

LE DOSSIER

Estrogènes et auto-immunité

Endocrinopathies de la femme ménopausée

RÉSUMÉ : La prévalence de plusieurs pathologies endocriniennes se trouve majorée chez les femmes ménopausées. Il s'agit tout d'abord des affections thyroïdiennes fonctionnelles et/ou dystrophiques avec une augmentation particulièrement nette de l'incidence des hypothyroïdies et des dystrophies nodulaires. L'incidence de l'hyperparathyroïdie primaire est également maximale après la ménopause, et la prise en charge thérapeutique doit tenir compte du risque majoré de perte osseuse. Enfin, les estrogènes exercent de nombreux effets bénéfiques sur le plan métabolique, améliorant la sensibilité à l'insuline et préservant la fonction des cellules du pancréas endocrine. Ainsi, le risque métabolique se majore après la ménopause et les études d'intervention ont clairement montré que l'administration d'un traitement hormonal permet de réduire l'incidence du diabète de type 2.



→ P. GOURDY

Service de Diabétologie,
Maladies Métaboliques et Nutrition,
CHU Rangueil,
Inserm U1048, Institut des Maladies
Métaboliques et Cardiovasculaires,
TOULOUSE.

Diverses maladies du système endocrinien connaissent une augmentation de leur incidence chez la femme ménopausée, au premier rang desquelles il convient de citer les dysfonctionnements des glandes thyroïdes et parathyroïdes [1, 2], mais également les anomalies du métabolisme glucidique, syndrome métabolique et diabète de type 2 [3]. Une des questions cruciales est de savoir si les modifications hormonales induites par la ménopause, en particulier la carence estrogénique, favorisent la survenue de ces affections endocriniennes et métaboliques, ou si leur association est le simple reflet de l'âge avançant. L'influence du traitement hormonal de la ménopause sur certains paramètres endocriniens ou métaboliques mérite également une attention particulière, tant pour ces effets bénéfiques éventuels vis-à-vis de certaines pathologies que pour d'éventuelles interférences avec la prise en charge spécifique de ces affections.

Dans le cadre de cette revue, nous n'aborderons pas de façon détaillée les problèmes spécifiquement liés à

la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire chez la femme ménopausée. L'incidence de cette pathologie est en effet maximale chez les femmes après la ménopause [2]. L'enjeu est alors de préserver la masse osseuse et par conséquent de limiter le risque fracturaire. La discussion des stratégies thérapeutiques, incluant la place importante du traitement hormonal et des SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) lorsque l'exérèse chirurgicale n'est pas envisagée, mériterait à elle seule une revue complète. Par conséquent, nous nous focaliserons en premier lieu sur la question des affections thyroïdiennes, puis insisterons tout particulièrement sur l'intérêt de la voie des estrogènes pour la prévention des maladies métaboliques de la femme ménopausée, thématique centrale de notre groupe de recherche.

Dysfonctions thyroïdiennes chez la femme ménopausée

La prévalence des affections thyroïdiennes est élevée chez les femmes ménopausées, qu'il s'agisse de troubles

