

E. Renard, J. Bringer, C. Jaffiol

Stéroïdes sexuels

Effets sur le métabolisme hydrocarboné avant et après la ménopause

La recommandation accrue de la substitution ménopausique dans un but préventif de l'ostéoporose et de l'athérosclérose amène à reconsidérer les effets métaboliques délétères classiquement attribués aux estroprogestatifs. L'évaluation de leurs effets sur la tolérance glucidique et l'insulinémie constitue une approche complémentaire utile dans l'optique d'une prévention du risque vasculaire. (P.M.)

Sex steroids

Effects on carbohydrate metabolism before and after menopause

The action of female sex steroids on carbohydrate metabolism has clearly been demonstrated by numerous clinical and experimental studies. A beneficial effect of 17 β oestradiol has been reported on insulin secretion and insulin sensitivity, inducing an improvement of glucose tolerance through an increase of glucose clearance by liver, muscle and adipose tissues. Progesterone has, to a lesser degree, the same stimulant effect on insulin secretion and improves glucose assimilation by the liver, although a relative insulin resistance is observed in the other two tissues. Menopausal hormonal privation does not significantly alter glucose tolerance in the absence of such predisposition factors as overweight or history of gestational or familial diabetes mellitus. The first trials of menopausal substitution with oral synthetic oestrogens, especially in doses of more than 50 μ g per day, were responsible for the bad reputation of oestroprogestins due to their effects on metabolic parameters. As shown by prescription for contraceptive use, replacement therapy with oral synthetic oestrogens induces a diabetogenic tendency as well as hypertensive, dyslipidaemic and thrombogenic risks, especially when associated with progestins issued from nortestosterone. Reducing the oestrogen doses, using equine sulfoconjugates and selecting non-androgenic progestins has already minimized these deleterious effects. The present availability of oral or percutaneous natural 17 β oestradiol and of norpregnanes calls for reconsideration of the glucidic risk due to oestroprogestin prescription. A few studies have already shown that in fact they can improve glucose tolerance. The recommended substitution of menopause to prevent atherosclerosis must lead to a better characterization of its glycaemic and insulinaemic effects.

Key-words : sex hormones, menopause, carbohydrate metabolism

Presse Méd., 1993, 22, pp. 431-435

La meilleure tolérance glucidique de la femme en période d'activité ovarienne par rapport à la femme ménopausée et à l'homme du même âge [13], la sensibilité expérimentale réduite aux agents diabétogènes par agression des îlots de Langerhans chez la souris sous estrogènes [18, 26], la constatation clinique d'une altération de la tolérance hydrocarbonée au 3ème trimestre de grossesse [6] illustrent l'intervention des stéroïdes sexuels féminins dans la régulation du métabolisme des glucides. Il ressort globalement des travaux réalisés dans ce domaine un effet favorable des estrogènes naturels sur la tolérance glucidique, encore qu'il soit modulé selon le taux d'estradiol circulant et l'imprégnation progestative [6]. La diffusion actuelle des estroprogestatifs à visée substitutive de la ménopause conduit à s'interroger sur les effets sur le métabolisme glucidique des différentes molécules proposées. Si de nombreuses études ont apprécié les conséquences des estroprogestatifs prescrits après la ménopause sur les lipides circulants en raison d'une filiation étroite avec le risque athérogène [9], les travaux sont paradoxalement assez rares et souvent anciens concernant le risque diabétogène.

Plusieurs arguments existent néanmoins pour reconsidérer, à la lumière des connaissances actuelles sur l'athérogenèse, les conséquences sur le métabolisme du glucose et de l'insuline des estrogènes et des progestatifs. L'absence de parallélisme absolu entre les perturbations du métabolisme lipidique et l'incidence accrue de l'athérosclérose cliniquement parlante après la ménopause laisse penser que d'autres facteurs sont en cause. La reconnaissance de l'hyperinsulinémie comme facteur de risque vasculaire au plan épidémiologique attire l'attention sur le rôle des altérations de l'insulinosensibilité [12]. La disponibilité de méthodes fines et reproductibles d'évaluation de la sensibilité périphérique à l'insuline rend possible une meilleure appréciation de ses perturbations sous l'influence des stéroïdes sexuels. La définition précise de l'effet des différentes molécules hormonales sur la sensibilité tissulaire à l'insuline, et donc sur le risque d'hyperinsulinisme, peut conduire à une orientation plus exacte du choix de prescription en termes de risque vasculaire potentiel.

