

LA CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME DIABÉTIQUE

par **Véronique KERLAN** (Brest)

La contraception doit être systématiquement abordée en consultation chez une femme diabétique pour permettre le choix d'une méthode efficace et bien tolérée, ainsi que la programmation des grossesses, nécessaire à leur bon déroulement.

La contraception estro-progestative est la méthode hormonale la plus utilisée. Ses effets métaboliques sont minimes, que ce soit sur la glycémie ou le métabolisme lipidique. Ses effets vasculaires ont été peu étudiés spécifiquement chez les diabétiques; les quelques études disponibles retrouvent une augmentation du risque vasculaire mais très peu d'événements. Il ne semble pas y avoir d'impact sur l'apparition d'une micro-angiopathie. Le diabète n'est pas une contre-indication à l'utilisation d'un estro-progestatif en l'absence de complication microvasculaire ou de facteur de risque associé. Si ces conditions sont fréquemment réunies chez la jeune femme diabétique de type 1, il n'en est pas de même chez la diabétique de type 2, souvent hypertendue ou obèse, nécessitant une contraception non estro-progestative. Chez la multipare le dispositif intra-utérin doit être privilégié. Des études sont nécessaires chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, en raison de résultats contradictoires.

Mots-clé : diabète, contraception, estro-progestatifs.

INTRODUCTION

Chacun reconnaît la nécessité d'une méthode contraceptive efficace chez la femme diabétique. La survenue d'une grossesse imprévue peut avoir des conséquences dramatiques si elle survient en période de mauvais équilibre métabolique, avec en particulier un risque élevé de malformation congénitale. En effet, le taux de malformations fœtales est directement corrélé au taux d'HbA1C avant et au moment de la conception. Cependant, beaucoup de grossesses non programmées surviennent encore chez les femmes diabétiques, d'où l'absolue nécessité d'une contraception efficace.

Les grossesses sont de plus en plus fréquentes chez les diabétiques de type 2; elles représentent jusqu'à 2 % des grossesses aux USA dans la dernière étude de Lawrence et coll. (1). Ces femmes sont souvent obèses et/ou hypertendues et il est démontré que leurs grossesses se compliquent beaucoup plus que celles des diabétiques de type 1 (2).

Les contraceptifs estro-progestatifs induisant des risques vasculaires, leur prescription à la femme diabétique, déjà plus exposée à ces risques, doit être réfléchi.

Il s'agit à chaque fois d'une prescription individualisée, qui doit prendre en compte la nécessité de la contraception, l'observance prévisible de la méthode prescrite, la demande de la patiente, et son état métabolique et vasculaire. La tolérance gynécologique est également un élément susceptible d'influencer le choix ou la poursuite de la contraception prescrite.

RISQUES DE LA GROSSESSE CHEZ LA DIABÉTIQUE

La survenue d'une grossesse expose la femme diabétique à des complications maternelles : le risque d'hypertension artérielle, de toxémie gravidique et d'accouchement prématuré est augmenté. Par ailleurs, une rétinopathie pré-existante peut s'aggraver pendant la grossesse.

Le fœtus est également exposé à des risques plus importants, liés à la plus grande fréquence des fausses-couches spontanées et des morts *in utero* au cours du dernier trimestre. Le diabète augmente aussi le risque de malformations et de retard de croissance intra-utérin ; il favorise en outre le développement d'une macrosomie.

Une corrélation a bien été trouvée entre le taux de fausses-couches spontanées et le chiffre élevé d'hémoglobine glyquée (3, 4). Il existe aussi une corrélation nette entre le risque de malformation fœtale majeure et le taux d'hémoglobine glyquée. Le risque relatif de malformation fœtale par rapport aux femmes non diabétiques est déjà augmenté à 1,6 chez les femmes qui ont une hémoglobine glyquée parfaite, inférieure à 5,6 % ; il est de 3,0 pour des valeurs comprises entre 5,6 et 6,8 % et de 5 au-delà de 9,3 % (5).

La prise en charge préconceptionnelle des femmes diabétiques de type 1 a fait la preuve de son efficacité pour réduire le taux des malformations, des fausses couches et des décès néonataux (6, 7). Même si on manque pour le moment d'études d'intervention préconceptionnelle chez les diabétiques de type 2, il faut tenir compte aussi, chez elles, des risques liés au mauvais équilibre glycémique.

Il est donc absolument nécessaire, quelque soit le type du diabète, de programmer les grossesses, d'où le devoir d'information des patientes et l'intérêt d'une contraception efficace.

UTILISATION ET INFORMATION SUR LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES DIABÉTIQUES

Alors que les femmes diabétiques devraient être parfaitement informées sur la contraception, les études épidémiologiques indiquent qu'elles le sont moins que les femmes non diabétiques.

Schwarz et coll. (8) ont montré sur un échantillon de 40 304 femmes âgées de 14 à 44 ans consultant pour raison médicale qu'un conseil contraceptif était donné beaucoup moins souvent aux femmes diabétiques qu'aux autres (RR = 0,42). Une étude très récente portant sur près de 6 000 femmes américaines a trouvé que le pourcentage de femmes sans aucune contraception était beaucoup plus important chez les diabétiques que chez les non diabétiques (9). Dans cette étude, l'absence de contraception était plus fréquente chez les femmes obèses et âgées de plus de 29 ans.

