peut également être considérée comme un facteur de risque indépendant dont le taux s'élève à la ménopause (Mijatovic, 1998). Ce facteur serait impliqué dans la prédisposition aux thromboses mais on ignore son rôle exact dans l'incidence des maladies cardiovasculaires.

Chez la patiente diabétique, l'augmentation de ces deux facteurs incite d'autant plus à un contrôle intensif de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires.

b4-Hémostase.

L'hémostase résulte d'un équilibre entre le système de la coagulation et de la fibrinolyse :



AT= antithrombine III

PC= protéine C

PS= protéine S

PAI= inhibiteur de l'activité du plasminogène

Un déséquilibre de cette balance favorise les thromboses. Selon les modifications constatées, on observe des thromboses artérielles ou veineuses (Conard(1), 1999) :

| Risque artériel | Risque veineux | Marqueurs d'activation de la coagulation |
|--|--|---|
| ↑fibrinogène ↑PAI ↑t-PA antigène ↑facteur VII | ↓antithrombine ↓protéine C ou S ↑facteur VIII résistance à la protéine C activée mutation 20210A du facteur II | ↑fibrinopeptide A ↑fragment 1+2 de la prothrombine ↑complexes thrombine-antithrombine ↑D-dimères |

Tableau n°3 : facteurs de la coagulation et thrombose (Conard(1), 1999).

*Le retentissement de la ménopause sur l'hémostase a fait l'objet d'études diverses ayant montré (Conard(2),1999) :

- une augmentation du fibrinogène
 - une augmentation de l'antithrombine
 - une augmentation du PAI
 - une augmentation du facteur VII, mais non retrouvée par tous les auteurs dans la littérature.
- En fait, toujours selon Conard, ce facteur semble plus élevé en cas d'activité physique et un polymorphisme de ce facteur, retrouvé dans 22% des cas, pourrait protéger certaines femmes contre l'augmentation observée en période post-ménopausique.

Au total, la ménopause entraîne une augmentation du fibrinogène, du PAI et du facteur VII qui sont impliqués dans le risque artériel mais elle ne semble pas modifier de façon défavorable les facteurs de risque veineux.

*Lorsque le diabète est mal équilibré ou méconnu, l'endothélium acquiert des propriétés thrombogènes .

Ainsi, assiste-t-on à une diminution de synthèse de la prostacycline (PGI₂) dans le diabète de type 2, bien que son rôle thrombogène soit encore discuté. De même, une augmentation du facteur de Willebrand, qui traduit une lésion de l'endothélium, a été incriminée dans la survenue de certaines complications vasculaires et l'ont fait proposer comme un facteur pronostic du développement de ces complications (Valensi(1),1999).

Une hypofibrinolyse est également constatée mais seulement dans le diabète de type 2 et non de type 1, et ce par une augmentation du taux de l'inhibiteur de la plasmine. In vivo, l'optimisation de l'équilibre glycémique par l'administration d'insuline exogène abaisse les concentrations de l'inhibiteur de la plasmine (PAI-1), parallèlement à l'amélioration de l'insulinorésistance (Lormeau, 1997).

Enfin ,on observe une hyperagrégabilité plaquettaire dans le diabète de type 1 et 2 qui est impliquée dans la survenue des complications micro et macroangiopathiques.

Les anomalies de la fibrinolyse et de l'hémostase au cours des diabètes de type 1 et 2 peuvent être résumées ainsi (Valensi(1),1999) :

| | TYPE 1 | TYPE 2 | | TYPE 1 | TYPE 2 |
|--------------------|--------|--------|-----------------------------|--------|--------|
| Fibrinolyse | N | ↓ | Hémostase | | |
| Fibrinogène | N ou ↑ | ↑ | Activité plaquettaire | ↑ | ↑ |
| PAI-1 | N | ↑ | Agrégation plaquettaire | ↑ | ↑ |
| Facteur VIII | ↑ | ↑ | In vivo | | |
| | | | Durée de vie des plaquettes | ↓ | ↓ |
| | | | Facteur 4 pl. | ↑ | ↑ |
| | | | β-thromboglobuline | ↑ | ↑ |
| | | | In vitro | | |
| | | | Synthèse thromboxane B2 | ↑ | ↑ |

N= normal.

Tableau n°4 : Anomalies de la fibrinolyse et de l'hémostase dans le diabète (Valensi(1),1999)

Au plan veineux, il convient de rappeler que l'obésité associée très souvent au diabète de type 2 est un facteur de risque majeur de thrombose veineuse.

*La ménopause et le diabète engendrent donc des désordres de l'hémostase qui participent à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

b5-Effets sur l'endothélium.

L'endothélium joue un rôle clé dans la vasomotricité du fait de la génération de monoxyde d'azote (NO). Ce messenger radicalaire inhibe l'agrégation plaquettaire et relaxe les cellules musculaires lisses sous-jacentes. L'estradiol est impliqué dans ce mécanisme. En effet, des travaux sur l'aorte de rat (Arnal(1), 2000) ont montré que sous l'impulsion de l'estradiol la quantité totale de NO ne varie pas mais ,en revanche, la demi-vie du NO est augmentée.

La même équipe a démontré que l'estradiol induit, grâce à l'activation d'un récepteur des estrogènes, une diminution de la production d'anion superoxyde et ainsi de la dégradation de NO.

Le diabète, quant à lui, participe à la perte d'intégrité de l'endothélium. Différents mécanismes sont impliqués parmi lesquels notamment les dépôts lipidiques, l'augmentation du stress oxydatif, l'hyperagréabilité plaquettaire mais aussi la diminution de production de NO (Lim, 1999).

b6-Hypertension artérielle.

Différentes études dont celle de Framingham (Gordon, 1978) ont montré une élévation de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) des femmes ménopausées. Après la ménopause, les courbes de pression artérielle croisent celles des hommes.

Toutefois, les principaux facteurs responsables de ces effets sur la pression artérielle semblent être l'âge et l'index de masse corporelle.

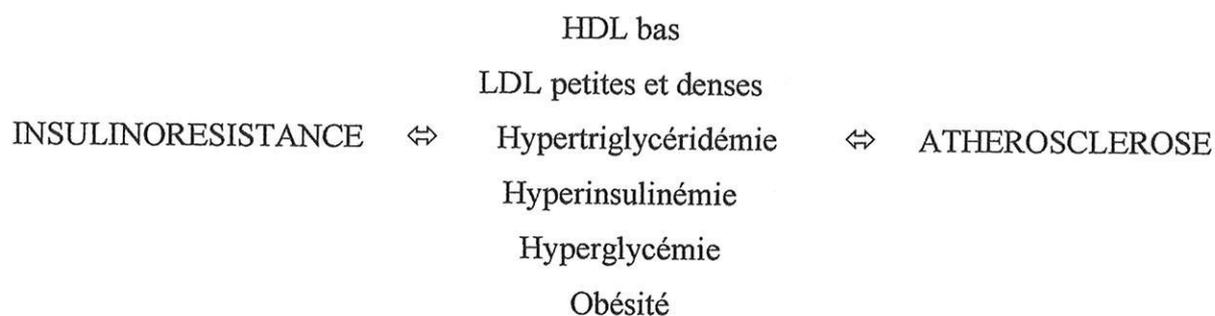
Après ajustement pour ces deux derniers facteurs, Staessen rapporte une augmentation significative en terme de pression artérielle systolique (0,5 mmHg/an) au détriment des femmes ménopausées (Staessen, 1989).

Il persiste donc des doutes, quant à l'implication de la ménopause en tant que facteur indépendant, dans l'augmentation de prévalence de l'hypertension artérielle en post-ménopause.

Quoi qu'il en soit, l'hypertension artérielle est un facteur de risque souvent associé au diabète de type 2 et dans une moindre mesure au diabète de type 1. L'étude UKPDS s'est intéressée au bénéfice apporté par un bon contrôle tensionnel chez le diabétique de type 2. Le bénéfice a été net à la fois en terme de mortalité (- 32%) et de morbidité. Ainsi le risque d'insuffisance cardiaque était réduit de 56% (UKPDS, 1998).

b7-Synthèse.

On peut schématiser les rapports entre le diabète de type 2 et l'athérosclérose de la façon suivante (Famier, 2002) :



Avant l'apparition du diabète de type 2, il faut savoir reconnaître le syndrome métabolique X qui associe insulino-résistance, dyslipidémie athérogène, état inflammatoire et état thrombotique.

De la même façon certains auteurs (Milewicz, 2002 ;Rozenbaum(2), 2001) ont réuni, sous le vocable de syndrome métabolique de la ménopause (cf tableau n°5), l'ensemble des modifications métaboliques induites par la ménopause et capables de favoriser l'athérosclérose.

| |
|--|
| <p>Métabolisme des lipides</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Cholestérol ↓ HDL2 ↓ Particules de HDL ↓ Petites particules denses de LDL ↑ LDL cholestérol ↑ Apolipoprotéine B ↑ Triglycérides ↓ Elimination des trycérides ↑ Activité de la lipoprotéine lipase ↑ Lp(a) |
| <p>Métabolisme des glucides</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Concentration d'insuline ↑ Insulinorésistance ↓ Sécrétion pancréatique de l'insuline ↓ Elimination de l'insuline ↑ Adiposité centrale |
| <p>Hémostase et fibrinolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Fact. VII ↑ Fibrinogène ↑ PAI1 |
| <p>Hémodynamique vasculaire et fonctions cardiaques</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ PA diastolique ↑ PA diastolique et systolique liée au stress ↑ Résistances vasculaires périphériques ↓ Volume endosystolique ↑ Volume d'éjection systolique ↓ Elasticité de l'aorte |
| <p>Autres effets</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Homocystéine ↑ Endothéline 1 ↑ Thromboxane A2 ↑ Uricémie ↓ GH et IGF1 ↓ prostacycline |

Tableau n°5 : le syndrome métabolique de la ménopause (Rozembaum(2),2001)

2-Ostéoporose.

a-Introduction.

L'os est un tissu en constant remaniement. En effet, les processus d'anabolisme assurés par les ostéoblastes sont contre-balançés par des processus d'ostéolyse assurés par les ostéoclastes. Ce turn over osseux a lieu au sein de véritables unités de remodelage nommées « Basic Multicellular Unit » ou BMU.

La première étape de ce turn over consiste en l'apparition d'un foyer de résorption qui va être colonisé par les ostéoclastes pendant 20 jours. Cette cavité est ensuite occupée par les ostéoblastes qui synthétisent un tissu ostéoïde sur une période de 80 jours. Entre ces deux périodes, existe une période de quiescence de durée variable.

Lors du vieillissement, la durée de vie des ostéoblastes s'amenuisant, on observe une baisse de l'ostéosynthèse conduisant à l'ostéoporose physiologique.

b-Définition de l'ostéoporose.

Jusqu'en 1994, c'était sur la survenue d'une fracture pour un traumatisme minime que reposait la définition de l'ostéoporose.

Depuis 1994, l'OMS définit l'ostéoporose comme la diminution de la densité minérale osseuse. En effet, toute diminution de un écart type de cette densité est associée à un doublement du risque fracturaire.

c-Evaluation de l'ostéoporose.

La technique gold standard pour la mesure de la densité minérale osseuse est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X ou DXA. Il s'agit de la seule méthode qui

permette de mesurer les deux principaux sites de l'ostéoporose que sont le fémur et le rachis. L'irradiation est minime, 10 à 30 fois inférieure à celle lors d'une radiographie pulmonaire.

Les résultats s'expriment en gramme d'équivalents hydroxy-apatite par cm² d'os balayé (DMO ou BMD pour Bone Mineral Density). Ces résultats sont également exprimés en pourcentage de déviation par rapport à la valeur normale du sujet de même âge, ou bien sous la forme de deux scores qui reflètent le nombre d'écarts types séparant la valeur du patient de la valeur moyenne de l'adulte jeune (T-score) ou du sujet de même âge (Z-score).

L'OMS se base donc sur la DMO pour définir comme suit l'ostéoporose :

| DEFINITION OMS DE L'OSTEOPOROSE |
|---|
| Normale : DMO supérieure à 1 écart-type en dessous de la moyenne de l'adulte jeune (T-score > 1) |
| Ostéopénie : DMO comprise entre 1 et 2,5 écart-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune (-2,5 < T-score < -1) |
| Ostéoporose : DMO inférieure à 2,5 écart-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune (T-score < -2,5) |
| Ostéoporose établie : DMO inférieure à 2,5 écart-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune (T-score < -2,5) avec existence d'une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse. |

Tableau n°6 : définition OMS de la ménopause.

d- Conséquences de la ménopause.

Tout au long de la vie génitale, les estrogènes modulent le turn over osseux et donc la carence estrogénique aboutit à un déséquilibre qui entraîne une perte osseuse (Bjarnason, 1998). Cette dernière est évaluée 1,5% par an lors des deux premières années d'aménorrhée puis se poursuit à moindre mesure par la suite.

On estime que environ 23% des femmes en Europe et 40% en France seront ostéoporotiques (Ribot, 1999), d'où l'intérêt d'en rechercher les facteurs de risque que sont : antécédents familiaux d'ostéoporose, antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse, tabagisme, anorexie, endocrinopathies et pathologies déminéralisantes, corticothérapie prolongée, ménopause précoce.

e-Diabète et métabolisme osseux.

Dans le diabète de type 1, l'ensemble des études retrouve un risque relatif d'ostéoporose accru (Liu, 2003 ;Kemink, 2000 ;Tuominen, 2000 ;Buysschaert, 1997). L'éthiopathogénie demeure mal connue. Des travaux récents (Rachon, 2003) se sont intéressés au rôle joué par l'interleukine 6 dont les taux sont plus élevés dans le diabète de type 1, mais pour l'instant aucun résultat probant n'a été rapporté.

Dans le diabète de type 2, les différents travaux sont divergents. Pour certains, la femme diabétique de type 2 semble protégée de l'ostéoporose à l'inverse de l'homme diabétique de type 2 et des types 1 (Buysschaert,1997). Pour d'autres, le diabète de type 2 est associé à un risque augmenté d'altération de densité osseuse, et ce d'autant plus que la durée du diabète est longue (Wakasugi,1993).Une étude parue dans Diabetes Care en 2001 retrouvait d'ailleurs une incidence plus élevée de fracture de hanche chez les diabétiques ménopausées ou chez les femmes développant un diabète après leur ménopause (Nicodemus, 2001). Là encore l'éthiopathogénie est mal connue. Le rôle du surpoids, qui engendre une conversion périphérique des androgènes en estrogènes à effet protecteur, est discuté. De nombreuses études n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre index de masse corporelle et DMO (Progetto Menopausa Italia Study Group, 2003 ;Buysschaert, 1997 ;Van Daele, 1995) contrairement à l'étude publiée dans Gynecology&Endocrinology en Février 2003 (Akin, 2003).

En 2003, Sert communiquait les résultats de son étude prospective chez 277 patients diabétiques (Sert, 2003): la DMO de ces patients était plus élevée ou plus basse selon les sites de mesure et l'âge par rapport aux témoins ; l'auteur conseillait donc d'évaluer le risque individuel en attendant le résultat d'études ultérieures.

C-PHARMACOLOGIE DES ESTROGENES.

1-Rappel physiologique.

Les estrogènes sécrétés physiologiquement par l'ovaire sont l'estradiol(E2) et l'estrone(E1). Ces stéroïdes ont en commun un noyau polycyclique de 18 atomes de carbone caractérisé par un noyau aromatique A, un hydroxyle phénolique en C3 et une fonction oxygénée alcoolique en C17.

La synthèse s'effectue dans l'ovaire à partir du cholestérol. C'est ainsi que l'E2 résulte de l'aromatisation du noyau A de la testostérone et l'E1 de celle de la Δ^4 -androstènedione. L'E2 et l'E1 sont interconvertibles sous l'influence d'une 17- β -hydroxystéroïde-oxydoréductase.

La SHBG lie spécifiquement l'E2 dont la demi-vie est de 90 minutes.

Les estrogènes subissent des hydroxylations, puis sont conjugués à l'acide glucuronique avant leur élimination par voie urinaire principalement.

2-Classification et structure.

a-Classification.

Les estrogènes peuvent être classés en fonction de leur structure chimique ou de leur origine (naturelle ou artificielle).

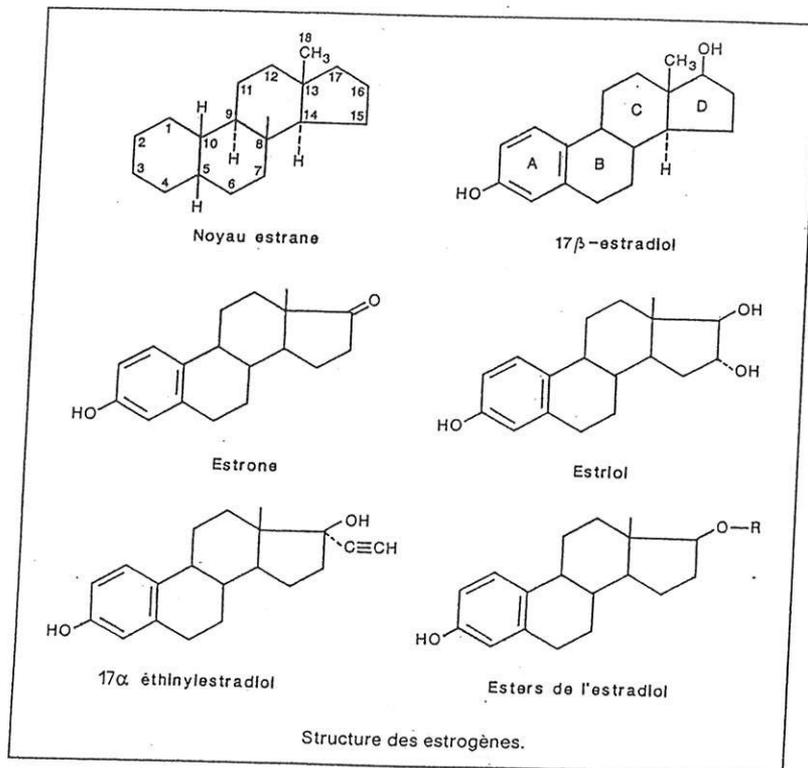
Ainsi, on distingue les molécules présentes physiologiquement dans l'organisme humain (ex :estradiol), chez l'animal (estrogènes équins) et celles dites « artificielles » (éthynil-estradiol(EE)).

b-Structure.

Les estrogènes ont en commun un noyau estrane de 18 carbones (cf schéma page suivante). La structure détermine l'activité biologique de la molécule dont l'orientation d'éventuelle substitution se réfère au groupement méthyl qui se trouve en position β :

-si le groupe hydroxyle en C17 passe en position α , l'activité biologique disparaît

- la substitution par un groupement éthylnil en C17 aboutit à l'éthylnil-estradiol(EE)
- la substitution par un ester en C3 aboutit à un composé hydrosoluble à activité prolongée.



c-Les différents composés.

c1-Estradiol 17 β .

Sa pharmacologie varie en fonction de sa voie d'administration (cf schéma page suivante).

*voie orale :

Per os, l'E2 est absorbé et métabolisé par la muqueuse et le foie grâce à la 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase, ce qui limite sa biodisponibilité. Pour obtenir des taux circulants suffisants à visée thérapeutique, il faut de fortes doses sous forme liée à du valérate ou micronisée.

La métabolisation dans ces conditions de l'E2 aboutit à de l'estrone et du sulfate d'estrone dont dépend l'imprégnation des tissus cibles.

*voie parentérale.

Après administration parentérale, c'est l'E2 qui prédomine dans le plasma car il n'y a pas, comme dans la voie orale, de métabolisation digestive et hépatique.

La voie percutanée se présente sous forme de gel ou de patch.

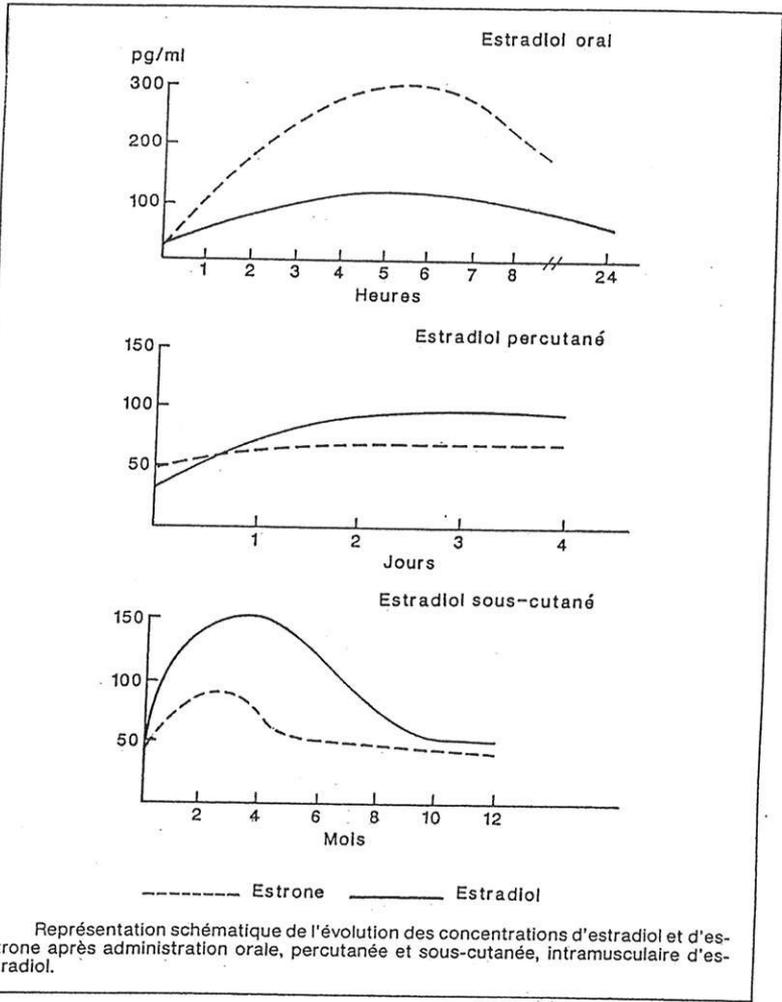
Le gel le plus utilisé est un gel hydroalcoolique qui permet l'obtention de taux stables après 3 ou 4 jours avec des taux d'estradiol moyen de 80pg/ml. Environ 10% de la dose appliquée est absorbée.

Les patches contiennent de l'E2 en solution alcoolique à dose variable. Les taux d'estradiolémie obtenus sont de l'ordre de 50pg/ml.

La voie vaginale doit être considérée comme une thérapeutique systémique : l'estrogène prédominant dans le plasma est là encore l'E2.

*voie nasale

Elle permet d'obtenir des taux stables d'E2 à visée thérapeutique.



c2-Estrogènes conjugués équins.

Ils sont extraits de l'urine de juments gravides et sont constitués de sulfate d'estradiol ainsi que d'autres composés spécifiquement équins.

Après administration, ils sont absorbés sous forme de sulfate mais il est difficile de connaître leur pharmacocinétique de part les nombreuses substances qui les composent. Après absorption orale, leur pic se situe vers la 6^e heure mais certains composés sont retrouvés jusqu'à plusieurs semaines après l'absorption de dérivés équins.

Molécules entrant dans la composition des estrogènes dérivés équins :

| | |
|-------------------------|-----|
| Estrone sulfate | 50% |
| Equilin sulfate | 25% |
| Dihydroéquiline sulfate | 15% |
| Equiline sulfate | |
| Estradiol sulfate | |
| Dihydroéquiline sulfate | |

c3-Estrone/estriol.

La présence d'une cétone en 17 de l'E2 conduit à l'estrone qui a ainsi une activité biologique réduite. La pharmacocinétique et les effets secondaires de l'estrone par voie orale sont comparables à ceux des dérivés équins.

L'estriol, qui a une activité biologique faible, n'est utilisé qu'en application locale sous forme de crème ou d'ovule.

c4-Ethynil-estradiol.

Ce composé est utilisé principalement en contraception du fait de sa forte activité estrogénique résultant de l'adjonction d'un radical éthynil en C17. Cette structure chimique le rend résistant à la dégradation par la 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase. L'EE ne se lie pas à la SHBG, d'où une disponibilité accrue. Il ne fait pas partie de l'arsenal pharmacologique du THS en France.

D-PHARMACOLOGIE DES PROGESTATIFS.

1-Généralités.

La progestérone est l'hormone de la nidation et de la gestation. Elle intervient dans le contrôle de l'ovulation, le développement sécrétoire de l'endomètre, la qualité de la glaire cervicale ;enfin elle permet le maintien de la grossesse. Elle agit aussi sur le sein, le système nerveux central et le système vasculaire. Elle s'oppose à l'estradiol et est anti-minéralocorticoïde.