L'expérience clinique montre la rareté de révélation d'un diabète sucré avéré lors de la prescription estroprogestative. Si cette constatation se vérifie pour la population générale, elle peut être discutée chez des femmes à risque diabétique élevé : surpoids, intolérance aux hydrates de carbone, antécédents diabétiques familiaux. La contre-indication de principe de l'hormonothérapie substitutive sur ce terrain et même chez la femme diabétique est excessive. elle conduit à une attitude empirique qui peut priver de bénéfices osseux et peut-être vasculaires certaines femmes ménopausées diabétiques ou en excès pondéral. Si de telles précautions peuvent être légitimes face à la prescription de molécules synthétiques anciennes souvent délétères pour l'hémostase, la tension artérielle et les lipides circulants [10], elles deviennent discutables voire non fondées vis-à-vis du 17 β estradiol [1,16, 20] et des nouveaux progestatifs de type norprégnanes [25].

EFFETS DES STEROIDES SEXUELS NATURELS ET DE LA MENOPAUSE

Période d'activité ovarienne

Le femme normalement réglée présente une tolérance glucidique meilleure que l'homme de même âge, en l'absence d'anomalie pondérale [13]. La glycémie à jeun et l'ascension glycémique observée lors de l'hyperglycémie provoquée orale ou d'un repas-test sont moins élevées chez la femme [17]. Parallèlement, l'insulinémie basale et post-absorptive est plus haute que chez l'homme [17]. Il n'est pas possible à partir des données de l'hyperglycémie provoquée orale ou d'une épreuve prandiale de reconnaître ce qui revient à l'insulinosécrétion et à l'insulinosensibilité dans cette hyperinsulinémie relative [32].

La mesure simultanée du C peptide plasmatique, sécrété en quantité équimoléculaire avec l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans, montre des valeurs plus élevées chez la femme [17]. Il apparaît ainsi une insulinosécrétion accrue chez la femme en activité ovarienne. On a pu démontrer expérimentalement la présence de récepteurs à l'estradiol et à la progestérone dans les cellules β [19]. *In vitro*, les cultures d'îlots sont stimulées en présence de 17 β estradiol, de progestérone ou des deux hormones [30]. Les granules sécrétoires des cellules β sont accrues en nombre, et la libération d'insuline est facilitée en présence de glucose. A l'effet trophique et à la majoration de la sensibilité au glucose, s'ajoute une tendance à l'hyperplasie par multiplication cellulaire sous l'influence des estrogènes [30]. Ces arguments plaident pour un effet insulinogénique direct des stéroïdes sexuels. L'intervention éventuelle *in vivo* d'une insulinosécrétion accrue en réaction à une sensibilité périphérique à l'insuline altérée doit cependant être considérée.

La mesure de la sensibilité à l'insuline *in vivo* fait appel à différentes techniques d'exploration, parmi lesquelles le clamp euglycémique hyperinsulinémique qui fait référence.

Cette méthode consiste à établir un plateau insulinémique élevé, inhibant l'insulinosécrétion endogène, par une perfusion continue d'insuline intraveineuse, et à maintenir une normoglycémie stricte par une perfusion conjointe de glucose [32]. La quantité mesurée de glucose administrée par unité de temps traduit ainsi la sensibilité tissulaire périphérique à l'insuline [32]. La pratique de cette épreuve ne montre pas de différence entre l'homme et la femme pour la quantité de glucose métabolisée par kg de poids corporel. Cette mesure brute nécessite cependant une correction en fonction de la masse grasse, proportionnellement supérieure chez la femme. Ainsi, si l'on rapporte la clairance du glucose à la masse maigre, on observe une sensibilité du muscle accrue de 45 p. 100 chez la femme par rapport à l'homme [32].

