

# Diabète, ménopause et maladies cardiovasculaires

● F. Berthezène\*

## P O I N T S F O R T S

■ Les résultats de deux grands essais thérapeutiques ont été publiés en août et septembre 1998. L'UKPDS a analysé les effets des traitements du diabète de type 2 sur les complications micro- et macro-angiopathiques. Le traitement intensif du diabète, quel qu'il soit (sulfamides hypoglycémiant, biguanides, insuline), entraîne une diminution importante des complications microvasculaires et une baisse moins nette du risque d'infarctus du myocarde.

■ L'étude HERS est le premier essai randomisé en double aveugle de prévention secondaire par un traitement estrogénique et progestatif chez des femmes ménopausées. Les résultats sont négatifs. S'il est vraisemblable que les estrogènes ont de multiples effets protecteurs sur le système vasculaire, on ne sait donc toujours pas, dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, quelles femmes traiter ni quel type de traitement proposer.

La majorité des communications consacrées, lors de l'AHA, au diabète, à la ménopause et à leurs relations avec les maladies cardiovasculaires ont été centrées sur le résultat de deux grandes études récemment publiées, l'UKPDS (*The Lancet*, septembre 1998), analysant les effets du contrôle glycémique sur les complications du diabète de type 2, et l'étude HERS (*JAMA*, août 1998), première étude randomisée de prévention secondaire par un traitement estrogénique et progestatif chez des femmes ménopausées.

### Étude UKPDS

Dans l'UKPDS (figure 1), 3 867 malades présentant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué ont été suivis pendant dix ans. Ils ont été randomisés en plusieurs groupes : traitement

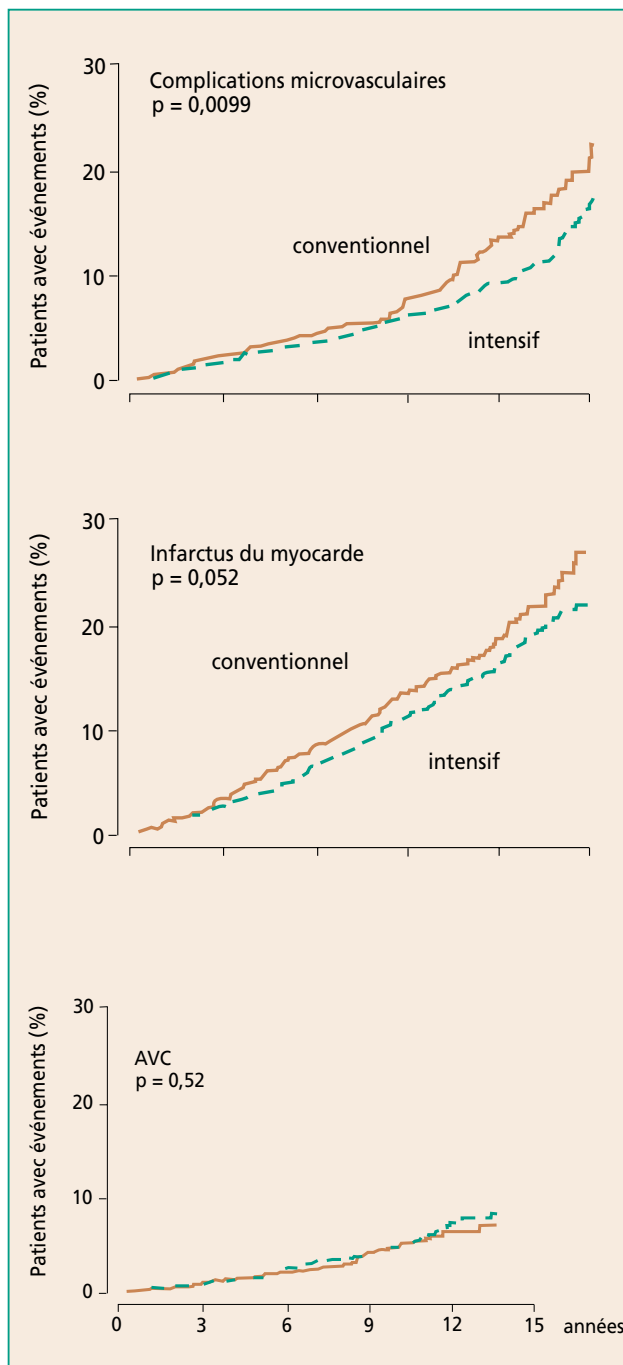
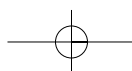
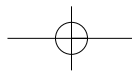


Figure 1. Étude UKPDS (*Lancet* 1998).