2-Classification et structure.

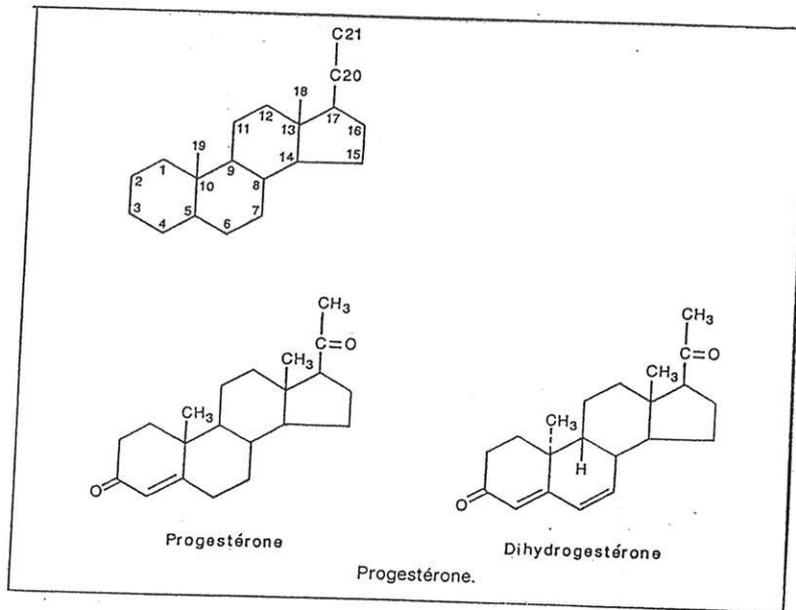
En thérapeutique, tous les progestatifs utilisés n'ont pas l'ensemble de ces propriétés ; leurs effets métaboliques, en particulier, dépendent en grande partie de leur structure chimique et de leur dose. Les progestatifs de synthèse forment une famille hétérogène sur le plan pharmacologique mais on distingue toutefois 3 grandes familles :

- la progestérone elle même
- les dérivés de la 17- α -hydroxyprogestérone
- les dérivés de la testostérone (estranes et gonanes) et les norprégnanes

3- Les différents produits.

a-Progestérone et dérivés.

La progestérone est un stéroïde à 21 atomes de carbone qui circule dans le sang sous forme liée à la CBG (cortisocostéroïd binding globulin) et à l'albumine. Son métabolisme implique des réductions et des hydroxylations. Le principal métabolite urinaire est le glucuronide de 5- β -prégnanediol. Les métabolites circulants sont la 20- α -dihydroprogestérone, la 17- α -hydroxyprogestérone et la 11 désoxicorticostérone.



Après administration orale, la progestérone est métabolisée au niveau de l'intestin et du foie; la micronisation améliore sa biodisponibilité. Ainsi un pic plasmatique est obtenu dans les deux heures post ingestion de 200 mg de progestérone micronisée et les taux sanguins vers la 12^e heure sont de 10ng/ml.

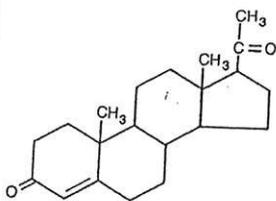
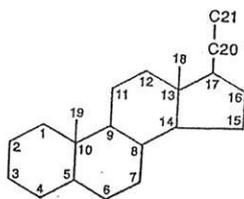
L'administration par voie percutanée est possible sous forme de gel hydroalcoolique.

b-Dérivés de la 17- α -hydroxyprogestérone : prégnanes.

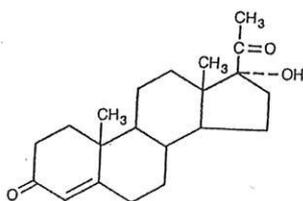
Ces dérivés, en particulier l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de chlormadinone, ont une forte affinité pour le récepteur de la progestérone et une forte activité lutéomimétique.

D'autre part, ils n'ont pas d'affinité pour le récepteur aux androgènes.

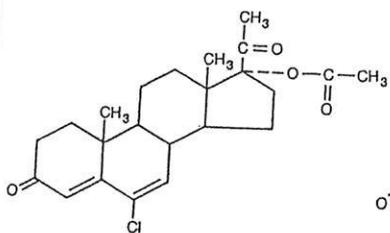
On notera qu'ils se lient peu aux protéines de transport plasmatique, ce qui raccourcit leur demi-vie (cf page suivante).



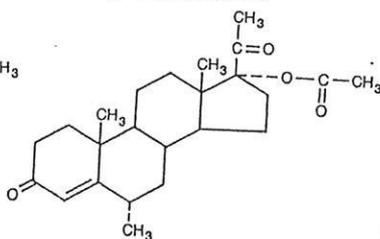
Progesterone



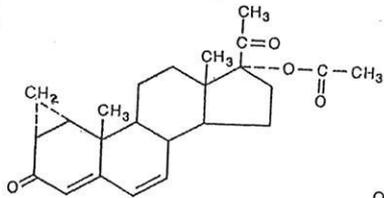
17 α -hydroxyprogesterone



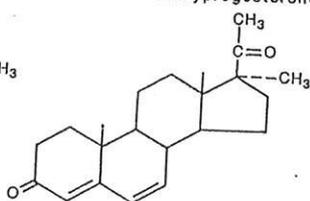
Acétate de chlormadnone



Acétate de médroxyprogesterone



Acétate de cyprotérone



Médrogestone

17- α -hydroxyprogesterone et dérivés.

c-Dérivés norprégnanes.

Ces progestatifs se lient peu aux récepteurs des androgènes, des estrogènes et des minéralocorticoïdes. Parmi eux la démégestone, la promégestone et l'acétate de nomégestrol se lient aux récepteurs de la progestérone avec une forte affinité.

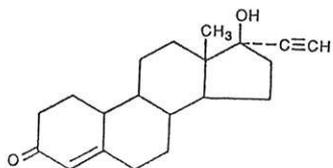
d-Dérivés de la 19-norméthyl-testostérone.

Ces dérivés sont largement utilisés par ailleurs en contraception (cf page suivante). C'est la fixation d'un radical éthyne du carbone 17 de la testostérone qui réduit son activité androgénique au profit d'une action progestative, tout en rendant la molécule résistante à la métabolisation hépatique. De plus, l'absence du groupement méthyl sur le carbone 10 renforce encore son activité progestative. Ainsi, on aboutit aux 19-norstéroïdes qui regroupent deux catégories de produits : la noréthistérone et le norgestrel. Seule la noréthistérone est dotée d'une affinité significative pour le récepteur de la progestérone. Après absorption intestinale, seule la noréthistérone subit une métabolisation hépatique.

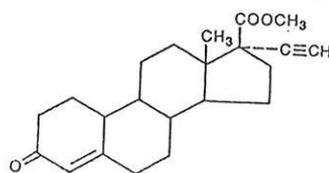
e-Progestatifs dits de troisième génération.

Ces progestatifs ont une structure proche du lévonorgestrel et sont largement utilisés en contraception. On compte parmi eux : le désogestrel, le gestodène et le norgestimate. Seul le gestodène est pour l'instant utilisé dans le traitement hormonal substitutif. Ce dernier, caractérisé par une double liaison en C15-16, n'est pas modifié lors du premier passage hépatique. Sa biodisponibilité est de 100% et la demi-vie varie de 1,4 à 12 heures.

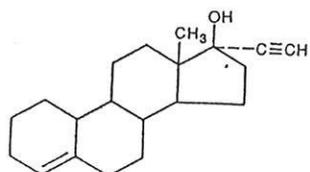
Dans le plasma, ces molécules circulent sous forme libre mais aussi liées à la TeBG (« Testosterone binding globulin »). L'affinité du gestodène pour la TeBG est forte mais il se lie également aux récepteurs des androgènes.



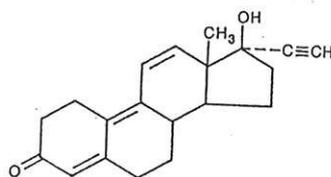
Noréthistérone



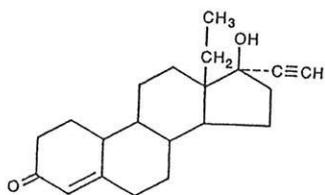
Acétate de noréthistérone



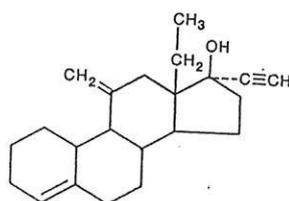
Lynestrénol



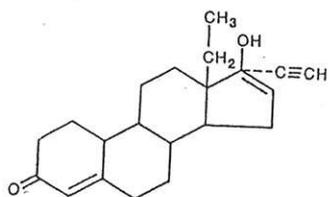
Norgestriénone



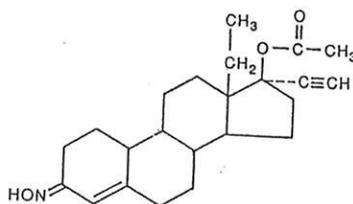
Lévonorgestrel



Désogestrel



Gestodène



Norgestimate

Dérivés de la nortestostérone.

E-LES DIFFERENTS SCHEMAS UTILISES.

1-Les posologies.

L'adaptation des posologies pour atténuer les symptômes du climatère est relativement aisée. En revanche, des incertitudes sur les posologies à employer dans le but de protéger contre la carence estrogénique à long terme demeurent. Ainsi seules les posologies pour prévenir la perte osseuse sont bien définies depuis la Conférence de consensus de Copenhague en 1991 (Trémolières, 2001) :

- 0,625 mg/j pour les estrogènes conjugués équins par voie orale
- 2 mg/j de 17 β -estradiol par voie orale
- 50 μ g/j pour les patchs transdermiques
- 1,5 mg/j de gel par voie percutanée

Toutefois, au niveau individuel, il existe des variations de la biodisponibilité des estrogènes qui font que des posologies inférieures peuvent freiner la perte osseuse. Ainsi, certains auteurs proposent des posologies modérées dans le but d'améliorer l'observance à long terme (Rozembaum(1), 2001) :

- 0,45 voire 0,3 mg/j pour les dérivés équins
- 1mg/j pour le 17 β -estradiol
- 25 μ g/j pour les patchs
- 0,75mg/j de gel
- 150 μ g pour la voie nasale.

2-Les schémas.

a-Principes généraux.

Les estrogènes s'administrent soit de manière discontinue (21 jours sur 28 ou de préférence 25 jours par mois) soit de manière continue.

Le progestatif doit être administré pendant au moins 12 jours afin d'éviter une hyperplasie de la muqueuse utérine (inhibition des mitoses endométriales).

Selon le mode d'administration du progestatif, c'est à dire de manière séquentielle ou continue, on distingue les schémas avec règles et ceux dits sans règles.

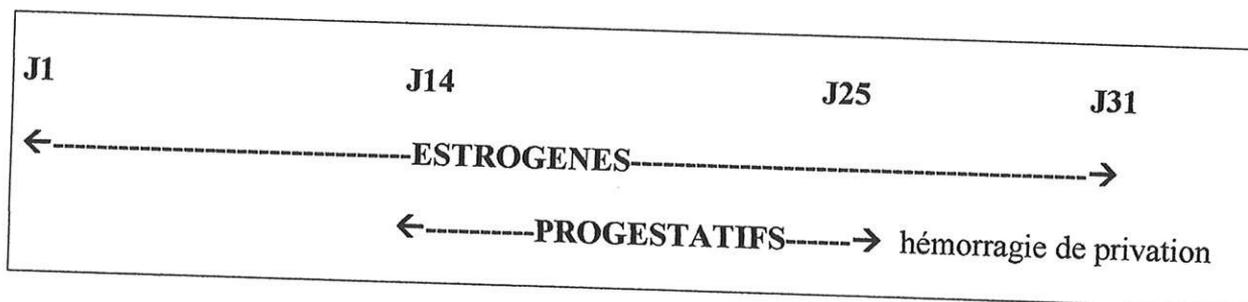
b-Les schémas avec règles.

Ce sont les traitements hormonaux séquentiels. Après une phase purement estrogénique, la deuxième phase estroprogestative entraîne une transformation de l'endomètre qui devient sécrétoire. Ainsi à l'arrêt du traitement survient une hémorragie de privation.

On distingue deux types de traitements séquentiels :

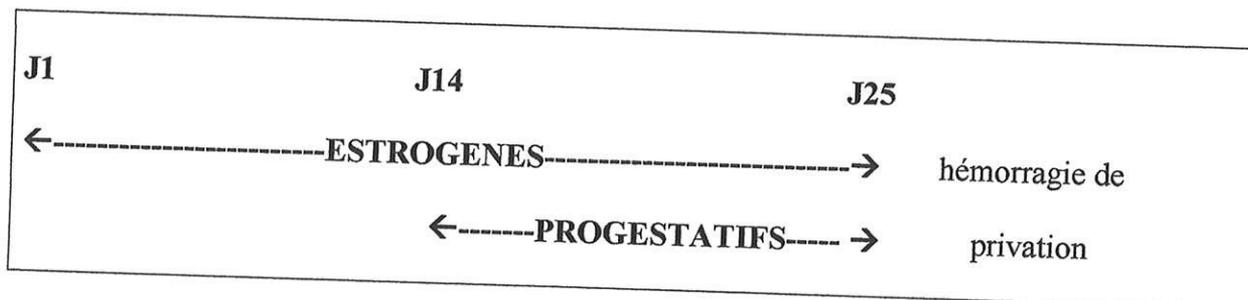
***continus :**

L'estrogène est délivré de façon continue et le progestatif de manière discontinue pendant 12 à 14 jours par mois :



***discontinus :**

Ils associent un estrogène donné 21 jours sur 28 ou 25 jours par mois à un progestatif administré les 12 derniers jours du traitement estrogénique :

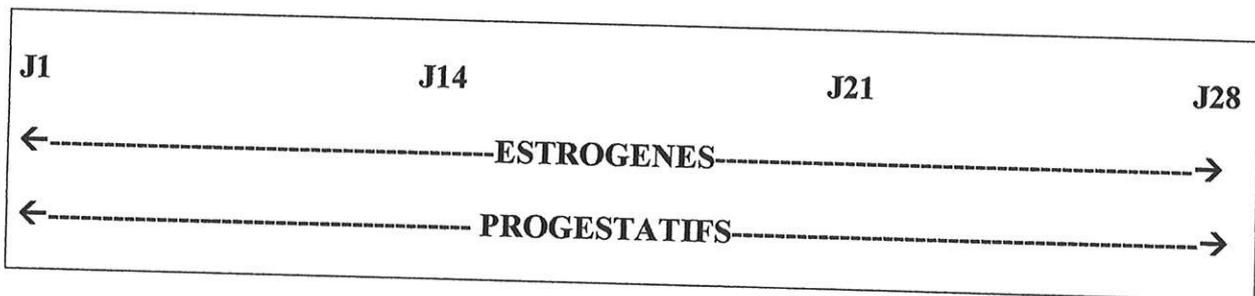


c-Les schémas sans règles.

L'estrogène et le progestatif sont combinés. Tout comme pour les schémas avec règles, on distingue les traitements combinés continus et discontinus :

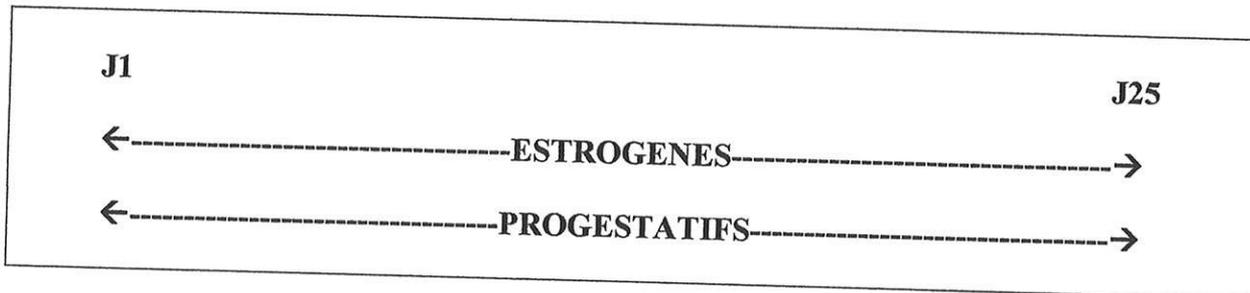
*continus :

L'estrogène et le progestatif sont associés de façon continue sans fenêtre thérapeutique. Dans ce cas, la posologie du progestatif est généralement de moitié par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels.



*discontinus:

L'association estroprogestative est prescrite pendant 25 jours par mois ou 5 jours par semaine. L'arrêt de 48 heures a pour but, en théorie, de favoriser l'apoptose.



3-Les produits disponibles.

a-Estrogenes.

ESTRADIOL PAR VOIE CUTANEE :GELS

| | |
|------------|----------------------|
| Délidose | 1 sachet=0,5mg – 1mg |
| Estréva | 1 dose=0,5mg |
| Oestrodose | 1 dose=0,75mg |
| Oestrogel | 1 mesure=1,5mg |

ESTRADIOL PAR VOIE CUTANEE/DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES

| | | 2 patchs par semaine($\mu\text{g}/24\text{h}$) | | | |
|----------------|----|--|----|----|-----|
| Dermestril | 25 | | 50 | | 100 |
| Estraderm TTS | 25 | | 50 | | 100 |
| Estradiol GGAM | | 37,5 | 50 | 75 | 100 |
| Evafilm | | | 50 | | 100 |
| Ménorest | 25 | 37,5 | 50 | | 100 |
| Oesclim | 25 | 37,5 | 50 | 75 | 100 |
| System | | | 50 | | |
| Thaïs | 25 | | 50 | | 100 |

| | | 1 patch par semaine($\mu\text{g}/24\text{h}$) | | | |
|----------------------|----|---|----|----|-----|
| Climara | | | 50 | | |
| Dermestril Septem 25 | | | 50 | 75 | |
| Estrapatch | | 40 | | 60 | |
| Femset | | | 50 | 75 | 100 |
| Thaïs Sept | 25 | | 50 | 75 | |

ESTRADIOL PAR VOIE ORALE

| | |
|-----------|---------|
| Estreva | 1,5mg |
| Estrofem | 1mg-2mg |
| Oromone | 1mg-2mg |
| Progynova | 1mg-2mg |
| Provames | 1mg-2mg |

ESTRADIOL PAR VOIE NASALE

| | |
|---------|-------------------------|
| Aérodol | 1 pulvérisation=0,150mg |
|---------|-------------------------|

ESTROGENES CONJUGUES

| | |
|----------|----------------|
| Prémarin | 0,625mg-1,25mg |
|----------|----------------|

b-Associations estroprogestatives séquentielles.

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES SEQUENTIELLES

Avec règles

Comprimés dosés à 1mg d'estradiol

| | |
|----------------|------------------------------|
| Avadène 1mg | Estradiol 1mg +gestodène |
| Climaston 1/10 | „ +dydrogestérone |
| Novofemme | „ +acétate de noréthistérone |
| Successia 1mg | „ +gestodène |

Comprimés dosés à 1,5mg d'estradiol

| | |
|--------|--|
| Naémis | Estradiol 1,5mg + acétate de nomégestrol |
|--------|--|

Comprimés dosés à 2 mg d'estradiol

| | |
|----------------|---|
| Avadène 2mg | Estradiol 2mg + gestodène |
| Climaston 2/10 | „ + dydrogestérone |
| Successia 2mg | „ + gestodène |
| Trisequens | „ + acétate de noréthistérone |
| Climène | valérate d'estradiol 2mg + acétate de cyprotérone |
| Divina | „ + acétate de médroxyprogestérone |
| Diviseq | „ + „ |

Patchs hebdomadaires

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| Femseptcombi | Estradiol 50µg/24h + lévonorgestrel |
|--------------|-------------------------------------|

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES COMBINEES
CONTINUES

Sans règles

Comprimés dosés à 1mg d'estradiol

| | |
|----------------------|---|
| Activelle | Estradiol 1mg + acétate de noréthistérone |
| Climaston 1/5 | ” + dydrogestérone |
| Duova 1/2,5 | Valérate d'estradiol 1mg + acétate de médroxyprogestérone |
| Duova 1/5 | ” + ” |

Comprimés dosés à 2mg d'estradiol

| | |
|-------------------|--|
| Climodiène | Valérate d'estradiol 2mg + diénogest |
| Duova 2/5 | ” + acétate de médroxyprogestérone |
| Kliogest | Estradiol 2 mg + acétate de noréthistérone |

AUTRE TRAITEMENT HORMONAL A ACTION
ESTROPROGESTATIVE

Sans règles

| | | |
|---------------|----------|--------------------|
| Livial | Tibolone | 1 comprimé= 2,5 mg |
|---------------|----------|--------------------|

d-Progestatifs.

PROGESTATIFS

PROGESTERONE

| | |
|------------------------------|-----------|
| Estima | 100-200mg |
| Progesterone biogaran | ” |
| Utrogestan | ” |

ISOMERE DE LA PROGESTERONE/ DYDROGESTERONE

| | |
|------------------|------|
| Duphaston | 10mg |
|------------------|------|

PREGNANES ET NORPREGNANES

| | | |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|
| Colprone | médrogestone | 5mg |
| Gestoral | acétate de médroxyprogestérone | 10mg |
| Lutéran | acétate de chlormadinone | 2-5-10mg |
| Lutényl | acétate de normégestrol | 5mg |
| Surgestone | promégestone | 0,125-0,250-0,500mg |

ACETATE DE CYPROTERONE

| | |
|-----------------|------|
| Androcur | 50mg |
|-----------------|------|

e-Estrogènes à action locale.

ESTROGENES A ACTION LOCALE

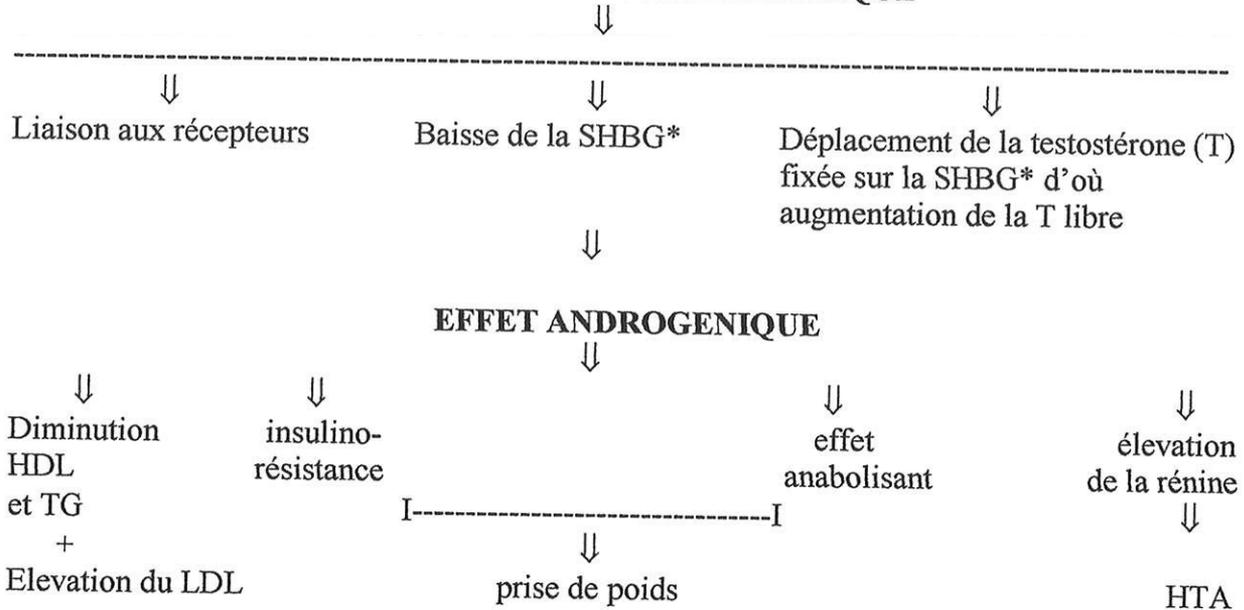
| | | |
|---------------|--------------|------------------------------------|
| Colposeptine | promestriène | comprimés vaginaux |
| Colpotrophine | » | crème vaginale, capsules vaginales |
| Florgynal | estriol | gélules vaginales |
| Gydrelle | » | crème vaginale |
| Physiogine | » | crème vaginale, ovules, comprimés |
| Trophicrème | » | crème vaginale |
| Trophygil | » | gélules vaginales |

f-Principales caractéristiques des produits utilisés.

*En France, c'est le 17 β -estradiol qui est utilisé, alors qu'aux Etats Unis ce sont les dérivés équins qui sont largement utilisés. Or, ce sont des dérivés estrogéniques puissants d'origine équine, dont l'utilisation chez la femme est soumise à controverse. Le 17 β -estradiol est, lui, un produit naturel. Cette différence est à prendre en compte pour l'interprétation des études américaines.