Une méthode d'approche complémentaire de la sensibilité périphérique à l'insuline est l'infusion insulinaire à débit croissant afin d'établir plusieurs plateaux d'insulinémie de plus en plus élevés. La pratique de cette épreuve montre des plateaux insulinémiques plus élevés chez la femme par rapport à l'homme pour des mêmes débits insulins, alors que l'évolution glycémique est identique dans les deux sexes [15]. Plutôt que d'une différence de sensibilité à l'insuline, ces données rendent compte d'un métabolisme inférieur de l'insuline chez la femme traduit par une clairance moindre [15]. Cette distinction entre clairance et effet métabolique de l'insuline est recevable si l'on considère que le processus qui suit la fixation de l'insuline à son récepteur mène à la dégradation de l'insuline sans transmission parallèle de l'information dirigée vers les transporteurs membranaires du glucose [14]. La possibilité d'une différence dans la distribution, le nombre et l'affinité des récepteurs pour l'insuline chez la femme et l'homme a été envisagée. La liaison insuline-récepteur est ainsi plus importante en phase folliculaire qu'en phase lutéale chez la femme [11], et identique à celle observée durant la phase folliculaire féminine chez l'homme dans l'étude du modèle monocyttaire [6]. Chez l'homme, la liaison à l'érythrocyte est quantitativement plus importante que chez la femme aux deux phases du cycle menstruel. Ces modifications semblent plus en rapport avec une variation du nombre des récepteurs qu'avec un changement de leur affinité [6]. Le rôle des stéroïdes sexuels dans ces fluctuations apparaît à travers une corrélation inverse entre la liaison insuline-récepteur et les taux circulants de 17 β estradiol, de progestérone et de 17 hydroxyprogestérone, valable seulement pour le monocyte [6].

L'étude des effets métaboliques de l'insuline en présence d'estradiol et/ou de progestérone apporte un complément d'information sur la sensibilité à l'insuline sous ces influences hormonales. L'estradiol favorise la glycogénogenèse, l'assimilation musculaire du glucose par voie oxydative et non oxydative, et la lipodogenèse [4]. La cétogenèse est mieux inhibée par l'insuline chez la femme que chez l'homme [15]. La progestérone a des effets paradoxaux puisqu'elle entraîne à la fois l'augmentation de la glycogénogenèse hépatique et la réduction de la clairance du glucose chez le rat au niveau musculaire et adipeux [23]. Le 17 β

estradiol et la progestérone paraissent agir en synergie au niveau hépatique en favorisant l'insulinosensibilité, alors que leurs effets s'opposent dans les tissus musculaire et adipeux, la résultante observée dépendant de leur rapport molaire. L'effet d'insulinorésistance lié à la progestérone induit potentiellement un hyperinsulinisme réactionnel par sécrétion accrue des cellules β [21].

L'ensemble des travaux réalisés jusqu'à présent aboutit à la reconnaissance d'un effet favorable du 17β estradiol sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité et, par suite, sur la tolérance glucidique. Des taux circulants élevés paraissent néanmoins délétères sur la liaison insuline-récepteur par réduction du nombre des récepteurs insuliniques. Il n'est cependant pas, à ce propos, absolument certain qu'il s'agisse d'un effet direct de l'estradiol, mais peut-être plutôt d'un effet indirect de l'insulinémie. L'élévation de l'insulinémie réduit effectivement le nombre des récepteurs par «down-regulation». La progestérone exerce une action insulino-génique mais oppose une insulinorésistance musculaire et du tissu adipeux qui semble se majorer avec sa concentration circulante.

Un dernier point à aborder est le rôle des androgènes sur la tolérance glucidique chez la femme. L'étude de femmes pré-ménopausiques présentant un surpoids de topographie androïde montre une liaison entre l'altération de l'extraction hépatique de l'insuline, la réduction de l'insulinosensibilité périphérique et la testostéronémie libre [27]. Les femmes affectées de polykystose ovarienne avec hyperandrogénie ont les mêmes perturbations du métabolisme glucidique. Expérimentalement, l'administration d'androgènes chez la femme altère la tolérance glucidique et favorise l'hyperinsulinémie par insulinorésistance [27]. Des souris femelles sous androgènes ont une sensibilité accrue aux agents diabéto-gènes [26]. Si ces effets des androgènes jouent un rôle probablement mineur chez la femme saine en période d'activité génitale, ils peuvent prendre de l'importance après la ménopause où se manifeste une hyperandrogénie relative.