Une étude du groupe diabète et grossesse de l'ALFEDIAM (10) a montré que beaucoup trop de femmes diabétiques de type 1 avaient des connaissances insuffisantes concernant les risques associés aux grossesses et que ces dernières étaient encore insuffisamment programmées. Ces résultats soulignent qu'il est fondamental de conseiller une contraception efficace aux femmes diabétiques.

Dans une étude réalisée en France par téléphone auprès de diabétiques de type 1 âgées de 16 à 20 ans, 65 % d'entre elles ont reconnu ne rien connaître de la prise en charge préconceptionnelle et souhaiter plus d'informations sur la contraception (11).

Une étude britannique de 2008, portant sur le mode de contraception a révélé que les diabétiques avaient moins souvent recours à une contraception hormonale par voie orale que les femmes non diabétiques, qu'il s'agisse des diabétiques de type 1 (RR = 0,83) et plus encore des diabétiques de type 2 (RR = 0,60) (12).

CONTRACEPTION HORMONALE CHEZ LA DIABÉTIQUE

La contraception estro-progestative est la méthode de contraception la plus utilisée, d'où la nécessité d'aborder la tolérance des hormones chez la femme diabétique.

CONTRACEPTION ESTRO-PROGESTATIVE PAR VOIE ORALE

Trois questions se posent vis-à-vis de la contraception hormonale chez la femme, diabétique : 1) les hormones ont-elles un effet hyperglycémiant, 2) sont-elle susceptibles d'aggraver les complications du diabète et en particulier les complications micro-vasculaires, 3) constituent-elles un facteur de risque vasculaire surajouté ?

Conséquences métaboliques des estro-progestatifs

Les effets métaboliques de la contraception estro-progestative sont dus à l'addition des effets métaboliques de l'éthinyl-estradiol et du progestatif.

Conséquences sur la glycémie :

Les estro-progestatifs n'ont pas d'effet diabétogène important. L'éthinyl-estradiol n'a pas d'influence sur la tolérance au glucose ou l'insulinorésistance; le progestatif aurait tendance, selon sa nature et sa dose, à diminuer la tolérance au glucose et augmenter l'insulinorésistance, mais les pilules estro-progestatives ont en réalité un effet plutôt neutre sur la glycémie (13).

Les études longitudinales ou transversales n'ont pas montré de détérioration du métabolisme glucidique après 20 ans de contraception estro-progestative minidosée chez les femmes avec ou sans intolérance glucidique ou chez les femmes diabétiques, à l'exception d'une étude chinoise qui a décrit un sur-risque de diabète chez les femmes ayant eu recours à une contraception orale pendant plus d'un an (14). Deux méta-analyses ont été récemment publiées, l'une dans la population non diabétique portant sur 39 études, mais avec beaucoup de perdues de vue (15), et l'autre dans la population diabétique, mais avec assez peu d'études menées avec les pilules faiblement dosées actuellement utilisées (16); elles concluent que l'impact de la contraception estro-progestative est quasi nul sur le risque de diabète ultérieur.

Certaines études ont même souligné que la prescription prolongée d'un estro-progestatif était associée à une réduction du risque de diabète (17). Pasquali a retrouvé une amélioration de la glycémie chez les femmes insulino-résistantes avec syndrome des ovaires polykystiques, prenant un estro-progestatif minidosé(18).

Chez les femmes diabétiques de type 1 sous pilule estro-progestative, les doses d'insuline utilisées ne sont pas plus élevées que chez les femmes sans contraception hormonale (19, 20).

Conséquences sur les lipides :

Que ce soit l'éthinyl-estradiol ou le progestatif, l'effet est plutôt favorable sur le LDL cholestérol qui diminue. L'effet sur le HDL cholestérol résulte de l'effet métabolique contraire de l'éthinyl-estradiol et du progestatif : le premier a tendance à l'augmenter et

le second à le diminuer un peu. Au-delà de 2,20 g/l de LDL cholestérol, il y a une contre-indication absolue aux estro-progestatifs. Un taux de LDL cholestérol supérieur à 1,60 g contre-indique la pilule estro-progestative chez la fumeuse ; il apparaît raisonnable de fixer la même limite chez le femme diabétique.

Par contre, l'éthinyl-estradiol induit une élévation des triglycérides de l'ordre de 30 %. Cet effet est majoré chez la diabétique de type 2 avec surpoids et syndrome métabolique. Il semble souhaitable de contre-indiquer absolument les estro-progestatifs au-delà de 4 g/l de triglycérides ; entre 2 et 4 g/l, il s'agit d'une contre-indication relative, à étudier au cas par cas.

La surveillance du taux de lipides sous estro-progestatif est donc justifiée chez les femmes diabétiques : avant l'instauration du traitement, puis 3 et 6 mois après et de façon annuelle ensuite. Cette surveillance permet d'avoir une attitude individualisée.

Conséquences sur les complications microvasculaires du diabète

Les complications micro-vasculaires diabétiques ne sont ni plus fréquentes, ni plus sévères chez les diabétiques de type 1 sous estro-progestatif. Chez les utilisatrices, les études n'ont pas montré de différence significative de la fréquence ou de la gravité de la rétinopathie et de la micro-albuminurie.