\* Service endocrinologie, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon.





conventionnel, traitement intensif avec des sulfamides hypoglycémisants ou de l'insuline ; un sous-groupe de 342 malades obèses a été randomisé avec un traitement par metformine ou sulfamides ou insuline.

Les résultats principaux de cette étude montrent que le traitement intensif, bien que ne permettant pas une stricte normalisation glycémique, est responsable d'une diminution importante du risque de complications microvasculaires ( $p < 0,01$ ), avec une tendance, qui n'atteint pas la significativité, à une diminution des infarctus du myocarde non fatals ( $p = 0,057$ ). Chez les patients obèses, la metformine est plus efficace que les sulfamides ou l'insuline pour diminuer la mortalité toutes causes confondues, l'ensemble des complications du diabète et les accidents vasculaires cérébraux. L'étude UKPDS a démontré également que le traitement de l'hypertension artérielle entraînait une diminution importante du risque cardiovasculaire, similaire quel que soit le traitement utilisé, lorsque l'objectif tensionnel était à des valeurs inférieures à 140/85 mmHg, l'idéal se situant à des chiffres de 130/80 mmHg. Cet essai fait reposer la question du rôle de l'hyperglycémie dans la genèse des complications cardiovasculaires du diabète. Une étude a été réalisée à Cleveland chez 911 patients sans antécédents de diabète sucré et avec une glycémie inférieure à 1,26 g/l (définition actuelle du diabète sucré). Il apparaît que chez ces sujets normoglycémiques, la prévalence de facteurs de risque tels que la pression artérielle systolique, le cholestérol HDL, le fibrinogène, la Lp(a), l'homocystéine et la prévalence des maladies coronariennes s'élèvent progressivement lorsque la glycémie à jeun passe de 0,83 g/l à 1,25 g/l.

## Diabète et angioplastie

Après l'étude DIGAMI qui avait montré que l'insulinothérapie chez les sujets présentant un diabète de type 2 entraînait, en post-infarctus, une diminution nette du risque de rechute, de nombreuses publications ont analysé l'influence du diabète sur les résultats de l'angioplastie. Une étude rétrospective réalisée à Boston chez 1 436 patients, dont 18 % souffraient d'un diabète, a montré que le diabète ne semblait pas influencer le pronostic. Quatre autres études ont montré au contraire que le pronostic était plus grave chez les sujets diabétiques. Pour certains (Mayo Clinic), le pronostic ne dépend pas du degré de l'équilibre glycémique, ce qui n'est pas le cas dans une étude allemande. Dans une étude britannique, le mauvais pronostic après l'angioplastie chez les diabétiques disparaît si des stents sont posés.

## Étude LIPID

Un résultat décevant concernant les diabétiques est apparu dans l'étude LIPID (*N Engl J Med*, novembre 1998). Dans cet essai utilisant 40 mg de pravastatine en prévention secondaire, le médicament a fait preuve d'une efficacité importante sur la récurrence des pathologies cardiovasculaires, mais cela n'était pas significatif dans le sous-groupe des diabétiques. Rappelons que, dans

les études précédentes de prévention avec des statines, les diabétiques répondaient de la même manière que les populations non diabétiques, mais avec toujours un petit nombre de sujets inclus. Il est donc indispensable que des études de prévention s'adressant spécifiquement à des malades diabétiques soient réalisées.

## Étude HERS

Les résultats de l'étude HERS ont été de nouveau présentés à l'AHA (*JAMA* 1998) (figure 2). Deux mille sept cent soixante-trois femmes avec une maladie coronarienne et en période de postménopause ont reçu soit un placebo, soit un traitement associant 0,625 mg d'estrogènes équinés et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone. Le suivi moyen a été de 4,1 ans. Malgré des variations significatives des lipides sanguins, la thérapeutique ne réduit pas le taux d'événements coronariens. À partir de ces constatations, les auteurs recommandent de ne pas mettre en place de traitement estrogénique, dans le but d'éviter une récurrence d'événements coronariens chez une femme ménopausée en prévention secondaire. Il y avait, au cours de cet essai, une tendance à une augmentation de la fréquence des maladies cardiovasculaires la première année, et une diminution ensuite. Selon les statisticiens et les méthodologistes, on ne peut pas affirmer que cette tendance ait une réelle signification. Cependant, les auteurs concluent que chez les femmes recevant un traitement estrogénique substitutif et qui présentent un infarctus du myocarde, il n'est pas illogique de continuer ce traitement.