LE DOSSIER

Estrogènes et auto-immunité

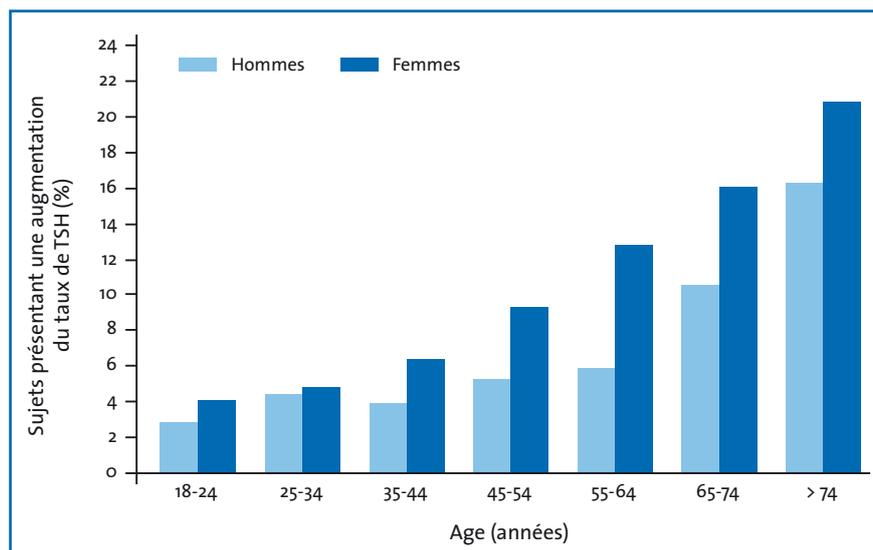


FIG. 1: Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction de l'âge (Colorado Thyroid Disease Prevalence Study). D'après [4].

fonctionnels ou d'anomalies dystrophiques. Ainsi, la fréquence de chiffres de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) supérieurs aux valeurs normales croît avec l'âge, mais s'avère nettement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, en particulier après la ménopause (fig. 1) [4]. A titre d'exemple, dans une population de femmes ménopausées, la prévalence des dysfonctions thyroïdiennes accompagnées de manifestations cliniques franches était de 2,4 %, mais les formes frustes atteignaient 23,2 %, correspondant majoritairement à des hypothyroïdies biologiques [1]. Sur un plan physiopathologique, il n'existe pas à ce jour d'argument suffisant pour incriminer directement les conséquences hormonales de la ménopause afin d'expliquer l'incidence des dysthyroïdies. En particulier, il n'existe pas d'influence démontrée de la ménopause sur les stigmates d'auto-immunité thyroïdienne (titre des anticorps anti-thyroperoxydases et anti-thyroglobuline) [5].

Cliniquement, l'identification des signes fonctionnels évocateurs de dysthyroïdie n'est pas toujours aisée chez les femmes ménopausées [1]. Il convient donc de renforcer la vigilance en n'attribuant

pas aux troubles du climatère des signes cliniques et/ou biologiques révélant un dysfonctionnement thyroïdien (prise de poids, thermophobie ou frilosité, troubles thymiques, hypercholestérolémie). En dehors d'une symptomatologie évocatrice imposant un dosage immédiat, un bilan de dépistage peut être proposé de façon systématique à toute femme ménopausée sur la base d'une simple mesure annuelle de la TSH. Les mesures des hormones thyroïdiennes sont inutiles dans ce cadre. Ce dépistage précoce se justifie par l'effet délétère combiné de la carence estrogénique et des dysfonctions thyroïdiennes en termes de perte de masse osseuse (hypothyroïdie ou surdosage en L-thyroxine) et de risque cardiovasculaire (hypothyroïdie).

Enfin, la prévalence des troubles dystrophiques, en particulier des formations nodulaires, augmente de façon significative avec l'âge avec une prédominance féminine nette, expliquant la fréquence élevée de ces anomalies chez la femme ménopausée [1, 6]. La palpation thyroïdienne doit donc faire partie intégrante de l'examen clinique de la femme ménopausée, complétée par la réalisa-

tion d'une échographie cervicale en cas d'anomalie.

Influence du traitement hormonal de la ménopause sur la fonction thyroïdienne

L'administration orale d'un traitement hormonal de la ménopause associant des estrogènes conjugués équins (0,625 mg/jour) et de l'acétate de médroxyprogestérone est susceptible de modifier les taux de thyroxine libre et de TSH. L'impact hépatique de ce traitement est en effet responsable d'une augmentation du taux circulant de TBG (*Thyroxin Binding Globulin*) ayant pour conséquence une diminution de la fraction libre de thyroxine et une élévation significative de la TSH. Cette tendance a pu être démontrée chez des sujets ne présentant pas d'anomalie de la fonction thyroïdienne, mais également chez des sujets recevant un traitement par L-thyroxine dans un contexte d'hypothyroïdie périphérique ou de néoplasie thyroïdienne [7].

D'un point de vue pratique, il est donc recommandé de contrôler le taux de TSH 12 semaines après l'introduction d'un traitement hormonal par voie orale chez les femmes ménopausées traitées par L-thyroxine pour adaptation thérapeutique éventuelle. De façon notable, l'effet des SERM semble moins marqué et l'administration d'estrogènes par voie transdermique n'a pas d'influence sur la fonction thyroïdienne, du fait d'un effet de premier passage hépatique limité [8].