Garg et coll. (21) ont étudié la progression de la micro-angiopathie, la rétinopathie et la néphropathie chez 86 femmes atteintes de diabète de type 1 depuis 14 ans en moyenne, avec un mauvais équilibre glycémique (HbA1c proche de 12 %). La progression de la micro-angiopathie à un an était identique, que les femmes soient ou non sous estro-progestatif. Dans la Wisconsin Study of Diabetic Retinopathy (22), l'évolution de la rétinopathie à 10 ans et l'incidence de l'œdème maculaire chez 400 femmes diabétiques n'ont pas été plus importantes sous estro-progestatif.

Seuls Ahmed et coll. (23) ont montré une augmentation de la macro-albuminurie chez les femmes sous estro-progestatifs, dans une étude observationnelle prolongée, mais portant sur un petit effectif. Les auteurs suggèrent que l'activation du système rénine angiotensine, mise en évidence dans un petit groupe de ces patientes diabétiques sous contraception orale, jouerait un rôle dans l'évolution de la néphropathie.

Les recommandations d'experts contre-indiquent la prescription d'un estro-progestatif en cas de rétinopathie ischémique, proliférante ou d'œdème maculaire, de glomérulopathie protéinurique, en raison des phénomènes micro-circulatoires potentiellement aggravés par l'estro-progestatif et aussi de l'absence de données prospectives.

Conséquences vasculaires des contraceptifs

Les estro-progestatifs sont connus pour induire une hypertension artérielle chez les femmes particulièrement sensibles à leurs effets, pour favoriser le risque thrombo-embolique veineux, et pour induire des risques artériels (24). Peu d'études spécifiques ont été réalisées chez les femmes diabétiques.

Modifications tensionnelles

Une élévation tensionnelle est observée chez 5,3 % des femmes prenant un estro-progestatif de troisième génération (25). Cet effet apparaît en général dans les trois premiers mois, justifiant la surveillance tensionnelle après instauration de la contraception. L'apparition d'une hypertension artérielle sous estro-progestatif nécessite l'arrêt du contraceptif et la vérification de la normalisation de la tension artérielle.

Dans la population générale, les femmes hypertendues sous contraception orale ont plus de risque de présenter un accident vasculaire (26). C'est pourquoi la pré-existence d'une hypertension artérielle même contrôlée par le traitement anti-hypertenseur représente une contre-indication relative à la prescription d'un estro-progestatif ; elle est éventuellement tolérable chez une femme de moins de 35 ans et non fumeuse (27). En cas d'hypertension artérielle mal contrôlée ou de glomérulopathie avec protéinurie, la contre-indication est absolue.

Il n'y a pas d'étude spécifique consacrée à l'effet des estro-progestatifs sur la tension artérielle des femmes diabétiques. Plus que dans le diabète de type 1 où l'hypertension artérielle apparaît uniquement dans les diabètes anciens et compliqués, le problème se pose davantage chez les femmes atteintes de diabète de type 2, fréquemment associé à une hypertension artérielle. Elle constitue en effet un facteur de risque important vis-à-vis des accidents vasculaires.

Accidents thrombo-emboliques

Le risque thrombo-embolique est augmenté chez la femme diabétique du fait de l'obésité souvent associée, et non pas du fait de l'hyperglycémie qui n'a pas d'impact direct sur la maladie veineuse thrombo-embolique. Ce risque thrombo-embolique est augmenté par l'immobilisation mais pas par le tabac ou l'hypertension artérielle. Il semble qu'il soit légèrement supérieur avec les estro-progestatifs de troisième génération.

Les femmes diabétiques comme les autres sont susceptibles d'être porteuses de mutation génétique thrombogénique. Il est donc essentiel de s'intéresser aux antécédents familiaux et de demander une étude de la coagulation s'ils existent.

Un antécédent personnel d'accident thrombo-embolique, quel qu'il soit, est une contre-indication absolue à la prescription d'un estro-progestatif.

Infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux

Une méta-analyse portant sur 23 études a évalué le risque relatif d'infarctus du myocarde à 2,5 (IC : 1,9 - 3,2) chez les utilisatrices par rapport aux non utilisatrices de la pilule (28). Ce risque est dépendant de la dose d'éthinyl-estradiol mais persiste même pour des doses faibles. Néanmoins, en valeur absolue, le risque est très faible.

Certaines études ont rapporté l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les femmes sous estro-progestatifs en cas de tabagisme, d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie ou d'antécédent d'hypertension artérielle pendant la grossesse.

Une seule étude cas-témoin a été identifiée dans la littérature, ayant analysé le risque d'infarctus du myocarde lié à l'utilisation ou non d'une contraception estro-progestative en fonction de l'existence ou non d'un diabète (29). L'utilisation d'une contraception estro-progestative était significativement associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices diabétiques (RR = 17,4 [IC : 3,1 - 98,1]), par rapport aux non-utilisatrices diabétiques (RR = 4,2 [1,6 - 10,9]). Le risque combiné était deux fois supérieur à la multiplication de ceux liés à chacun des deux facteurs de risque.

Dans une étude ayant porté sur 612 femmes, dont la moitié diabétique de type 1, l'utilisation d'une contraception estro-progestative a été trouvée associée à une moindre progression de la plaque coronaire et cette association a été plus forte chez la diabétique de type 1 que chez les femmes non diabétiques (30). Ces données ne sont pas en opposition, l'infarctus du myocarde de la femme sous estro-progestatif étant plus lié à un phénomène thrombotique qu'à une conséquence de l'athérosclérose.

Dans la population générale, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est augmenté chez les utilisatrices de la contraception estro-progestative : risque relatif de 2,74 (IC : 2,24-3,35) dans la méta-analyse de Chan (31). Le risque est plus important en cas de tabagisme, d'hypertension artérielle, d'obésité ou d'hypercholestérolémie, mais aussi chez les femmes migraineuses, surtout dans la migraine avec aura.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les diabétiques. Seuls sont disponibles des résultats de sous groupes. Dans la WHO collaborative Study (32), le risque d'accident vasculaire cérébral est plus élevé (RR : 2,6) chez les femmes diabétiques. L'étude de Petiti (33) rapporte un risque relatif de 7,15 (IC : 3,51- 16,13) chez les femmes traitées pour un diabète et sous contraception orale.

Les modifications biologiques induites par les estro-progestatifs sur la sensibilité à l'insuline, le métabolisme lipidique et les systèmes de coagulation ne sont pas différentes chez les diabétiques de type 1 et dans la population en bonne santé (34). Les risques artériels sont liés à la dose d'éthinyl-estradiol (24) qui a diminué progressivement depuis le début de l'utilisation de la pilule. Actuellement les pilules les plus utilisées contiennent de 15 à 30 mcg d'éthinyl-estradiol.

Même s'il existe un sur-risque vasculaire chez les femmes diabétiques, le nombre d'évènements artériels est extrêmement faible en valeur absolue.

CONTRACEPTION ESTRO-PROGESTATIVE PAR VOIE NON ORALE

Ces dernières années sont apparues des formes non orales d'estro-progestatifs (patch ou anneau contraceptif) qui, d'une part favorisent la compliance et d'autre part évitent l'effet de premier passage hépatique et pourraient ainsi avoir moins d'impact sur la coagulation.

Le patch qui délivre 20 µg d'éthinyl-estradiol et 150 µg de norelgestromine (métabolite du norgestimate) est mis une fois par semaine, trois semaines sur quatre. En dehors de problèmes liés à sa tolérance locale, il entraîne des mastodynies et une augmentation de la durée des règles. De plus, il augmenterait encore plus le risque thrombo-embolique qu'une pilule estro-progestative classique contenant du norgestimate et 30 mcg d'éthinyl-estradiol (35, 36). Cet effet est probablement lié à la biodisponibilité accrue de l'éthinyl-estradiol par voie transdermique, l'aire sous la courbe étant presque deux fois celle obtenue avec un estro-progestatif administré par voie orale et quatre fois celle observée chez les femmes porteuses de l'anneau contraceptif (37).

L'anneau vaginal délivre 15 µg d'éthinyl-estradiol et 120 µg d'étonorgestrel. Il est mis en place pour trois semaines avec une bonne efficacité et une bonne tolérance, y compris dans un groupe de femmes diabétiques de type 1 (38).

Par ailleurs, une baisse de l'efficacité contraceptive du patch transdermique a été signalée chez les femmes obèses (39, 40).

Les estro-progestatifs délivrés par voie transdermique et par voie vaginale même s'ils évitent le premier passage hépatique n'ont pas fait la preuve d'un risque moindre sur le plan cardio-vasculaire. Pour l'instant, les contre-indications restent donc les mêmes que celles des estro-progestatifs pris par voie orale.

AUTRES CONTRACTIONS HORMONALES

Les contraceptifs micro-progestatifs

Les études consacrées aux contraceptifs micro-progestatifs n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque vasculaire. Ils ne modifient ni la tension artérielle ni les paramètres biologiques de la coagulation. Ces micro-progestatifs représentent une alternative

intéressante chez les jeunes femmes à haut risque vasculaire. Leur efficacité contraceptive est moins sûre surtout en cas d'oubli en raison d'un effet anti-gonadotrope inexistant ou partiel et d'une action contraceptive s'exerçant principalement sur la glaire et l'endomètre. Parmi les micro-progestatifs, seule la pilule contenant 75 mcg de désogestrel (Cérazette®) prise en continu associe un effet inhibiteur de l'ovulation aux effets habituels sur la glaire. Le risque de grossesse extra-utérine est augmenté avec un diagnostic parfois difficile à faire chez ces femmes présentant très souvent des irrégularités menstruelles.

Les autres contraceptions progestatives

Les progestatifs prescrits seuls à forte dose (macro-progestatifs) n'ont toujours pas l'autorisation de mise sur le marché pour être utilisés comme contraceptifs.

L'acétate de médroxyprogestérone administrée par voie intra-musculaire sous forme retard (Dépo-Provera®) augmente le risque de survenue du diabète dans la population traitée, peut être en partie par l'augmentation du poids (41).

L'implant contraceptif (Implanon®) n'a pas démontré d'effets secondaires métaboliques ou vasculaires (42,43). Son utilisation chez la patiente diabétique n'a pas de restriction.

La pilule du lendemain ou contraception d'urgence

Elle doit être systématiquement expliquée aux femmes diabétiques, en particulier si elles utilisent une contraception locale. Le levonorgestrel en une prise (Norlevo® 1,5 mg) est efficace à condition d'être pris le plus tôt possible dans un délai de 72 heures après un rapport non protégé.

LES MÉTHODES CONTRACEPTIVES NON HORMONALES

Elles doivent être largement encouragées surtout chez la multipare.

Les préservatifs masculin et féminin sont tout à fait adaptés, prévenant à la fois les maladies sexuellement transmissibles et les grossesses mais leur taux d'échec est tel qu'ils sont insuffisants pour assurer toute la contraception.

Le dispositif intra-utérin n'est pas contre-indiqué chez la femme diabétique. Son efficacité est la même que chez la femme non diabétique. Le risque accru de salpingite chez les femmes diabétiques utilisant un dispositif intra-utérin n'a pas été confirmé par les études les plus récentes, sauf si le diabète est très déséquilibré (44).

Le stérilet au levonorgestrel (Mirena®) n'a pas d'effet métabolique, notamment sur la glycémie, et il n'est absolument pas contre-indiqué chez la femme diabétique (45).

CAS PARTICULIER DES FEMMES AVEC ANTÉCÉDENT DE DIABÈTE GESTATIONNEL

Un article très récent de Beydoun et coll. montre qu'en dehors de quelques exceptions, un antécédent de diabète gestationnel influe peu sur la prescription de la contraception (46).

Les études montrent que les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel sont plus à risque d'avoir un syndrome métabolique (47,48). Il serait intéressant de savoir si ce risque est majoré par la prise d'un estro-progestatif.

Relativement peu d'études ont été publiées sur les effets d'une contraception hormonale chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel (49). Des études de courte durée n'ont retrouvé aucune modification de la tolérance au glucose (50, 51), mais une diminution discrète de la sensibilité à l'insuline (52).

Trois études portant sur des durées un peu plus longues ont été publiées, dont les résultats sont discordants. Le suivi à 7 ans d'une grande cohorte de femmes hispaniques ayant des antécédents de diabète gestationnel n'a pas mis en évidence de risque supérieur de diabète dans le groupe sous estro-progestatif (53); de façon intéressante la prise de poids a été significativement moindre chez les femmes sous estro-progestatifs. Ce résultat est à rapprocher de celui de Baptiste-Roberts et coll. (54) qui ne retrouvent pas le type de contraception comme déterminant du risque ultérieur de diabète dans une méta-analyse effectuée sur des populations différentes. À l'opposé dans une étude rétrospective portant sur 590 femmes hispaniques ayant présenté un diabète gestationnel, Nelson et coll. notent un risque de détérioration du métabolisme glucidique plus élevé chez les femmes sous estro-progestatifs que chez celles utilisant une contraception non hormonale (35 % *versus* 22 % à 24 mois) (55).

Ces résultats discordants ne justifient pas la contre-indication de la contraception estro-progestative chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel.

Par contre, l'utilisation l'acétate de médroxyprogestérone sous forme injectable retard (Dépo-Provéra®) semble augmenter le risque de diabète; cela a été mis en évidence dans une population d'indiennes Navajo avec un risque relatif de 3,6 comparativement aux estro-progestatifs (56). Ce risque est confirmé, bien que moindre (RR = 1,58), dans une population latino-américaine de femmes avec antécédents de diabète gestationnel, mais il semble que le poids soit un facteur confondant (41).

Une étude a mis en évidence un risque augmenté de diabète sous micro-progestatif dans le post-partum, chez des femmes avec des antécédents de diabète gestationnel et allaitantes; le risque relatif était de 3 pour une prise du micro-progestatif durant une période comprise entre 4 et 8 mois et de 5 pour une exposition de plus de 8 mois (53). Dans cette étude, seules les femmes allaitantes ont été étudiées; on ne sait donc pas si ce résultat aurait été retrouvé chez les femmes n'allaitant pas. Ces résultats surprenants, qui demandent à être confirmés, y compris dans d'autres groupes ethniques, sont interprétés par les auteurs comme l'effet sur la sensibilité à l'insuline et le fonctionnement des cellules bêta du progestatif donné seul, sans compensation par les estrogènes du fait de l'hypo-estrogénie induite par l'allaitement.

Il n'y a pas actuellement d'étude sur l'impact de l'implant sur le profil métabolique à long terme des femmes ayant eu un diabète gestationnel.

Aucune étude spécifique n'a été publiée jusqu'à présent sur l'utilisation du DIU au levonorgestrel chez des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel, mais son utilisation paraît au contraire bien utile pour la protection endométriale chez ces patientes souvent un peu plus âgées et obèses.

EN PRATIQUE QUELLE CONTRACEPTION CHOISIR ?

Des recommandations ont été rédigées par les sociétés savantes; elles sont de moins en moins restrictives (57, 27, 58, 59).

CHEZ LA DIABÉTIQUE DE TYPE 1 (figure 1)

Si elle est multipare, le dispositif intra-utérin est la solution à privilégier.

Si elle est nullipare, la contraception estro-progestative, de part son efficacité et sa tolérance, est la méthode de choix en l'absence d'hypertriglycéridémie, d'hypertension artérielle, de néphropathie, de tabagisme, de rétinopathie œdémateuse ischémique ou proliférante et avec un diabète de moins de 15 ans. Si les estro-progestatifs sont formel-

lement contre-indiqués en cas de rétinopathie œdémateuse ischémique ou proliférante. la rétinopathie simple n'est pas une contre-indication. En présence d'une des contre-indications indiquées ci-dessus, il faut recourir aux micro-progestatifs, en dehors des contre-indications gynécologiques, à l'implant progestatif, ou encore au dispositif intra-utérin qui n'est pas contre-indiqué chez la nullipare.

Chez l'adolescente diabétique, le problème est crucial, sachant que dans la population générale, 20 % des jeunes n'utilisent pas de contraception lors de leur premier rapport sexuel. Le problème est encore plus grand chez les jeunes femmes diabétiques, à qui trop souvent les médecins hésitent à prescrire une contraception. Les micro-progestatifs ne conviennent pas à l'adolescente car la compliance n'est pas bonne et la jeune fille s'expose ainsi à un risque de grossesse. Les estro-progestatifs restent dans ce cas, en l'absence des contre-indications sus-citées, la contraception de choix, associée à l'utilisation des préservatifs pour prévenir les maladies sexuellement transmissibles.

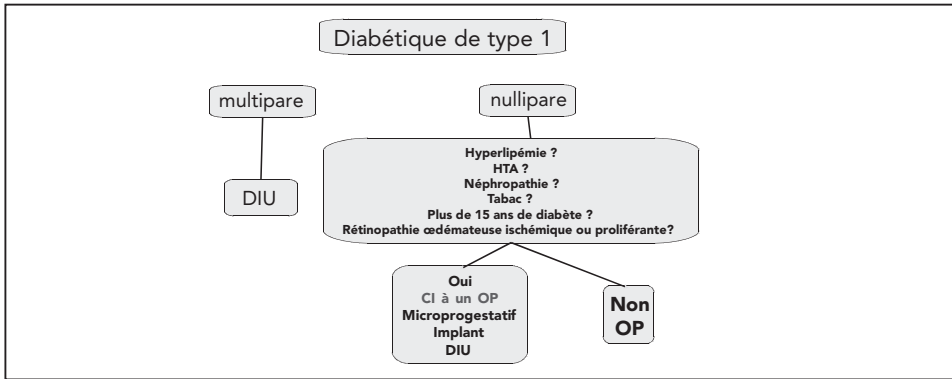


Figure 1. – **Choix d'une contraception chez la femme atteinte de diabète de type 1.**

CHEZ LA DIABÉTIQUE DE TYPE 2 (figure 2)

Chez la multipare, le dispositif intra-utérin est la contraception de choix, là encore.

Mais le diabète de type 2 survient de plus en plus fréquemment chez des femmes jeunes et donc nullipares. En dehors de l'utilisation des micro- et macro-progestatifs, de l'implant et d'un DIU, il reste éventuellement une petite place pour les estro-progestatifs, à condition qu'il n'y ait aucun facteur de risque vasculaire associé, en surveillant la glycémie, le poids et la tension artérielle. L'OMS déconseille les estro-progestatifs dès que le BMI est supérieur à 35.

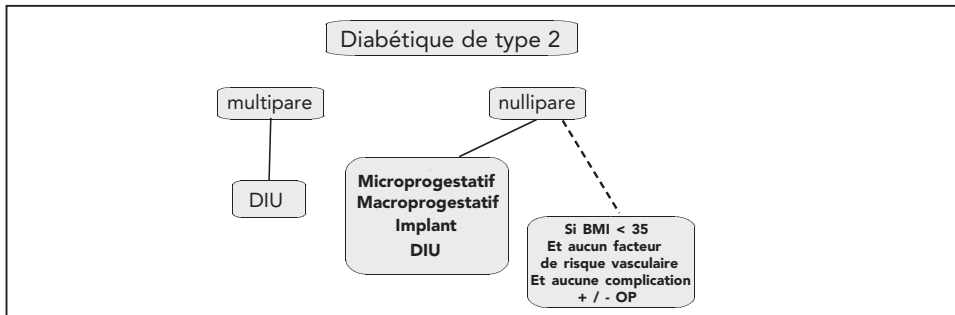


Figure 2. – **Choix d'une contraception chez la femme atteinte de diabète de type 2.**

CHEZ LES FEMMES AVEC ANTÉCÉDENT DE DIABÈTE GESTATIONNEL

Il n'y a aucune contre-indication spécifique vis-à-vis de la contraception estro-progestative chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel, mais il importe de respecter les mêmes contre-indications que pour les autres femmes, et de prendre en compte tous les facteurs de risques vasculaires avant de la leur prescrire, car elles sont plus souvent en surpoids, hypertendues ou dyslipidémiques ; il est souhaitable de favoriser le plus possible le dispositif intra-utérin.

Ces femmes étant exposées au risque de diabète, leur glycémie doit être surveillée régulièrement.

À la lumière de l'étude de Kjos et coll. (53), il est actuellement recommandé chez la femme ayant un antécédent de diabète gestationnel d'éviter les microprogestatifs pendant l'allaitement.

CONCLUSION

La contraception doit être abordée systématiquement à chaque consultation chez une femme diabétique en âge de procréer.

Si l'utilisation du dispositif intra-utérin est à encourager chez la multipare, l'utilisation des estro-progestatifs ne doit pas être exclue. C'est une contraception hormonale tout à fait adaptée à la jeune femme atteinte de diabète de type 1 non compliqué ; chez la diabétique de type 2, les facteurs de risque cardio-vasculaires associés justifient plus de prudence vis-à-vis de la contraception estro-progestative, et les autres méthodes de contraception peuvent être très utiles.

Les nouvelles voies d'administration des estro-progestatifs n'ont pas fait la preuve d'un moindre risque vasculaire.

**Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques
Université de Bretagne Occidentale
et Hôpital de la Cavale Blanche, Brest**

Adresse pour la correspondance : Professeur Véronique Kerlan, Service d'Endocrinologie - Diabétologie - Maladies Métaboliques, Hôpital de la Cavale Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29009 Brest Cedex
Tél : 02 98 34 71 19 - **Fax :** 02 98 34 78 00 - **E.mail :** veronique.kerlan@chu-brest.fr

CONTRACEPTION IN DIABETIC WOMEN

by **Véronique KERLAN** (Brest, France)

Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques
Hôpital de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29009 Brest Cedex, France

ABSTRACT

Diabetic women who attend a consultation must have a special advice about effective contraception, in order to allow them to plan their pregnancies. Combined oral contraceptives are the most widely used contraceptive agents. They have very little metabolic effects on glycemic control or lipid factors. There are very few specific studies evaluating their vascular effects in diabetic women. There is no argument to think that microangiopathy is affected by contraception but combined oral contraceptives are contraindicated in case of advanced microangiopathy. The main problem is cardiovascular risk; age higher than 35 yr, smoking and hypertension limit the use of combined oral contraceptives in type 2 diabetic women. Intra uterine device is encouraged in multiparous women. Implants and progestin-only oral contraception are limited by their gynaecologic tolerance. Further studies are needed in women with a history of gestational diabetes, due to controversial results.

Key words : diabetes, contraception, combined oral contraceptives.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Lawrence J.M., R. Contreras, W. Chen et al :** Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008, **31** : 899-904. – 2. **Clausen T.D., E. Mathiesen, P. Ekbohm et al :** Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, **28** : 323-328. – 3. **Mills J.L., J.L Simpson, S.G. Driscoll et al :** Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Eng J Med* 1988, **319** : 1617-1623. – 4. **Jovanovic L., Knopp R.H., H. Kim et al :** Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy : evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005, **28** : 1113-1117. – 5. **Suhonen L., V. Hiilesmaa, K. Teramo :** Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000, **43** : 79-82. – 6. **Temple R.C., V.J. Aldridge, H.R. Murphy :** Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006, **29** : 1744-1749. – 7. **Kitzmler J.L., L.A. Gavin, G.D. Gin et al :** Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991, **265** : 731-736. – 8. **Schwarz F.B., J. Maselli, R. Gonzales :** Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2006, **107** : 1070-1074. – 9. **Vahratian A., J.S. Barber, J.M. Lawrence et al :** Family-planning practices among women with diabetes and overweight and obese women in the 2002 National Survey for Family Growth. *Diabetes Care* 2009, **32** : 1026-1031. – 10. **Diabetes and Pregnancy Goup :** Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2005, **31** : 443 - 447. – 11. **Charron-Prochownik D., S.M. Sereika, S.L. Wang et al :** Reproductive health and preconception counseling awareness in adolescents with diabetes : what they don't know can hurt them. *Diabetes Educ* 2006, **32** : 235-242. – 12. **Shawe J., H. Mulnier, P. Nicholls et al :** Use of hormonal contraceptive methods by women with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2008, **2** : 195-199. – 13. **Godsland I.F., D. Crook, R. Simpson et al :** The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990, **323** : 1375-1381. – 14. **Rosenthal A.D., X.O. Shu, F. Jin et al :** Oral contraceptive use and risk of diabetes among chinese women. *Contraception* 2004, **69** : 251-257. – 15. **Lopez L.M., D.A. Grimes, K.F. Schulz :** Steroidal contraceptives : effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, **2** : CD006133. – 16. **Visser J., M. Snel, H.A. Van Vliet :** Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **4** : CD003990. – 17. **Kim C., D.S. Sisco-vick, S. Sidney et al :** Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women : the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Diabetes Care* 2002, **25** : 1027-1032. – 18. **Pasquali R., A. Gambineri, B. Anconetani et al :** The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **50** : 517-527. – 19. **Petersen K.R., S.O. Skouby, P. Vedel et al :** Hormonal contraception in women with IDDM. Influence on glycometabolic control and lipo-protein metabolism. *Diabetes Care* 1995, **18** : 800-806. – 20. **Grigoryan OR., E.E. Grodnitskaya, E.N. Andreeva et al :** Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006, **22** : 198-206. – 21. **Garg S.K., H.P. Chase, G. Marshall et al :** Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994, **271** : 1099-1102. – 22. **Klein B.E., R. Klein, S.E. Moss :** Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1999, **22** : 1984-1987. – 23. **Ahmed S.B., P. Hovind, H.H. Parving et al :** Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005, **28** : 1988-1994. – 24. **Chasan-Taber L., M.J. Stampfer :** Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998, **128** : 467-477. – 25. **Chasan-Taber L., W.C. Willett, J.E. Manson et al. :** Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996, **94** : 483-489. – 26. **Curtis K M., A. P. Mohlajee, S.L. Martins et al. :** Combined oral contraceptive use among women with hypertension : a systematic review. *Contraception* 2006, **73** : 179-188. – 27. **ANAES :** Rapport Contraception 2004. http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/con_rap.pdf – 28. **Khader Y.S., J. Rice, L. John et al :** Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction : a meta-analysis. *Contraception* 2003, **68** : 11-17. – 29. **Tanis B.C., MA van den Bosch, J.M. Kemmeren et al :** Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001, **345** : 1787-92. – 30. **Snell-Bergeon J.K., D.Dabelea, L.G. Ogden et al :** Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2142-2148. – 31. **Chan W.S., J. Ray, E.K. Wai et al :** Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 741-747. – 32. **Poulter N.R., O. Meirik :** Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996, **348** : 498-505. – 33. **Petitti D.B., S. Sidney, A. Bernstein et al :** Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996, **335** : 8-15. – 34.

Petersen K.R. : Pharmacodynamic effects of oral contraceptive steroids on biochemical markers for arterial thrombosis. Studies in non-diabetic women and in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2002, **49** : 43-60. – **35. Jick S.S., J.A. Kaye, S. Russmann et al** : Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006, **73** : 223-228. – **36. Cole J.A., H. Norman, M. Doherty et al** : Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007, **109** : 339-346. Erratum in : *Obstet Gynecol* 2008, **111** : 1449. – **37. van den Heuvel M.W., A.J. van Bragt, A.K. Alnabawy et al** : Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations : the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005, **72** : 168-174. – **38. Grigoryan O.R., E.E. Grodnitskaya, E.N. Andreeva et al** : Use of the NuvaRing hormone-releasing system in late reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2008, **24** : 99-104. – **39. Audet M.C., M. Moreau, W.D. Koltun et al** : Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, **285** : 2347-2354. – **40. Ziemann M., J. Guillebaud, E. Weisberg et al** : Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/ Evra transdermal system : the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002, **77** : S13-S18. – **41. Xiang A.H., M. Kawakubo, S.L. Kjos et al** : Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetics in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006, **29** : 613-617. – **42. Harper M.A., P.J. Meis, L. Steele** : A prospective study of insulin sensitivity and glucose metabolism in women using a continuous subdermal levonorgestrel implant system. *J Soc Gynecol Investig* 1997, **4** : 86-89. – **43. Vicente L., D. Mendonça, M. Dingle et al** : Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008, **13** : 387-395. – **44. Kimmerle R., L. Heinemann, M. Berger** : Intrauterine devices are safe and effective contraceptives for type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1995, **18** : 1506-1507. – **45. Rogovskaya S., R. Rivera, D.A. Grimes et al** : Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes : a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005, **105** : 811-815. – **46. Beydoun H.A., M.A. Beydoun, H. Tamim** : How does gestational diabetes affect postpartum contraception in nondiabetic primiparous women. *Contraception* 2009, **79** : 290-296. – **47. Verma A., C.M. Boney, R. Tucker et al** : Insulin resistance syndrome in women with prior gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 3227-3235. – **48. Lauenborg J., E. Mathiesen, T. Hansen et al** : The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90** : 4004-4010. – **49. Damm P., E. Mathiesen, K.R. Petersen et al** : Contraception after gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007, **30** : S236-S241. Erratum in : *Diabetes Care* 2007, **30** : 3154. – **50. Skouby S.O., C. Kühl, L. Molsted-Pedersen et al** : Triphasic oral contraception : metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **153** : 495-500. – **51. Kjos S.L., D. Shoupe, S. Douyan et al** : Effect of low dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes : results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 1822-1827. – **52. Skouby S.O., O. Andersen, N. Saurbrey et al** : Oral contraception and insulin sensitivity : in vivo assessment in normal women and those with previous gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64** : 519-523. – **53. Kjos S.L., R. Peters, A. Xiang et al** : Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998, **280** : 533-538. – **54. Baptiste-Roberts K., B.B. Barone, T.L. Gary et al** : Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes : a systematic review. *Am J Med* 2009, **122** : 207-214. – **55. Nelson A.L., M.H. Le, Z. Musherraf et al** : Intermediate-term glucose tolerance in women with a history of gestational diabetes : natural history and potential associations with breastfeeding and contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2008, **198** : 699-707. – **56. Kim C., K.W. Seidel, E.A. Begier et al** : Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med* 2001, **161** : 1766-1771. – **57. Lassmann-Vague V., A. Basdevant, G. Cathelineau et al** : Pregnancy and contraception in the diabetic woman. Gestational diabetes. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases). *Diabetes Metab* 1996, **22** : 459-469. – **58. American Diabetes Association** : Preconception care of women with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004, **27** : S76-S78. – **59. Metzger B.E., T.A. Buchanan, D.R. Coustan et al** : Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007, **30** : S 51- S60.