*Les progestatifs utilisés dans le traitement substitutif, sont en majorité des dérivés non androgéniques. Parmi eux on retient notamment les prégnanes et les nor-prégnanes dont l'activité androgénique est très faible. L'activité androgénique d'un progestatif est importante à prendre en compte de par les conséquences cliniques et métaboliques qui en découlent. En effet, on peut résumer comme suit les effets néfastes des propriétés androgéniques d'un produit :

UN PROGESTATIF ANDROGENIQUE



*SHBG :Sex Hormon Binding Globulin

F-LES ALTERNATIVES AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF .

Dans les situations où il apparaît difficile de prescrire un THS, des alternatives permettant de limiter les troubles fonctionnels ou de prévenir l'ostéoporose sont disponibles. Bien sûr, tout comme dans le cas d'un recours au THS, on rappellera à la patiente les règles hygiéno-dététiques à respecter: activité physique régulière, régime alimentaire équilibré avec apport suffisant en calcium et vitamine D. Nous ne ferons que rappeler succinctement ici les traitements symptomatiques du climatère et les traitements hormonaux non substitutifs.

1-Les traitements symptomatiques non hormonaux de la ménopause.

Plusieurs molécules, agissant sur les bouffées de chaleur, sont disponibles dont les plus efficaces semblent être le véralipride (Agréal*) et la clonidine (Catapressan*, Clonidine* RPG). D'autres médicaments sont employés mais avec, semble-t-il, moins d'efficacité : alphaméthyl-dopa (Aldomet*, Méthyldopa* MSD ou RPG), bêta-alanine (Abufène*), venlafaxine (Effexor*).

On rappellera également l'existence de lubrifiants en cas de dyspareunie.

2-Les traitements hormonaux non substitutifs.

Il existe des molécules à activité estrogénique qui corrigent certains symptômes de la ménopause. Les contre-indications d'ordre carcinologique doivent être respectées avec ce type de produit.

a-La tibolone (Livial*).

C'est un stéroïde de synthèse de type 19-norstéroïde qui possède à la fois des propriétés estrogéniques, androgéniques faibles et progestatives.

Elle est métabolisée du fait d'un premier passage hépatique en 3α , 3β -hydroxy-tibolone et $\Delta 4$ -isomère. Les deux premiers dérivés sont actifs en périphérie : ils ont une activité de type estrogénique quand ils sont désulfatés, mais s'ils sont transformés en dérivés $\Delta 4$, ils ont une action de type progestative ou androgénique. En fait, l'activité périphérique de la tibolone dépend de l'équipement enzymatique du tissu cible.

La tibolone a obtenu son autorisation de mise sur le marché pour la correction des troubles du climatère de la ménopause.

b-Les phyto-estrogènes .

Les phyto-estrogènes sont des substances d'origine végétale ayant une structure phénolique hétérocyclique apparentée à celle des estrogènes. Ils comprennent les isoflavones, les coumestans et les lignanes. On les trouve essentiellement dans le soja et ses dérivés.

Actuellement, les phyto-estrogènes sont considérés comme des compléments alimentaires et sont donc en vente libre. Ils n'ont pas fait l'objet d'études scientifiques sérieuses et sont recommandés par certains du fait de l'incidence faible du cancer du sein et des maladies cardiovasculaires dans les populations asiatiques. Pour expliquer leur action, on s'appuie sur leur structure proche du 17β -estradiol qui leur permet de se lier aux récepteurs des estrogènes et d'engendrer ainsi des effets de type agoniste ou antagoniste.

c-Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs).

Il s'agit d'une nouvelle classe de molécules à action tissulaire spécifique possédant à la fois, et selon les tissus, une action agoniste et antagoniste des estrogènes. Leur principal mécanisme d'action est une liaison compétitive sur le récepteur des estrogènes.

Le chef de file est le tamoxifène qui a une action anti-estrogénique mammaire mais un effet estrogénique au niveau de la muqueuse utérine (risque de néoplasie de l'utérus). La recherche s'est orientée vers la synthèse de composé à action anti-tumorale mammaire et estrogénique au niveau osseux et métabolique. Ainsi, le raloxifène (Evista*) est actuellement disponible avec comme principale indication la prévention de l'ostéoporose. Il vient donc compléter la liste des produits disponibles dans cette indication que sont le calcium, la vitamine D et les bisphosphonates. Toutefois, il n'a aucune efficacité sur les troubles du climatère.

G-LES RECOMMANDATIONS DES ORGANISMES COMPETENTS.

1-Evolution de la pratique du THS.

En 2000, selon l'Agence Française d'Etude de la Ménopause (AFEM, 2004), on comptait 10 millions de femmes ménopausées dont 5 millions avaient plus de 65 ans. Or, l'espérance de vie de la femme ne cesse de s'améliorer et est de 33 ans pour une femme de 50ans. Ainsi, une femme de 50 ans sur 4 va atteindre 90 ans. On comprend que cette augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de pathologies liées à l'âge, dont l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires. La prise en charge de la ménopause est donc un véritable enjeu de santé publique.

En 2000, toujours selon l'AFEM, plus de 1,7 millions de femmes ménopausées bénéficiaient d'un THS. Cela représentait 17% de l'ensemble des femmes ménopausées ou, plus justement, une femme sur trois entre 50 et 65 ans car les femmes au-delà de 65 ans sont peu traitées par THS (3%). Au total, les femmes traitées étaient 6 fois plus nombreuses qu'il y a 20 ans et le taux de prescription du THS augmentait d'environ 7% par an.

La Women Health Initiative (WHI) (Rossouw, 2002) en 2002 puis la Million Women Study (MWS) (Million Women Study Collaborators, 2003) en 2003 ont révolutionné la prescription du THS.

En effet, jusqu'à la publication de ces deux études, le recours au THS était fréquent car les études publiées jusqu'alors étaient rassurantes. Ainsi, de nombreux travaux de laboratoire et des études d'observation dont celle des infirmières de Boston, incitaient à la prescription d'un traitement hormonal dans le but de soulager les symptômes de la carence estrogénique, mais aussi dans un but de prévention de l'ostéoporose et des maladies cardiovasculaires.

C'est principalement l'augmentation du risque relatif du cancer du sein observée lors des études WHI et MWS, qui a conduit à la remise en question du THS. Bien sûr, l'absence d'effet positif du THS en prévention primaire cardiovasculaire retrouvé dans WHI a contribué à cette remise en question. En effet, bien que très controversée la WHI est la première étude randomisée, et non d'observation, disponible en terme de prévention primaire cardiovasculaire. En terme de néoplasie mammaire, l'augmentation du risque relatif de

cancer du sein était connue depuis la publication d'une méta-analyse dans le Lancet en 1997 (Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997) mais cette méta-analyse portait essentiellement sur les estrogènes seuls alors que dans la WHI et la MWS c'est l'association estro-progestative qui est remise en question.

Alors qu'en est-il du THS et quel avenir a-t-il en 2004 après la WHI ?

Les résultats d'une enquête AFEM/SOFRES/ORION, sur l'impact de l'étude WHI sur les patientes françaises, ont été rapportés lors des XXIVèmes Journées de l'AFEM en novembre 2003 (Lachowsky, 2003). Cette enquête a concerné 4895 femmes ménopausées et avait pour but d'évaluer l'influence des médecins et des médias sur la poursuite du THS, la perception des avantages et des risques du THS par les patientes et les modifications de traitement éventuelles depuis la publication de la WHI.

On peut retenir de cette enquête :

- 44% des femmes ménopausées connaissent l'étude WHI
- 55% d'entre elles ont ressenti une inquiétude après cette étude
- 19% ont arrêté leur traitement mais 25% de ces dernières l'ont repris (à un dosage plus faible pour 55%)
- l'arrêt du THS a entraîné : moins de consultations gynécologiques (25%), moins d'examens médicaux (43%), une diminution de la qualité de vie (25%).
- 57% des femmes exposées restent favorables au THS
- 63% des femmes exposées continuent à se traiter.

La reprise du THS s'est faite sur les conseils du gynécologue dans 38% des cas et du médecin traitant dans 17%.

Ainsi, on a pu surestimer l'influence des médias sur les patientes. Mais, à l'heure où la médecine se trouve confrontée à une obligation de résultats de la part des patients, qu'en est-il pour les prescripteurs ? Ces derniers disposent de peu de recommandations officielles et sont soumis à la parution fréquente d'articles parfois contradictoires sur le bon usage du THS.

2- Les recommandations officielles.

Comme vu précédemment, le THS a eu son âge d'or mais depuis la parution de grandes études internationales, les organismes officiels invitent à la prudence. Ainsi, après la WHI (Rossouw, 2002) l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) rappelait que le THS ne devait pas être systématique (AFSSAPS(3)). Il était justifié en cas de troubles fonctionnels gênants ou d'ostéoporose avérée. Ce THS devait être prescrit après information de la patiente et à posologie minimum efficace. Enfin il était recommandé d'évaluer chaque année l'intérêt de cette thérapeutique pour la patiente et d'envisager d'éventuelles alternatives au THS.

Les résultats de la Million Women Study (Million Women Study Collaborators, 2003) qui retrouve une augmentation du cancer du sein quelle que soit la composition du produit et la voie d'administration, aboutissent à l'actualisation des recommandations de l'AFSSAPS (AFSSAPS(1), 2003) en décembre 2003:

-chez les femmes ménopausées sans troubles climatiques ni facteur de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THS n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

-chez les femmes ayant des troubles du climatère avec retentissement sur la qualité de vie, un THS à dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible, est envisageable après information claire sur les risques. Une ré-évaluation régulière du rapport bénéfice/risque est indispensable et elle pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du THS afin de contrôler la persistance du syndrome climactérique et sa sévérité.

-le THS n'a plus d'indication en première intention dans la prévention de l'ostéoporose. Seules les femmes ayant un risque fracturaire élevé et présentant une intolérance à un autre traitement indiqué dans cette pathologie pourront bénéficier d'un THS mais après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L'AFSSAPS rappelle par ailleurs que toute femme sous THS doit bénéficier d'une réévaluation régulière, au moins une fois par an. D'autre part, les patientes étant sous THS depuis plusieurs années sont invitées à consulter pour juger de la nécessité de poursuivre ce

traitement et pratiquer si besoin un bilan mammaire complet. Le fait que l'arrêt du THS entraîne une diminution du risque de cancer du sein dès la première année est, selon l'AFSSAPS, à prendre en compte.

L'AFSSAPS fait aujourd'hui référence mais toutefois très peu d'autres organismes officiels s'essayent à des recommandations. On retiendra celles de l'Académie de Médecine (Massol,2003) qui ne diffèrent pas de celles de l'AFSSAPS.

H-VRAIES ET FAUSSES CONTRE-INDICATIONS DU THS

Les potentiels effets délétères métaboliques et vasculaires de la contraception orale sont encore trop souvent extrapolés au traitement hormonal substitutif alors que les produits utilisés sont différents. D'autre part, l'amélioration de la tolérance métabolique des principes actifs présents dans le THS amène à une limitation des contre-indications.

Toutefois, il persiste un certain nombre de situations cliniques qui constituent des contre-indications absolues : les cancers gynécologiques hormono-dépendants et les pathologies thrombo-emboliques veineuses.

Par ailleurs, on note également l'existence de contre-indications relatives qui amènent le prescripteur à évaluer les bénéfices et risques d'un traitement hormonal avant toute prescription.

Enfin, certaines situations cliniques ou métaboliques orienteront vers le choix de telle ou telle voie d'administration.

Ainsi, si un consensus semble difficile pour déterminer les indications du THS, la liste de contre-indications ne varie pas d'un auteur à l'autre.

Les contre-indications du THS sont les suivantes (Trémollières, 2001 ;LEEM,2003) :

1-Les contre-indications absolues.

*Les tumeurs malignes estrogéno-dépendantes :

- antécédent de néoplasie mammaire
- un antécédent de cancer de l'endomètre non métastatique, de stade IA ou IB de grade I, avec un recul de deux ans n'est plus une contre-indication.

*Il faut souligner ici que les cancers du col, qui sont des cancers non hormonodépendants, ne sont pas des contre-indications ; de même pour les cancers de l'ovaire (en dehors du cancer très rare de type endométrioïde).

*Les accidents thromboemboliques veineux :

- accident thrombo-embolique en évolution
- antécédent de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- un antécédent de phlébite ancienne datant de plus de 5 ans et survenue dans un contexte particulier favorisant peut être considéré comme une contre-indication relative.

*Les accidents thrombo-emboliques artériels en cours mais aussi les antécédents de thrombose cérébrale

*L'insuffisance hépato-cellulaire ou un état de souffrance hépatique aigue

*L'adénome hépatique, angiome de plus de 5 cm ainsi que l'hyperplasie nodulaire focale

*Le lupus érythémateux disséminé

*Les porphyries

*Le macro-adénome à prolactine

*L'hypersensibilité connue à l'un des composants du THS

2-Les contre-indications relatives.

*Sur le plan gynécologique : volumineux fibrome
hyperplasie endométriale
endométriose sévère ou étendue
mastoses proliférantes atypiques
mastopathies évolutives, micro-calcifications groupées

*Les cardiopathies emboligènes

*L'occlusion veineuse rétinienne constitue une contre-indication absolue à la voie orale et relative aux voies percutanées et transdermiques

*Les méningiomes si ils sont multiples ou mal situés

*Les hépatopathies chroniques stabilisées font récuser seulement la voie orale

*L'alitement prolongé et les interventions chirurgicales imposent la prudence et l'arrêt au moins temporaire du THS

3-Les contre-indications de la voie orale.

*Les cardiopathies emboligènes

*Une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite chronique stabilisée

*L'hypertriglycémie

*L'hypertension artérielle sévère non contrôlée

4-Les fausses contre-indications du THS.

*Le tabagisme

*Le diabète de type 1 ou 2

*L'obésité

*L'hypertension artérielle contrôlée

*L'hypercholestérolémie

A-JUSTIFICATIF DE L'ETUDE:

Le traitement substitutif de la Ménopause est actuellement soumis à nombreuses controverses et discussions. On remarquera que cette étude a démarré après les premiers résultats de la WHI (Rossouw, 2002).

D'autre part, le diabète est en pleine expansion démographique. Ainsi, la femme diabétique et notamment celle de type 2 (diabète de la maturité) représente un sous-groupe de femmes ménopausées à risque vasculaire non négligeable, qui se trouve en voie de progression sur un plan démographique. L'analyse de la prise en charge thérapeutique de la ménopause chez ces patientes nous est apparue indispensable.

B-OBJECTIFS DE L'ETUDE.

Cette étude clinique de nature observationnelle a donc pour objectif principal de préciser les modalités de prise en charge du traitement de la ménopause chez la femme diabétique et d'évaluer la tolérance du THS chez cette patiente à haut risque métabolique et vasculaire.

Elle vise aussi des objectifs secondaires :

- Evaluer le taux de satisfaction engendré par le THS,
- Préciser les différences en terme de « maladie diabétique » entre les femmes traitées et celles non traitées par THS.

1-Objectif principal :

* Analyser les **habitudes de prescription d'un traitement hormonal substitutif** chez la patiente diabétique (modalités de prescription et motifs de non prescription ou raisons d'arrêt du traitement substitutif).

* Evaluer la **tolérance du THS** lorsqu'il est prescrit, sur les plans suivants :

- clinique (poids, tension artérielle, amélioration des symptômes du climatère)
- métabolique (HbA1c, triglycérides, cholestérol)
- survenue d'effets indésirables et/ou d'évènements graves (accidents cardio-vasculaires et thromboemboliques, évènements gynécologiques)

2-Objectifs secondaires :

- Rapporter la satisfaction (ou non satisfaction) des patientes sous THS,
- Comparer l'évolution de la maladie diabétique avec et sans traitement hormonal substitutif (prévalence de complications micro et macro-vasculaires)
- Evaluer le risque cardiovasculaire du traitement hormonal substitutif, institué chez des patientes diabétiques âgées de plus de 50 ans, en tenant compte du fait que la coronaropathie est probablement sous-estimée chez la femme.

C-ORGANISATION DE L'ETUDE : POPULATION ET METHODE.

L'étude concerne des femmes diabétiques âgées de 50 à 65 ans, qui sont suivies dans le service de Médecine Interne B- Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU de Limoges.

Il s'agit donc d'une **étude transversale** qui a été mise en place dans le service en octobre 2002.

Elle est basée sur l'analyse de données recueillies grâce à un auto-questionnaire, proposé en libre service. Les questionnaires étudiés pour notre analyse de résultats, ont été saisis durant 15 mois (du 1 octobre 2002 au 15 janvier 2003). L'étude se poursuit encore actuellement. Depuis fin décembre 2003, le questionnaire est aussi diffusé en milieu libéral, chez les endocrinologues de ville désireux de participer à l'étude. Ne sont rapportés ici que les résultats concernant les femmes ayant consulté en milieu hospitalier.

Le questionnaire de recueil de données (cf annexe 2) est proposé à toutes les patientes diabétiques ménopausées et ce, qu'elles utilisent ou non un traitement substitutif. Il est anonyme. Il comporte vingt deux items à remplir par la patiente. Une fois ces items renseignés, la patiente remet le questionnaire au médecin qui complète avec elle d'autres items relatifs aux désordres métaboliques, et éventuellement aux complications du diabète sur des fonctions normalement surveillées, en accord avec les recommandations de l'ANAES (ANAES, 2000).

Les paramètres qui sont analysés sont les suivants :

- âge de la ménopause
- durée du THS, durée et type de diabète
- modalités du THS
- équilibre du diabète (niveau d'HbA1c : bon, moyen, insatisfaisant)
- données du bilan lipidique
- existence ou non d'une rétinopathie ou néphropathie
- retentissement cardio-vasculaire (hypertension artérielle, angor, infarctus du myocarde)
- le recours à un traitement néphroprotecteur, antihypertenseur ou hypolipémiant

Par contre certaines informations n'ont pas pu être prises en compte du fait des limites de l'auto-questionnaire, à savoir:

- les données quantitatives (DMO) de l'ostéodensitométrie
- les moyens de dépistage utilisés en cas d'angor (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, échographie de stress)
- le suivi mammographique et gynécologique en général

Sur le plan statistique, les résultats ont été étudiés à l'aide du logiciel Statview (version PC, 1992-98). Pour l'analyse, certains sous groupes de très petite taille ($N < 5$) sont exclus.

Pour les données quantitatives, l'analyse statistique portera sur des comparaisons de moyenne ($m \pm$ déviation standard) grâce à des tests non paramétriques (test U de Mann et Whitney).

Pour les données qualitatives sur une comparaison de proportion par le test de χ^2 . Nous avons retenu comme significative une différence entre les groupes inférieure à 0,05.

D-RESULTATS.

.1-Prise en charge thérapeutique de la ménopause.

a-Prévalence du THS dans notre population.

Les résultats concernent 154 patientes alors que 300 questionnaires ont été distribués au total et que 20 questionnaires n'ont pas été exploitables. Cela représente un taux de participation à l'enquête de 51%.

Au total, 135 questionnaires sont exploités et sont le reflet de la pratique du traitement hormonal substitutif chez 135 patientes diabétiques volontaires de la région.

*Nous avons distingué 4 sous-groupes parmi les 135 patientes (10 type 1 et 125 type 2) ici étudiées :

28 patientes bénéficient d'un THS (dont 3 type 1) soit 21% de la population

99 patientes (dont 4 type 1) sont sans traitement hormonal soit 73% de la population :

parmi elles 19 patientes (type 2) ont bénéficié antérieurement d'un THS soit 14% de la population

⇒ au total 35% de la population est ou a été concernée par un THS

8 patientes bénéficient d'une alternative au THS soit 6% de la population :

-3 sont sous Tibolone :3 patientes type 2

-3 sont sous SERMS : 3 type 1

-et 2 sous phytoestrogènes : 2 type 2

⇒ au total 27% de la population bénéficie d'une prise en charge médicamenteuse de la ménopause.

*Concernant les patientes traitées par un THS, on distingue la répartition suivante à propos du type de substitution employée:

-6 fois les estrogènes sont administrés par voie orale (dont 1 type 1)

- 22 fois ils sont délivrés par voie percutanée
- 8 patientes sont sous estrogènes seuls
- 20 bénéficient d'une association fixe estroprogestative (dont 3 type 1).

b-Comparaison à la littérature.

Le taux de 21% d'utilisation d'un THS nous semble élevé, si l'on considère que la population étudiée est diabétique et que le taux d'utilisation du THS dans la population française est estimé à 30% par l'AFSSAPS (AFSSAPS(1), 2003). En effet, l'utilisation de substances hormonales que ce soit à titre contraceptif ou à visée substitutive est controversée chez la diabétique. Ainsi en 1993, l'étude SOFRES (Blazy, 1993) qui portait sur un panel représentatif de patientes diabétiques françaises retrouvait un taux d'utilisation de la contraception de 30% dont seulement 11% de contraception hormonale. Ce recours peu fréquent à la contraception hormonale peut s'expliquer par les recommandations des organismes compétents, comme l'Association en Langue Française d'Etude des Maladies Métaboliques (Lassmann-Vague, 1996), qui préconisent l'utilisation en première intention des méthodes contraceptives non hormonales.

Or, l'amalgame est souvent fait entre les produits utilisés pour la contraception et le THS de la ménopause ce qui pourrait expliquer une moindre utilisation de ces produits chez la patiente diabétique. Ainsi, une étude récente réalisée à Birmingham (Palin, 2001) auprès de médecins traitants et de médecins hospitaliers évaluait à 17% le taux d'utilisation du THS dans la population générale. Les patientes diabétiques bénéficiaient trois fois moins souvent que les autres patientes de cette thérapeutique. Keating et al ont retrouvé cette moindre prévalence du THS dans la population diabétique alors que, dans la population générale américaine, on la chiffrait à 37,6% (Keating, 1999).

Pour expliquer ce taux relativement élevé de recours au THS dans notre série, nous évoquons essentiellement deux biais. Le premier est que l'étude se déroule dans un service spécialisé où la prescription des thérapeutiques hormonales est plus aisée. Le deuxième est le fait que l'étude est basée sur le volontariat ce qui a pu sélectionner les patientes les plus motivées et les plus intéressées par le THS.

2-Motifs de l'absence de THS.

a-Résultats.

Sur le questionnaire distribué, il était demandé aux patientes de préciser le motif pour lequel elles ne bénéficiaient pas de THS.

Les raisons invoquées sont réunies dans le tableau ci-dessous :

| | | |
|----------------------------------|----|---------------|
| Absence de réponse | 27 | 33,75% |
| THS non souhaité | 16 | 20% |
| THS non proposé | 18 | 22,5% |
| Antécédent de néoplasie mammaire | 4 | 5% |
| Pas de suivi gynécologique | 4 | 5% |
| Diabète | 3 | 3,75% |
| Antécédent de phlébite | 2 | 2,5% |
| Antécédent d'embolie pulmonaire | 1 | 1,25% |
| Terrain veineux insatisfaisant | 1 | 1,25% |
| Hypertriglycémie | 1 | 1,25% |
| Surpoids | 1 | 1,25% |
| Adénome hypophysaire | 1 | 1,25% |
| Dysplasie du col | 1 | 1,25% |

Tableau n° 7: motifs à l'absence de THS.

b-Commentaires.

L'analyse du tableau ci-dessus permet de distinguer les motifs relevant de vraies contre-indications au THS des autres motifs qui n'ont pas toujours de justification sur le plan médical.

Ainsi, seulement 3,75% des patientes invoquent le diabète comme obstacle à la prescription du THS. On aurait pu s'attendre à un taux plus élevé si l'on se réfère aux études précédemment citées qui font état de la moindre prescription du THS chez la patiente diabétique. Toutefois, dans 22,5% des cas le THS n'a jamais été proposé aux patientes : on peut supposer que le diabète a été un des obstacles à ce choix . D'autre part, 34% des patientes n'ont pas répondu à cet item dans le questionnaire. Certaines de ces patientes ont pu être gênées par leur manque d'information sur les indications et les contre-indications de ce type de traitement. En effet, certaines études rapportent un manque d'information des patientes diabétiques quant au THS. Ainsi, une étude anglaise (Dunne, 1997) révélait, en 1997, que seulement 59% des patientes interrogées et âgées de 45 à 54 ans avaient été sensibilisées au THS. Le niveau d'étude n'a pas été évalué dans notre population alors qu'il est proportionnellement plus important chez les femmes traitées que non traitées (Keating 1999 ;Dunne, 1997).

20% des patientes ne souhaitent pas bénéficier d'une thérapeutique substitutive. Là encore, il aurait été intéressant de savoir si cela était dû par exemple, à une absence de symptômes climatériques, à un défaut d'information, ou à un choix de vie.