Enfin, certains travaux expérimentaux suggèrent la possibilité d'un effet hyperplasiant des estrogènes sur les cellules folliculaires de la thyroïde de façon directe ou impliquant les cellules stromales, mais, à notre connaissance, aucun lien n'a été établi entre le traitement hormonal de la ménopause et la survenue de dystrophies nodulaires de la thyroïde, qu'elles soient ou non de nature maligne [9, 10].

	Incidence du diabète		HR (IC 95 %)
	THM	Placebo	
HERS (CEE + MPA)	6,2 %	9,5 %	0,65 (0,48-0,89)
WHI (CEE + MPA)	3,5 %	4,2 %	0,79 (0,67-0,93)
WHI (CEE seuls)	8,3 %	9,3 %	0,88 (0,77-1,01)

CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone

TABEAU 1 : Traitement hormonal et incidence du diabète au cours des principales études d'intervention chez la femme ménopausée. D'après [11-13].

Le traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du diabète de type 2

Il est parfaitement admis que la ménopause marque un tournant significatif vis-à-vis du risque de diabète de type 2, en particulier en amplifiant l'exposition à divers facteurs de risque, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral. L'influence du traitement hormonal de la ménopause (THM) sur le métabolisme glucidique est donc une préoccupation ancienne, mais il aura fallu attendre les résultats des grands essais d'intervention pour affirmer les bénéfices associés à cette substitution hormonale. Ainsi, dans les études WHI (*Women's Health Initiative*) et HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), l'administration orale d'estrogènes équins couplés à de l'acétate de médroxyprogestérone à des femmes ménopausées a permis de réduire de 21 % à 35 % l'incidence du diabète au cours du suivi, par comparaison à un placebo (**tableau 1**) [11-13].

Cet effet protecteur du THM a été récemment confirmé par les données de suivi de larges cohortes européennes, en particulier dans le cadre de l'étude française E3N (Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutualité Générale de l'Education Nationale). L'analyse de cette cohorte française révèle en effet une réduction significative du nombre de cas incidents de diabète chez les femmes ayant bénéficié d'un THM (RR = 0,82; IC 95 % : 0,72-0,93). Cet effet favorable semble plus marqué lors de l'administration des estrogènes par voie orale par comparaison à la voie transder-

mique, mais s'avère cependant significatif pour les deux modes d'administration [14].

Rôle crucial des estrogènes pour le maintien de l'homéostasie glucidique

De façon remarquable, l'implication spécifique des estrogènes et de leur voie de signalisation dans la régulation de l'action de l'insuline et du métabolisme glucidique a pu être affirmée chez l'humain à l'occasion d'observations exceptionnelles concernant des sujets, principalement des hommes, présentant des mutations inactivatrices du gène de l'aromatase, enzyme clef de la voie de synthèse des estrogènes, ou du récepteur des estrogènes α (RE α). Ces anomalies conduisent en effet au développement prématuré d'un surpoids androïde et de stigmates francs d'insuli-

norésistance dont une intolérance au glucose. De façon concordante, l'inactivation du gène de l'aromatase ou du RE α chez la souris aboutit à un phénotype dysmétabolique identique. De plus, l'utilisation de modèles animaux a confirmé le potentiel thérapeutique de l'activation de la voie des estrogènes. Ainsi, chez des souris soumises à un régime hyperlipidique, notre équipe a récemment rapporté que l'administration d'estradiol prévient la prise de poids et le développement des dépôts adipeux, et exerce un effet protecteur très significatif vis-à-vis de la survenue de l'insulinorésistance et de l'intolérance au glucose classiquement induites par ce type de régime [15].

Effet protecteur des estrogènes : quels sont les mécanismes ?

Les mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des estrogènes sur le métabolisme glucidique ne sont pas totalement élucidés. Les données expérimentales suggèrent cependant différentes actions favorables permettant de contrer les deux principaux traits physiopathologiques du diabète de type 2, à savoir la diminution de la sensibilité à l'insuline et l'altération progressive de la capacité d'insulinosécrétion du pancréas (**fig. 2**) [3].