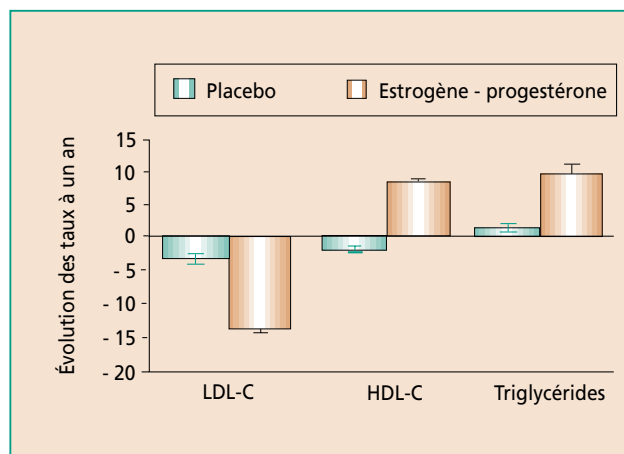
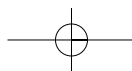
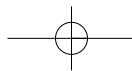


Figure 2. Étude HERS.

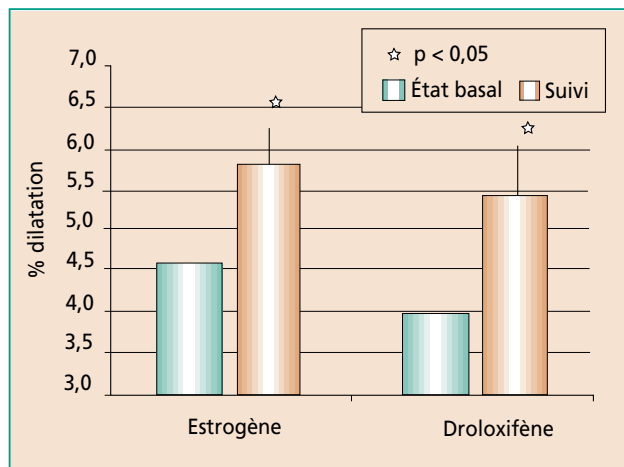
Plusieurs publications ont mis en exergue les nombreux points d'impact des estrogènes dans le domaine cardiovasculaire, avec une augmentation de la taille des particules HDL, une réduction de la concentration des LDL et de l'apoptéine B, une action favorable sur la synthèse de NO par l'endothélium. Tous ces changements vont dans le sens d'une meilleure protection cardiovasculaire. Une étude norvégienne a montré que l'administration d'estrogènes chez 99 femmes ménopausées présentant une coronaropathie retrouvée à l'angiographie entraînait une





amélioration des marqueurs de la dysfonction endothéliale, en particulier le facteur Willebrand, l'E-sélectine, le VCAM-I et l'ICAM-I.

**En conclusion**, il est vraisemblable que les estrogènes ont de multiples effets protecteurs sur le système cardiovasculaire, mais on ne sait pas, dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, quel type de femmes traiter (prévention primaire, prévention secondaire, femmes avec dyslipidémie ou diabète sucré ?) ni quel type de traitement proposer (estrogènes per os, percutanés, ou quel type de progestatifs ?). Il est possible que de nouvelles molécules considérées comme des modulateurs du récepteur aux estrogènes, qui ont un effet estrogène-like au niveau de l'os et des vaisseaux mais anti-estrogène au niveau du sein (raloxifène et droloxifène) (*figure 3*), puissent avoir un intérêt majeur dans les traitements au long cours de la femme postménopausée. Un essai de prévention primo-secondaire débute avec le raloxifène (protocole RUTH). ■



*Figure 3. Effets des estrogènes et du droloxifène sur le flux brachial (D.M. Herrington et coll., AHA 1998).*