Le suivi gynécologique est aussi un argument décisif à la prescription du THS (Mohammed-Cherif, 2000;Keating, 1999) comme en témoigne les 5% de patientes qui mettent en avant ce motif à l'absence de THS.

En ce qui concerne les contre-indications d'ordre médical, 10% semblent justifiées : antécédent de néoplasie du sein, d'embolie pulmonaire, de phlébite (bien que les circonstances de survenue de ces thromboses ne soient pas précisées), d'adénome hypophysaire et d'hypertriglycémie. Par contre, la dysplasie du col n'est pas une contre indication de même que le surpoids ou un mauvais état veineux. Il est intéressant de comparer les motifs invoqués à l'absence de THS dans notre série avec ceux de l'enquête Climats menée en 2001 auprès d'un échantillon représentatif de la population française (Rozembaum H(4), 2002). Dans cette étude, les raisons principales à l'absence de substitution hormonale sont les suivantes: traitement non naturel (30%), non proposé (27%),

volonté de ne plus avoir de règles (20%), « n'aiment pas les hormones » (20%), crainte du cancer (11%), crainte de grossir (8%), contre-indication d'ordre médical (25%). Dans notre série, les femmes n'ont pas évoqué la crainte du cancer mais il n'y avait pas dans le questionnaire de question précise à ce sujet. En effet, s'agissant d'un auto-questionnaire, nous n'avons pas voulu engendrer d'anxiété par rapport à un effet indésirable possible et grave du THS.

Au total, on retiendra que le diabète n'a pas été, contre toute attente, en tête des motifs invoqués. On regrettera par ailleurs que 34% des patientes n'aient pas répondu à cet item. Le fait de ne pas avoir à répondre sous forme de question à choix multiple mais sous forme rédactionnelle à la question posée explique certainement en partie le taux non négligeable d'absence de réponse. Bien sûr, l'absence d'information médicale de la patiente ou le manque de clarté de la question ont pu contribuer également à ce défaut de réponses.

3-Données générales sur les paramètres cliniques et métaboliques des patientes diabétiques de type 2.

Afin de comparer les paramètres cliniques et métaboliques des patientes diabétiques de type 2 bénéficiant d'un traitement hormonal à celles non traitées, nous avons exclu des calculs les diabétiques de type 1 (soit 10 patientes) et les 5 type 2 concernées par un traitement par tibolone, SERM ou phytoestrogènes. En effet, les patientes de type 1 et 2 ne sont pas comparables en terme de risque cardiovasculaire, notamment parce que la durée d'évolution du diabète est plus longue dans le type 1. D'autre part, la taille des échantillons pour les traitements alternatifs au THS est beaucoup trop faible pour permettre une analyse statistique appropriée.

Sont présentés ici, les résultats obtenus chez 120 patientes de type 2 dont 20% sont sous THS. Parmi les 80% restantes, 20% ont bénéficié dans le passé d'un traitement hormonal substitutif.

Pour les patientes sous THS, on retrouve :

- 5 fois l'estrogène est administré par voie orale
- 20 fois l'estrogène est délivré par voie percutanée
- 8 sont sous estrogènes seuls et 17 sous association estroprogestative.

La poursuite de l'étude devrait nous permettre d'étudier les différents paramètres cliniques et métaboliques dans les deux types de diabète de manière distincte ce qui n'a pas été possible ici.

a-Données cliniques.

Age moyen de la population : **60** ans +/- 5

Index de masse corporelle moyen (IMC) : **31** +/- 7

Durée moyenne du diabète: **12** ans +/- 12

Temps moyen écoulé depuis la ménopause : **12** ans +/- 8

Intoxication tabagique : **7,2%** de la population

Traitement anti-hypertenseur : **56%** de la population

Traitement hypolipémiant : **35%** de la population

L'IMC, égal à 31, signifie que la majorité de la population diabétique de type 2 étudiée est obèse. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que 56% des patientes bénéficient d'un traitement anti-hypertenseur. D'ailleurs, dans l'étude UKPDS (UKPDS,1998) plus de 60 % des patients diabétiques de plus de 60 ans étaient hypertendus. Le taux de 35% de traitement hypolipémiant reflète l'importance de ce facteur de risque dans le diabète de type 2. Soulignons enfin l'intrication certaine entre obésité, hypertension artérielle et dyslipidémie au sein du syndrome X ou syndrome métabolique.

b-Données métaboliques.

b1-Equilibre glycémique.

L'équilibre glycémique a été évalué en demandant à la patiente de situer son taux d'HbA1c dans l'un des 3 groupes proposés :

A : HbA1c inférieure à 7% soit un taux satisfaisant

B : HbA1c comprise entre 7 et 8 % soit un taux moyennement satisfaisant

C : HbA1c supérieure à 8% soit un taux insatisfaisant

Selon ce mode de répartition , on obtient les résultats suivant :

- Groupe A : 27% de la population
- Groupe B : 31% de la population
- Groupe C : 38% de la population

La population se répartit donc en 3 groupes de taille sensiblement équivalente. Si l'on se réfère aux recommandations de l'ANAES (ANAES, 2000), l'objectif optimal en terme d'HbA1c dans le type 2 étant de 6,5%, l'équilibre glycémique de la série n'est pas satisfaisant.

b2-Lipides.

- *Valeur moyenne : -du cholestérol total (CT) : 2,13g/l
- du cholestérol HDL :0,57g/l
- du cholestérol LDL : 1,29g/l

*Taux moyen de triglycérides : 1,64g/l.

Ces taux apparaissent globalement satisfaisants mais rappelons que le bilan lipidique doit être interprété de manière individuelle en fonction des différents facteurs de risque associés, que peut présenter la patiente (AFFSAPS(2), 2000) (cf annexe 3)

E-COMPARAISON CLINIQUE ET METABOLIQUE DES PATIENTES DIABETIQUES DE TYPE 2 AVEC THS VERSUS SANS THS.

1-Données cliniques.

a-Introduction.

Les différentes analyses suivantes vont donc porter sur 120 patientes : 95 d'entre elles n'ont pas de traitement alors que 25 bénéficient d'un THS. Parmi les 95 patientes, 19 ont bénéficié

d'un THS dans le passé. Nous avons regroupé dans le tableau ci-dessous les principales caractéristiques des 2 populations étudiées.

| | PAS de THS | THS en cours | p |
|----------------------------------|---------------|--------------|--------|
| IMC | 31 (+/-7 DS) | 27 (+/-5 DS) | 0,005 |
| Durée moyenne du diabète | 10 (+/-7) | 17 (+/-10) | 0,0005 |
| Age | 60 (+/- 6 DS) | 58 (+/-6 DS) | 0,17 |
| Temps écoulé depuis la ménopause | 12 (+/- 7) | 9 (+/-6 DS) | 0,33 |
| Durée moyenne du THS (ans) | | 9 | |
| Tabagisme | 8% | 4% | 0,4 |
| Traitement anti-hypertenseur | 58% | 56% | 0,82 |
| Traitement hypolipémiant | 39% | 20% | 0,08 |
| Rétinopathie | 20% | 22% | 0,81 |
| Néphropathie | 12% | 4% | 0,20 |
| Traitement néphroprotecteur | 17% | 28% | 0,21 |
| Pathologie angineuse | 10,8% | 4,34% | 0,34 |
| Antécédent d'infarctus | 3% | 0% | |

Tableau n° 8 : caractéristiques cliniques des patientes avec et sans THS

Le tableau précédent amène à un certains nombre de remarques.

Tout d'abord les deux populations sont comparables en terme d'âge et de temps écoulé depuis la ménopause. Par contre, les patientes sous THS ont une durée de diabète plus longue. Or, plus le diabète est ancien, plus on assiste à l'émergence de complications micro et macroangiopathiques. Dans notre étude, il n'existe pas de différence statistiquement significative en terme de complications si l'on se rapporte à la durée du diabète. De plus, le fait d'avoir un THS, et ce malgré une durée de diabète plus longue, n'est pas non plus un facteur statistiquement significatif de survenue de complications. On remarquera de plus que les thérapeutiques anti-hypertensives et hypolipémiantes ne sont pas plus fréquentes dans le groupe sous THS, ce qui aurait pu influencer sur les résultats en terme de complications. D'autre par les analyses statistiques révèlent que la majorité des patientes étaient diabétiques avant leur ménopause ($p=0,005$). Le statut diabétologique n'a donc pas été un argument décisif pour le choix d'instaurer ou non un traitement.

Dans notre étude, le traitement hormonal a été instauré pour toutes les patientes au moment de la ménopause, d'où une durée moyenne de THS de 9 ans. La population étudiée est donc homogène en terme de délai de mise en place du THS, ce qui permet d'évaluer les différents paramètres cliniques et métaboliques sans introduire de biais liés au « early » et « late » THS. Ces deux derniers termes sont utilisés fréquemment dans la littérature anglo-saxonne et font référence au fait qu'il existe deux écoles pour l'instauration du THS : ceux partisans du « early » THS c'est à dire précoce, dès la survenue de la ménopause, et ceux partisans du « late » THS qui instaurent le traitement tardivement, même à distance de la ménopause, où il garde son effet positif sur l'os. Dans l'étude WHI, par exemple, certaines patientes ont bénéficié d'un « late » THS, parfois après 70 ans, ce qui a pu influencer sur les résultats rapportés (Rossouw, 2002).

b-Le poids.

Dans notre étude, il existe une différence significative ($p=0,005$) en terme d'index de masse corporelle entre le groupe traité (IMC=27) et le groupe non traité (IMC=31). Les patientes sous THS sont en surpoids, tandis qu'avec un IMC supérieur à 30, les patientes non traitées sont obèses.

La prise de poids est une plainte fréquente au cours de la ménopause et, comme nous l'avons abordé plus tôt, la plupart des études s'accordent sur une prise de poids d'environ 1,5 Kg/an surtout en péri-ménopause (Trémollières, 2001). Ce gain pondéral étant attribué à la carence estrogénique, des équipes de cliniciens se sont intéressées à l'effet du THS sur le poids. Nos résultats se rapprochent de ceux d'une étude randomisée (The Writing Group for the PEPI trial, 1995) qui a mis en évidence un gain de poids moins important chez les femmes sous THS versus placebo. Toutefois, une étude de cohorte de 651 femmes publiée en 1996 dans JAMA n'a pas retrouvé d'effet bénéfique sur la prise pondérale (Kritz-Silverstein, 1996) tandis qu'une autre étude datant de 1991 retrouvait une prise de poids sous THS (Aloia, 1991). L'équipe de Montpellier a réalisé une analyse critique de la littérature portant sur 11 études publiées (Bringer, 1999): si l'on se réfère aux études randomisées avec groupe contrôle, il existe une stabilité pondérale sous THS par comparaison à l'évolution spontanée plus défavorable. Lors de l'initiation du THS, une prise de poids transitoire peut être observée, en cas de surdosage ou de sensibilité accrue aux estrogènes, et ce en raison de la rétention hydrosodée induite par les estrogènes.

Dans notre étude, bien que les résultats en terme d'IMC soient favorables, un quart des patientes sous THS se plaignent d'une prise de poids. Nous ne disposons pas du poids antérieur à la ménopause et cela nous amène à évoquer l'hypothèse que le THS a peut-être été prescrit aux femmes ne présentant pas de surpoids majeur. D'autre part, les patientes les plus minces sont peut-être celles qui sont les plus compliantes vis à vis du régime et du suivi médical. Elles seraient donc plus susceptibles de souhaiter un THS. A l'inverse, l'IMC plus élevé du groupe non traité a peut-être constitué le motif de non mise en place d'un THS. En effet, bien que l'obésité ne constitue pas une contre-indication au THS, la substitution est plus discutée en raison de l'existence d'une conversion périphérique des androgènes en estrogènes chez les femmes en excès de masse grasse.

Nous avons modifié depuis peu notre questionnaire afin d'obtenir des données cliniques sur la répartition des masses grasses par le biais du tour de taille et du tour de hanche. En effet, le THS pourrait induire une diminution de l'adiposité centrale ou abdominale chez la patiente diabétique (Samaras, 1999). Or, l'obésité androïde est associée à un risque accru d'hypertension, de dyslipidémie, d'hyperinsulinisme et donc à un taux de mortalité cardiovasculaire augmenté. L'obésité est donc un facteur de risque cardiovasculaire essentiel qu'il convient de contrôler activement et ce d'autant plus qu'il peut aggraver ou engendrer un syndrome d'apnée du sommeil (SAS), lui même néfaste sur le plan cardiovasculaire. La ménopause constitue une période critique pour ce syndrome.

En effet, 65% des femmes après la ménopause ronflent (André, 2003). Or, le ronflement induit une activation du système nerveux sympathique avec pour conséquence une hypertension artérielle. Des études cliniques (André, 2003) ont mis en évidence que c'est la carence en estrogènes, et non l'âge seul, qui explique l'augmentation d'incidence du SAS après la ménopause. Une étude américaine de 1993 évaluait à 2,5% la prévalence de cette pathologie chez les femmes âgées de 40 à 59 ans (Gislason, 1993). Sur 10 patientes atteintes, 9 ne sont pas diagnostiquées. Rappelons que diverses études ont montré un impact favorable du traitement hormonal substitutif sur l'index d'apnée-hypopnée de ces patientes et ont suggéré l'effet protecteur du THS, vis à vis de l'apparition du SAS (Pickett, 1989; Keefe, 1999).

c- L'hypertension artérielle.

Comme nous l'avons abordé dans le chapitre des effets engendrés par la ménopause, il existe physiologiquement une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique après la ménopause (Gordon, 1978). Or, c'est un facteur de risque important à contrôler chez la diabétique de type 2 puisque l'étude UKPDS (UKPDS, 1998) a montré qu'un bon contrôle tensionnel entraînait une diminution de 32% de la mortalité et de 56% du risque d'insuffisance cardiaque. Les objectifs tensionnels sont donc stricts chez le patient diabétique et doivent se rapprocher de 13 mmHg de systolique et 8 mmHg de diastolique.

Dans notre étude, nous ne disposons pas des chiffres tensionnels. Toutefois nous connaissons le statut tensionnel de ces patientes : 58% des femmes sans THS et 60% de celles ayant un THS ont un traitement anti-hypertenseur. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes en terme d'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur ($p=0,82$) (cf tableau n°8).

L'effet du THS sur les chiffres tensionnels est toutefois controversé. En 1997, une étude australienne (Hayward, 1997) retrouvait, par des techniques doppler, une amélioration de la post-charge sous THS, avec diminution de la pression systolique. Cet effet favorable du THS sur la pression n'était pas retrouvé par les techniques dites classiques de mesure au brassard. La même étude a été menée en 2002 (Hayward, 2002) chez la patiente diabétique de type 1 ou 2, sans que cet effet favorable ne soit retrouvé. D'autres études, avec mesure ambulatoire de la tension artérielle chez la femme ménopausée non diabétique, n'ont pas objectivé d'amélioration des chiffres tensionnels sous THS (Enstrom, 2002). Alors que l'équipe de Butkevich en 2000 retrouve une amélioration statistiquement significative du profil tensionnel chez la femme sous THS versus femme non traitée (Butkevich, 2000). Cette amélioration porte essentiellement sur les mesures tensionnelles nocturnes au holter, ce qui pourrait expliquer que les études basées sur la prise de tension artérielle de manière ponctuelle en consultation ne retrouvent pas de différence. Une étude publiée dans Maturitas en 2000 (Amigoni, 2000) suggérait aussi l'effet favorable du THS sur les chiffres tensionnels chez les femmes ménopausées non diabétiques. En 2002, une étude randomisée (Manwaring, 2002) chez la patiente diabétique de type 2 ménopausée, mettait en évidence un effet positif du THS sur l'activité rénine plasmatique. Cliniquement, les patientes sous THS présentaient également une réponse plus favorable en terme de pression artérielle après stress psychologique ou injection de noradrénaline.

Les mécanismes potentiels à l'origine d'un effet favorable des estrogènes sur la tension artérielle sont mal connus. Une étude publiée en 2000, dans la revue *Menopause* (Szekacs, 2000), évoquait une possible implication des canaux calciques. En effet, dans cette étude, on observait une diminution moins franche des chiffres tensionnels, sous THS, chez les patientes bénéficiant d'un traitement anti-hypertenseur sous forme d'anti-calciques.

Dans notre étude, le THS n'engendre pas un recours plus important au traitement anti-hypertenseur par rapport à la population non traitée. Toutefois, on remarquera que 12% des femmes non traitées et 4% des femmes traitées sont sous thérapeutiques néphroprotectrices. Or, ces dernières ont également une répercussion sur les chiffres tensionnels. Il existe donc une limite de notre auto-questionnaire pour l'évaluation de la répercussion du THS sur l'hypertension artérielle. La faible taille du groupe des femmes traitées par THS invite à une relative prudence pour conclure que le traitement hormonal substitutif ne semble pas influencer les chiffres tensionnels chez la diabétique.

d-Le tabagisme.

Peu de femmes fument dans notre série, puisque 8% des femmes non traitées et 4% des femmes traitées sont fumeuses. Ces taux paraissent faibles puisque 14,3% des 55-64 ans et 8,3% des 65-75 ans fument (Emmerich, 2000). De plus, il n'existe pas de différence statistiquement significative en terme de tabagisme entre les femmes sous THS et les autres. Le tabac ne semble donc pas un facteur discriminant pour la prescription du THS. Dans la littérature, il n'a pas été signalé d'interaction entre tabac et traitement substitutif en matière d'accidents vasculaires. Ainsi, dans l'étude WHI (Rossouw, 2002), qui comptait 1718 fumeuses soit 10,5% de la population, on n'a pas noté d'effet notable sur la sécurité cardiovasculaire du THS. De même, dans l'étude de prévention secondaire HERS (Hulley S, 1998), qui comptait 13% de fumeuses, on ne révélait pas d'influence du tabac. Toutefois ces études n'avaient pas pour but de vérifier l'impact du tabagisme sur le THS et les taux d'androgènes n'ont pas été pris en compte. En effet, le tabac modifie l'activité de différentes hormones chez la femme avec tendance à l'augmentation des androgènes et du cortisol et parallèlement diminution des estrogènes (Baron, 1995 ;Sowers, 2001). La sécrétion d'androgènes chute spontanément de 50% à la ménopause. Or, l'augmentation du poids est corrélée aux taux d'androgènes qui s'opposent à la diminution de la masse grasse viscérale induite par les estrogènes (Rozembaum H(3), 2002). Par ailleurs, les androgènes ne sont pas dénués d'effets indésirables sur le plan tensionnel et métabolique.

Ces différents éléments ont amené à reconsidérer avec prudence la substitution androgénique à la ménopause. En effet, elle était proposée par certaines équipes en raison d'effets positifs constatés sur la dilation artérielle (Rozembaum(3), 2002). En l'absence d'études sur l'interaction THS/tabac et sur l'impact de l'hyperandrogénie induite par le tabagisme, il existe actuellement une tendance à la prudence en cas de prescription d'un THS chez une fumeuse, notamment si elle présente des signes cliniques de climat androgénique. Ce fait est d'autant plus préoccupant, qu'on compte en France 5,4 millions de fumeuses et que le tabac est un facteur de risque indépendant sur le plan cardio-vasculaire ; il est responsable d'environ 20% des décès par maladies cardio-vasculaires (Emmerich, 2000). A notre connaissance il n'existe pas d'étude sur la prévalence du tabac dans la population française sous THS et à fortiori diabétique.

e-Ostéoporose.

En considérant que l'effet positif sur l'os était admis, nous n'avions pas pour objectif principal dans notre étude d'évaluer le statut osseux de nos patientes. L'étude américaine WHI (Rossouw, 2002) a mis en évidence de manière statistiquement significative, et ce pour la première fois, une baisse du nombre total de fractures sous THS. La protection osseuse sous THS semble actuellement le seul point favorable de la WHI, avec toutefois également la diminution du nombre de cancers du côlon, sur lequel il n'existe aucune controverse. Elle corrobore donc des aspects de protection osseuse anciens. Cependant, comme nous l'avons introduit dans la première partie, le diabète de type 2 semble associé pour certains auteurs à un risque accru d'ostéopénie (Wakasugi, 1993). Nous avons donc demandé à nos patientes si elles avaient bénéficié d'une ostéodensitométrie et si elle s'était avérée normale ou anormale.

Parmi les patientes sous THS, une seule a bénéficié de cet examen qui a révélé une ostéopénie. Dans ce cas, le THS a donc probablement été mis en place à visée protectrice osseuse. Parmi les 95 autres patientes, 9 ont eu cet examen (8,4%). Six d'entre elles font partie des femmes qui ont été traitées antérieurement par THS mais nous ne savons pas si cet examen a été réalisé en début ou fin de traitement. Sur ces 9 ostéodensitométries, 3 étaient anormales, et dans 2 cas le résultat n'était pas précisé. Au total, cet examen est globalement peu prescrit. Il faut souligner que cet examen de dépistage n'est pas pris en charge à 100% en l'absence de facteurs de risque reconnus, ce qui a pu influencer le prescripteur.

2-Données métaboliques.

a-Equilibre glycémique.

a1- Résultats en terme d'équilibre glycémique :population sous THS/non traitée.

*Dans le groupe des patientes traitées, en terme d'équilibre glycémique :

-il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patientes sous estrogènes seuls et sous estrogènes associés à un progestatif ($p(\chi^2)=0,63$)

-on ne retrouve pas d'influence de la voie d'administration de l'estrogène (per os ou percutané) : $p(\chi^2)=0,61$

*Par contre, si l'on compare la population traitée et la population sans traitement, on trouve une différence statistiquement significative en terme d'équilibre glycémique au profit des patientes sous THS, puisque le $p(\chi^2)$ est égal à 0,006.

En étudiant la répartition des HbA1c dans les 2 groupes, on obtient les données suivantes :

-46% des femmes non traitées ont une HbA1c supérieure à 8% contre 13% des femmes sous THS.

-27% des femmes non traitées ont une HbA1c comprise entre 7 et 8% contre 54% des femmes sous THS.

-27% des femmes non traitées ont une HbA1c inférieure à 7% contre 33% des femmes sous THS.

L'équilibre glycémique est donc meilleur sous THS. De manière globale, on peut dire de l'ensemble des deux groupes, que l'équilibre glycémique reste à améliorer, notamment en matière de prévention cardio-vasculaire. Nous avons depuis peu modifié notre questionnaire afin d'affiner notre analyse de l'équilibre glycémique en demandant aux patientes d'indiquer si possible leur taux exact d'HbA1c.

a2- Comparaison à la littérature.

Plusieurs types de traitements hormonaux substitutifs sont disponibles en Europe. Ils associent des estrogènes naturels, per os ou par voie percutanée, à différents progestatifs

dont l'activité androgénique peut être différente. Or, l'androgénicité d'un produit est à prendre en considération, comme nous l'avons envisagé plus haut, car plus un progestatif est androgénique, plus son effet sur le métabolisme glucidique est délétère. Il est donc difficile de comparer les résultats des diverses études existantes car les progestatifs employés sont différents. Dans notre série, les progestatifs utilisés sont non androgéniques. En effet, les produits employés sont majoritairement des dérivés prégnanes ou des dérivés de la progestérone micronisée. Ainsi, le groupe sous substitution par estrogène et progestatif est uniforme.

Un autre fait à prendre en considération est que de nombreuses études ont été faites avec des produits utilisés uniquement aux Etats Unis (dérivés équins). Les effets constatés peuvent donc différer de ceux constatés avec les produits « européens » par le biais de l'estrogène. Enfin, la voie d'administration orale ou percutanée est elle-même discutée. En effet, un traitement par voie orale subit un effet de premier passage hépatique qui n'est pas observé avec les traitements percutanés. Or, la détérioration glucidique avec élévation de la glycémie et de l'insulinémie post-absorptives (Larsson-Cohn, 1977) a été rattachée à la concentration élevée, dans le foie, des estrogènes prescrits per os (Sitruk-Ware, 1990). De plus, la moindre tolérance de l'estradiol oral par rapport à l'estradiol parentéral a été attribuée par l'équipe de Basdevant à un taux d'estrone circulante supérieur pour une estradiolémie comparable (Basdevant, 1983). Toutefois, d'autres études ne retrouvent pas de détérioration du métabolisme glucidique de la femme ménopausée diabétique sous THS comprenant un estrogène par voie orale (Friday, 2001 ; Cornu, 2000). Ceci est également le cas dans notre étude où la voie d'administration de l'estrogène n'a pas d'impact sur l'équilibre glycémique. Une étude prospective menée sur 12 mois et publiée dans *Diabetes & Care* en 1999, retrouvait une baisse significative de l'HbA1c ($p < 0,005$) sous estrogénothérapie chez la femme diabétique (Samaras, 1999). Toutefois, cet effet disparaissait 4 mois après association d'un progestatif (acétate de médroxyprogestérone). D'autres études, dont celles de Cornu à Lyon, utilisant des produits « européens », n'ont pas retrouvé chez la patiente diabétique d'altération de l'équilibre glycémique (Cornu, 2000). Dans cette dernière étude, l'hémoglobine glycosilée des patientes traitées était significativement plus basse que dans le groupe témoin ($p < 0,013$). De plus, aucune différence entre les groupes (traitement estrogénique oral ou percutané associé à un progestatif) n'a été mise en évidence. Nos résultats rejoignent ceux de cette dernière étude par ailleurs retrouvés par Ferrara en 2001 (Ferrara, 2001).