Ménopause

Des divergences importantes sont constatées entre les données expérimentales recueillies chez des animaux ovariectomisés et les observations cliniques effectuées chez la femme ménopausée en matière de glycorégulation. L'ovariectomie chez la souris réduit effectivement la tolérance glucidique avec une ascension glycémique de l'ordre de 40 p. 100 supérieure lors d'une administration orale de glucose [18]. La réponse insulinique est simultanément altérée [18]. L'examen des îlots de Langerhans note une réduction de la cellularité et du contenu insulinique, prévenue par la prise d'estradiol et de progestérone [30]. *In vitro*, la réponse insulinique de cultures d'îlots issus d'animaux ovariectomisés est altérée aux phases précoce et tardive, et restaurée si les animaux sont suppléés par l'estradiol [30]. Cet effet diabétogène de la castration n'est pas retrouvé en clinique humaine [8].

L'incidence du diabète sucré est certes accrue après 50 ans chez la femme, mais la distinction entre l'effet de l'âge et l'effet de la ménopause n'est pas claire. La tolérance glucidique testée 5 ans après la ménopause ne paraît pas altérée [8]. De même, la réponse insulinique au tolbutamide [8] et la liaison insuline-récepteur sur le monocyte ne paraissent pas réduites [11]. Une étude récente de suivi épidémiologique ne montre pas d'altération de la glycémie après la ménopause par rapport à la pré-ménopause [7].

Si ces données sont correctes pour une population non sélectionnée de femmes ménopausées, elles sont également retrouvées chez la femme diabétique dont les besoins insuliniques ne sont pas accrus après la ménopause, ni les complications micro-angiopathiques accélérées [8]. Il n'y a cependant pas de travaux précis de suivi post-ménopausique concernant la tolérance hydrocarbonée chez des femmes considérées à risque en raison d'un surpoids, d'antécédents de diabète gestationnel ou familial ou d'une préalable intolérance aux hydrates de carbone. Il apparaît clair que l'avancée en âge accroît l'insulinorésistance périphérique, mais le rôle additif potentiel de la carence estrogénique et d'une hyperandrogénie relative n'est pas bien apprécié. Seuls les essais thérapeutiques de prescription d'estradiol en post-ménopause, notamment chez des femmes intolérantes au glucose, démontrent une amélioration glycémique sous suppléance [23].

Il paraît ainsi logique de penser que la ménopause en elle-même ne peut induire un diabète sucré. Cependant, la privation estrogénique doit pouvoir contribuer à l'extériorisation d'un diabète latent sur un terrain exposé, ce qu'il faudrait confirmer par des études de suivi de femmes à risque en post-ménopause.

EFFETS DE LA PRESCRIPTION ESTROPROGESTATIVE APRES LA MENOPAUSE

Les travaux sur les effets de la suppléance estroprogestative de la ménopause au plan de la tolérance glucidique sont étonnamment peu nombreux et généralement anciens. Ils portent le plus souvent sur des molécules moins utilisées aujourd'hui en France : estrogènes synthétiques ou sulfoconjugués équinés en prise orale, progestatifs dérivés de la nortestostérone ou prégnes. Dans une proportion variable, les estrogènes, surtout synthétiques, en prise orale s'accompagnent d'une tendance à la détérioration de la tolérance glucidique, avec élévation de la glycémie et de l'insulinémie post-absorptives [22, 31]. La forte concentration hépatique des estrogènes prescrits *per os* paraît en être une cause essentielle [28]. Une relation dose-effet a pu être établie [22, 29]. L'incidence des troubles de tolérance glucidique est évaluée à 30 - 40 p. 100 avec l'éthinyl estradiol, et à 20 - 30 p. 100 pour les sulfoconjugués équinés [8, 24]. Le 17β estradiol en prise orale sous forme d'ester (valerianate) altère également dans 20 à 40 p. 100 des cas environ la tolérance aux glucides [8]. La tolérance moindre de l'estradiol oral

par rapport à l'estradiol administré par voie parentérale tient à un taux d'estrone circulante supérieur pour une estradiolémie comparable lors de la prescription orale, majorant l'imprégnation estrogénique [5].