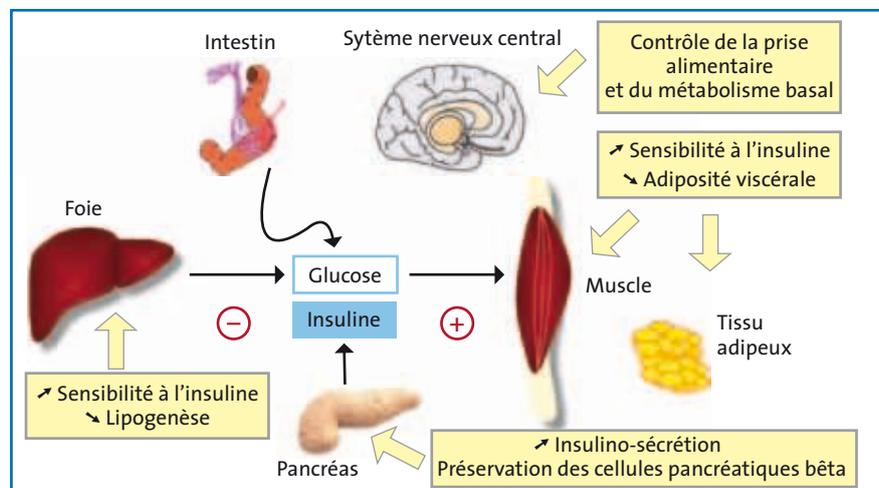


FIG. 2 : Mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des estrogènes sur le métabolisme glucidique.

LE DOSSIER

Estrogènes et auto-immunité

1. Les estrogènes préservent la sensibilité à l'insuline

Plusieurs travaux ont suggéré que les femmes en période d'activité génitale présentaient une meilleure sensibilité à l'action de l'insuline que les hommes d'âge comparable. Par contre, comme nous l'avons évoqué ci-dessus, l'installation de la ménopause favorise la constitution d'un surpoids avec répartition androïde de la masse grasse et la survenue progressive d'une insulino-résistance pouvant conduire au diabète de type 2. De nombreuses études se sont attachées à apprécier l'influence du THM sur la sensibilité à l'insuline, générant des données parfois discordantes en fonction du mode de quantification de la sensibilité à l'insuline, et surtout du type de molécules administrées (progestatifs en particulier). L'étude WHI apporte, là encore, son lot d'enseignements avec une diminution significative de l'insulinémie à jeun et de l'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) dès les premiers mois de traitement hormonal (**tableau II**) [12, 13].

Toujours d'après l'étude WHI, l'effet protecteur du THM vis-à-vis de la survenue du diabète de type 2 ne peut s'expliquer de façon exclusive par la prévention de la prise pondérale et de l'accumulation de masse grasse. En effet, l'incidence du diabète a été également significativement réduite par le traitement chez les femmes dont l'indice de masse corporelle et le tour de taille

sont demeurés stables au cours du suivi. Le bénéfice conféré par les estrogènes en termes de sensibilité à l'insuline pourrait donc combiner des effets indirects par prévention de la prise de poids et de l'accumulation de tissu adipeux à prédominance abdominale, et des effets directs sur la cascade de signalisation du récepteur de l'insuline au sein des tissus cibles (muscle squelettique, foie, adipocyte). Ainsi, en présence d'estradiol, des expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont objectivé une amplification de la phosphorylation de molécules clés de la voie de l'insuline au niveau du tissu adipeux et du muscle squelettique (IRS1 en particulier). Enfin, toujours chez le rongeur, l'influence des estrogènes sur certaines régions du système nerveux central, exprimant fortement le RE α , semble également impliquée dans leur effet métabolique favorable en modulant la prise alimentaire et le métabolisme basal.