Il existe toutefois des études chez la patiente diabétique ne retrouvant pas d'amélioration de l'équilibre glycémique (Darko, 2001 ;Perera, 2001 ;Araujo, 2002) mais on notera que le progestatif utilisé est androgénique. Enfin, une étude publiée en 2001, retrouvait une légère augmentation sous estrogène/médrogestone, de l'HbA1c mais seulement chez les patientes ayant un équilibre glycémique habituel très satisfaisant (6,5+/-0,7 vs 7,4+/-1%, P=0,04) contrairement à celles ayant un déséquilibre chronique (Aguilar-Salinas, 2001).

Les différents travaux publiés montrent plutôt une amélioration sur le plan glucidique, ou du moins une absence d'effet délétère, ce qui semble être le cas chez nos patientes sous THS. Or, les données de l'étude UKPDS ont établi que la hausse de 1% de l'HbA1c s'accompagne sur dix ans d'une élévation de 10% de la mortalité cardiovasculaire (UKPDS, 1998).

b-Cholestérol et triglycérides.

b1- Nos résultats.

*Comparaison population sans THS/sous THS :

| | Patientes sans THS | Patientes avec THS | p |
|-----|--------------------|--------------------|------|
| CT | 2,14 g/l | 2,15 g/l | 0,91 |
| LDL | 1,29 g/l | 1,28 g/l | 0,83 |
| HDL | 0,54 g/l | 0,64 g/l | 0,01 |
| TG | 1,78 g/l | 1,29 g/l | 0,14 |

Ces taux sont normaux, que la population bénéficie ou non d'un THS. Toutefois, les patientes ayant un traitement hormonal ont un taux significativement augmenté de leur HDL. Le taux de triglycérides des patientes non traitées est à la limite supérieure de la normale contrairement aux patientes sous THS dont le taux est normal.

*Comparaison population sans THS/sous THS en excluant les patientes sous traitement hypolipédémiant :

| | Patientes sans THS et sans hypolipédémiant | Patientes avec THS et sans hypolipédémiant | p |
|-----|---|---|------|
| CT | 2,01 g/l | 2,02 | 0,28 |
| LDL | 1,22 g/l | 1,23 g/l | 0,97 |
| HDL | 0,56 g/l | 0,67 g/l | 0,02 |
| TG | 1,37 g/l | 1,29 g/l | 0,57 |

Le HDL reste significativement abaissé dans le groupe sous traitement hormonal même en l'absence de traitement hypolipédémiant. Cependant, chez les femmes sans hypolipémiant, nous constatons que le taux de triglycérides des patientes sous THS est plus bas mais de manière non significative.

*Influence de la voie d'administration de l'estrogène :

| | Estrogène par voie orale | Estrogène par voie percutanée | p |
|-----|--------------------------|-------------------------------|------|
| CT | 2,14 g/l | 2,15 g/l | 0,91 |
| LDL | 1,45 g/l | 1,21 g/l | 0,27 |
| HDL | 0,52 g/l | 0,67 g/l | 0,08 |
| TG | 1,13 g/l | 1,34 g/l | 0,46 |

La voie d'administration de l'estrogène n'a donc pas d'influence sur les taux observés de cholestérol total, HDL, LDL ou triglycérides dans notre étude.

*Influence du schéma hormonal : estrogène seul (E) ou associé à un progestatif (P) :

| | Estrogène seul | Estrogène+Progestatif | p |
|-----|----------------|-----------------------|------|
| CT | 2,21 | 2,13 | 0,44 |
| LDL | 1,20 | 1,31 | 0,49 |
| HDL | 0,65 | 0,66 | 0,94 |
| TG | 1,48 | 1,19 | 0,21 |

Les résultats des taux de cholestérol total et de ses sous fractions, ainsi que des triglycérides, sont donc comparables que l'on utilise un estrogène seul ou associé à un progestatif.

b2- Comparaison à la littérature.

b2a- Cholestérol.

Les estrogènes induisent des modifications des paramètres lipidiques. Toutefois, ces modifications varient suivant la nature, la posologie ou encore la voie d'administration de l'estrogène, si l'on se réfère à la littérature. De plus, l'association à un progestatif est à prendre en compte.

Per os, les estrogènes semblent avoir un impact plus important et plus rapide que par voie percutanée ou nasale sur le métabolisme des lipides (Rozembaum H(2), 2001). Ainsi, la diminution du cholestérol total, du LDL et l'augmentation du HDL seraient plus franches avec un estrogène per os (Seed, 2002) et ce par le biais de l'effet de premier passage hépatique. En effet, il y aurait ainsi une inhibition de l'activité lipase hépatique, augmentation de la synthèse hépatique de l'apoprotéine A et de l'activité du récepteur des LDL (Seed, 2002). Ainsi, Araujo, dans une étude randomisée en cross-over, retrouve une augmentation significative du HDL sous estrogénothérapie par voie orale qui n'existe pas dans le groupe traité par estrogènes en percutané (Araujo, 2002).

Dans notre étude, tout comme dans celle de l'équipe de LYON en 2000 (Cornu, 2000), nous n'avons pas constaté de différence, pour les sous fractions lipidiques, en fonction de la voie d'administration de l'estrogène. Toutefois, la voie orale étant peu représentée, la taille des échantillons a pu influencer les résultats.

En revanche, dans notre population, le taux de HDL est augmenté de manière significative dans le groupe sous THS. Nous n'avons pas retrouvé de résultat significatif en terme d'abaissement du taux de LDL ou du cholestérol total. Ces résultats diffèrent de ceux d'autres études (Cornu, 2000 ;Brussaard, 1997 ;Friday, 2001). Toutefois, dans l'étude publiée dans la revue *Climateric* en 2002, seul le HDL était significativement augmenté sans variation du cholestérol total ou LDL (Araujo, 2002). De plus, nous remarquerons que dans cette étude, seule la progestérone micronisée largement prescrite en France est utilisée, ce qui peut modifier les résultats. En effet, le type de progestatif est important car il peut annuler les effets constatés sous estrogénothérapie, lorsque le climat est androgénique.

On observe aussi des effets propres à chaque progestatif. Ainsi, l'acétate de médroxyprogestérone, qui est un dérivé prégnane non androgénique largement répandu aux Etats Unis, a pourtant engendré dans l'étude PEPI une diminution du HDL (The Writing Group For The PEPI Trial, 1995). En 2001, une nouvelle étude conduite chez les patientes diabétiques, a retrouvé une amélioration du profil athérogène des patientes par estrogénothérapie et noréthistérone, dérivé androgénique (Darko, 2001). D'ailleurs dans cette dernière étude, ces effets étaient constatés seulement lors du traitement combiné par voie orale et non percutané .

Dans notre étude, le cholestérol HDL est comparable sous estrogénothérapie seule ou associée à un progestatif.

Les résultats sont donc variables en fonction des études chez la patiente diabétique ; mais l'on retiendra aussi que certains auteurs ont comparé le métabolisme lipidique sous THS chez la patiente diabétique d'une part, et la patiente non diabétique d'autre part. Ainsi, l'équipe de Crespo aux Etats Unis a mené une enquête auprès de 2786 femmes ménopausées et a évoqué un métabolisme lipidique différent chez la patiente diabétique: la hausse du HDL et du cholestérol total de même que la baisse des LDL retrouvées sous THS de manière significative chez la femme non diabétique, n'étaient pas retrouvées chez la diabétique (Crespo, 2002). On remarquera toutefois que cette étude portait sur le THS en général sans

différencier les divers produits existants ; la seule donnée disponible sur les produits utilisés était leur voie d'administration: voie orale à 90 %.

b2b- Triglycérides.

Dans notre étude, le taux de triglycérides ne varie pas sous THS. Pourtant, de nombreuses études chez la diabétique rapportent une augmentation de ce taux mais ce sont essentiellement des études où l'estrogène est administré par voie orale (Aguilar-Salinas, 2001 ;Brussaard, 1997 ;Darko, 2001 ;Friday, 2001). Cet effet hypertriglycéridémiant est dose dépendant, et essentiellement dû à l'augmentation de la synthèse hépatique des VLDL (Seed, 2002). La voie parentérale semble moins néfaste pour les taux de triglycérides comme l'indiquent différentes études qui retrouvent des taux stables ou abaissés de triglycérides (Araujo, 2002 ;Perera, 2001). Dans notre population, nous n'avons pas observé de différence en fonction de la voie d'administration mais la taille des échantillons a, là encore, pu influencer sur les résultats.

Comme nous l'avons vu, dans certaines études relatives au traitement hormonal substitutif, il peut exister de manière concomitante une augmentation du HDL et une augmentation des triglycérides. Or, c'est l'inverse de ce qui est constaté en temps normal lors d'une hypertriglycéridémie chez l'adulte. Ceci complique l'analyse des résultats en terme de risque cardiovasculaire. En effet, on estime qu'une diminution de 0,10 g/l du taux de HDL s'accompagne d'une augmentation de 50% du risque coronarien (Rozembaum H.(2), 2001). D'autre part, une récente méta-analyse portant sur 17 études différentes (Austin, 1999) révélait qu'une augmentation de 1mmol/l du taux de triglycérides accroît de 76% le risque coronarien. Toutefois des études antérieures (Criqui, 1993) ne retrouvaient de risque augmenté qu'en cas d'hypertriglycéridémie concomitante d'une baisse de HDL.

3- Taux de satisfaction rapporté sous THS.

Dans l'auto-questionnaire distribué aux patientes, nous avons souhaité évaluer le taux de satisfaction des patientes sous traitement hormonal. D'autre part, même si la patiente est satisfaite de ce traitement, elle a la possibilité de signaler des effets indésirables survenus lors de ce traitement.

Les effets indésirables rapportés sont les suivant :

- déséquilibre de diabète : 20%
- prise de poids : 25%
- maux de tête : 20%
- modification de l'humeur : 8%
- inefficacité sur les symptômes du climatère : 12%
- règles abondantes : 4%

20% des patientes se plaignent d'un déséquilibre de diabète sous THS, alors que les patientes sous THS sont significativement mieux équilibrées que les femmes non traitées. Bien sûr, nous ne disposons pas de l'équilibre glycémique antérieur à la mise en route du THS, mais comme nous l'avons abordé plus tôt, la majorité des études ne retrouvent pas d'altération du métabolisme glucidique sous THS. Peut être que les patientes ont attribué au THS le déséquilibre de leur diabète car les thérapeutiques hormonales ont, notamment dans les médias, la « réputation » d'entraîner des anomalies métaboliques. Il en est de même pour le poids, puisque 25% des patientes sous THS rapportent une prise de poids alors qu'elles appartiennent au groupe le moins en surpoids.

Les quatre autres effets indésirables signalés (maux de tête, modification de l'humeur, inefficacité ou règles abondantes) correspondent vraisemblablement à des posologies mal adaptées en estrogènes ou à un schéma mal toléré.

Toutefois, malgré les effets indésirables mentionnés par les patientes, le taux de satisfaction sous THS s'élève à 88%. Ceci est en accord avec les résultats d'une enquête, menée en 2002 auprès de 399 femmes sous THS, qui retrouvait un taux de satisfaction de 95% (Rozembaum (5), 2003). Les patientes semblent donc avoir une qualité de vie améliorée ou du moins satisfaisante sous THS. D'ailleurs de nombreux questionnaires sont actuellement disponibles afin d'évaluer cette qualité de vie et le ressenti du THS. Dans le quotidien du médecin de Janvier 2002, David Elia fait la revue des différents questionnaires (Elia, 2002). Il distingue les questionnaires « génériques », adaptés à un grand nombre de situations médicales, et ceux dits « spécifiques » dont le Women's Health Questionary (cf annexe 4) spécialement conçu pour la ménopause. Ces questionnaires tendent à se substituer au classique score de

Kupperman où c'est le médecin qui répond à différents items. Ceci va dans le sens d'une approche de la ménopause plus individuelle et plus personnalisée.

4- Le THS remis en question.

a-Motifs d'arrêt du THS dans notre série.

Parmi les 95 patientes non traitées, 19 ont bénéficié d'un THS antérieurement. Les raisons invoquées pour l'arrêt de ce traitement sont les suivantes (certaines patientes ont donné plus d'un motif) :

Thrombose veineuse profonde: 3 cas

Inefficacité sur les symptômes du climatère : 4 cas

Intolérance mammaire : 5 cas

Anomalie de la mammographie : 2 cas (1 bénin, l'autre indéterminé)

Intolérance : 4 cas

Allergie au patch : 1 cas

Métrorragies : 1 cas

Durée du traitement supérieure à 10 ans : 3 cas

Les motifs précédemment cités amènent un certain nombre de commentaires. Certains d'entre eux (intolérance mammaire, inefficacité, intolérance au traitement, métrorragie) rejoignent les effets indésirables signalés par les patientes du groupe sous THS. Toutefois, des métrorragies sous THS nécessitent des investigations afin d'éliminer une étiologie organique.

Deux patientes signalent une anomalie sur une mammographie de contrôle. L'une d'entre elles a précisé que cette anomalie était bénigne mais nous ne disposons pas d'information sur le deuxième cas. Comme nous l'avons signalé précédemment, aucun item du questionnaire ne fait référence directement au cancer du sein. En effet, nous ne voulions pas éveiller de crainte chez les patientes traitées : nous observons que ce choix méthodologique est une des principales limites de l'auto-questionnaire.

Enfin, trois patientes ont stoppé leur traitement en raison d'une durée supérieure à 10 ans. On remarquera à ce propos, qu'aucune des patientes n'a arrêté en raison de l'effet médicamenteux de l'étude WHI. Il n'existe actuellement aucun consensus précis sur la durée

souhaitée du THS. L'AFSSAPS (AFSSAPS, 2003) propose de remettre en question cette thérapeutique au-delà de 5 ans. Les patientes de notre série sont traitées depuis en moyenne 9 ans. Dans l'enquête nationale réalisée en 2002 (Rozembaum(5), 2003), les femmes sous THS l'étaient en moyenne depuis 4,2 années et celles l'ayant interrompu l'avaient suivi pendant 4 années en moyenne. De plus, la durée moyenne désirée par les patientes traitées est de 9,8 ans dans cette étude alors que 40% d'entre elles souhaiteraient un traitement à vie.

b- Thrombose veineuse profonde.

Comme nous l'avons envisagé dans la première partie de ce travail, la ménopause entraîne des modifications de facteurs de la coagulation impliqués dans le risque artériel mais elle ne semble pas avoir d'effet défavorable sur les facteurs de risque veineux.

Le THS, quant à lui, a des effets sur l'hémostase qui varient selon la voie d'administration et la posologie. Ainsi, on observe une diminution de l'antithrombine, de la protéine C et une augmentation des fragments 1+2 susceptibles d'augmenter le risque veineux lors d'une estrogénothérapie par voie orale et non par voie transcutanée (Scarabin(1), 1997). Cet effet délétère de la voie orale est dû à l'effet de premier passage hépatique qui entraîne une augmentation de la synthèse protéique hépatique. De plus, les estrogènes par voie orale semblent induire un rapport non physiologique, et donc défavorable, entre taux d'estradiol et estrone (Basdevant, 1983). Enfin, l'effet des estrogènes per os semble dose dépendant (Scarabin(1), 1997).

Les études épidémiologiques sur les effets du THS sur le risque de thrombose veineuse étaient peu nombreuses jusqu'en 1996. A notre connaissance aucune étude n'est disponible sur le risque propre à la diabétique. La majorité de ces études ont de plus été réalisées avec les estrogènes per os. Une récente méta-analyse (Beral, 2002) a retrouvé un risque augmenté de thrombose veineuse sous estrogènes per os avec un risque relatif compris entre 2 et 3. Dans l'étude HERS (Grady(1), 2000), le risque relatif de thrombose veineuse profonde est de 2,82 et diminue au-delà de la deuxième année de traitement dans HERS II (Hulley(2), 2002). Dans cette même étude, le risque relatif d'embolie pulmonaire est de 2,78. De même dans l'étude WHI (Rossouw, 2002), la majorité des événements se situent la première année de traitement alors que le risque relatif (RR) de thrombose veineuse est calculé à 2,11.

En 2003, l'étude ESTHER, multicentrique et cas/témoins, s'est intéressée à l'incidence de la voie d'administration sur le risque de thrombose (Scarabin(2), 2003). Les résultats ont été les suivants:

RR patientes sous estrogènes per os versus témoins=3,5 (95% CI 1,8-6,8)

RR patientes sous estrogènes par voie percutanée versus témoins=0,9 (0,5-1,6)

RR patientes sous estrogènes per os versus percutanés=4 (1,9-8,3)

L'auteur concluait à une augmentation significative du risque de thrombose veineuse sous estrogénothérapie par voie orale, non retrouvée pour la voie percutanée. Ce risque était de plus accru la première année de traitement.

Dans notre série, 3 femmes ont stoppé leur THS en raison de la survenue d'une phlébite. Aucun cas d'embolie pulmonaire n'a été rapporté. Les trois patientes concernées bénéficiaient d'une association estroprogestative : pour 2 d'entre elles, l'estrogène était administré par voie transcutanée, ce qui n'est pas en accord avec les conclusions de l'étude ESTHER (Scarabin(2), 2003). Toutefois la taille de notre échantillon ne nous permet pas de tirer des conclusions en terme de sécurité par rapport à la voie d'administration. D'autre part, la patiente sous estrogènes per os avait un IMC à 31 alors que les deux autres patientes présentaient une obésité morbide (IMC à 46 pour l'une et 45 pour l'autre). L'obésité étant un facteur de risque thrombose veineuse, on peut s'interroger sur la pertinence de la prescription du THS chez ces patientes.

En effet, dans l'étude ESTHER trois grands facteurs de risque de thrombose ont été mis en évidence : l'obésité, les antécédents familiaux et personnels de thrombose. Ainsi, Scarabin, lors de sa communication orale au Congrès de l'AFEM en novembre 2003, insistait sur les résultats suivant (Scarabin(2), 2003) :

-en cas d'IMC inférieur à 25 : le risque relatif de thrombose est multiplié par 3 par voie orale et inférieur à 1 en cas de voie transcutanée

-en cas d'IMC supérieur à 25 : le risque relatif sans traitement ou avec THS par voie transdermique est de 2 alors que par voie orale ce risque est multiplié par 11.

Le délai écoulé entre la mise en route du THS et la survenue de la thrombose est de : 5 ans pour la patiente sous estrogène per os ; 15 jours et 1 an pour les deux autres patientes. Le délai, comparable à ceux des études sus-citées, entre la mise en route du THS et la survenue de la phlébite pour ces deux dernières patientes, laisse en outre penser à un rôle favorisant du THS sur ce terrain à risque. Les patientes actuellement sous traitement hormonal dans notre

étude ne sont pas obèses. Toutefois le type de notre étude, qui est une étude transversale anonyme et non prospective, ne nous permet pas d'évaluer les incidents graves possibles à venir de ce sous groupe traité.

c- Maladies cardiovasculaires.

Dans ce chapitre, nous n'aborderons que les maladies coronariennes. En effet, bien que les études les plus récentes incriminent le THS dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, nous limitons volontairement notre discussion à la pathologie cardiaque. Toutefois, dans notre série, aucun accident vasculaire cérébral n'a été rapporté.

c1-Introduction.

La coronaropathie reste de diagnostic difficile chez le diabétique où elle se caractérise par une prévalence deux fois plus importante de l'ischémie silencieuse (Girerd, 2002).

Dans notre étude, l'angor concerne 10,8% des patientes non traitées et 4,34% des patientes traitées ; aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été retrouvée. De plus, un antécédent d'infarctus est signalé par 3% des femmes non traitées alors qu'aucune des patientes sous THS n'a un antécédent de ce type. D'autre part, aucune des patientes n'a stoppé son THS en raison de la survenue d'une pathologie coronarienne. Toutefois, cette étude transversale et non prospective ne nous permet pas de connaître le nombre d'évènements fatals qui pourraient être attribués au THS.

Selon Valensi, qui s'est intéressé à la cardiopathie ischémique chez le patient diabétique de type 2 au travers de différentes études publiées, on peut estimer que 27% des types 2 hospitalisés ont une cardiopathie ischémique (Valensi(1), 1999). Cette prévalence a conduit à établir des recommandations pour le dépistage de l'ischémie myocardique (cf annexe 5). Si l'on considère que la ménopause est un facteur de risque surajouté, la prévalence de la pathologie cardiovasculaire chez les femmes de notre étude est peut-être sous-estimée. De plus, 17% des femmes non traitées et 28% des femmes sous THS ont un traitement néphroprotecteur. Or, en présence de microalbuminurie, le risque de mortalité est accru par un facteur 2 à 4 (Valensi(2), 2004). D'autre part, la durée moyenne d'évolution du diabète dans notre série est de 12 ans ce qui n'est pas négligeable en terme de complications. On remarquera de plus, que ce sont les femmes traitées qui ont la plus longue durée d'évolution de la maladie diabétique (17 ans contre 10 ans, $p=0,0005$).

En effet, le diabète est précédé de différentes anomalies (lipidiques, tensionnelles, de la fibrinolyse) qui sont en relation avec la résistance tissulaire à l'insuline, elle-même compensée par l'hyperinsulinisme qui lutte contre l'élévation de la glycémie. Quand ce mécanisme est dépassé, le diabète de type 2 se développe. Au total, différents facteurs intermédiaires constituant le syndrome plurimétabolique peuvent se manifester indépendamment du diabète, et parfois avant lui, en particulier au niveau coronaire.

Deux questions se posent donc : le risque cardiovasculaire est-il sous estimé chez la femme diabétique et est-il de plus différent chez elle ?

c2-Particularités de la maladie coronarienne chez la femme diabétique.

Dans notre série, peu de patientes ont précisé le moyen de dépistage utilisé pour la recherche d'une pathologie coronarienne. Nous envisageons de modifier notre questionnaire afin de recueillir ce renseignement de manière précise. En effet, différentes études rapportent un excès de mortalité chez la femme diabétique par rapport à l'homme. Ainsi, une méta-analyse de 10 études prospectives datant de 2000 a évalué la mortalité coronarienne chez les hommes et les femmes diabétiques et non diabétiques (LEE, 2000). Le risque relatif de mortalité coronarienne est de 2,54 (95%IC :2,08-3,09) chez les femmes diabétiques comparées au non diabétiques et la différence de risque relatif entre les sexes révèle un risque significativement augmenté chez la femme ($p < 0,04$).

Ces résultats engendrent plusieurs hypothèses pour expliquer cette différence (Hanaire-Brouin, 2001) : présentation clinique et stratégie diagnostique différentes, anatomie des artères coronaires et caractéristiques des lésions particulières à la femme, prise en charge thérapeutique différente.

Les artères coronaires de la femme ont un diamètre inférieur à celui des hommes et des parois vasculaires plus fines. Leur trajet est plus volontiers hélicoïdal et intramyocardique et les collatérales moins nombreuses. La répartition de l'athérome est également différente selon le sexe (Arthaud-Brestescher, 1999) : chez la femme, les lésions mono ou bi-tronculaires sont majoritaires puis avec l'âge apparaissent les lésions tri-tronculaires de manière prédominante. La douleur angineuse est plus fréquente chez la femme que chez l'homme mais elle est souvent beaucoup plus atypique. L'angor typique chez la femme coronarienne a une prévalence entre 60 et 70% (Arthaud-Brestescher, 1999). Quand l'angor est atypique, toujours selon le même auteur, la probabilité coronaire est aux alentours de 35% et s'il est très atypique aux alentours de 3%.

Ainsi, selon Arthaud-Brestescher, une femme préménopausée à angor atypique a une probabilité faible de maladie coronaire. Par contre, l'angor typique après la ménopause correspondrait à une probabilité forte, avec alors, comme facteur de risque prédominant, le diabète.