L'étude importante de Rancho Bernardo en Californie, portant sur 1057 femmes de 50 à 79 ans, dont 31 p. 100 utilisent des estrogènes pour la plupart sulfoconjugués, montre cependant en moyenne une glycémie à jeun plus basse significativement et une glycémie post-absorptive non différente au plan statistique chez les utilisatrices d'estrogènes [2]. L'association à l'acétate de médroxy-progestérone n'altère pas l'effet plutôt bénéfique des estrogènes [2]. Dans une cohorte de 469 femmes plus précisément étudiées issue de cette population, la prescription d'estrogènes sulfoconjugués équinés n'entraîne pas d'altération du métabolisme des glucides et réduit l'insulinémie de jeûne et post-absorptive, y compris en association avec l'acétate de médroxy-progestérone [3].

L'utilisation plus récente du 17 β estradiol oral démontre une tendance à l'amélioration de la tolérance glucidique, après 6 mois, en particulier chez des femmes ayant une hyperglycémie provoquée orale pathologique initialement [23]. Cet effet est observé malgré l'association à l'acétate de noréthistérone [23]. L'insulinémie n'est pas modifiée parallèlement. L'évaluation récente du 17 β estradiol par voie transcutanée chez 10 malades hystérectomisées et ovariectomisées montre après 6 mois une tendance à l'amélioration de l'insulinosécrétion et de l'équilibre glycémique moyen évalué par la fructosamine ⁽¹⁾. Le faible nombre de patientes étudiées dans ces travaux et le suivi limité à 6 mois nécessitent néanmoins d'être prudent dans les conclusions à tirer. Il semble, en tout cas, que le 17 β estradiol naturel ne soit pas délétère sur la tolérance glucidique, et même puisse avoir des effets bénéfiques chez certaines femmes à risque, de façon voisine de ce qui est constaté en matière d'hypercholestérolémie [28].

En ce qui concerne l'action des progestatifs, les données sont également parcellaires. Les progestatifs issus de la nortestostérone ne paraissent pas souhaitables d'une manière générale, certains étant franchement diabétogènes, comme le lynestrénol [8], d'autres favorisant l'hyperinsulinémie et l'intolérance glucidique (acétate d'éthinodiol, noréthistérone) [29]. Les prégnanes paraissent en revanche sans risque au plan glucidique [8]. Aucune donnée précise sur les 19 norprégnanes n'est disponible à l'heure actuelle, bien qu'une impression favorable soit notée [28].

L'action cumulée de l'association estroprogestative doit naturellement être prise en compte. L'effet délétère de certains progestatifs dérivés de la nortestostérone tendant à majorer l'insulinorésistance peut s'effacer lors de l'usage simultané d'estradiol naturel [23]. En outre, le retentissement du traitement substitutif proposé sur les autres facteurs de risque vasculaire doit toujours être considéré : les pré-

gnanes, anodins pour le métabolisme glucidique, peuvent ainsi favoriser une hypertriglycéridémie en association avec certains estrogènes [8].

CONCLUSION

L'impression générale est qu'une assimilation non argumentée a été réalisée, dans l'opinion médicale, entre risques des estroprogestatifs à usage contraceptif et risques lors d'une suppléance ménopausique. Le manque d'études récentes sur les nouvelles molécules utilisées (estradiol naturel, notamment par voie parentérale, 19 norprégnanes) peut être en partie considéré comme responsable de la transposition des résultats observés sous contraceptifs chez des femmes traitées par estroprogestatifs à visée substitutive.

Il faut également souligner l'importance de la durée du suivi lors des évaluations thérapeutiques : certains effets précoces d'allure délétère peuvent disparaître ou s'estomper après plus de 6 mois [24]. Enfin, on remarquera la pauvreté d'information sur la suppléance estroprogestative chez la femme diabétique. Des études récentes utilisant les estrogènes naturels semblent montrer qu'un *a priori* négatif quant à leur prescription sur ce terrain est sûrement abusif [23].

Références

1. Alkjaersig N., Fletcher A.P., De Ziegler D., Steingold K.A., Meldrum D.R., Judd H.J. : Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment ; comparison of transdermal and oral administration. *J. Lab. Clin. Med.*, 1988, 111, 224-228.
2. Barrett-Connor E., Wingard D., Criqui M. : Postmenopausal estrogen use in the 1980's : Rancho Bernardo California revisited. *JAMA*, 1989, 261, 2095-2100.
3. Barrett-Connor E., Laakso M. : Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis*, 1990, 10, 1-4.
4. Basdevant A., Hauteclouvent M. : Effets des estrogènes sur le métabolisme des lipides et des glucides. *Rev. Prat.*, 1979, 29, 1769-1781.
5. Basdevant A., De Lignieres B., Guy-Grand B. : Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17 β estradiol in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 147, 77-81.
6. Bertoli A., De Pirro R., Fusco A. et coll. : Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones on insulin binding during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 246-250.
7. Bonithon-Kopp C., Scarabin P.Y., Darne B. et coll. : Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int. J. Epidemiol.*, 1990, 19, 42-48.
8. Bringer J., Lachkar E., Jaffiol C., Monnier L., Mirouze J. : Rôle des hormones ovariennes dans le contrôle du métabolisme glucidique. In : Journées d'étude de la post-ménopause, Paris, *Amep Edit.*, Paris, 1985, 177-183.
9. Bush T.L., Barrett-Connor E., Cowan L.D. et coll. : Cardiovascular mortality and non-contraceptive estrogen use in woman. Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*, 1987, 75, 1102-1109.
10. De Lignieres B., Basdevant A., Thomas G. et coll. : Biological effects of estradiol-17 β in postmenopausal women : oral versus percutaneous administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62, 536-541.

⁽¹⁾ Breveglieri P. et coll. : Travail présenté au 3e congrès de la société italienne pour la ménopause, Bologne, nov. 1988.

11. De Pirro R., Fusco A., Bertoli A. et coll. : Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47, 1387-1404.
12. Ducimetiere P., Eschwege J.L., Papoz J.L. et coll. : Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*, 1980, 19, 205-210.
13. Goldran J.A., Reichman J., Resnik R. : Age related glucose metabolism alterations in non diabetic and potentially diabetic women. *Maturitas*, 1980, 2, 119-124.
14. Goldstein B.J., Livingston J.N. : Insulin degradation by insulin target cells. *Metabolism*, 1981, 30, 825-835.
15. Hale P.J., Wright J.V., Nattrass M. : Differences in insulin sensitivity between normal men and women. *Metabolism*, 1985, 34, 1133-1138.
16. Hassager C., Riis B.J., Strom V., Guyene T.T., Christiansen C. : The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation*, 1987, 76, 753-758.
17. Hauteouverture M., Slama G., Assan R. et coll. : Sex related diurnal variations in venous blood glucose and plasma insulin levels. *Diabetologia*, 1974, 10, 725-730.
18. Houssay B.A. : Action of sex hormones on experimental diabetes. *Br. Med. J.*, 1951, 2, 505-510.
19. Howell S.L., Tyhurst M., Green I.C. : Direct effects of progesterone on rat islets of Langerhans *in vivo* and in tissue culture. *Diabetologia*, 1977, 13, 579.
20. Jensen J., Riis B.J., Strom V., Nilas L., Christiansen C. : Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, 66-71.
21. Kalkhoff R.K. : Metabolic effects of progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 142, 735-738.
22. Larsson-Cohn U., Wallentin L. : Metabolic and hormonal effects of post-menopausal oestrogen replacement treatment. *Acta Endocrinol.*, 1977, 86, 583-596.
23. Luotola H., Pyorala T., Loikkanen M. : Effects of a substitutive treatment by natural estroprogestins on glucose and lipid metabolisms in post-menopausal women. *Maturitas*, 1986, 8, 245-253.
24. Notelovitz M. : Carbohydrate metabolism in relation to hormonal replacement therapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1981, 106, 51-56.
25. Ottosson V.B., Johansson B.G., Von Schoultz B. : Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy : a comparison between progestogens and natural progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 151, 746-750.
26. Paik S.G., Michelis M.A., Kim Y.T. et coll. : Induction of insulin-dependent diabetes by streptozotocin. Inhibition by estrogens and potentiation by androgens. *Diabetes*, 1982, 31, 724-729.
27. Peiris A.W., Mueller R.A., Struve M.F. : Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64, 162-169.
28. Sitruk-Ware R. : Estrogènes et risque cardiovasculaire à la ménopause. II. Mécanismes d'action des estrogènes. *Presse Med.*, 1990, 19, 1364-1367.
29. Spellacy W.N. : Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, progestogen and low-dose oral contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 142, 732-734.
30. Sutter-Dub M.T., Faure A., Aerts L., Van Assche F.A. : Effect of progesterone and 17 β oestradiol treatment on the pancreatic β cell in castrated female rats. *J. Physiol.*, 1978, 74, 725-730.
31. Thom M., Chakravarti S., Oram D.H., Studd J.W.W. : Effect of hormone replacement therapy on glucose tolerance in post menopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 84, 776-784.
32. Yki-Jarvinen M. : Sex and insulin sensitivity. *Metabolism*, 1984, 33, 1011-1015.

RÉSUMÉ

Stéroïdes sexuels

Effets sur le métabolisme hydrocarboné avant et après la ménopause

L'influence des stéroïdes sexuels féminins sur le métabolisme hydrocarboné est clairement démontrée par de nombreuses données cliniques et expérimentales. Il en ressort globalement un effet favorable du 17 β estradiol sur l'insulinosécrétion et la sensibilité à l'insuline, résultant en une amélioration de la tolérance glucidique par une meilleure clairance du glucose au niveau hépatique, musculaire et adipeux. La progestérone présente, à un degré moindre, les mêmes effets de stimulation de l'insulinosécrétion et d'amélioration de l'assimilation du glucose par le foie, bien qu'elle induise une certaine résistance à l'insuline au niveau du muscle et du tissu adipeux. La privation hormonale ménopausique ne paraît pas altérer significativement la tolérance hydrocarbonée en l'absence de facteurs prédisposants tels qu'un surpoids ou des antécédents de diabète gestationnel ou familial. Les premiers essais de suppléance ménopausique sont à l'origine de la mauvaise réputation des estroprogestatifs au plan métabolique. Comme le montre par ailleurs la prescription à visée contraceptive, la substitution par les estrogènes de synthèse par voie orale surtout à doses supérieures à 50 μ g par jour induit effectivement une tendance diabétogène ainsi qu'un risque hypertensif, lipidique et thrombogène, d'autant plus lorsqu'ils sont associés aux progestatifs dérivés de la nortestostérone.

La réduction des doses d'estrogènes, l'usage des sulfuconjugués équins, le choix de progestatifs non androgéniques ont déjà beaucoup amoindri ces effets délétères. La disponibilité actuelle du 17 β estradiol naturel oral ou percutané et des progestatifs norprégnanes doit faire reconsidérer le risque glucidique de la prescription estroprogestative. Quelques études ont montré qu'ils peuvent au contraire améliorer la tolérance hydrocarbonée. L'indication pronée actuellement de la substitution ménopausique en prévention de l'athérosclérose doit conduire à une caractérisation plus précise de ses effets glycémiques et insulinémiques.

Mots-clés : ménopause, hormones sexuelles, métabolisme hydrocarboné.

Presse Méd., 1993, 22, pp. 431-435

Article Reçu le : 22.04.91.

Avis du Comité de lecture le : 21.10.92.

Bon à tirer de l'auteur le : 11.02.93.