2. Des arguments en faveur d'un effet direct sur les cellules pancréatiques β

Le RE α est exprimé au sein des îlots de Langerhans et plusieurs travaux expérimentaux récents permettent d'affirmer qu'il joue un rôle crucial pour amplifier la sécrétion d'insuline, mais également pour prévenir l'apoptose des cellules pancréatiques β [16]. En termes d'insulinosécrétion, l'estradiol exerce un effet rapide sur des îlots murins isolés, augmentant de façon très significative leur contenu en insuline et doublant leur

capacité de sécrétion de l'hormone en réponse au glucose. Ces actions ne sont en revanche pas retrouvées lorsque les îlots proviennent de souris déficientes en RE α . La présence d'estradiol permet également aux îlots murins et humains de mieux résister à l'apoptose induite *in vitro* par différents stimuli de type cytokines pro-inflammatoires. Enfin, l'importance du statut hormonal pour la préservation des cellules β a été récemment confirmée *in vivo*. En effet, l'administration d'estradiol prévient l'apoptose des cellules β induites par l'injection de streptozotocine chez la souris, effet toxique qui se trouve par contre nettement majoré chez les animaux déficients en aromatasase ou en RE α [16].

Ménopause et diabète de type 2 : perspectives cliniques

En synthèse, les estrogènes exercent des effets métaboliques globalement bénéfiques et la prescription d'un traitement hormonal permet probablement de réduire le risque de développer un diabète de type 2 chez la femme ménopausée. Cependant, si ce bénéfice métabolique doit probablement être pris en compte, il n'occulte pas les effets indésirables potentiels des différentes combinaisons hormonales, et donc la nécessité d'une décision individualisée et d'une réévaluation annuelle de la balance bénéfice/risque. De façon plus générale, la voie des estrogènes représente sans aucun doute une nouvelle cible pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes pour la prévention et/ou le traitement du diabète. Cette démarche passe cependant par une meilleure compréhension des mécanismes impliqués et par l'identification de modulateurs sélectifs du RE α conservant les effets métaboliques et vasculaires bénéfiques des estrogènes, mais dénués d'effets délétères, en particulier carcinologiques.

Paramètres métaboliques chez les femmes non diabétiques, après 1 an de traitement			
	THM	Placebo	p
CEE + MPA			
Glycémie AJ (mmol/L)	5,21	5,34	< 0,01
HOMA-IR	2,57	2,68	< 0,05
CEE seuls			
Glycémie AJ (mmol/L)	5,20	5,41	< 0,01
HOMA-IR	2,42	2,99	< 0,01

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

TABLEAU II : Influence du traitement hormonal de la ménopause sur la sensibilité à l'insuline au cours de l'étude WHI (d'après [12, 13]).

Bibliographie

1. SCHINDLER AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol*, 2003; 17: 79-85.
2. MARCOCCI C, CETANI F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2 389-2 397.
3. WEDISINGHE L, PERERA M. Diabetes and the menopause. *Maturitas*, 2009; 63: 200-203.
4. CANARIS GJ *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 526-534.
5. MASSOUDI MS, MANOWITZ NR, MAYOR G *et al.* Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. Findings from the thyroid study in healthy women. *Ann Epidemiol*, 1995; 5: 229-233.
6. RAHBARI R, ZHANG L, KEBEBEW E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*, 2010; 6: 1 771-1 779.
7. ARAFAH BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1 743-1 749.
8. MARQUSEE E, BRAVERMAN LE, LAWRENCE JE *et al.* The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4 407-4 410.
9. SANTIN AP, FURLANETTO TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res*, 2011; 2011 : 875125.
10. SCHONFELD SJ, RON E, KITAHARA CM *et al.* Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol*, 2011; 35: e85-90.
11. KANAYA AM, HERRINGTON D, VITTINGHOFF E *et al.* Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2003; 138: 1-9.
12. MARGOLIS KL, BONDS DE, RODABOUGH RJ *et al.* Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 2004; 47: 1 175-1 187.
13. BONDS DE, LASSER N, QI L, BRZYSKI R *et al.* The effect of conjugated equine estrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*, 2006; 49: 459-468.
14. LAUZON-GUILLAIN B, FOURNIER A, FABRE A *et al.* Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*, 2009; 52: 2 092-2 100.
15. RIAANT E, WAGET A, COGO H *et al.* Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology*, 2009; 150: 2 109-2 117.
16. LIU S, MAUVAIS-JARVIS F. Minireview: Estrogenic protection of beta-cell failure in metabolic diseases. *Endocrinology*, 2010; 151: 859-864.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.