La clinique est donc trompeuse et peut expliquer une sous-évaluation de la prévalence de la pathologie coronarienne dans la population générale ainsi que dans notre étude. De même, certains examens complémentaires de dépistage sont d'interprétation difficile chez la femme. Ainsi, a-t-on pu décrire des troubles de la repolarisation atypiques, à type d'inversion de l'onde T en précordial, sur l'électrocardiogramme de base qui correspondent en fait à « l'asthénie neurocirculatoire ». Cet effet serait lié à l'imprégnation estrogénique (Arthaud-Brestescher, 1999). L'épreuve d'effort, réputée moins fiable chez la femme, doit avoir une place de choix dans la stratégie diagnostique même si la valeur prédictive de ce test est plus faible chez la femme (Hanaire-Broutin, 2001 ; Arthaud-Brestescher, 1999). En effet, la valeur prédictive négative de ce test, c'est à dire la probabilité d'être indemne de pathologie coronarienne en cas d'épreuve négative est très bonne (Hanaire-Broutin, 2001 ; Arthaud-Brestescher, 2001). Dans les cas où l'épreuve d'effort est sous-maximale, on pourra avoir recours à la scintigraphie myocardique couplée à l'effort ou après injection de dipyridamole ou encore à l'échographie de stress. Le choix dépend souvent des habitudes des différents centres. Toutefois, en cas de scintigraphie myocardique, l'interposition mammaire peut engendrer des faux positifs. Le Professeur Hanaire-Broutin, de Toulouse, rapporte dans un article relatif à la pathologie cardiovasculaire chez la patiente diabétique les résultats de deux études qui concluent à une moindre performance de la scintigraphie et de l'épreuve d'effort par rapport à la coronarographie pour la prédiction des lésions coronariennes (Hanaire-Broutin, 2001). Ces études portaient néanmoins sur des échantillons de petite taille. L'échocardiographie de stress, quant à elle, semble un bon moyen de dépistage chez le diabétique (Elhendy, 1998), bien que peu de données chez la femme soient disponibles. Finalement, les moyens de dépistage sont controversés. Selon Arthaud-Brestescher, l'association d'une épreuve d'effort et d'une scintigraphie myocardique normale est rassurante et permet de s'amender de la coronarographie (Arthaud-Brestescher, 1999). En effet le recours à cet examen, d'après la revue de la littérature faite par le Professeur Hanaire-Broutin, semble moins fréquent chez la femme que chez l'homme en cas de positivité de la scintigraphie : 40% des cas pour l'homme contre 4% pour les femmes (Hanaire-Broutin, 2001).

En raison de la particularité de son expression clinique et de la protection cardiovasculaire attribuée aux hormones en préménopause, la prise en charge de l'angor chez la femme diabétique et non diabétique n'est probablement pas optimale. Or, ce dépistage semble primordial pour discuter du rôle du THS de manière distincte en prévention primaire et en prévention secondaire.

c3- THS et risque cardiovasculaire :l'enseignement des grandes études.

c3a- En prévention primaire.

*Etudes épidémiologiques.

Depuis les années 1970, de très nombreuses études ont été publiées sur l'intérêt du THS en matière de prévention cardiovasculaire. On distingue, parmi elles, des études cas-contrôles, transversales ou encore de cohorte. Rozembaum les a répertoriées dans un ouvrage relatif aux estrogènes (cf tableau n°9 et n°10) (Rozembaum(2), 2001). Ces différentes études accordaient au THS un effet favorable et étaient ainsi en accord avec divers travaux de laboratoire. Ces derniers montraient un effet positif des estrogènes sur la plaque d'athérome. Scarabin et son équipe ont réalisé une méta-analyse sur 11 études de cohorte publiées et ont ainsi obtenu un risque relatif global sous THS de 0,69 (IC à 95% : 0,6-0,79) et un risque de décès de 0,8 (0,65-0,97) (Scarabin(1), 1997). Parmi les études de cohorte, la plus importante est la Nurses' Health Study (Grodstein, 1996) qui a inclu 50000 infirmières sur une période de 16 ans. Le risque relatif a été de 0,6 (IC à 95% : 0,43-0,83) avec estrogènes seuls et de 0,39 (IC à 95% : 0,19-0,78) avec estrogènes et progestatifs.

Toutefois, la majorité de ces études ne sont pas randomisées contre placebo et sont donc sujettes à des biais de recrutement ou de comportement.

Dans les tableaux n°9 et 10, les données de cette littérature sont résumées.

| Premier auteur année | Dimensions de l'étude | | Affection étudiée | RR (intervalle de confiance) |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| | Cas | / Témoins | | |
| Rosenberg, 1976 | 6730 | | IM | 0,97 (0,48-1,95) |
| Talbott, 1977 | 64 | 64 | Mort subite | 0,34 (P>0,05) |
| Pfeffer, 1978 | 220 | | IM | 0,77 (0,32-1,42) |
| Jick, 1978 | 63 | | IM | 9,3 |
| Rosenberg, 1980 | 283 | | IM | 1 (0,6-1,7) |
| Ross, 1981 | 57 | | Décès par affections coronariennes | 0,43 (0,24-0,75) |
| Bain, 1981 | 2235 | | IM | |
| Adam, 1981 | 151 | | Décès par IM | 0,7 (0,5-1,1) |
| Szklo, 1984 | 39 | | IM | 0,7 |
| La Vecchia, 1987 | 160 | | IM non mortels | 0,61 (0,2-1,87) |
| Croft, 1989 | 32 | | IM | 0,62 |
| Beard, 1989 | 150 | | IM, mort subite | 0,8 (0,3-1,8) |
| Thomson, 1989 | 1206 | | Angor | 0,55 (0,24-1,3) |
| | | | IM, AVC | 0,82 (0,46-1,47) |
| | | | | E seul 1,12(0,79-1,57) |
| | | | | P seuls 1,9(1,11-3,25) |
| Rosenberg, 1993 | 45 | 49 | IM | E+P 0,86(0,43-1,74) |
| Mann, 1994 | 562 | | IM | 0,8 (0,4-1,3) |
| | | | | tabac(+) 0,7 (0,49-1) |
| | | | | (-) 1,05(0,71-1,53) |
| Sidney, 1997 | 438 | | IM | 0,96 (0,66-1,4) |
| Heckert, 1997 | 700 | | IM | 0,7 (0,55-0,89) |
| Varas-Lorenzo, 2000 | 1013 | 5000 | IM | E seul 0,52(0,35-0,78) |
| | | | | E+P 0,79(0,59-1,08) |
| Etude transversale | | | | |
| Nabulsi, 1993 | 1026 traitées | 3232 non traitées | IM | 0,58 |

Tableau n° 9: THS et affections coronariennes ; études épidémiologiques ;
d'après Rozembaum (2), 2001.

| 1 ^{er} auteur, année | Nb de femmes | Nb de cas | Durée, année | | |
|---|--------------|-----------|--------------|-------------------------------|--|
| Burch, 1974 | 737 | | 9869 a.f. | Décès par IM | 0,43(p<0,05) |
| Mac Mahon, 1978 | 1891 | | | „ | 0,3 |
| Hammond, 1979 | 610 | 58 | 5 | Angor | 0,33 (p<0,01) |
| Lafferty, 1985 | 124 | 7 | 8,6 | IM | 0,16 (P=0,05) |
| Wilson(Framingham), 1985 | 1234 | 99 | 8 | Aff. cardiovasc. | 1,76 (p<0,01) |
| Stampfer, 1985 (Boston Nurses' study) | 32317 | 90 | 2 et 4 | IM | 0,3(0,2-0,6) |
| Petitti, 1987 (Walnut Creek) | 3437 | 61 | 13 | Décès par aff. cardiovasc | 0,5(0,2-0,9) |
| Colditz, 1987 (Boston Nurses' study) | 116258 | 180 | 6 | IM | 0,_(0,4-1,3) |
| Bush, 1987 (Lipid Research Clinic) | 2270 | 50 | 8,5 | Décès par IM | 0,37(0,16-0,88) |
| Hunt, 1987 | 4544 | 20 | 5 | Décès par IM | 0,48(0,29-0,74) |
| Criqui, 1988 | 1868 | 95 | 12 | Décès par Aff. cardiovasc. | 0,79(0,61-1,08) |
| Henderson, 1988 | 8807 | 203 | | Décès par IM | 0,59(p=0,002) |
| | | 79 | 6 | IM non mortels | 0,72(p=0,03) |
| Hunt , 1990 | 4544 | 36 | | Décès par aff. cardiovasc | 0,37(0,15-0,58) |
| Avila, 1990 | 24900 | 120 | 5 | IM non mortels | 0,7(0,4-1,3) |
| Stampfer, 1991 (Boston Nurses' study) | 48400 | 610 | 10 | IM | 0,56(0,4-0,8) |
| Wolf, 1991 (NHANES) | 1944 | 347 | 16 | Décès par aff. cardiovasc | 0,66(0,48-0,9) |
| Falkeborn, 1992 | 23174 | 227 | 5,8 | IM | total: 0,81(0,71-0,92) estrog. seuls: 0,69(0,54-0,86) estrog.+prog. : 0,53(0,30-0,87) |
| Grodstein, 1996 (Boston Nurses' study) | 59377 | 770 | 16 | Affect. coronariennes | estrog. seuls : 0,6(0,43-0,83) estrog.+prog : 0,39(0,19-0,78) |

Tableau n° 10: THS et affections coronariennes. Études de cohorte .

D'après Rozembaum(2),2001

*Etudes randomisées.

*La Women Health Initiative ou WHI (Rossouw, 2002) apparaît donc comme la première étude randomisée contre placebo et de grande ampleur puisqu'elle concerne 40 centres aux Etats Unis. Les résultats portent sur 16608 femmes de 50 à 79 ans qui ont pris soit un placebo (n=8102 dont 360 diabétiques) soit un estrogène dérivé équin (0,625 mg) seul ou associé à 2 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (n=8506 dont 374 diabétiques). Il en ressort que pour 10000 années femmes , se produit une augmentation de 29% du risque d'accidents coronariens (infarctus du myocarde essentiellement) , 41% du risque d'AVC et 22% du risque d'accident cardiovasculaire quel qu'il soit. Cette étude, qui montre un effet défavorable au niveau cardiovasculaire, comportait deux bras dans le groupe des femmes traitées : l'un sous estrogènes seuls et l'autre sous estrogènes associés à un progestatif. L'étude a été stoppée seulement pour le bras associant estrogène et progestatif an raison d'un rapport défavorable bénéfices/risques. En effet, outre les évènements cardiovasculaires, cette étude est associée à une augmentation du risque du cancer du sein. Ainsi, pour 10000 années femmes, existe-t-il une augmentation de 26% du risque de cancer du sein invasif. Par ailleurs, on notait une diminution de 37% du risque de cancer du côlon, de 33% du risque de fracture du col fémoral et de 24% du risque fracturaire en général.

On peut donc déduire de ces chiffres que pour 10000 femmes traitées pendant un an, il se produit - un excès de :

- 7 infarctus du myocarde
- 8 AVC
- 8 embolies pulmonaires
- 8 cancers invasifs du sein
- une diminution de :
 - 6 cancers du côlon
 - 5 fractures du col fémoral.

En raison d'une fréquence moindre de cancers du sein, le deuxième bras de l'étude sous estrogènes seuls se poursuit. Un suivi total de 8,5 années est programmé avec des résultats prévus pour 2005.

*Dans l'étude EPAT (Hodis(1), 2001), on retrouve toutefois un effet favorable du THS. Cette étude randomisée contre placebo a évalué l'impact d'un traitement par 1mg par jour de 17 β estradiol, donné pendant deux ans et par voie orale, sur l'épaisseur intima -média carotidienne chez des femmes sans antécédents cardiovasculaires. Dans le groupe traité la progression est inférieure à celle du groupe placebo ($p < 0,046$). On remarquera que dans cette étude, aucune patiente n'avait de progestatif associé et que d'autre part de manière assez curieuse l'effet de l'estrogène disparaît lors d'une association à une statine.

c3b- En prévention secondaire.

*L'étude HERS (Huley(1), 1998), dont les premiers résultats datent de 1998, a été la première étude ayant remis en question le THS avant la parution de la WHI (Rossouw, 2002).

Il s'agit d'une étude randomisée contre placebo, menée sur une durée de 4 ans et concernant 2763 femmes âgées en moyenne de 66,7 ans. Ce travail a évalué l'intérêt en prévention secondaire d'une association Prémarin (0,625mg) et acétate de médroxyprogestérone (2,5mg). Cette étude a été ensuite poursuivie sous le nom de HERSII et de nouveaux résultats ont été publiés au bout de 6,8 années de suivi (Grady(2), 2002 ;Hulley(2), 2002).

Les résultats montrent, comme vu précédemment, une augmentation du risque veineux (RR à 2,08) et une absence de protection vis à vis des accidents coronariens et des accidents vasculaires cérébraux. En fait, la première année, le risque relatif d'accident vasculaire s'élève à 1,52 (IC à 95% :1,01-1,52) pour s'abaisser par la suite. Ainsi, au cours de la 4^o et la 5^o année se dessine plutôt un effet plus favorable : RR=0,67 (IC à 95% :0,43-1,04).

Dans cette étude une augmentation du nombre de cancers du sein a été rapportée, mais elle est non significative.

*D'autres études de prévention secondaire ont été à ce jour publiées.

Ainsi, l'étude Hart-Well publiée en 2003, a concerné 226 femmes ménopausées de 63,5 ans en moyenne et ayant une sténose coronarienne connue. Ces patientes recevaient soit 1mg de 17 β estradiol soit un traitement séquentiel par 17 β estradiol et MPA, soit un placebo.

Le LDL cholestérol des patientes était inférieur à 1,30 g/l. Les résultats après 3,3 ans de suivi ont montré que le pourcentage de sténose évalué par deux angiographies était similaire dans les trois groupes (Hodis(2), 2003). Ces résultats rejoignent ceux d'études antérieures comme l'étude ERA (Herrington, 2000), Papworth HRT atherosclerosis (Clarke, 2002) ou encore ESPRIT (Cherry, 2002), toutes trois études de prévention secondaire chez la femme coronarienne.

En prévention primaire ou secondaire, le THS reste donc très controversé sur le plan cardiovasculaire avec de nombreuses études ne révélant aucun bénéfice. Les principaux résultats de HERS et WHI figurent en annexe (cf annexe 6).

F-DISCUSSION GENERALE.

Le traitement hormonal substitutif concerne une part non négligeable de notre population diabétique puisque 21% des patientes en bénéficient. Ce taux est proche de celui de la population générale française selon les données de l'AFSSAPS (AFSSAPS(1), 2003) et pourtant le diabète constitue souvent un obstacle à la prescription de traitements hormonaux. Dans notre série, nous avons constaté dans le groupe ayant une substitution hormonale un meilleur équilibre glycémique, une amélioration du profil lipidique avec élévation du HDL mais également un poids plus faible. Par ailleurs, le traitement hormonal n'a pas engendré une prescription plus importante de traitement anti-hypertenseur et aucune patiente n'a stoppé son THS pour des motifs cardiovasculaires. Enfin, le taux de satisfaction des patientes traitées était important puisque retrouvé à 88%.

Mais une amélioration des paramètres notamment métaboliques correspond-t-elle toujours à un moindre risque cardiovasculaire ?

Aucune étude spécifique n'a été menée pour répondre à cette question, chez la femme diabétique, mais les études actuellement disponibles en prévention primaire et secondaire semblent défavorables (Rossouw, 2002 ;Huley, 1998). Toutefois, un certain nombre de commentaires peuvent être faits quant à leur méthodologie ou leurs résultats.

En prévention secondaire, l'étude HERS a été menée avec une rigueur méthodologique permettant de s'amender des biais, en particulier d'inclusion. Toutefois, cette étude a été réalisée avec un estrogène non utilisé en France, qui plus est par voie orale, et avec un progestatif dont les effets délétères sont discutés. Les mêmes produits sont utilisés dans la WHI (Rossouw, 2002).

Cependant, en matière d'effet des estrogènes sur l'endothélium, de nombreuses études prometteuses sont disponibles. Ainsi, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, la génération de monoxyde d'azote (NO) joue un rôle protecteur de l'endothélium en inhibant l'agrégation plaquettaire et en relaxant les cellules musculaires lisses (Arnal(1), 2000). Or, *l'estradiol potentialise le NO* non pas en augmentant sa production mais en allongeant sa demi-vie. En effet, les estrogènes induisent une moindre production par l'endothélium d'anions superoxydes qui sont les principaux inactivateurs du NO (Arnal(1), 2000).

De plus, l'équipe toulousaine de l'INSERM, a pu mettre au point un modèle d'agression de la carotide chez la souris qui leur a permis de montrer que *l'estradiol accélère la réendothélialisation* via le récepteur α des estrogènes (Arnal(1), 2001).

Un autre modèle de souris hypercholestérolémiques leur a permis de mettre en évidence que *l'estradiol engendrait un dépôt lipidique quatre fois moins important* que chez la souris non traitée.

Par ailleurs des travaux réalisés chez la guenon castrée ont montré que l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) atténue (Clarkson, 2001) ou même supprime (Adams, 1997) l'effet inhibiteur bénéfique des estrogènes sur la plaque d'athérome et s'oppose à leur effet vasodilatateur endothélium dépendant. Cet effet négatif du MPA a été constaté chez la femme ménopausée au niveau de l'aorte (Giraud, 1996). Or, une absence d'effet délétère sur la vasomotricité artérielle a été mise en évidence avec d'autres progestatifs (Pélissier, 2003). C'est la raison pour laquelle une nouvelle classification des progestatifs est proposée par certains auteurs (Jamin, 2003). Une classification métabolique en fonction de l'affinité du progestatif pour tel ou tel type de récepteur, enzyme ou substrat remplacerait la classification biochimique actuelle.

Toutefois, les modèles animaux de rupture de plaque sont de mise au point délicate et il est donc difficile d'expliquer la discordance entre les travaux de laboratoire et les résultats cliniques notamment dans HERS et WHI (Rossouw, 2002).

Une piste envisagée pour expliquer la déstabilisation de la plaque serait l'implication du système immuno-inflammatoire. En effet comme nous l'avons envisagé dans la première partie de ce travail, les estrogènes diminuent certains marqueurs de l'inflammation mais en augmentent d'autre comme la CRPus, reconnue comme un facteur prédictif cardiovasculaire (Pélissier,). Certains auteurs dont Crook proposent la réalisation de travaux avec un estrogène percutané dont les effets sur la CRPus semblent moindre (Crook, 2001). Enfin, récemment en février 2004, l'équipe toulousaine (Arnal(2), 2004) a publié ses résultats sur l'implication des estrogènes dans ce système inflammatoire. Il apparaît que l'estradiol induit une activation du système inflammatoire par le biais des lymphocytes T helpers avec augmentation concomitante de l'interféron gamma. L'auteur souligne que ces recherches pourraient aboutir à des applications thérapeutiques permettant de conserver les effets bénéfiques des estrogènes en s'amendant des effets délétères.

Les effets imputables aux estrogènes ou aux progestatifs sont donc largement discutés et à la base de nombreux travaux à venir.

Deux questions se posent donc : peut-on extrapoler les résultats obtenus avec des produits « américains » à tous les types de THS et d'autre part, les travaux in vitro ou chez l'animal sont-ils toujours superposables à l'homme ? Seule la poursuite de la recherche dans ce domaine répondra à ces deux questions. En attendant , il semble prudent de ne pas prescrire de THS en prévention secondaire.

Comme nous l'avons vu, les mêmes produits sont utilisés *en prévention primaire* dans l'étude WHI (Roussow, 2002) dont les résultats ne sont pas en accord avec l'ensemble des études de cohorte préalables.

Là encore quelques remarques sont nécessaires pour l'interprétation des résultats .

En effet certaines particularités de l'étude font discuter le terme de prévention primaire. Ainsi, la moyenne d'âge de 63 ans dans cette étude est élevée avec de plus 70% des femmes ayant plus de 60 ans, ce qui correspond à un « late » THS.

L'âge, à lui seul, peut expliquer une part de l'augmentation du nombre d'accidents vasculaires ou de cancers du sein. Dans notre série, le THS a été instauré dès l'installation de la ménopause chez des patientes plus jeunes ce qui correspond à la pratique d'un « early » THS. Selon Genazzani, l'étude WHI ne refléterait pas la réalité de la pratique du THS aux Etats Unis. En effet, au moins 50% des traitements substitutifs seraient instaurés dès la première année de ménopause (Genazzani, 2003).

Par ailleurs dans la WHI, 34% des femmes avaient un IMC supérieur à 30, ce qui constitue un facteur de risque de thrombose (Scarabin(2), 2003) et 50% avaient fumé ou fumaient encore. Sur le plan thérapeutique, 36% bénéficiaient d'un traitement anti-hypertenseur, 20% étaient sous aspirine et 6% sous statines. Enfin, 7,7% des patientes incluses avaient un antécédent cardiovasculaire alors qu'aucune donnée n'est disponible dans l'étude sur les examens complémentaires qui avaient permis aux femmes de connaître leur statut coronarien.

Bien sûr, le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire et cela peut remettre en cause le terme de prévention primaire dans une étude menée chez la diabétique. Dans la WHI, 4% des femmes étaient diabétiques. Toutefois, le terme de prévention primaire s'attache surtout au statut coronarien et vasculaire en général. Ainsi, si les investigations vasculaires concluent à l'absence de lésions, il apparaît possible de parler d'étude de prévention primaire chez la diabétique.

Au total, la relation entre « facteur de risque » et « risque » n'est pas univoque puisque l'intervention sur un facteur n'entraîne pas forcément des résultats sur le risque. Ainsi, a-t-on développé des modèles de calcul du risque cardiovasculaire, adaptés à la population française, à partir des données de l'étude de Framingham ou d'études de cohorte européennes (cf annexe7). Ce risque cardiovasculaire, correspondant à la probabilité de survenue d'un événement, le plus souvent dans les dix années à venir, peut être rapporté au risque absolu idéal qui est le risque pour une personne de même âge et de même sexe, dont les caractéristiques sont les suivantes (Demolis, 2003) :

pression artérielle systolique : 120mmHg

cholestérol total : 5,17 mmol/l (2g/l)

HDL cholesterol: 1,19 mmol/l (0,46g/l)

non fumeur, non diabétique et sans hypertrophie ventriculaire gauche.

Le risque relatif correspond au rapport risque absolu du sujet/ risque absolu idéal.

De tels calculs permettent d'estimer le risque d'une patiente avant de lui proposer un traitement, en tenant compte du fait que le risque reste supérieur d'environ 40% chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques. Il apparaît alors raisonnable de ne pas renoncer à un traitement, justifié par ailleurs, si le risque absolu est inférieur à 10% à 10 ans; mais il apparaît aussi licite d'y renoncer si le risque est supérieur à 20% (Demolis, 2003).

Dans ce contexte, des alternatives au THS en prévention primaire et secondaire doivent être envisagées.

Les statines qui induisent une baisse du LDL occupent ainsi une place de choix lorsque le taux de triglycérides est normal, ce qui est le cas pour nos patientes. En effet, différentes études d'intervention utilisant des statines ont démontré un effet favorable en prévention primaire et secondaire. L'analyse globale des trois grandes études de prévention secondaire par les statines, à savoir l'étude 4S (simvastatine), CARE (pravastatine) et LIPID, montre que les statines pourraient réduire le risque relatif de morbi-mortalité cardiovasculaire de 25% chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques (Valensi(2), 2004). De plus ces mêmes auteurs ont analysé les résultats de l'étude HPS (Valensi(2), 2004) qui est une grande étude randomisée, comprenant 5963 diabétiques et 14573 patients non diabétiques ayant une pathologie artérielle, où les patients ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo. Il apparaît que la thérapeutique hypocholestérolémiante est bénéfique pour les patients diabétiques même si leur bilan lipidique est satisfaisant et s'ils n'ont jamais eu d'angor. En effet, les premiers événements coronariens ont été réduits de 25% chez les diabétiques et les non-diabétiques. Dans notre étude, le recours aux statines se fait dans 59% des cas et le cholestérol HDL est par ailleurs amélioré; toutefois, l'évaluation du bilan lipidique doit se faire de manière individuelle. En effet les seuils d'intervention thérapeutique actuellement recommandés dépendent de l'ensemble des facteurs de risque de la patiente et varient également selon que l'on est en prévention primaire ou secondaire (cf annexe 2).

En matière de THS, l'ensemble des auteurs s'accorde sur le bénéfice en terme d'ostéoporose et de cancer du côlon. En ce qui concerne la pathologie cardiovasculaire, de nombreuses questions restent non élucidées. Toutefois, il ne faut pas oublier que *la WHI a été stoppée en raison de l'incidence accrue de cancer du sein dans le bras estrogène associé à un progestatif avec un risque relatif de 1,26.*

La première étude à avoir suggéré que les estrogènes engendraient une augmentation du risque de ce cancer est la Nurses' Health Study (Colditz, 1987) avec un risque relatif de 1,32. Puis Valerie Beral et al en 1997 retrouvent, dans leur méta-analyse regroupant 51 études épidémiologiques, une augmentation du risque sous THS de 1,27 (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Donc la WHI n'a fait que confirmer des résultats antérieurs mais qui avaient été probablement occultés par le pouvoir de protection cardiovasculaire alors attribué au THS. Toutefois, la poursuite du bras de l'étude sous estrogène seul laisse entrevoir pour la première fois un effet délétère possible du progestatif. On remarquera, de plus, que 20% des patientes sous THS dans la WHI avaient déjà bénéficié d'un THS dans le passé, ce qui a pu influencer sur les résultats. Ainsi, le risque relatif de cancer du sein ramené à 5 ans de traitement au total est en fait de 1,09.

Récemment, the Million Women Study (MWS) (Million Women Study Collaborators, 2003) livrait des résultats défavorables à l'utilisation du THS en raison d'une augmentation des néoplasies mammaires. Cette étude, qui a concerné un peu plus d'un million d'anglaises de 1996 à 2001, a retrouvé un risque relatif de cancer du sein sous estrogénothérapie (quelle que soit la voie d'administration) de 1,3 alors que le bras sous estrogènes seuls de la WHI est toujours en cours. Surtout, ce risque relatif est de 2 sous l'association estrogène-progestatif confirmant ainsi un possible effet potentialisateur du progestatif comme dans la WHI (Rossouw, 2002). Au total, dans la MWS, tous traitements confondus, le risque relatif de cancer du sein, qui augmente avec la durée du traitement, est de 1,66 et le risque d'en mourir est de 1,22. On remarquera toutefois dans cette étude, qui n'est pas randomisée, que les patientes étaient incluses avant de bénéficier d'une mammographie, qui au Royaume Uni est prévue tous les trois ans. Ainsi, un THS a pu être instauré sans mammographie préalable récente avec le risque qu'il y ait déjà une néoplasie mammaire. Fait toutefois rassurant dans cette étude, l'augmentation du risque relatif disparaît à l'arrêt du THS conférant ainsi un rôle plutôt promoteur qu'inducteur au traitement.

En matière cardiovasculaire comme en matière de néoplasie mammaire, *les progestatifs* sont donc *soumis à controverse*. Peut-être faudrait-il évaluer l'impact de la voie vaginale car il semble difficile pour l'instant de se passer du progestatif chez la femme non hystérectomisée en raison d'une incidence accrue de néoplasie utérine sous estrogénothérapie seule.

Dans notre étude, nous n'avions pas pour but d'évaluer l'incidence du cancer du sein et peu d'informations ont été exploitées à ce sujet en raison des limites de l'auto-questionnaire. Toutefois, il apparaît important d'envisager le traitement hormonal substitutif dans sa globalité avec les risques et avantages connus dans chaque domaine avant de décider de sa prescription. Ainsi, nous semble-t-il nécessaire, en attendant les résultats de nouveaux travaux, d'apprécier l'intérêt d'un THS pour chaque patiente diabétique de manière collégiale. Une approche multidisciplinaire paraît plus que jamais nécessaire pour effectuer la synthèse et l'analyse critique de la littérature en matière de substitution hormonale.

CONCLUSION :

Le traitement hormonal substitutif est associé dans notre étude à un meilleur indice de masse corporelle, à un meilleur équilibre glycémique et un profil lipidique favorable chez les diabétiques de type 2 par rapport aux patientes non traitées. Toutefois, un bénéfice en terme de pronostic cardiovasculaire ne découle pas toujours de ces constatations, si l'on se réfère aux données de la littérature. On remarquera, malgré toutes les incertitudes soulevées par la prescription du THS, que le taux de satisfaction des patientes vis à vis de ce traitement est élevé (88%). De plus, 21% des diabétiques de notre étude sont concernées par le THS, ce qui se rapproche du taux d'utilisatrices (30%) retrouvé dans la population française (AFSSAPS, 2003(2)). Notre enquête est perfectible et, afin de mieux interpréter les différents paramètres cliniques ou métaboliques, des modifications ont été apportées à notre questionnaire. D'autres changements seront nécessaires pour évaluer au mieux d'autres données, dont le dépistage de la maladie coronarienne et la survenue de cancer du sein. La levée de l'anonymat nous permettrait de plus, par l'accès au dossier médical, de mieux recenser les complications du diabète et les incidents survenus sous THS. Enfin, le fait que le THS soit soumis actuellement à de nombreuses controverses, et ce dans diverses spécialités médicales, nous a conduit à rajouter un item dans notre questionnaire afin de connaître la qualité du médecin prescripteur (médecin généraliste, gynécologue, endocrinologue ou autre). La poursuite de l'étude permettra non seulement de juger de l'évolution de la pratique du THS, mais aussi d'affiner nos résultats par le biais d'une augmentation de notre effectif en impliquant également les patientes suivies en secteur libéral. Nous voudrions étudier les effets de la substitution hormonale de la ménopause, chez les patientes diabétiques de type 2 comme de type 1, en tenant compte de leur différence.

En l'état actuel des connaissances et au vu des résultats de notre travail, il apparaît qu'aucun élément décisif, au plan métabolique et cardiovasculaire, ne conduit à adopter une attitude différente en terme de prescription du THS chez la patiente diabétique (sous réserve d'une évaluation fiable et récente du retentissement vasculaire du diabète). Des progrès en terme de dépistage de l'ischémie coronarienne chez la femme en général, et particulièrement chez la diabétique, sont plus que jamais nécessaires.

Des alternatives au THS, peut-être plus sûres sur le plan mammaire, peuvent être indiquées ; leur prescription dépendra essentiellement de l'objectif thérapeutique poursuivi (amélioration des symptômes du climatère, lutte contre l'ostéoporose).

Puisque les répercussions du THS, à moyen et long terme, dans le domaine cardiovasculaire et carcinologique suscitent des inquiétudes, il paraît raisonnable de s'orienter vers une substitution la plus courte possible. Ainsi, le terme de traitement hormonal de la ménopause ou THM semble de nos jours préférable à celui de traitement hormonal substitutif, qui sous-entend une substitution à long terme d'un déficit établi. Dans tous les cas, la prise en charge doit être multidisciplinaire, adaptée de manière individuelle à une patiente informée des avantages et inconvénients d'un tel traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Adams MR., Register TC., Golden DL., Wagner JD., Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equin estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,1997;17:217-21.
- 2-AFEM. Le traitement hormonal substitutif. <http://.menopauseafem.com>.
(Page consultée le 10 décembre 2003)
- 3-AFSSAPS (1). Actualisation des recommandations sur le traitement hormonal substitutif. *Lettre aux professionnels de santé*. <http://afssaps.sante.fr>, dec 2003. (Page consultée le 10 décembre 2003)
- 4-AFSSAPS (2). Recommandations de l'AFSSAPS 2000. Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques. <http://www.agmed.sante.gouv.fr>. (Page consultée le 15 Mai 2003).
- 5-AFSSAPS (3). Traitement hormonal substitutif de la ménopause. <http://afssaps.sante.fr>, jan 2003. (Page consultée le 29 janvier 2003).
- 6-Aguilar-Salinas CA, Melzer AO., Sauque Reyna L., Lopez A., Velasco Perez ML., Guillen LE., Gomez Perez FJ, Rull Rodrigo JA. Effects of estrogen/medrogestone therapy on the apoprotein B-containing lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus under satisfactory and non-satisfactory glycemic control.
Isr Med Assoc J,2001,feb;3(2):137-43.
- 7-Akin O, Gol K, Akturk M, Erkaya S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol*, 2003 Feb;17(1):19-29.
- 8-Aloia JF, Gowan DM, Vaswani AN., Ross P., Cohn SH. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. *Am J Clin Nutr*,1991,1(53):1378-1383.

9-Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause : results from a cross-sectionnal study in Italy.

Maturitas,2000,jan 15;34(1):25-32.

10-ANAES. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications (mars 2000). <http://www.anaes.fr>. (Page consultée le 15 mai 2003).

11-ANDEM. Recommandations de l'ANDEM. *Le Concours Médical*,1996 ;suppl.41 :61.

12-André G. La ménopause, le THS et le syndrome d'apnée du sommeil.

Communication orale lors des XXIV^o Journées de L'AFEM, Paris, novembre 2003.

13-Araujo DAC., Farias MLF., Andrade ATL. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climateric*,2002;5:286-292.

14-Arnal J.F.(1), Elhage R., Brouchet L., Darblade B., Gourdy P., Maupas E., Mugniot A., Bayard F. Mécanismes de l'effet vasculo-protecteur des estrogènes.

Médecine thérapeutique et Endocrinologie,sep 2000, vol n°2, hors série n°1 :35-39.

15-Arnal JF.(2), Gourdy P., Elhage R., Garmy-Susini B., Delmas E., Brouchet-Castano C., Barreira Y., Couloumiers JC., Prats H., Prats AC., Bayard J. Estrogens and atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*,2004,feb ;150(2) :113-7.

16-Arthaud-Brestescher C. Angor au féminin, le point de vue du cardiologue. In :L'angor au quotidien. *Edition pfizer,IMS*w, 1999, p.11-32.

17-Austin A. Epidemiology of hypertriglycémie and cardiovascular disease.

Am J Cardio,1999;98:83-90.

18-Baron JA., Comi RJ., Cryns V., Brinck-Johnsen T., Mercer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J pharmacol Exp Ther*,1995, jan;272(1):151-5.

- 19-Basdevant A., De Lignieres B., Guy-Grand B. Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17β estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*,1983,147,77-81.
- 20-Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*,2002;360:942-44.
- 21-Blazy D., M.Nguyen. La population diabétique en France. Résultats d'une étude portant sur un panel représentatif. *Diabetes & Metabolism*,1993,19,483-490.
- 22-Bjarnason NH, Hassager C, Christiansen C. Post menopausal bone remodelling and hormone replacement. *Climateric*,1998;1:72-9.
- 23-Bringer J, Brun JF, Lefebvre P, Renard E. Poids, nutrition et exercice à la ménopause. In :La ménopause. Drapier Faure E. ; *Edition Masson*,1999, p.49-66.
- 24-Brussaard HE., Gevers Leuven JA., Kluit C., Krans MJ., Van Duyvenvoorde W., Buytenhek R., Van der Laarse A., Princen HMG. Effect of 17β -estradiol on plasma lipids and LDL oxydation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. *Arterioscl, Thromb and Vasc Biol*,1997,feb,vol 17,n°2,p.324-330.
- 25-Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of post-menopausal women. *Am J Hypertension*,2000,sep;13(9):1039-41.
- 26-Buysschaert M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, De Coster P, Magnan A, Donckier J. Proximal femur density in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.*,1992, Jan-Feb ; 18(1) :32-7.
- 27-Cherry N., Gilmour K., Hannaford P. et al. Estrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*,2002,dec 21-28;360(9350):2001-8.

- 28-Clarke SC., Kelleher J., Lloyd-Jones H., Slack M., Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*,2002,sep;109(9):1056-62.
- 29-Clarkson TB., Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:5396-404.
- 30-Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*,1987;316:1105-10.
- 31-Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52105 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*,1997,350:1047-59.
- 32-Conard J(1). Veines et post-ménopause. In : La ménopause. Drapier Faure E. ; *Edition Masson*, 1999,p.91-97.
- 33-Conard J(2).Evolution des facteurs de coagulation en fonction de l'âge chez la femme. *Reprod Hum Horm*,1999;12,1:15-7.
- 34-Cornu C., Mercier C., Ffrench P., Bully C., Pugeat M., Cousin P., Riou JP., Bajart L.,Orgiazzi J., Pommet-Nicot, Darsy P., Boissel JP., Berthezene F. Postmenopause hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomised clinical trial. *Maturitas*,2000,dec;29;37(2):95-104.
- 35-Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and non-diabetic postmenopausal women. *Diabetes Care*,oct 2002,vol 25,n°10:1675-1680.
- 36-Criqui MH., Heiss G., Cohn R. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*,1993;328:1220-5.

37-Crook D. Do we need clinical trials to test the ability of transdermal HRT to prevent coronary heart disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*,2001; 2(5): 211-224.

38-Darko DA., Dornhorst A., Kennedy G., Mandeno RC., Seed M. Glycemic control and plasma lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy.

Diabetes Research and Clinical Practice,2001,54;157-164.

39-De Aloysio D, Gambacciana M, Meshia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzzi E. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group. *Atherosclerosis*, 1999,nov 1;147(1):147-53.

40-Demolis P. Risque cardiovasculaire et menopause. *Communication orale lors des XXIVèmes Journées de l'AFEM, Paris, novembre 2003.*

41-Dunne FP. Should women with diabetes mellitus receive hormone replacement therapy? *Int J Clin Pract*,1997,51(5):299-303.

42-Elia D. Comment évaluer la qualité de vie des femmes ménopausées?

Le quotidien du médecin, 2002, n° 7048, pages spéciales, p.6.

43-Elhendy A., Van Domburg RT., Poldermans D., Bax JJ., Nierop PR., Geleijnse ML., Roelandt JR. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*,1998,nov;21(11):1797-802.

44-Emmerich J, Bruneval P. L'athérosclérose. *Edition John Libbey Eurotext*, 2000, 143p.

45-Enstrom I, Lidfeldt J, Lindholm LH, Nerbrand C, Pennert K, Samsio A. Does blood pressure differ between users and non-users of hormone replacement therapy? The Women's Health In the Lund Area (WHILA) Study. *Blood Press*,2002;11(4):240-3.

46-Famier M. Dyslipidémie du diabétique. *Edition John Libbey Eurotext*, Paris, 2002, p.6,7.

- 47-Farnier M. Statines et prevention cardiovasculaires: les enseignements des grands essais cliniques. *mt endocrinologie*, jllt-oct 2002, vol 4 n°4-5, p.239-246.
- 48-Ferrara A., Karter AJ., Ackerson LM., Liu JY, Selby JV; The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. 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, jul;24(7):1144-50.
- 49-Friday KE., Dong C., Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, jan;86(1):48-52.
- 50-Genazzani A. Les meilleures stratégies commencent en pré-ménopause. *Communication orale lors des XXIVèmes Journées de l'AFEM, Paris*, novembre 2003.
- 51-Giraud GD., Morton MJ., Wilson RA, Burry KA., Sperrof L. Effects of estrogen and progestin on aortic size and compliance in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1996;174:1708-17; discussion 1717-8.
- 52-Girerd X., Amah G. Le diabétique vu par le cardiologue. *Editions Phase 5*, 2002, 52p.
- 53-Gislason T., Benediktsdottir B., Bjornsson JK., Kjartansson G., Kjeld M., Kristbjarnson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest*, 1993, apr;103(4):1147-51.
- 54-Gordon T., Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*, 1978;89:151-61.
- 55-Grady D(1), Wenger NK., Herrington D., et al. Post menopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy. *Ann Intern Med*, 2000;132:689-696.

- 56-Grady D.(2), Herrington D., Bittner V. et al, for The HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy follow-up (HERS II). *JAMA*,2002;288:49-57.
- 57-Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the post-menopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstet Gynecol*, 1998, 92:982-8.
- 58-Grimaldi A, Heurtier A. Epidémiologie des complications cardio-vasculaires du diabète. *Diabetes&Metabolism*,1999,25 (suppl 3), 12-20.
- 59-Grodstein F., Stampfer MJ., Manson JE. Et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*,1996;335:453-61.
- 60-Hanaire-Broutin H. Le risque cardio-vasculaire est-il différent chez la femme diabétique ?*Diabetes&Metabolism*,2001,27,3S76-3S82.
- 61-Hayward CS, Samaras K, Campbell L, Kelly RP. Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women. *Am J Hypertens*,2001,jul;14(7 Pt 1):699-703.
- 62-Hayward CS, Knight DC, Wren BG, Kelly RP. Effect of hormone replacement therapy on non-invasive cardio-vascular haemodynamics. *J Hypertens*,1997,sep,15(9):987-93.
- 63-Herrington DM., Reboussin DM., Klein KP., Sharp PC, Scumaker SA., Snyder TE., Geisinger KR. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study. *N Engl J Med*,2000;343-522.
- 64-Hodis HN.(1), Mack WJ. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*,2001,dec 4;135(11):939-53.
- 65-Hodis HN (2), Mack WJ., et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*,2003,aug,7;349(6):535-45.

66-Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 1987 ;28 :613-628.

67-Hulley S(1), Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: the Heart and Estrogen /Progestin Replacement Therapy Study (HERS). *JAMA*, 1998;280:605-13.

68-Hulley S(2)., Furberg C., Barret-Connor E. et al. Non cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERSII). *JAMA*, july 3, 2002; vol 288, n°1, p.58-66.

69-Jamin C. Comment classer les progestatifs en 2003 ? *Communication orale lors des XXIVèmes Journées de l'AFEM, Paris, novembre 2003.*

70-Keating NL., Cleary PD., Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*, 1999, apr 6;130(7):545-53.

71-Keefe DL., Watson R., Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause*, 1999 Fall;6(3):196-200.

72-Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*. 2000 May;23(5):295-303.

73-Kritz-Silvestein D., Barret-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA*, 1996;275:46.

74-Lachowsky M. Impacts de la WHI sur nos patients: résultats d'une enquête AFEM/SOFRES/ORION. *Communication orale lors des XXIVèmes Journées de l'AFEM, Paris, novembre 2003.*

75-Laplaud PM. Un puzzle physiopathologique : la lipoprotéine(a). *Reprod Hum Horm*, 1994;7:71-82.

76-Larsson-Cohn U., Wallentin L. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal estrogen replacement treatment. *Acta Endocrinol*,1977,86,583-596.

77-Lassman-Vague V., Basdevant A., Cathelineau G., Fenichel P., Mouroux D., Pinget M., Tchobrousky C., Unal D., Vambergue A. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabetes&Metabolism*,1996,22,459-469.

78-Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*,2000,23,962-968.

79-LEEM.Circulaire n°03-0161 de la direction des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales. Les entreprises du médicament. Mars 2003.

80-Lim SU, Caballero AE, Arora S, Smakowski P, Bashoff EM, Brown FM, Logerfo FW, Horton ES, Veves A. The effect of Hormonal Replacement Therapy on the Vascular Reactivity and Endothelial Function of Healthy Individuals and Individuals with Type 2 Diabetes.

The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism,1999,nov, Vol.84,N°11:4159-4164.

81-Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochov J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes.

Diabetes care, 2003 Aug;26(8):2365-9.

82-Lormeau B, Aurousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR. Hyperinsulinemia and hypofibrinolysis : Effect of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetics subjects. *Metabolism*,1997;46:1074-1079.

83-Manwaring P, Phoon S, Diamond T, Howes LG. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular responses in postmenopausal women with and without type 2 diabetes.

Maturitas,2002,Nov 20;43(3):157-64.

84-Massol P. Recommandations de L'Académie de Médecine.

Panorama du Médecin, dec 2003,n°4914.

85-Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C et al. Post-menopausal oral 17 β estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril*,1998;69:876-82.

86-Milewicz A, Demissie M. Metabolic and endocrine changes in climateric women. *Internationnal Congress Series*,2002,1229:3-7.

87-Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*,2003;362:419-27.

88-Mohammed-Cherif S., Briancon S., Potier de Courcy G., Preziosi P., Fic B., Zarebska M., Galan P., Hercberg S. Factors determining the use of hormone replacement therapy in recent naturally postmenopausal women participating in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Epidemiol*, 2000, may;16(5):477-82.

89-Nicodemus K., Folsom AR. Type 1 and 2 diabetes and incidence of hip fractures in post menopausal women. *Diabetes care*,2001,jul,vol:24(7),1192-7.

90-Palin SL., Kumar S., Sturdee DW., Barnett AH. Hormone replacement therapy for postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Obes Metab*,2001,jun;3(3):187-193.

91-Pélissier C., Jamin C., Colau JC. Effets sur les lipides d'un progestatif 19-norprégnane.Le nomégestrol acétate. *Ann Endocrinol*, 2003 ;64,3 :216-226.

92-Perera M., Sattar N., Petrie JR, Hillier C., Small M., Connell JM., Lowe GD., Lumsden MA. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* ,2001, mar;86(3):1140-3.

93-Pickett CK., Regensteiner JG., Woodard WD., Hagerman DD., Weil JV., Moore LG. Progestin and estrogen reduce sleep-disordered breathing in postmenopausal women. *J Appl Physiol*,1989, avr;66(4):1656-61.

- 94-Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of body mass index in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Climateric*, 2003 Mar;6(1):67-74.
- 95-Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K, Semetkowska-Jurkiewicz B, Zorena K, Lysiak-Szydłowska W. Serum interleukin-6 levels and bone mineral density at the femoral neck in post-menopausal women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003 Jun;20(6):475-80.
- 96-Ribot C. Evaluation du risque ostéoporotique à la ménopause. In : La ménopause, Drapier-Faure E., édition Masson, Paris,1999,p.153-60.
- 97-Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. Epidemiology of diabetes in metropolitan France. *Diabetes & Metabolism*, 2000 ;26 Suppl 6 :11-24.
- 98-Rossouw E. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2002;vol 288,n°3,p.321-333.
- 99-Rozenbaum H.(1). Le traitement hormonal substitutif à posologies modérées. *Reproduction Humaine et Hormones*, 2001,n° spécial 1: 1-16.
- 100-Rozenbaum H.(2). Les estrogènes,2001. *Edition Phase 5 pour les laboratoires Servier*.
- 101-Rozenbaum H.(3).Androgènes, métabolisme glucido-lipidique et risque cardiovasculaire à la ménopause. *Reproduction Humaine et Hormones*,2002,vol XV,n°5,p303-312.
- 102-Rozenbaum H.(4).Ménopause et règles en 2001 : Résultats de l'enquête Climats. *Reproduction Humaine et Hormones*,2002,vol XV, n°spécial 1, pp.11 à 22.
- 103-Rozenbaum H.(5).Comment l'information passe-t-elle entre patientes ménopausées et gynécologues ? Résultats d'une enquête nationale menée conjointement par l'AFEM, le Laboratoire Wyeth et réalisée par Harris Medical International. *Reproduction Humaine et Hormones*,2003,vol XVI,n°spécial 4,pp1-12.

104-Samaras K., Hayward CS, Sullivan D., Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study.

Diabetes&Care,1999,sep;22(9):1401-7.

105-Scarabin PY(1), Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Taisne P., Agher R., Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women: a randomised controlled trial.

Arterioscler Thromb Vasc Biol,1997;17:3071-78.

106-Scarabin PY(2)., Oger E., Plu-Bureau G., on behalf of the Estrogen and ThromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk.

Lancet,2003,362:428-32.

107-Scorecard standard in European CVD Prevention. <http://www.escardio.org>. (Page consultée le 12 février 2004).

108-Seed M. The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women. *Atherosclerosis*, Supplements 3(2002);53-63.

109-Sert M, Tetiker T, Kirim S, Soyupak S, Canataroglu, Kocak M. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia : is there an association? *Acta Diabetol*. 2003 Jun;40(2):105-8.

110-Sitruk-Ware R.Estrogènes et risque cardiovasculaire à la ménopause. Mécanismes d'action des estrogènes. *Presse Médicale*,1990,19,1364-1367.

111-Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertension*, 1989 ;3 :427-33.

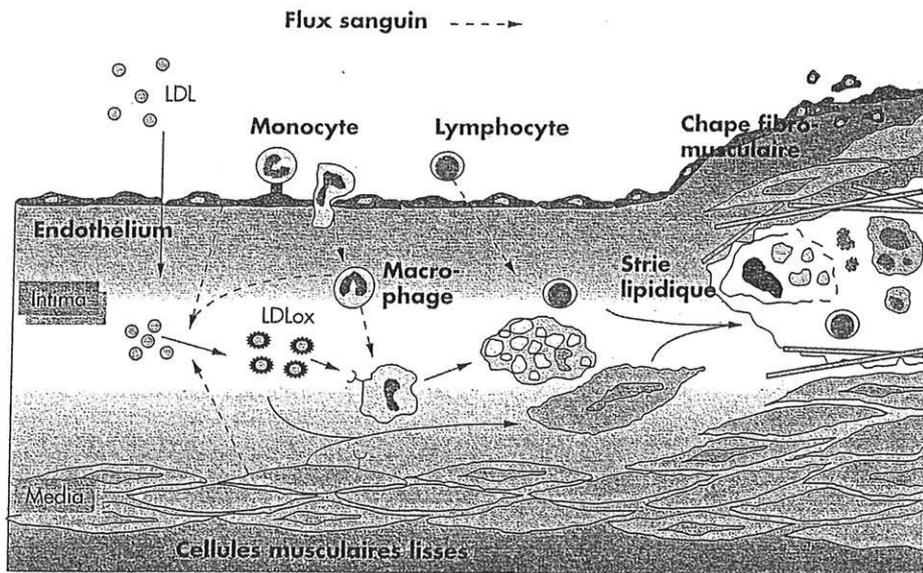
112-Sowers MF., Beebe JL., Mc Connell D., Randolph J., Jannausch M. Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition and ovarian status. *Am J Epidemiol*,2001; 153: 256-64.

- 113-Szekacs B, Vajo Z, Acs N, Hada P, Csuzi L, Bezeredi J, Magyar Z, Brinton EA. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause*,2000,Jan-Feb;7(1):31-5.
- 114-The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*,1995;273:199.
- 115-Trémollières F., Lopes P. Guide pratique de la ménopause. *Editions MMI*,2001,235p.
- 116-Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):564-5.
- 117-UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*,1998;317:703-713.
- 118-Valensi P(1), Feuvray D, Sachs RN. Coeur et diabète. Edition Frison-Roche,1999,473 p.
- 119-Valensi P(2)., Brun JM. Diabète et coronaropathie. *Médecine clinique : endocrinologie & diabète*,2004,numéro hors série,jv,p.51-55.
- 120-Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee, Hofman A, Birkenhager JC, Pols HA. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*,1995, Mar 15;122(6):409-14.
- 121-Verges B., Brun JM., Farnier M., Gambert PH., Vaillant G. The low high density lipoprotein subfraction 2 level in type 2 diabetes and its relationship with hypertriglyceridemia and obesity. *Diabetologia*,1989;32:552A.
- 122-Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone*. 1993;14(1):29-33.

ANNEXES

ANNEXE 1

Constitution de la strie lipidique puis de la plaque d'athérosclérose (Arnal(1), 2000)



13-Avez-vous des complications dues à votre diabète au niveau des yeux(rétinopathie) ?

oui non je ne sais pas
si oui depuis quand :

14-Avez-vous des complications dues à votre diabète au niveau des reins(néphropathie)?

oui non je ne sais pas
si oui depuis quand :

15-Prenez-vous un traitement contre la protéinurie ou la microalbuminurie ?

oui non je ne sais pas

16-Avez-vous de l'angine de poitrine ?

oui non date de début(année) :

17-Avez-vous eu un infarctus ?

oui non date(année) :

18-Avez-vous bénéficié d'une ostéodensitométrie ?

oui non
si,oui : normale anormale

19-Prenez-vous un traitement parce-que vous avez trop de tension artérielle ?

oui non je ne sais pas
si oui débuté quand :

20-Utilisez-vous un traitement (hormonal) substitutif de la ménopause ?

oui non date début(année) :

si arrêté,depuis quand :

si « non » pourquoi :

si oui,qui vous l'a prescrit :

21-Si vous utilisez un traitement (hormonal) substitutif, quelle est la méthode employée(en cas de changement, indiquez l'ordre chronologique par 1,2,3... devant les propositions) ?

Estrogène + progestérone par patch(Femsept combi)
Estrogène et progestérone par voie orale
Estrogène(patch,gel,aérosol)+progestérone par voie orale
Estrogènes seuls
Raloxifène(Evista,Optruma)
Phytoestrogènes
Tibolone(Livial)
Autre :

Préciser le nom de votre traitement :

22-Etes-vous satisfaite de ce traitement ?

oui non

23-Quel(s) reproche(s) faites-vous ou faisiez-vous à ce traitement hormonal substitutif ?

- vous pensez qu'il a pu déséquilibrer votre diabète
- il vous a fait prendre du poids
- il est survenu une phlébite lors de ce traitement
- il provoque des maux de tête
- il est survenu un accident vasculaire cérébral
- il modifie mon humeur
- il n'est pas efficace sur les bouffées de chaleur
- il n'est pas efficace sur la sécheresse vaginale
- j'ai présenté un problème au sein durant le traitement ;lequel :
autre, préciser :

ANNEXE 3

DYSLIPIDEMIE

SEUILS D'INTERVENTION DIETETIQUE *EN PREVENTION PRIMAIRE.*

Recommandations de l'AFSSAPS (AFSSAPS(2))

| Autres facteurs de risque | LDL cholestérol |
|---------------------------|-----------------------|
| ≤ 2 | 1,60 g/l (4,1 mmol/l) |
| > 2 | 1,30 g/l (3,4 mmol/l) |

SEUILS D'INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE *EN PREVENTION PRIMAIRE*

| Autres facteurs de risque | LDL cholestérol |
|---------------------------|------------------------|
| 0 | > 2,2 g/l (5,7 mmol/l) |
| 1 | > 1,9 g/l (4,9 mmol/l) |
| 2 | > 1,6 g/l (4,1 mmol/l) |
| > 2 | > 1,3 g/l (3,4 mmol/l) |

SEUILS D'INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE *EN PREVENTION SECONDAIRE*

LDL cholestérol ≥ 1,3 g/l (3,4 mmol/l)

OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

Recommandations de l'ANDEM (ANDEM)

EN PREVENTION PRIMAIRE

| Autres facteurs de risque | LDL cholestérol |
|----------------------------------|------------------------|
| 0 | < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) |
| 1 | < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) |
| ≥ 2 | < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) |

EN PREVENTION SECONDAIRE

| |
|--|
| LDL cholestérol ≤ 1,0 g/l (2,6 mmol/l) |
|--|

ANNEXE 4

Le « Women's Health Questionnaire »

Veuillez indiquer comment vous vous êtes sentie les jours passés en cochant, pour chaque proposition, la case correspondant à la réponse correcte.

| | Oui, constamment | Oui, de temps à autre | Non, pas vraiment | Non, pas du tout |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Je me réveille prématurément et dors ensuite très mal pendant le reste de la nuit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Il m'arrive d'éprouver une forte peur ou un sentiment de panique sans aucune raison apparente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Je me sens malheureuse et triste | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Je suis angoissée lorsque je sors toute seule dans la rue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Je n'éprouve plus d'intérêt pour quoi que ce soit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Je ressens des palpitations ou la même impression que si des papillons voletaient dans mon estomac ou ma poitrine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Je continue à apprécier les mêmes choses qu'auparavant | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. J'ai le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Je me sens tendue ou « crispée » | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. J'ai bon appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Je suis nerveuse et ne puis tenir en place | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Je suis plus irritable qu'à l'accoutumée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. L'idée de vieillir me perturbe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. J'ai des maux de tête | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Je me sens plus fatiguée qu'à l'accoutumée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. J'ai des étourdissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Mes seins sont tendus ou sensibles | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. J'ai mal au dos ou des douleurs dans les membres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. J'ai des bouffées de chaleur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Je suis plus maladroite qu'à l'accoutumée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Je me sens relativement survoltée et irritable | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Je ressens des crampes ou une gêne au niveau abdominal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Je me sens mal en point ou nauséuse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Je n'éprouve plus d'intérêt pour les choses du sexe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. J'éprouve des sensations de bien-être | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. J'ai des règles très abondantes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. J'ai des sueées nocturnes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. J'ai l'estomac ballonné | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. J'ai de la difficulté à m'endormir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Je ressens souvent des picotements dans les mains et les pieds | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Je suis satisfaite de ma vie sexuelle actuelle (ne concerne que les femmes sexuellement actives) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Je me trouve physiquement attirante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. J'ai de la difficulté à me concentrer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. En raison de ma sécheresse vaginale, les rapports sexuels sont devenus plus pénibles | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. J'ai besoin d'uriner plus fréquemment qu'à l'accoutumée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. J'ai une mauvaise mémoire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ANNEXE 5

SITUATIONS OU LE DEPISTAGE DE L'ISCHEMIE SILENCIEUSE CHEZ LE DIABETIQUE EST RECOMMANDEE (Girerd, 2002).

Patients ayant un diabète de type 1 connu depuis plus de 15 ans ou un diabète de type 2 connu depuis plus de 5 ans, avec :

*microalbuminurie ou macroprotéinurie ;

*artériopathie des membres inférieurs ou athérome carotidien ;

*deux (ou plus) des facteurs de risque suivants :

- cholestérol total $\geq 2,5$ g/l, LDL $\geq 1,76$ g/l ou HDL $< 0,35$ g/l ou triglycérides ≥ 2 g/l, ou dyslipidémie traitée ;
- tabagisme
- proches parents victimes prématurément d'un infarctus ou d'une mort subite ;
- pression artérielle $> 140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur en cours ;
- patient de plus de 35 ans sédentaire qui va débiter une activité physique.

L'indication est renforcée si :

*âge > 65 ans ;

*neuropathie autonome cardiaque ;

*hypertrophie ventriculaire gauche.

ANNEXE 6

| | HERS | WHI |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| BENEFICE : | | |
| - fracture ostéoporotique col du fémur | 1,61(IC :0,98-2,66) | 0,66* (IC:0,45-0,98) |
| vertèbre | 0,87(IC :0,52-1,48) | 0,66* (IC:0,44-0,98) |
| - cancer du côlon | 0,81(IC :0,46-1,4) | 0,63* (IC:0,43-0,92) |
| RISQUE : | | |
| -évènements coronariens | 1,52* # (IC :1,01-1,29) | 1,29* (IC:1,02-1,63) |
| -risque thromboembolique veineux | 2,08* (IC :1,28-3,40) | 2,11* (IC:1,58-2,82) |
| - accident vasculaire cérébral | 1,09 (IC :0,88-1,35) | 1,41* (IC:1,07-1,85) |
| - cancer du sein | 1,27 (IC :0,84-1,94) | 1,26* (IC:1,00-1,59) |
| - lithiase biliaire | 1,48* (IC :1,12-1,95) | |
| - cancer de l'endomètre | 0,25 (IC:0,05-1,18) | 0,83 (IC:0,47-1,47) |

Principaux résultats des études HERS et WHI exprimés en Risque Relatif.

D'après l'AFSSAPS (AFSSAPS(3)).

IC : intervalle de confiance

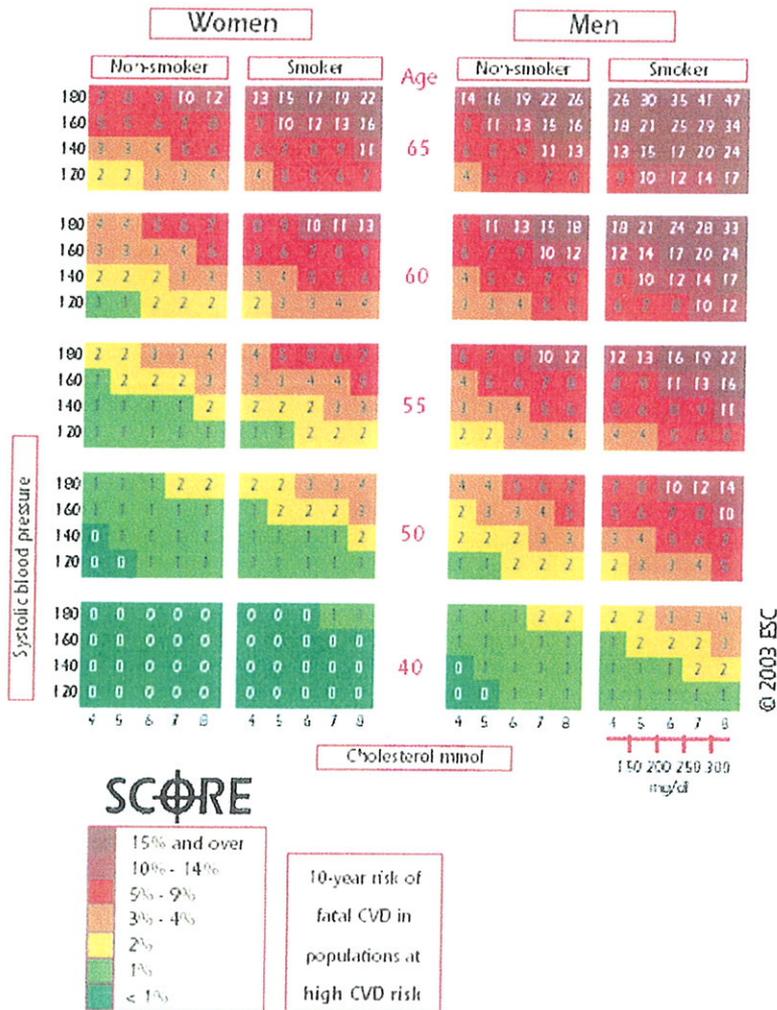
:la première année de suivi

* les différences statistiquement significatives sont indiquées en gras

ANNEXE 7

Scorecard standard in European CVD Prevention, 2004

Risque de décès à 10 ans par pathologie cardiovasculaire dans les régions européennes à haut risque en fonction du sexe, de l'âge, de la pression systolique artérielle, du cholestérol total et du statut tabagique.



Scorecard standard in European CVD Prevention, 2004

Risque de décès à 10 ans par pathologie cardiovasculaire dans les régions européennes à risque faible en fonction du sexe, de l'âge, de la pression systolique artérielle, du cholestérol total et du statut tabagique.

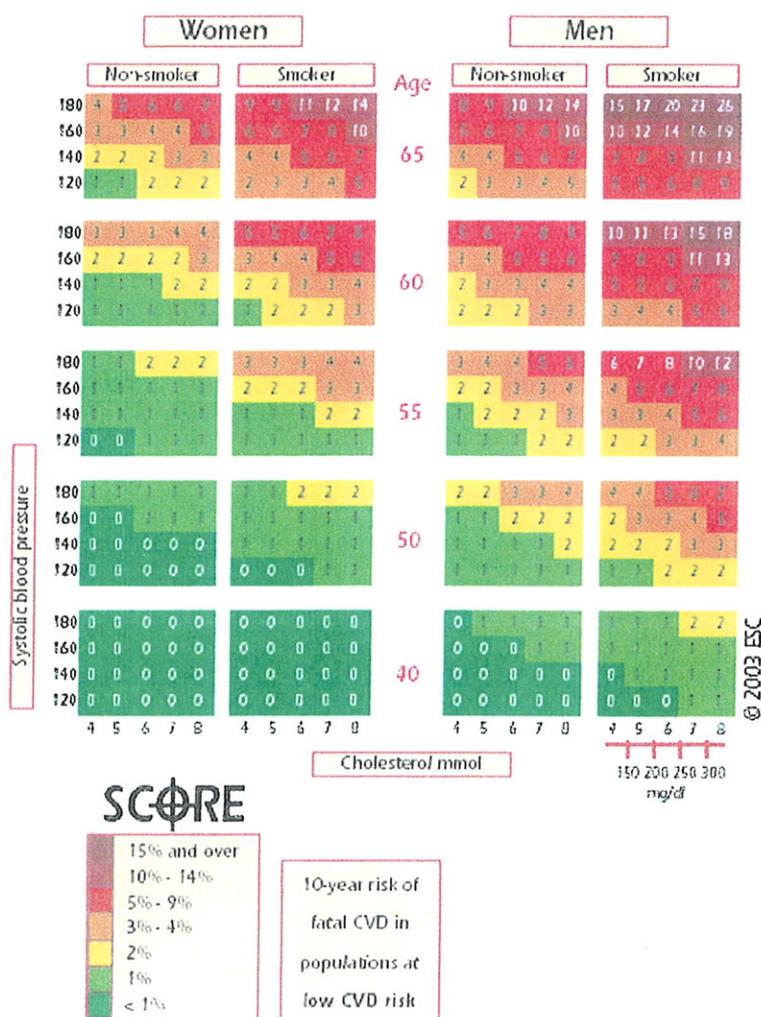


TABLE DES MATIERES

| | |
|---|------|
| INTRODUCTION. | p.6 |
| PREMIERE PARTIE : | p.7 |
| DEFINITION, PHYSIOPATHOLOGIE, ASPECTS THERAPEUTIQUES. | |
| <u>A-LA MENOPAUSE : DEFINITION ET DIAGNOSTIC.</u> | p.8 |
| 1-Définition. | p.8 |
| 2-Diagnostic clinique. | p.8 |
| a-Les bouffées vaso-motrices ou bouffées de chaleur. | p.8 |
| b-Les sueurs nocturnes et troubles du sommeil. | p.8 |
| c-Les troubles génito-urinaires. | p.9 |
| d-Peau, muqueuses et phanères. | p.9 |
| e-Les variations pondérales. | p.9 |
| f-Evaluation des symptômes. | p.10 |
| <u>B-LES CONSEQUENCES CLINIQUES ET METABOLIQUES DE LA MENOPAUSE ASSOCIEE AU DIABETE.</u> | p.12 |
| 1-Maladies cardio-vasculaires. | p.12 |
| a-Epidémiologie. | p.12 |
| b-Physiologie de la plaque d'athérome. | p.13 |
| b1-Constitution de la plaque d'athérome. | p.14 |
| b2-Modifications du profil lipidique. | p.15 |
| b3-Lpa, homocystéine. | p.16 |
| b4-Hémostase. | p.17 |
| b5-Effets sur l'endothélium. | p.19 |
| b6-Hypertension artérielle. | p.20 |
| b7-Synthèse. | p.21 |

| | |
|---|------|
| 2-Ostéoporose. | p.23 |
| a-Introduction. | p.23 |
| b-Définition de l'ostéoporose. | p.23 |
| c-Evaluation de l'ostéoporose. | p.23 |
| d-Conséquences de la ménopause. | p.24 |
| e-Diabète et métabolisme osseux. | p.25 |

C-PHARMACOLOGIE DES ESTROGENES. p.26

| | |
|---|------|
| 1-Rappel physiologique. | p.26 |
| 2-Classification et structure. | p.26 |
| a-Classification. | p.26 |
| b-Structure. | p.26 |
| c-Les différents composés. | p.28 |
| c1-Estradiol 17β. | p.28 |
| c2-Estrogènes conjugués équins. | p.30 |
| c3-Estrone/estriol. | p.30 |
| c4-Ethynil-estradiol. | p.30 |

D-PHARMACOLOGIE DES PROGESTATIFS. p.31

| | |
|--|------|
| 1-Généralités. | p.31 |
| 2-Classification et structure. | p.31 |
| 3-Les différents produits. | p.31 |
| a-Progestérone et dérivés. | p.31 |
| b-Dérivés da 17-α-hydroxyprogestérone: prégnanes. | p.32 |
| c-Dérivés norprégnanes. | p.34 |
| d-Dérivés de la 19-norméthyl-testostérone. | p.34 |
| e-Progestatifs dits de troisième génération. | p.34 |

| | |
|--|------|
| <u>E-LES DIFFERENTS SCHEMAS UTILISES.</u> | p.36 |
| 1-Les posologies. | p.36 |
| 2-Les schémas. | |
| a-Principes généraux. | p.36 |
| b-Les schémas avec règles. | p.37 |
| c-Les schémas sans règles. | p.38 |
| 3-Les produits disponibles. | p.39 |
| a-Estrogènes. | p.39 |
| b-Associations estroprogestatives séquentielles. | p.40 |
| c-Associations estroprogestatives combinées continues. | p.41 |
| d-Progestatifs. | p.42 |
| e-Estrogènes à action locale. | p.43 |
| f-Principales caractéristiques des produits utilisés. | p.43 |

F-LES ALTERNATIVES AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF. p.44

| | |
|---|------|
| 1-Les traitements symptomatiques non hormonaux de la ménopause. | p.45 |
| 2-Les traitements hormonaux non substitutifs. | p.45 |
| a-La tibolone. | p.45 |
| b-Les phyto-estrogènes. | p.46 |
| c-Selective Estrogen Receptor Modulators(SERMs). | p.46 |

G-LES RECOMMANDATIONS DES ORGANISMES COMPETENTS. p.47

| | |
|------------------------------------|------|
| 1-Evolution de la pratique du THS. | p.47 |
| 2-Les recommandations officielles. | p.49 |

H-VRAIES ET FAUSSES CONTRE-INDICATIONS DU THS. p.50

| | |
|--|------|
| 1-Les contre-indications absolues. | p.51 |
| 2-Les contre-indications relatives. | p.52 |
| 3-Les contre-indications de la voie orale. | p.50 |
| 4-Les fausses contre-indications du THS. | |

| | |
|---|------|
| <i>DEUXIEME PARTIE : ETUDE TRANSVERSALE.</i> | p.54 |
| <u>A-JUSTIFICATIF DE L'ETUDE.</u> | p.55 |
| <u>B-OBJECTIFS DE L'ETUDE.</u> | p.55 |
| 1-Objectif principal | p.55 |
| 2-Objectifs secondaires | p.56 |
| <u>C-ORGANISATION DE L'ETUDE :POPULATION ET METHODE.</u> | p.56 |
| <u>D-RESULTATS.</u> | p.58 |
| 1-Prise en charge thérapeutique de la ménopause. | p.58 |
| a-Prévalence du THS dans notre population. | p.58 |
| b-Comparaison à la littérature. | p.59 |
| 2-Motifs de l'absence de THS. | p.60 |
| a-Résultats. | p.60 |
| b-Commentaires. | p.61 |
| 3-Données générales sur les paramètres cliniques et métaboliques des patientes diabétiques de type 2. | p.62 |
| a-Données cliniques. | p.63 |
| b-Données métaboliques. | p.63 |
| b1-Equilibre glycémique. | p.63 |
| b2-Lipides. | p.64 |
| <u>E-COMPARAISON CLINIQUE ET METABOLIQUE DES PATIENTES DIABETIQUES DE TYPE 2 AVEC THS VERSUS SANS THS.</u> | p.64 |
| 1-Données cliniques. | p.64 |
| a-Introduction. | p.64 |
| b-Le poids. | p.66 |
| c-L'hypertension artérielle. | p.68 |

| | |
|--|-------|
| d-Le tabagisme. | p.69 |
| e-Ostéoporose. | p.70 |
| 2-Données métaboliques. | p.71 |
| a-Equilibre glycémique. | p.71 |
| a1-Résultats en terme d'équilibre glycémiques: population sous THS/non traitée | |
| a2-Comparaison à la littérature. | p.71 |
| b-Cholestérol et triglycérides. | p.73 |
| b1-Nos résultats. | p.73 |
| b2-Comparaison à la littérature. | p.75 |
| b2a-Cholestérol. | p.75 |
| b2b-Triglycérides. | p.77 |
| 3-Taux de satisfaction rapporté sous THS. | p.77 |
| 4-Le THS remis en question. | p.79 |
| a-Motifs d'arrêt du THS dans notre série. | p.79 |
| b-Thrombose veineuse profonde. | p.80 |
| c-Maladies cardiovasculaires. | p.82 |
| c1-Introduction. | p.82 |
| c2-Particularités de la maladie coronarienne chez la femme diabétique. | p.83 |
| c3-THS et risque cardiovasculaire :l'enseignement des grandes études. | p.85 |
| c3a-En prévention primaire. | p.85 |
| c3b-En prévention secondaire. | p.89 |
| <u>F-DISCUSSION GENERALE.</u> | p.90 |
| CONCLUSION. | p.97 |
| BIBLIOGRAPHIE. | p.99 |
| ANNEXES. | p.112 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Carine COMBES

TITRE : PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE CHEZ LA PATIENTE DIABETIQUE (135 CAS): EVALUATION DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF.

RESUME :

Le traitement hormonal substitutif (THS) est actuellement remis en question de part les risques cardiovasculaires et carcinologiques mis en évidence par certaines grandes études randomisées. Afin d'évaluer la pratique du THS et sa tolérance chez la patiente diabétique, une étude transversale est en cours au CHU de Limoges. Dans ce travail, nous en rapportons les résultats préliminaires concernant 135 patientes diabétiques (125 de type 2 et 10 de type 1) incluses entre octobre 2002 et janvier 2004. Les objectifs de l'étude sont d'une part d'apprécier les modalités pratiques de prise en charge de la ménopause et d'autre part d'évaluer la tolérance métabolique et cardiovasculaire du THS dans ce groupe à risque.

21% des patientes bénéficient d'un THS et 88% d'entre elles en sont satisfaites. Pour l'étude des paramètres cliniques et métaboliques, seules les patientes de type 2 sous THS conventionnel sont analysées par comparaison à un groupe témoin de femmes diabétiques non traitées. Ainsi, parmi les 120 diabétiques de type 2 concernées, nous avons observé une différence significative en faveur des patientes sous THS versus celles non traitées pour:

-l'indice de masse corporelle

-l'équilibre glycémique

-le profil lipidique plus favorable avec un HDL plus élevé

Par ailleurs l'équilibre tensionnel et le pourcentage de patientes tabagiques sont comparables dans les deux groupes. De même, la prévalence de la maladie coronarienne est identique, que les patientes soient traitées ou non par THS.

Nous discutons dans ce travail, à la lumière des études les plus récentes, l'incidence du THS sur le risque cardiovasculaire par diminution des facteurs de risque coronariens connus.

DISCIPLINE : THESE MEDECINE ; LIMOGES 2004.

MOTS CLES : traitement hormonal substitutif, ménopause, diabète, angor, facteurs de risque cardiovasculaires.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX