

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
PARTIE THEORIQUE	16
CHAPITRE I : LA MENOPAUSE	17
I. Définitions :	17
1. La ménopause naturelle :	17
2. La péri-ménopause :	17
3. La post ménopause :	18
II. Epidémiologie :	19
III. Physiologie de la ménopause :	20
1. Evolution du capital folliculaire de la vie fœtale à la ménopause :	20
2. Physiologie de la période d'activité génitale :	21
3. Physiologie de la péri-ménopause :	25
4. Physiologie de la ménopause et la post-ménopause :	27
IV. Diagnostic de la ménopause :	29
1. L'interrogatoire :	29
2. L'examen physique :	30
3. Les examens complémentaires :	30
V. Conséquences de la ménopause :	31
1. Conséquences à court terme :	31
2. Conséquences à long terme :	31
VI. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause :	34
1. Principe du traitement :	34
2. Indications :	34

3. Contre-indications :	35
4. Molécules utilisées :	36
5. Prescription et surveillance en pratique :	39
CHAPITRE II : LE PROFIL LIPIDIQUE	41
I. Lipides et lipoprotéines :	41
1. Définitions :	41
2. Classifications :	42
3. Métabolisme des lipoprotéines :	46
II. Le bilan lipidique :	53
1. Définition :	53
2. Intérêt :	53
3. Paramètres du bilan :	53
4. Modalités de réalisation :	55
5. Valeurs de références :	56
III. Les dyslipidémies :	57
1. Définition :	57
2. Rôle des dyslipidémies dans l'athérogenèse :	57
3. Diagnostic positif :	60
4. Classification :	63
IV. La prise en charge des dyslipidémies : moyens thérapeutiques	67
1. La modification du mode de vie :	69
2. Le traitement médicamenteux :	70
CHAPITRE III : EFFETS DE LA MENOPAUSE SUR LE PROFIL LIPIDIQUE.....	73
I. Mécanismes de signalisation des oestrogènes dans le foie :	74
II. Régulation oestrogénique du captage hépatique du cholestérol :	74
1. Impact de la carence oestrogénique sur les R-LDL :	75

2. Impact de la carence oestrogénique sur les LRP1 :	76
III. Régulation oestrogénique du transport reverse du cholestérol :	76
IV. Régulation oestrogénique des facteurs affectant indirectement le métabolisme lipidique hépatique :	77
PARTIE PRATIQUE	78
MATERIELS ET METHODES	79
I. Type, lieu et durée de l'étude :	80
II. Population d'étude :	80
1. Critères d'inclusion :	80
2. Critères d'exclusion :	80
III. Recueil des données :	81
1. L'interrogatoire :	81
2. Les mesures anthropométriques :	82
3. Le bilan biologique :	83
IV. Méthode d'analyse statistique et de traitement des données :	84
RESULTATS	85
I. Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon :	86
1. Age des sujets :	86
2. Etat matrimonial :	87
3. Degré de parité :	88
4. Scolarisation :	89
5. Durée de ménopause :	90
6. Prise de contraception orale :	91
7. Activité physique :	92
8. IMC :	94
9. Tour de taille :	95

10. Ratio tour de taille/tour de hanche.....	97
II. Résultats du bilan lipidique :.....	99
1. Le cholestérol total :.....	99
2. Les triglycérides :.....	100
3. Le LDL-C :.....	101
4. Le HDL-C :.....	102
5. L'indice d'athérogénicité :.....	103
III. Tableaux récapitulatifs :.....	104
1. Variables qualitatives :.....	104
2. Variables quantitatives :.....	106
IV. Corrélation entre les paramètres lipidiques et épidémiologiques :.....	107
1. Corrélation entre l'âge et les paramètres lipidiques :.....	107
2. Corrélation entre la durée de ménopause et les paramètres lipidiques :.....	108
3. Corrélation entre le degré de parité et les paramètres lipidiques :.....	108
4. Corrélation entre l'activité physique et les paramètres lipidiques :.....	110
5. Corrélation entre l'IMC et les paramètres lipidiques :.....	111
6. Tableau récapitulatif :.....	113
DISCUSSION	114
I. Rappels des objectifs :.....	115
II. Dyslipidémie de la femme ménopausée :.....	115
III. Association entre le profil lipidique et les facteurs socio-démographiques :.....	118
1. Le profil lipidique et l'âge chez la femme :.....	118
2. Le profil lipidique et le degré de parité chez la femme :.....	119
IV. Le profil lipidique et l'activité physique chez la femme :.....	120
V. Le profil lipidique, l'obésité, et la ménopause chez la femme :.....	122
VI. Intérêts, limites et perspectives :.....	124

1. Points forts :	124
5. Limites :.....	124
6. Perspectives :.....	124
CONCLUSION	125
RESUME	127
ANNEXE	134
BIBLIOGRAPHIE	136

LISTE DES ABREVIATIONS

ACAT	: Acyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase
Apo	: Apolipoprotéine
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CE	: Cholestérol estérifié
CETP	: Cholesteryl ester transfer protein
CT	: Cholestérol total
DMO	: Densité minérale osseuse
E2	: Estradiol
EAS	: European Atherosclerosis Society
ESC	: European Society of Cardiology
FSH	: Follicle-stimulating hormone
Gn-RH	: Gonadotropin-releasing hormone
HAS	: Haute Autorité de santé
HDL-C	: High density lipoprotein-cholesterol
HMG-CoA	: Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoEnzyme A
IDL-C	: Intermediate density lipoprotein
IDM	: Infarctus de myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
LCAT	: Lécithine Cholestérol Acyltransférase
LDL-C	: Low density lipoprotein-cholesterol
LH	: Luteinizing hormone
LPL	: Lipoprotéine lipase
MTP	: Microsomal triglyceride transfer protein
NCEP	: National Cholesterol Education Program

OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAS	: Pression artérielle systolique
PL	: Phospholipides
SA	: Semaines d'aménorrhée
SCORE	: Systematic Coronary Risk Estimation
TG	: Triglycérides
THM	: Traitement hormonal de la ménopause
VLDL-C	: Very low density lipoprotein-cholesterol

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie schématique de la transition ménopausique ¹²	18
Figure 2 : Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause.....	21
Figure 3 : Régulation de l'axe gonadotrope.....	22
Figure 4 : Profils hormonaux au cours du cycle menstruel.	24
Figure 5 : Evolution de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel.....	25
Figure 6: Les trois phases de la péri-ménopause.	27
Figure 7 : Changements hormonaux pituitaires et ovariens de la ménopause.	28
Figure 8 : Schéma d'administration séquentielle continue.	39
Figure 9 : schéma d'administration séquentielle semi-continue.	39
Figure 10 : Schéma d'administration combiné continu.	40
Figure 11 : Schéma d'administration combiné discontinu.....	40
Figure 12: Structure générale d'une lipoprotéine ⁴³	42
Figure 13 : La réaction d'estérification.....	43
Figure 14 : Structure chimique du cholestérol libre.....	44
Figure 15 : Métabolisme des chylomicrons ⁴⁷	47
Figure 16 : Métabolisme des VLDL : Cascade VLDL-IDL-LDL ⁴⁷	49
Figure 17 : Métabolisme des HDL ⁴⁷	51
Figure 18 : Schéma général du transport du cholestérol ⁵¹	52
Figure 19 : Xanthomes tendineux (Tendon d'Achille)	61
Figure 20 : Xanthélasma.....	61
Figure 21 : Arc cornéen.....	62
Figure 22 : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.	86
Figure 23 : Répartition de la population totale selon l'état matrimonial.	87

Figure 24 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'état matrimonial.....	87
Figure 25 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'état matrimonial.	88
Figure 26 : Répartition de la population selon le degré de parité.....	88
Figure 27 : Répartition de la population totale selon l'instruction.....	89
Figure 28 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'instruction.	89
Figure 29 : Répartition des femmes ménopausées selon l'instruction.	90
Figure 30 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon la durée de la ménopause.....	90
Figure 31 : Répartition de la population totale selon la prise de contraception orale.	91
Figure 32 : Répartition des femmes non ménopausées selon l'utilisation de contraception orale.....	91
Figure 33 : Répartition des femmes ménopausées selon l'utilisation de contraception.	92
Figure 34 : Répartition de la population totale selon l'activité physique.	92
Figure 35 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'activité physique.....	93
Figure 36 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'activité physique.	93
Figure 37 : Répartition de la population totale selon l'IMC.	94
Figure 38 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'IMC.	94
Figure 39 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'IMC.	95
Figure 40 : Répartition de la population totale selon le périmètre ombilical.....	95
Figure 41 : Répartition des femmes non ménopausées selon le TT.....	96

Figure 42 : Répartition des femmes ménopausées selon le TT.	96
Figure 43 : Répartition de la population totale selon le ratio TT/TH.	97
Figure 44 : Répartition des femmes non ménopausées selon le ratio TT/TH.....	97
Figure 45 : Répartition des femmes ménopausées selon le ratio TT/TH.....	98
Figure 46 : Prévalence de l'élévation du CT dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.	99
Figure 47 : Prévalence de l'élévation des TG dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.	100
Figure 48 : Prévalence de l'élévation du LDL-C dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.	101
Figure 49 : Prévalence de l'hypoHDLémie dans les 2 groupes des femmes ménopausées et non ménopausées.	102
Figure 50 : Prévalence d'un IA élevé chez les 2 groupes.	103
Figure 51: Corrélation entre le CT et l'âge.	107
Figure 52 : Corrélation entre les TG et l'âge.....	107
Figure 53 : Corrélation entre le LDL-C et l'âge.....	108
Figure 54 : Corrélation entre l'IA et l'âge.....	108
Figure 55 : Corrélation entre le CT et le degré de parité.....	109
Figure 56 : Corrélation entre les TG et le degré de parité.	109
Figure 57 : Corrélation entre l'IA et le degré de parité.....	110
Figure 58 : Corrélation entre le CT et l'IMC.	111
Figure 59 : Corrélation entre les TG et l'IMC.	111
Figure 60 : Corrélation entre les LDL et l'IMC.	112
Figure 61 : Corrélation entre l'IA et l'IMC.	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales modifications métaboliques et vasculaires consécutives à l'installation de la ménopause.	33
Tableau 2 : Exemples d'œstrogènes utilisés en THM commercialisés au Maroc. ^{38,39} ..	36
Tableau 3 : Exemples de progestatifs utilisés en THM commercialisés aux Maroc. ^{38,39}	37
Tableau 4 : Exemples d'associations œstro-progestatives utilisées en THM commercialisées au Maroc ^{38,39}	38
Tableau 5: Classification et caractéristiques des lipoprotéines.	45
Tableau 6 : Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines.....	56
Tableau 7 : Classification et caractéristiques des dyslipidémies primitives ^{51,52}	64
Tableau 8 : Causes de dyslipidémies secondaires.	65
Tableau 9 : Dyslipidémies iatrogènes : Effets lipidiques.	66
Tableau 10 : Niveau thérapeutique cible du LDLc en fonction du risque CV ^{95,97}	68
Tableau 11 : Classification des adultes en fonction de l'IMC ¹²⁴	82
Tableau 12 : Périmètre abdominal par sexe et risque de complications métaboliques associé à l'obésité chez les sujets de race blanche ¹²⁴	82
Tableau 13 : Tableau récapitulatif des résultats de variables qualitatives.	104
Tableau 14 : Tableau récapitulatif des variables quantitatives.	106

INTRODUCTION

La ménopause est un phénomène physiologique se produisant chez les femmes qui se caractérise par des modifications hormonales comme une diminution du taux d'œstradiol dans le sang.

Au cours des dernières décennies, une augmentation de l'incidence et de la prévalence des coronaropathies et de l'athérosclérose a été observée pendant cette phase de vie. Cette constatation a amené les chercheurs à se demander si la carence en œstrogènes secondaire à la ménopause confère aux femmes un profil de facteurs de risque équivalent à celui des hommes.

Des études s'étalant sur près de 40 ans ont démontré une augmentation du risque cardiovasculaire après passage à la ménopause[1], [2]. La question de savoir si cette augmentation du risque cardiovasculaire est secondaire au vieillissement, une conséquence de la ménopause et de la perte d'œstrogènes endogènes qui lui est associée, ou bien le résultat des deux processus combinés, fait l'objet de débats dans la littérature.

Dans tous les cas, cette augmentation traduit des modifications néfastes du schéma métabolique entre les périodes pré- et post-ménopausiques, et semble être le corollaire d'une combinaison de facteurs de risque tels que l'obésité androïde[1], l'insulinorésistance, l'augmentation des concentrations de lipoprotéines(a)[3], le dysfonctionnement endothélial[4], l'inflammation systémique[5], et essentiellement la dyslipidémie athérogène[6], [7]. Ce dernier facteur est susceptible d'être le principal contributeur dans l'augmentation du risque cardiovasculaire au cours de cette phase de vie.

La ménopause ou le vieillissement chez les femmes peuvent donc être responsables d'une évolution vers un profil lipidique plus athérogène, caractérisé par l'augmentation des concentrations de CT, du LDL-C et de triglycérides, et une diminution de la concentration du HDL-C [6], [8], [9].

L'objectif de ce travail est de comparer le profil lipidique des femmes avant et après la ménopause, et d'établir les corrélations entre les perturbations lipidiques observées et les paramètres étudiés (âge, durée de ménopause, IMC, activité physique, et degré de parité) chez 80 patientes dans le service de biochimie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

PARTIE THEORIQUE

LA MENOPAUSE

Le mot ménopause a comme origine étymologique deux mots grecs: Ménos : mois (= menstrues), et pausis : cessation. Il signifie donc la cessation des menstruations. Il s'agit d'un processus physiologique inéluctable dans la vie génitale des femmes, et correspond à une défaillance ovarienne qui induit une aménorrhée secondaire, une perte de la fonction de reproduction ainsi que des troubles liés à la carence hormonale, survenant à court, moyen, ou long terme.

I. Définitions :

1. La ménopause naturelle :

La ménopause naturelle est définie selon le rapport de 1996 par l'OMS comme « La disparition définitive du cycle menstruel qui constitue l'aboutissement de l'atrésie folliculaire »[10]. La date de ménopause est celle des dernières règles. Il s'agit ainsi d'une définition rétrospective basée sur une période d'aménorrhée d'un délai généralement fixé à 1 an, sans cause pathologique évidente.

L'arrêt des règles au cours de cette étape de la vie est précédé de plusieurs mois à plusieurs années d'irrégularités menstruelles, qui signent le début de la période dite de péri-ménopause.

2. La péri-ménopause :

Selon le même rapport la péri-ménopause « doit englober la période immédiatement antérieure à la ménopause (au moment où les phénomènes endocrinologiques, biologiques et cliniques signant l'approche de la ménopause commencent) et la première année suivant la ménopause »[10]. Elle inclue donc la dernière menstruation.

C'est une période d'anarchie hormonale, avec parfois retour provisoire à une fonction ovarienne normale. Les modifications hormonales s'étalent sur plusieurs années, et font insensiblement passer la femme de la période d'activité génitale à la période de post ménopause sans limites nettes.

3. La post ménopause :

La post-ménopause est définie comme étant « la période qui fait suite à la ménopause, bien que celle-ci ne puisse être déterminée qu'après 12 mois d'aménorrhée spontanée »[11].

Au cours de cette phase les conséquences de la carence hormonale se révèlent en raison d'un tarissement des sécrétions ovariennes.

Les différents stades chronologiques entourant la ménopause peuvent être individualisés de façon schématique (Figure 1).

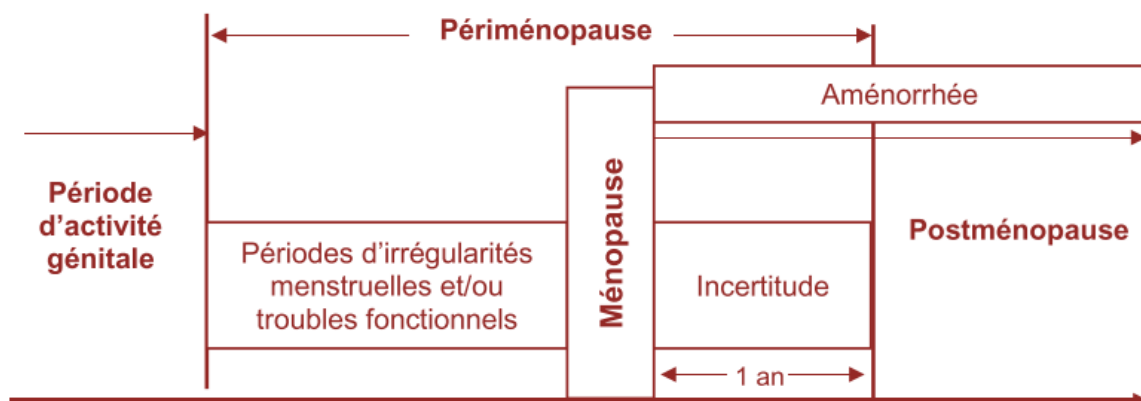


Figure 1 : Chronologie schématique de la transition ménopausique[12]

II. Epidémiologie :

On estime qu'environ 50 millions de femmes dans le monde atteindront la ménopause chaque année[13].

L'âge de survenue de la ménopause diffère d'une femme à l'autre et d'une population à l'autre. La moyenne de cet âge à l'échelle internationale est de $49,24 \pm 1,73$ ans[14].

Les données relatives à l'âge à la ménopause dans notre pays sont quasi absentes. Une étude réalisée en 2001 par Crognier *et al.* sur 794 femmes berbères dans la région de Marrakech a pour résultat un âge médian à la ménopause de $46,1 \pm 4,64$ ans[15]. Reynolds et Obermeyer lors d'une étude en 2003 sur 299 femmes issues de la ville de Rabat ont rapporté une moyenne d'âge à la ménopause de 48,4 ans[16]. Deux études réalisées dans la ville de Marrakech par R'Kha en 2005 et Loukid *et al.* en 2007 ont retrouvé un âge médian à la ménopause de 49,22 ans[17] et $50,25 \pm 6,5$ ans[18] respectivement.

L'âge de la ménopause semble être affecté par plusieurs facteurs, notamment les facteurs génétiques, le tabagisme et la consommation d'alcool, l'obésité, le niveau socio-économique, l'origine ethnique, le régime alimentaire, l'apport en vitamine D et en calcium, l'âge des ménarches, et l'utilisation de contraceptifs oraux[19]-[22].

On parle de ménopause précoce lorsqu'elle survient avant l'âge de 40 ans, et de ménopause tardive lorsque l'arrêt des menstruations s'observe après 55 ans.

III. Physiologie de la ménopause : [23]-[31]

1. Evolution du capital folliculaire de la vie fœtale à la ménopause :

L'acquisition du capital folliculaire a lieu pendant la vie fœtale. A 20 SA il atteint son maximum de 6.000.000 follicules, et dès lors débute l'épuisement du capital folliculaire d'abord par un processus d'atrésie massive aboutissant à la perte de 80% des follicules à la naissance, et qui se poursuit pendant les premières années de la vie pour atteindre un nombre d'approximativement 300.000 follicules à la puberté (Figure 2). Puis au cours de la période d'activité génitale se rajoute le phénomène d'apoptose qui fait disparaître environ 1000 follicules lors de chaque cycle menstruel.

On estime que la ménopause survient lorsque le capital ovarien atteint le seuil critique de 1000 follicules. Dans les premières années post-ménopausiques, l'ovaire n'est plus formé que d'un tissu conjonctif hyperplasié dans lequel persistent quelques follicules à l'origine d'une petite sécrétion résiduelle d'œstradiol, et qui vont disparaître progressivement. L'histologie de l'ovaire pré-ménopausique révèle :

- La diminution du nombre de follicules primordiaux.
- La raréfaction des follicules de « De Graaf » et des corps jaunes.
- L'augmentation du nombre de follicules atrésiques.

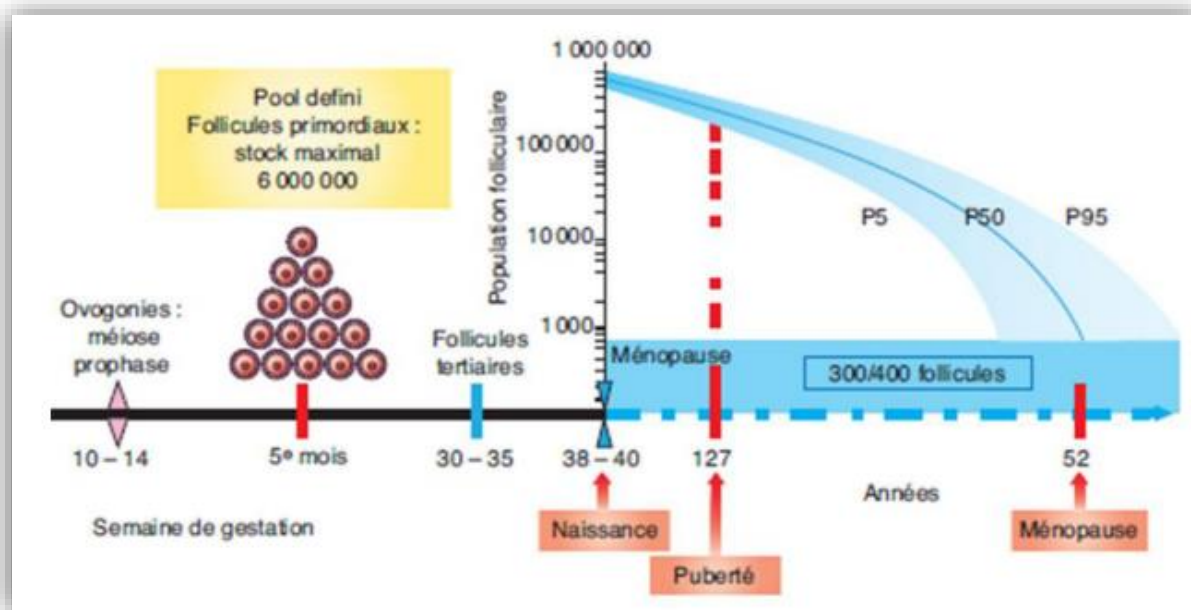


Figure 2 : Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause.

2. Physiologie de la période d'activité génitale :

La compréhension des mécanismes régulateurs normaux du fonctionnement gonadique pendant la période d'activité génitale permet de mieux analyser les perturbations liées à la ménopause.

Cette régulation fait intervenir une coordination entre les 3 étages de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (Figure 3) :

2.1. L'étage de commande : L'hypothalamus et l'hypophyse.

Dans l'encéphale, l'hypothalamus est responsable de la sécrétion dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, d'une hormone appelée Gn-RH (Gonadotropin Releasing Hormone). Sous l'action de celle-ci, l'antéhypophyse sécrète de façon pulsatile les gonadotrophines dont on distingue 2 types :

- La FSH : Follicle-Stimulating Hormone, dont le rôle est d'assurer la croissance folliculaire ovarienne et stimuler la sécrétion d'estradiol par les cellules de la granulosa.

- La LH : Luteinizing Hormone, qui déclenche l'ovulation et maintient la sécrétion d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune durant la phase lutéale.

Ces 2 hormones sont régulées par un rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels (œstradiol et progestérone) produites par l'ovaire. La sécrétion de la FSH peut également être inhibée par les inhibines A et B sécrétées par les cellules de la granulosa.

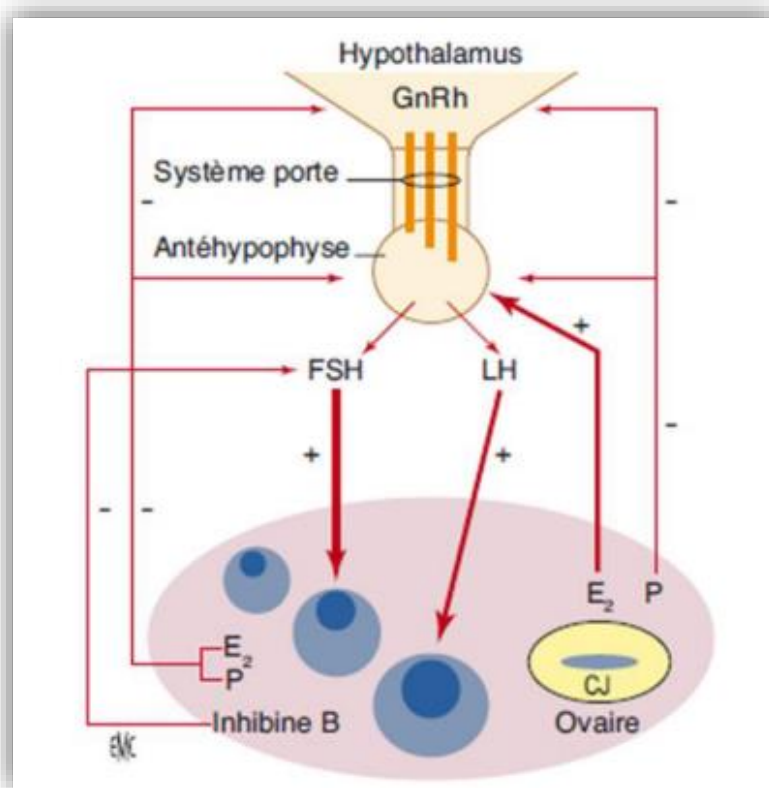


Figure 3 : Régulation de l'axe gonadotrope.

CJ: Corps jaune. E2: Œstradiol. P: Progestérone. +: Action stimulatrice. -: Action inhibitrice.

2.2. L'étage de transmission : Les ovaires.

L'ovaire sous contrôle des gonadotrophines hypophysaires secrète les stéroïdes sexuels d'une manière cyclique qu'on peut diviser schématiquement en 3 phases correspondant au cycle menstruel :

2.2.1. La phase folliculaire :

S'étale de j1 des menstruations jusqu'au pic ovulatoire vers j14. Marquée par 2 événements : Le recrutement des follicules et la dominance.

L'élévation du taux de la FSH en début de cette phase permet la maturation et la sélection d'un follicule dominant parmi l'ensemble des follicules recrutés, qui va croître jusqu'au follicule pré-ovulatoire de « De Graaf ». Ce processus entraîne une sécrétion par les cellules de la granulosa de l'estradiol et de l'inhibine B, qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la FSH, responsable de l'arrêt de croissance des follicules non sélectionnés.

Quand le taux d'estradiol dans le sang atteint un seuil élevé d'environ 300pg/ml vers le 13ème jour, le rétrocontrôle sur le complexe hypothalamo-hypophysaire devient positif afin de stimuler la sécrétion de la LH. Cette hormone a comme rôle une lutéinisation des cellules de la granulosa du follicule dominant, responsable d'une production de la progestérone qui contribue avec l'estradiol à la survenue du pic ovulatoire des gonadotrophines (Figure 4). L'élévation du taux de la LH aboutit également à la sécrétion des androgènes (testostérone et androstènedione) par les cellules de la thèque, responsables d'une accélération de l'atrésie des follicules non sélectionnés.

2.2.2. L'ovulation :

Survient généralement au milieu du cycle (j14), au cours de laquelle le pic de la LH entraîne l'expulsion d'un ovule prêt à être fécondé. Les fragments folliculaires restants forment le corps jaune.

2.2.3. La phase lutéale :

Sous l'effet de la LH, le corps jaune formé secrète en majorité la progestérone, mais également l'inhibine A et l'estradiol. La progestérone libérée atteint son pic environ 8 jours après le pic de la LH, et en synergie avec l'estradiol et l'inhibine A elle exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, diminuant ainsi la sécrétion de la FSH et la LH. En absence de fécondation, le corps jaune régresse provoquant une chute hormonale dont celle de la progestérone, face à laquelle les concentrations de la FSH augmentent, permettant le début d'un nouveau cycle.

La phase lutéale est généralement d'une durée de 14 jours.

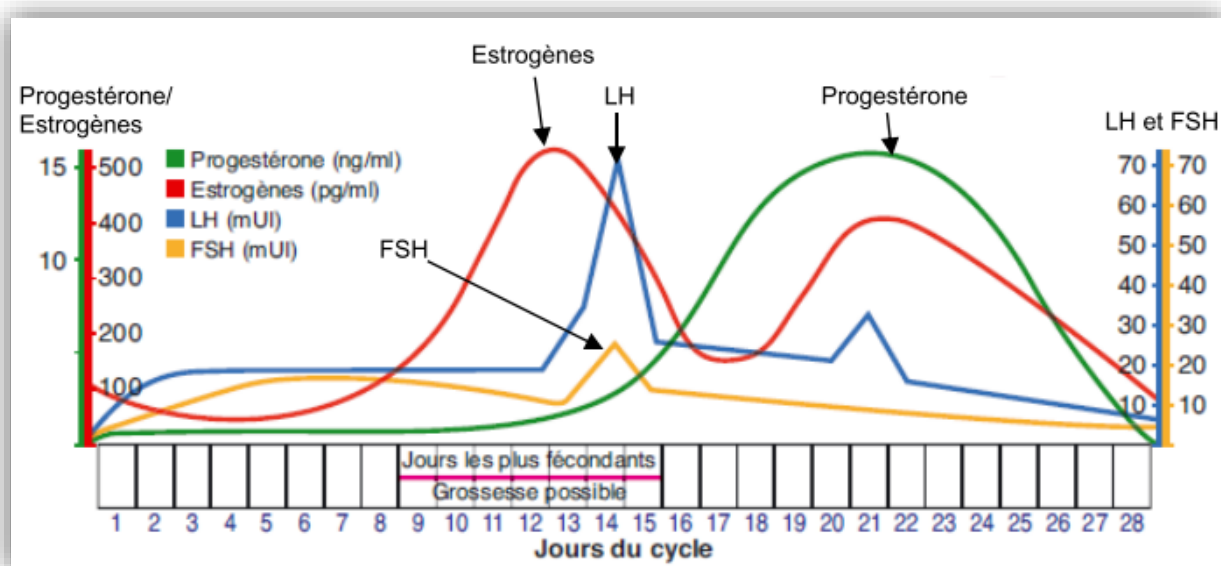


Figure 4 : Profils hormonaux au cours du cycle menstruel.

2.3. L'étage d'exécution : Les organes cibles (l'utérus, le vagin, et les seins).

Au niveau des organes cibles les hormones ovariennes libérées agissent sur des récepteurs spécifiques.

Ainsi l'imprégnation œstrogénique confère au vagin sa souplesse et son humidité, qu'on voit disparaître à la ménopause suite à la carence en œstrogènes.

Au niveau utérin la 1^{ère} phase du cycle est caractérisée par une desquamation

endométriale secondaire à l'involution du corps jaune en absence de fécondation et l'arrêt de sécrétion de progestérone, cette desquamation correspond aux menstruations (phase menstruelle). Elle est suivie par un épaissement endométrial progressif avec une production de glaire par les glandes cervicales sous l'influence des œstrogènes (phase prolifératrice). En 2^{ème} phase de cycle et sous l'effet de la progestérone sécrétée par le corps jaune, la vascularisation utérine s'intensifie et des glandes utérines se développent formant la « dentelle utérine » permettant l'implantation d'un éventuel embryon (phase sécrétoire) (Figure 5).

Au niveau des seins, les œstrogènes stimulent la croissance avec le développement de canaux galactophores et de tissu adipeux.

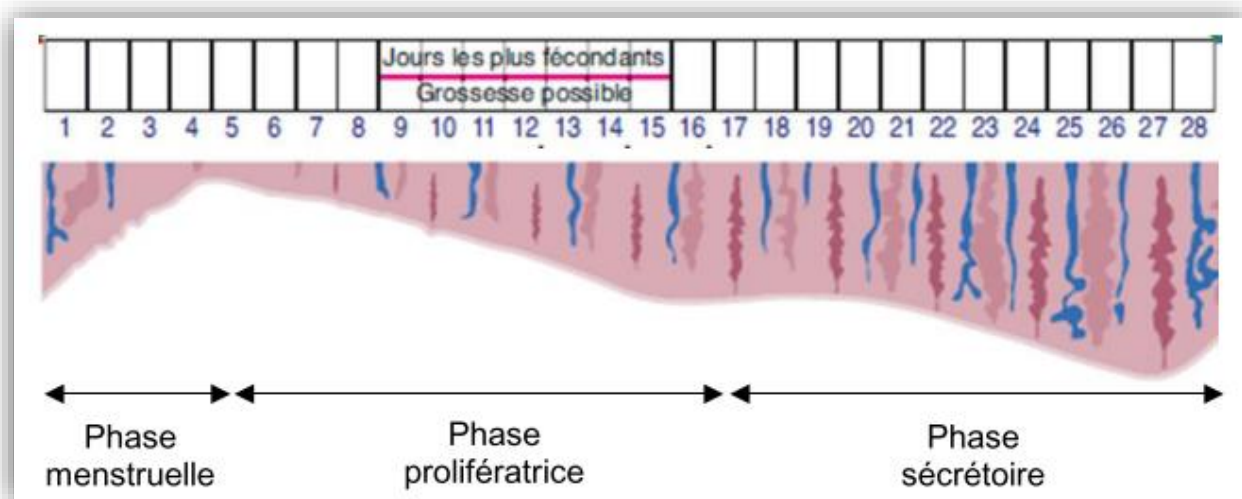


Figure 5 : Evolution de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel.

Les œstrogènes et la progestérone ont donc certains effets synergiques, et d'autres qui sont antagonistes. Dans un cycle normal, il existe un équilibre entre les actions de ces 2 types d'hormones.

3. Physiologie de la péri-ménopause :

La péri-ménopause est due à des perturbations hormonales (dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire) liées à l'épuisement progressif du capital folliculaire ovarien.

Cette période peut être divisée en 3 phases (Figure 6) :

3.1. La première phase :

Les modifications observées sont discrètes, caractérisées par une diminution de la durée des cycles menstruels sans retentissement sur leur fréquence : Cycles courts réguliers.

La raréfaction des follicules entraîne une baisse de la production de l'inhibine B en début de cycle, ainsi le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire devient inefficace et on remarque une augmentation du taux plasmatique de la FSH (la LH reste souvent dans les valeurs normales).

L'élévation de la FSH est le 1^{er} témoin d'installation de la péri-ménopause, elle induit une accélération de la maturation du follicule sélectionné, et donc un raccourcissement de la phase folliculaire, une augmentation de l'œstradiolémie en début de cycle avec un pic ovulatoire d'œstradiol plus précoce, et une hypo-œstrogénie en fin de phase lutéale.

3.2. La deuxième phase :

Caractérisée par l'apparition des irrégularités menstruelles.

Au cours de cette phase le taux de la FSH continue d'augmenter, mais les follicules sont plus rares et de mauvaise qualité. Les cycles sont ponctués d'une ovulation mais le corps jaune qui en résulte est inadéquat. Ceci cause une baisse de la sécrétion de la progestérone laissant un état d'hyper-œstrogénie relative plasmatique et clinique.

3.3. La troisième phase :

Traduit l'épuisement du stock folliculaire qui n'est plus suffisant pour assurer des ovulations systématiques. Les cycles perdent progressivement leur caractère ovulatoire, une nette augmentation de la FSH et de la LH est observée ainsi qu'une quasi-absence de sécrétion de la progestérone. On désigne alors cet état

d'insuffisance lutéale. L'hypo-œstrogénie en fin de cycle s'accroît par manque de maturation folliculaire. A ce stade apparaissent des périodes d'aménorrhée plus ou moins prolongées. La prochaine étape est la ménopause : une aménorrhée définitive.

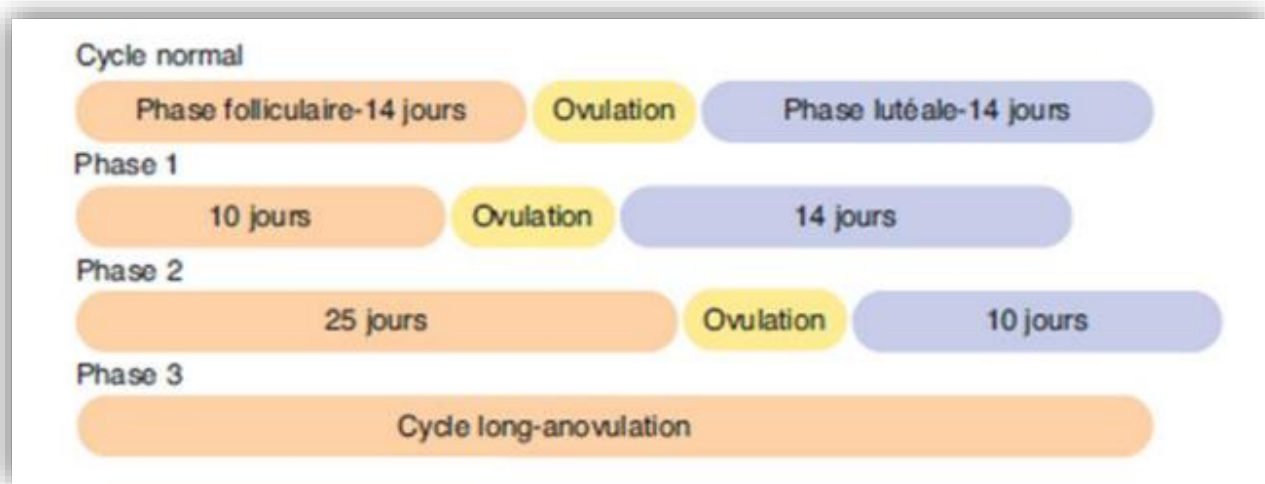


Figure 6 : Les trois phases de la péri-ménopause.

4. Physiologie de la ménopause et la post-ménopause :

Lorsque le capital folliculaire est franchement altéré et que tous les cycles deviennent anovulatoires, la chute de sécrétion de l'inhibine B s'accroît et la carence en estradiol devient biologiquement manifeste. Cela induit une levée du rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et donc une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines provoquant une multiplication par 10 du taux de la FSH et par 3 du taux de la LH par rapport aux taux chez la femme en période d'activité génitale.

La production d'œstrogènes très faible chez la femme ménopausée devient ainsi essentiellement liée à la conversion périphérique des androgènes surrénaliens, notamment de l'androstènedione en estrone. Cette conversion explique l'imprégnation œstrogénique parfois résiduelle chez la femme ménopausée, qui est variable d'une femme à l'autre en fonction du degré d'adiposité et de la capacité d'aromatation des androgènes par le tissu graisseux.

La Figure 7 schématise les modifications hormonales observées au cours de la péri-ménopause et de la ménopause.

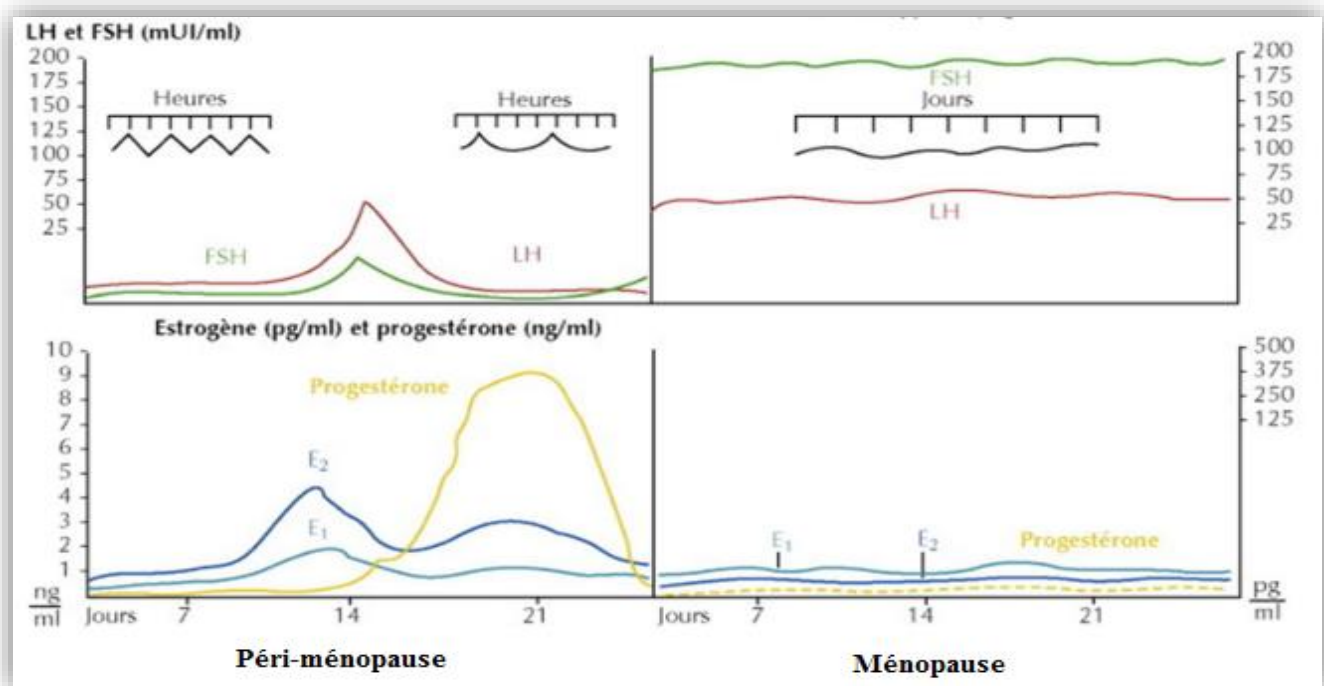


Figure 7 : Changements hormonaux pituitaires et ovariens de la ménopause.

IV. Diagnostic de la ménopause :

1. L'interrogatoire :

Le diagnostic positif de la ménopause est un diagnostic clinique, reposant essentiellement sur l'interrogatoire, il est établi devant des signes d'appel associant une aménorrhée d'au moins 12 mois chez une femme d'un âge compatible, avec un syndrome climatérique.

1.1. L'aménorrhée :

Elle est évocatrice de la ménopause lorsqu'elle survient vers l'âge de 50 ans. Le diagnostic sera affirmé après au moins 12 mois d'aménorrhée.

1.2. Le syndrome climatérique :

Traduit la carence en œstrogènes qui retentit sur un certain nombre de tissus chez la femme ménopausée. L'importance de cette carence diffère d'une femme à l'autre ce qui explique la variabilité des tableaux cliniques observés. Les principaux symptômes du syndrome climatérique sont :

- Les bouffées de chaleur : C'est un symptôme caractéristique, inconstant et invalidant. Il est défini par une sensation de chaleur, ascendante du thorax jusqu'au visage, se terminant par une sudation. Ces bouffées vasomotrices durent entre 30 secondes et 2 minutes, et peuvent se répéter plusieurs fois dans la journée.
- La sécheresse et l'atrophie vaginale : Conséquences de la réduction de l'imprégnation œstrogénique, elles sont sources de dyspareunie gênante et d'un appauvrissement de la flore vaginale de protection (flore de Döderlein) d'où une sensibilité accrue aux infections génitales.
- Les troubles urinaires : Fréquemment rencontrés autour de la ménopause, ils englobent les infections urinaires favorisées par l'atrophie

de la muqueuse et la modification de la flore et une incontinence urinaire d'effort associée à un trouble de la statique pelvienne (prolapsus).

- Les troubles neuropsychiques : Il s'agit essentiellement de troubles d'humeur (Irritabilité, anxiété, tristesse voire une véritable dépression) et de troubles de sommeil[32] (Difficulté d'endormissement, sommeil fragmenté, réveils précoces).

- La prise de poids : La ménopause s'accompagne souvent d'une légère prise de poids avec essentiellement une modification de la répartition de la masse corporelle de type androïde (accumulation de la graisse au niveau de la taille).

- Le vieillissement de la peau : Caractérisé par un amincissement de la peau avec une perte de l'élasticité cutanée par raréfaction des fibres élastiques et du collagène.

2. L'examen physique :

L'examen physique doit comprendre une mesure du poids, de la taille, et de la pression artérielle, un examen des seins, de la vulve et du col utérin, et des touchers pelviens.

3. Les examens complémentaires :

La pratique d'un bilan hormonal comprenant le dosage des taux de FSH, LH, et de 17β -estradiol n'est justifiée que dans certaines indications[24] :

- Doute ou difficulté diagnostique (Dans le cas par exemple d'une patiente ayant eu une hystérectomie ou qui prendrait une contraception œstro-progestative).
- Suspicion d'insuffisance ovarienne précoce (âge inférieur à 40 ans).

La réalisation d'un bilan hormonal révélerait un tableau biologique d'insuffisance ovarienne non spécifique :

- Un effondrement du taux d'estradiol ($E2 < 50 \text{ pg/ml}$)
- Une élévation des gonadotrophines et notamment la FSH ($FSH > 20 \text{ mUI/ml}$)
- Une insuffisance lutéale avec un taux de progestérone indosable.
- Une hyperandrogénie relative.

V. Conséquences de la ménopause :

1. Conséquences à court terme :

Elles sont dominées par les symptômes du syndrome climatérique. La durée de ces symptômes après la ménopause varie d'une femme à l'autre, mais le plus souvent les bouffées de chaleur s'atténuent après quelques années.

2. Conséquences à long terme :

Les 2 conséquences majeures de la ménopause sont l'ostéoporose et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

2.1. L'ostéoporose post-ménopausique :

L'ostéoporose est définie comme étant une maladie diffuse du squelette qui se caractérise par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution et une modification de la microarchitecture osseuse exposant à un risque accru de fractures[33].

Véritable problème de santé publique, l'ostéoporose est une complication redoutable de la ménopause. Elle est due à une accélération brutale du processus physiologique de déminéralisation osseuse liée au vieillissement.

L'ostéoporose post-ménopausique s'explique par :

- Une stimulation de l'activité de résorption osseuse ostéoclastique.
- Une diminution de l'activité ostéoblastique (œstrogéno-sensible).
- Une diminution de la synthèse en collagène de type 1.
- Une diminution de l'absorption intestinale de calcium[24].

Chez les femmes post-ménopausées, l'ostéoporose est diagnostiquée en fonction de la présence d'un score T de DMO inférieur à 2,5 au niveau de la colonne lombaire, de la hanche (col fémoral ou hanche totale) ou du radius (tiers distal). Sur le plan clinique, l'ostéoporose est diagnostiquée, chez les femmes post-ménopausées, en présence d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur[34].

2.2. Le risque cardiovasculaire :

L'arrêt du fonctionnement ovarien semble accélérer l'évolution ou l'apparition des maladies cardiovasculaires chez la femme. Des perturbations secondaires à la carence œstrogénique sont à l'origine de l'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée (Tableau 1), ces perturbations peuvent être regroupées en 2 grandes catégories :

- Des perturbations métaboliques : Qui touchent le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, le métabolisme de l'insuline, la répartition des masses adipeuses ainsi que des perturbations de l'hémostase.
- Des altérations directes de la paroi vasculaire : La carence œstrogénique diminue la vaso-réactivité artérielle et favorise la progression de l'athérosclérose.

Tableau 1 : Principales modifications métaboliques et vasculaires consécutives à l'installation de la ménopause.

Métabolisme des lipides et des lipoprotéines	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du CT et du LDL-C (et à un degré moindre du VLDL-C) - Diminution du HDL-C - Augmentation des TG
Métabolisme des glucides	Développement d'une résistance à l'insuline
Composition corporelle	Redistribution abdominale des masses adipeuses
Facteurs de l'hémostase	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du fibrinogène - Augmentation des facteurs V, VII, X, XI, XII - Augmentation du PAI-1 (inhibiteur de l'activateur de plasminogène)
Facteurs vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Tendance à une augmentation de la PAS - Augmentation de la rigidité artérielle

VI. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause :

1.Principe du traitement :

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) consiste à administrer des hormones de synthèses : œstrogènes associés ou non à des progestatifs, afin de rétablir un taux d'imprégnation œstro-progestative proche du taux physiologique observé chez la femme en période d'activité génitale. Ce traitement a pour objectif donc, à court terme, de pallier les symptômes d'hypoestrogénie et notamment les bouffées de chaleur, et, à long terme, de lutter contre l'ostéoporose et d'améliorer les troubles trophiques ainsi que le profil lipidique des patientes[30].

2.Indications :

Le THM ne doit pas être prescrit systématiquement, les indications établies par la HAS (Haute Autorité de Santé) sont les suivantes :

2.1. En présence de troubles fonctionnels :

Lorsque des troubles fonctionnels, liés à la carence œstrogénique, sont gênants ou considérés comme tels, un THM peut être instauré en première intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace et tant que durent les symptômes.

2.2. En présence d'un risque élevé d'ostéoporose :

Chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques, et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO), un THM peut être administré en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements indiqués dans l'ostéoporose[35].

3. Contre-indications :

Le rapport de la HAS, datant de 2014, souligne que le THM est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Antécédents de cancer du sein et de l'endomètre (cancers œstrogéno-dépendants).
- Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels (IDM, AVC..) et veineux ou en évolution.
- Antécédent faisant craindre un risque cardiovasculaire élevé.
- Hémorragie génitale sans diagnostic établi.
- Affection hépatique aigue ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients[36].

4. Molécules utilisées :

Les spécialités proposées sont réparties en 3 classes, les œstrogènes seuls, les progestatifs seuls, et les associations œstro-progestatives[37].

4.1. Les œstrogènes :

Le produit de référence est le 17 β -œstradiol, il peut être utilisé essentiellement par voie orale, percutanée, ou transcutanée (Tableau 2).

Tableau 2 : Exemples d'œstrogènes utilisés en THM commercialisés au Maroc.[38], [39]

Classe	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Œstrogènes	Estradiol	Per Os		
		Estrofem®	Cp 2mg	1 cp/j en continu ou pendant les 20 à 28 premiers jours du mois, puis pauses de 2 à 7j
		Percutanée		
		Estréva® 0,1%	Gel à 0,5mg/pression	0,5 à 1,5 mg/j, 24 à 28 j/mois ou en continu
		Œstrodose® 0,06%	Gel à 0,75mg/pression	
		Transcutanée		
Estrapatch®	Patch à 40, 60 et 80 μ g/24h	1 patch/semaine, 3semaines/4, ou en continu		

4.2. Les progestatifs :

Leur prescription est impérative chez toute femme n'ayant pas été hystérectomisée et recevant une thérapie par les œstrogènes afin de contrecarrer l'effet prolifératif de ces derniers au niveau endométrial et prévenir le risque de survenue de cancer de l'endomètre[35]. Chez les femmes hystérectomisées la prescription d'œstrogènes seuls est autorisée.

On distingue la progestérone naturelle, son isomère la dydrogestérone, les dérivés à noyau prégnane et les dérivés à noyau norprégnane (Tableau 3).

Tableau 3 : Exemples de progestatifs utilisés en THM commercialisés aux Maroc.[38], [39]

Classe	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Progestatifs	Progestérone	Utrogestan®	Cp oral/vaginal 100 et 200mg	200 mg/j en 2 ou 1 prise au coucher les 12 à 14 derniers jours
	Dydrogestérone	Duphaston®	Cp 10 mg	1 à 2 cp/j, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Médrogestone (prégnane)	Colprone®	Cp 5 mg	
	Acétate de nomégestrol (norprégnane)	Lutenyl®	Cp 5 mg	3,75 à 5 mg/j, les 12 à 14 derniers jours du cycle
	Promégestone (norprégnane)	Surgestone®	Cp 0,25 et 0,5 mg	0,125 à 0,5 mg/jour en une prise les 12 derniers jours, puis arrêt d'une semaine

4.3. Les associations œstro-progestatives :

Facilitent l'utilisation du THM et donc améliorent l'observance, existent sous forme de comprimés et de patchs. Les traitements sont prêts à l'emploi, alternant parfois comprimés d'œstrogènes seuls et comprimés d'œstrogènes combinés à un progestatif. Le traitement peut être continu ou discontinu (Tableau 4).

Tableau 4 : Exemples d'associations œstro-progestatives utilisées en THM commercialisées au Maroc[38], [39]

Classe	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Association œstro-progestative	Estradiol + Noréthistérone	Activelle®	Cp 1 mg/0,5mg	1 cp/j en continu (sans règles)
		Kliogest®	Cp 2mg/1 mg	
		Novofem®	Cp 1 mg puis cp 1 mg/1 mg	1 cp/j en continu
	Estradiol + Dydrogestérone	Climaston®	Cp 1 mg/5mg	1 cp/j en continu (sans règles)
			Cp 1 mg puis cp 1 mg/10mg	1 cp/j en continu
			Cp 2 mg puis cp 2mg/10mg	1 cp/j en continu
Estradiol + Cyprotérone	Climène®	Cp 2mg puis cp 2mg/1 mg	1 cp pendant 21j puis arrêt 7j	

5. Prescription et surveillance en pratique :

5.1. Consultation pré-thérapeutique :

Avant d'instaurer un THM, et après avoir confirmé la réalité de la ménopause et évaluer la sévérité du syndrome climatérique, un interrogatoire est indispensable afin d'évaluer et discuter le rapport bénéfices-risques du traitement, à travers le recueil des antécédents personnels et familiaux de la patiente à la recherche de CI.

Un examen clinique complet (IMC, TA, seins, facteurs de risque cardiovasculaires++) et un bilan paraclinique minimal sont nécessaires:

- Glycémie à jeun.
- Cholestérol total et HDL.
- Triglycérides.
- Mammographie bilatérale et comparative.

5.2. Schémas d'administration :

Pour obtenir les effets attendus, les œstrogènes doivent être administrés au moins 25 jours/mois, et les progestatifs au moins 12 jours/mois.

5.2.1. Le schéma séquentiel : « Avec règles » :

Continu ou semi-continu, associant des œstrogènes pendant 25 ou 31 jours et un progestatif pendant 12 à 14 jours, induit une hémorragie de privation.

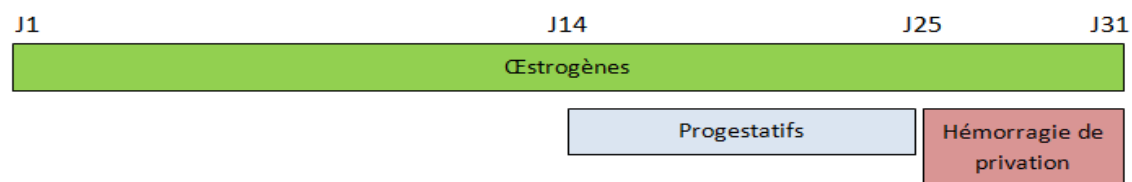


Figure 8 : Schéma d'administration séquentielle continue.

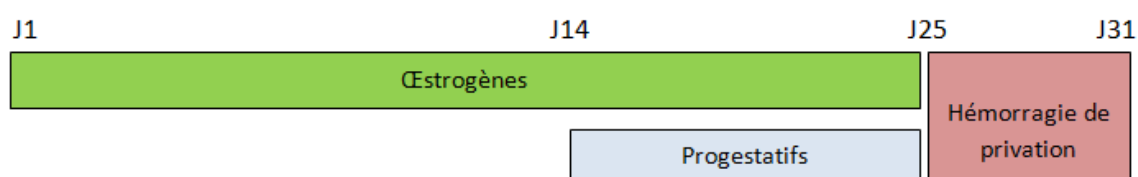


Figure 9 : schéma d'administration séquentielle semi-continue.

5.2.2. Le schéma combiné : « Sans règles » :

Continu ou discontinu associant œstrogènes et progestatifs pendant 25 ou 31 jours, n'induit pas d'hémorragie de privation.

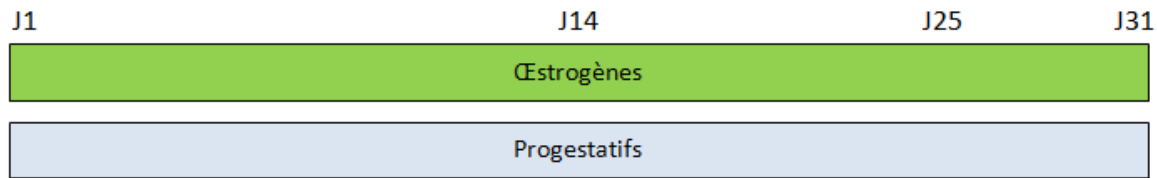


Figure 10 : Schéma d'administration combiné continu.

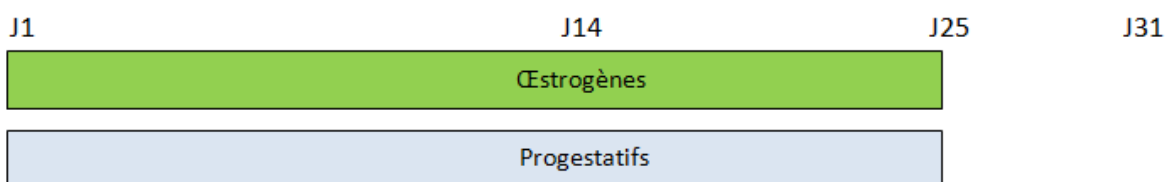


Figure 11 : Schéma d'administration combiné discontinu.

6. Surveillance :

Consiste en une surveillance clinique régulière avec :

- Evaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement sur le syndrome climatérique.
- Recherche de signes de surdosage ou au contraire, des signes de sous-dosage œstrogénique.
- Un examen gynécologique (seins) et général (cardiovasculaire).

Une surveillance paraclinique est également recommandée, reposant sur un dosage de cholestérol + HDL, triglycérides, et glycémie à jeun, à 3 mois puis à 6 mois, et une mammographie de dépistage tous les ans.

Il faut réévaluer chaque année l'intérêt du traitement.

La prescription du THM est limitée à 5 ans[24].

Le profil lipidique

I. Lipides et lipoprotéines :

1. Définitions

1.1. Les lipides :

On regroupe sous le nom de lipides des substances naturelles insolubles dans l'eau mais solubles dans certains solvants organiques tels que le méthanol, le chloroforme et l'acétone[40]. Les lipides sont indispensables au fonctionnement de l'organisme, ils se retrouvent dans les membranes cellulaires qui séparent les compartiments hydriques intra- et extracellulaires, ou à l'intérieur des adipocytes dans des vacuoles délimitées par des membranes où ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme. Ils sont constitués d'acides gras à chaîne carbonée plus ou moins longue dont l'estérification des fonctions alcool permet de synthétiser des lipides de composition variée.[41]

A l'état libre, les lipides ne peuvent pas circuler dans le plasma, leur transport est assuré par des macromolécules spécifiques appelés lipoprotéines.

1.2. Les lipoprotéines :

Ce sont des particules de structure sphérique ayant comme rôle le transport des lipides à travers les milieux biologiques aqueux (plasma, lymphe et liquide interstitiel). Elles ont un noyau constitué de lipides hydrophobes : triglycérides (TG) et cholestérol estérifié (CE), et une enveloppe constituée de phospholipides (PL), de cholestérol libre (C) et d'apolipoprotéines (apo) (Figure 12). La structure tertiaire des apolipoprotéines contient des zones hydrophobes incluses dans la masse lipidique et des zones hydrophiles tournées vers l'extérieur (milieu plasmatique).[42]-[44]

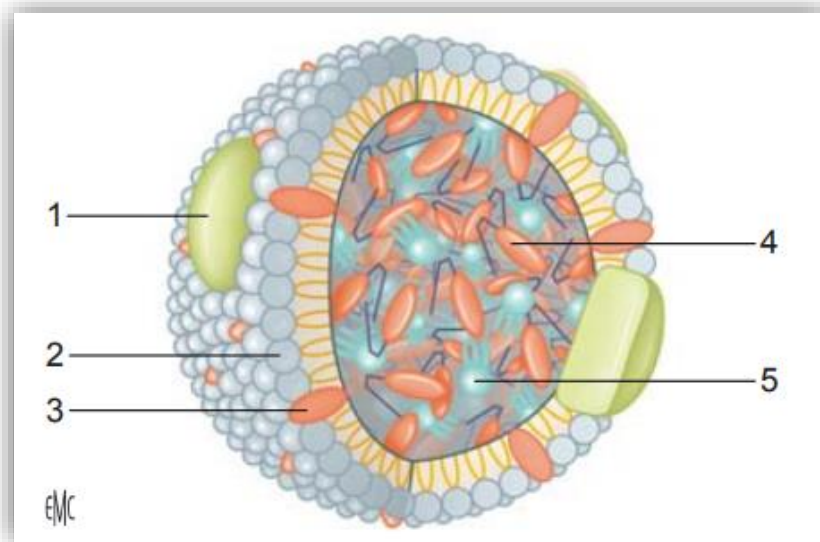


Figure 12 : Structure générale d'une lipoprotéine[43].

1. Apolipoprotéine ; 2. Phospholipides ; 3. Cholestérol non estérifié ; 4. Cholestérol estérifié ; 5. Triglycérides.

2. Classifications :

2.1. Classification des lipides :[40], [41], [45], [46]

On classe les lipides en fonction de leur nature chimique et du rôle qu'ils tiennent dans la structure et le fonctionnement de l'organisme.

Les principaux types de lipides sont les lipides circulants, à savoir : les acides gras, les triglycérides, les phospholipides, et les stérols.

2.1.1. Les acides gras :

Sont des chaînes hydrocarbonées non ramifiées composés de 4 à 24 carbones avec une fonction acide organique à une extrémité, ils constituent les unités de base de la synthèse lipidique. Les acides gras estérifient le glycérol pour former des mono-, di- ou triglycérides.

2.1.2. Les triglycérides :

Les triglycérides (TG) ou triacylglycérols résultent de l'estérification des trois fonctions alcools du glycérol par trois acides gras (Figure 13). Ils sont les constituants

les plus abondants des lipides simples et constituent les molécules de réserve énergétique du tissu adipeux. Dans le sang, les TG sont contenus dans des lipoprotéines : chylomicrons pour les TG d'origine alimentaire, VLDL pour les TG endogènes. Leur synthèse se fait majoritairement dans le tissu adipeux et un peu dans le foie.

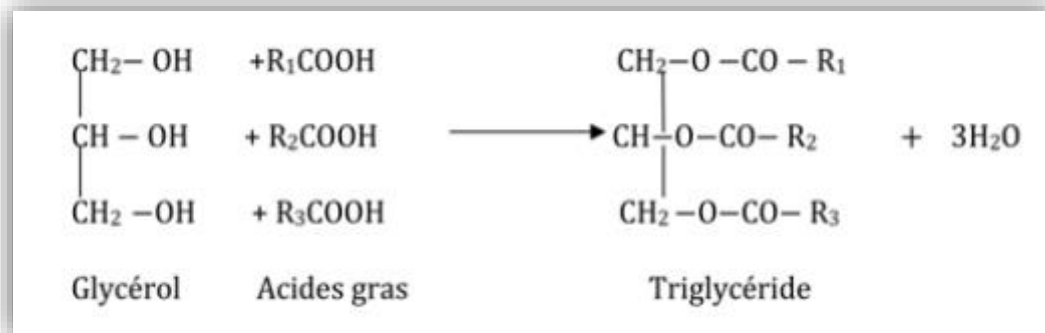


Figure 13 : La réaction d'estérification.

2.1.3. Les phospholipides :

Sont des esters de phosphoglycérol et d'acides gras. Ils ont la particularité d'être amphiphiles, ils interagissent avec les molécules d'eau par leur site polaire et forment des interactions hydrophobes par leur queue non polaire, cette propriété de double interaction explique leur intégration dans les membranes biologiques et à la surface des lipoprotéines.

2.1.4. Les stérols (cholestérol) :

Sont formés par la fusion de quatre cycles hydrocarbonés : trois de type cyclohexanique et un de type cyclopentanique et comprennent au moins un groupement OH. Le chef de file est le cholestérol.

Le cholestérol possède un groupe hydroxyle -OH sur le carbone 3 (C3). Ce groupement constitue donc la partie hydrophile du cholestérol. La fonction OH du cholestérol peut être estérifiée par un acide gras qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau. Il est présent sous forme estérifiée dans la plupart des tissus et,

notamment, dans le cerveau. C'est également un composant des membranes dont il assure la rigidité. C'est le précurseur des hormones stéroïdes dans les organes stéroïdogènes (corticosurrénales, gonades et placenta), des acides biliaires dans le foie, et de la vitamine D de la peau. Il est d'origine alimentaire et endogène par une synthèse principalement hépatique.

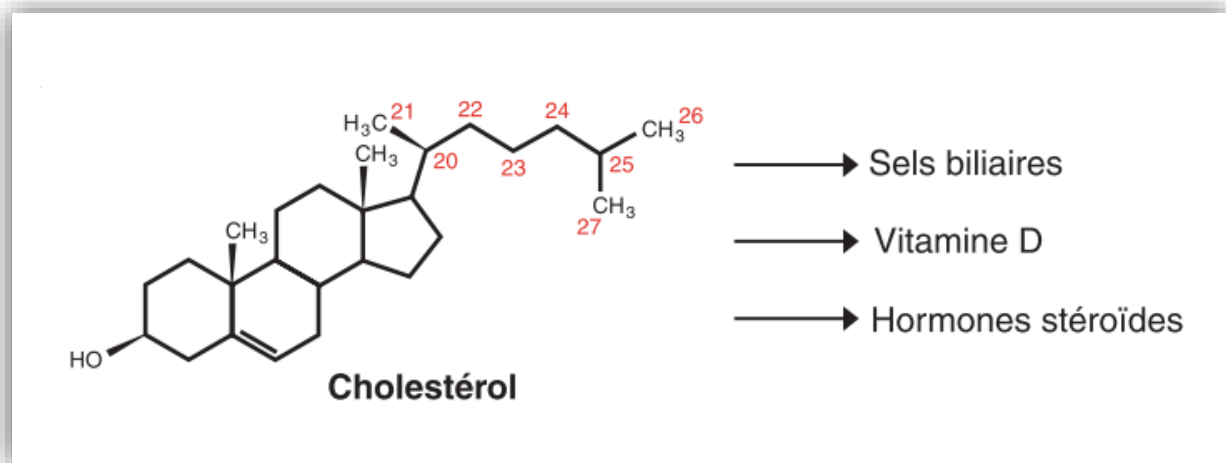


Figure 14 : Structure chimique du cholestérol libre.

2.2. Classification des lipoprotéines :

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité, selon leur comportement en ultracentrifugation.

Leur densité augmente des chylomicrons (présentant la densité la plus basse), en passant par les lipoprotéines de très basse densité (very low density lipoproteins [VLDL]), les lipoprotéines de densité intermédiaire (intermediate density lipoproteins [IDL]) et de basse densité (low density lipoproteins [LDL]), jusqu'aux lipoprotéines de haute densité (high density lipoproteins [HDL]). Cette classification est présente dans le Tableau 5.[47]

2.2.1. Les chylomicrons : Sont de grosses particules qui assurent le transfert des triglycérides (TG) et du cholestérol de l'intestin vers le foie en période postprandiale.

2.2.2. Les VLDL : Synthétisées par le foie, transportent majoritairement des TG et un peu de cholestérol et se transforment en LDL.

2.2.3. Les IDL : Forme de transition des VLDL vers les LDL.

2.2.4. Les LDL : Riches en cholestérol, transportent ce dernier du foie vers les tissus périphériques.

2.2.5. Les HDL : Assurent le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

Tableau 5 : Classification et caractéristiques des lipoprotéines.

Lipoprotéines	Densité (g/ml)	Diamètre moyen (nm)	Mobilité électrophorétique	Origine	Fonction principale
Chylomicrons	< 0.95	500	Reste au dépôt	Intestin	Transport des glycérides exogènes
VLDL	0.96– 1.006	43	Pré- β	Foie	Transport des TG endogènes
IDL	1.007– 1.019	27	<i>Broad β</i>	Catabolisme des VLDL	Précurseur des LDL
LDL	1.02– 1.063	22	B	Catabolisme des VLDL via les IDL	Transport du cholestérol
HDL	1.064– 1.21	8	A	Foie, intestin ; catabolisme des CM et VLDL	Transport reverse du cholestérol

3. Métabolisme des lipoprotéines :[43], [45], [47]–[50]

On distingue trois voies de transport des lipides dans l'organisme :

- Voie exogène : transport et distribution au foie et aux tissus périphériques des lipides absorbés par l'intestin (chylomicrons).
- Voie d'apport : transport des lipides du foie vers les tissus périphériques (VLDL, IDL, LDL).
- Voie de retour : transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (HDL).

3.1. Prise en charge des lipides exogènes par l'intestin et transport vers le foie: « voie entérohépatique ».

Au cours de la digestion, les lipides alimentaires sont hydrolysés dans le tube digestif sous l'action conjuguée de la lipase pancréatique et des sels biliaires, en cholestérol libre, acides gras et phospholipides. Ceux-ci sont véhiculés sous forme de micelles vers la paroi du tube digestif où s'effectue leur absorption.

Au sein de l'entérocyte, le cholestérol libre absorbé est réestérifié sous l'action de l'ACAT (acyl-CoA cholestérol acyltransférase), et les acides gras à longues chaînes sont réestérifiés en TG. Ces deux composants avec les phospholipides absorbés se lient à l'apolipoprotéine ApoB48 sous l'action de la MTP (Microsomal triglyceride Transfer Protein) pour former les chylomicrons. L'intestin est l'organe de synthèse exclusif des chylomicrons. Ces derniers sont ensuite transportés par voie lymphatique via le canal thoracique pour rejoindre la circulation sanguine.

Dans le compartiment vasculaire, les TG incorporés dans les chylomicrons subissent une hydrolyse sous l'action de la LPL (lipoprotéine lipase), libérant ainsi des AG libres, et donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en TG appelés chylomicrons-remnants (Figure 15). Les AG libérés subissent soit une β -oxydation après pénétration dans les myocytes (source importante d'énergie), soit une

resynthèse de TG de réserve après pénétration dans les adipocytes. Parallèlement à ce processus les chylomicrons échangent avec les HDL des lipides (donnant des TG et recevant des esters de cholestérol) et des apolipoprotéines.

Les chylomicrons remnants sont captés par le foie où ils subissent une lipolyse et une protéolyse, suite auxquelles le cholestérol libéré peut connaître 2 destinées :

- Soit être excrété dans les canalicules biliaires, directement sous forme de cholestérol libre ou après conversion en acides biliaires.
- Soit être intégré dans de nouvelles lipoprotéines assemblées et secrétées par le foie : les VLDL.

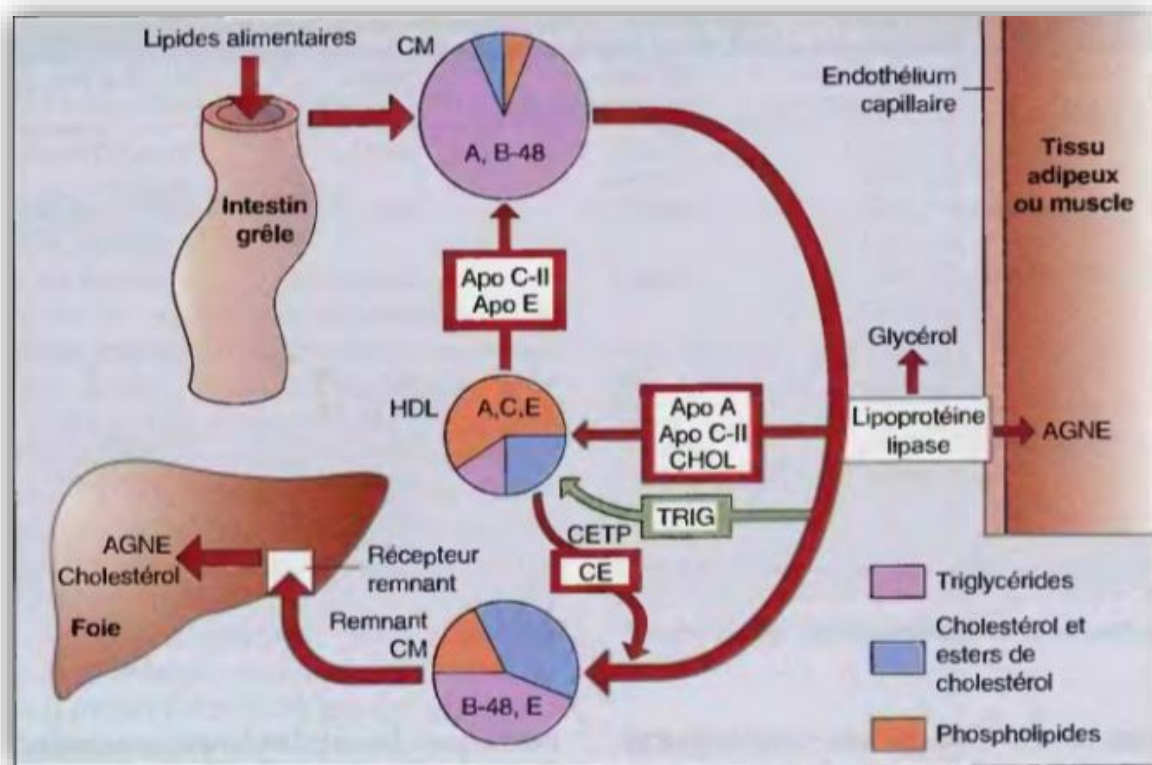


Figure 15 : Métabolisme des chylomicrons[47].

CETP : Cholesterol ester transport protein. AGNE : Acides gras non estérifiés.

3.2. Transport des lipides du foie vers les tissus périphériques : « voie endogène d'apport ».

Les VLDL sont principalement synthétisées par les hépatocytes à travers l'association du cholestérol et des TG d'origine endogène avec essentiellement l'apolipoprotéine ApoB100 sous l'action de la MTP (Microsomal triglyceride Transfer protein), et sont ensuite secrétées dans la circulation sanguine où leur durée de vie est de l'ordre de quelques minutes.

Dans le plasma, les TG des VLDL, comme ceux des chylomicrons, subissent une hydrolyse par la LPL (Lipoprotéine lipase), ce qui initie une cascade de lipolyse aboutissant à la libération d'acides gras et à la génération, à partir de ces VLDL, de lipoprotéines à densité intermédiaire (IDL), dont la durée de vie est de quelques secondes, qui deviennent par la suite des lipoprotéines de basse densité (LDL) (Figure 16). En même temps, ces lipoprotéines s'enrichissent en esters de cholestérol sous l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (cholesteryl ester transfer protein CETP).

Les lipoprotéines LDL, ainsi pauvres en TG et riches en cholestérol, représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL, et constituent le transporteur majoritaire du cholestérol dans l'organisme.

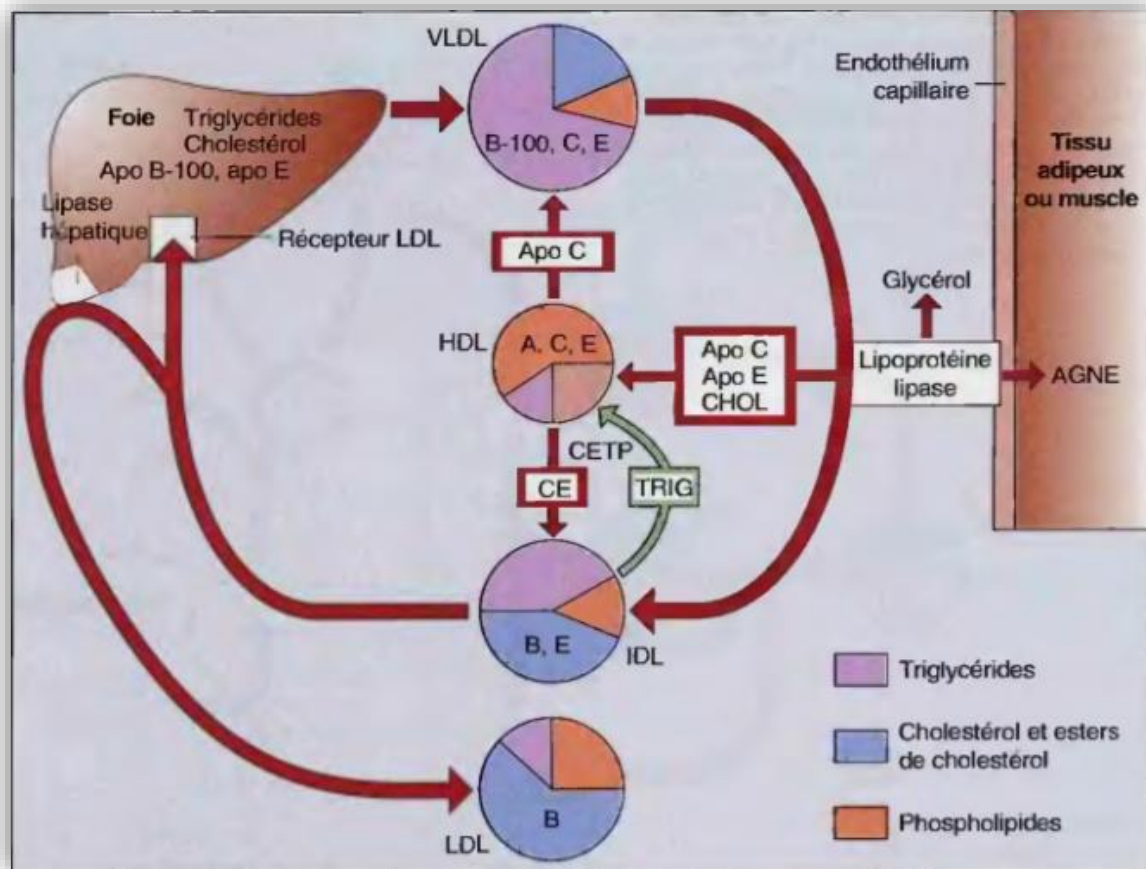


Figure 16 : Métabolisme des VLDL : Cascade VLDL-IDL-LDL[47].

AGNE : Acides gras non estérifiés.

Les LDL ont une triple destination :

- Pour un tiers elles sont captées dans les tissus périphériques (tissus adipeux, muscles et myocarde compris), là-bas les esters de cholestérol sont hydrolysés pour libérer le cholestérol qui est utilisé soit en étant incorporé dans les membranes cellulaires, soit comme précurseur métabolique (synthèse des hormones stéroïdes par exemple).
- Pour un autre tiers, elles retournent au foie où elles sont captées grâce à des récepteurs spécifiques, le cholestérol libéré subit le même sort que celui provenant des chylomicrons remnants.
- Pour le tiers restant elles sont captées par les macrophages.

3.3. Voie de retour des tissus périphériques vers le foie : concept de transport « reverse » du cholestérol.

La plupart des tissus périphériques ayant acquis du cholestérol sont incapables de le cataboliser. L'élimination du cholestérol excédentaire de l'organisme se fait par le foie, qui assure son excrétion dans la bile sous forme de cholestérol libre ou d'acides biliaires. Ainsi le cholestérol susceptible d'être en excès dans les tissus extra-hépatiques doit être ramené au foie par une voie métabolique spécifique : la voie de retour, ou transport « reverse », du cholestérol. Ce concept a pour acteurs clés les lipoprotéines de haute densité HDL. Ce rôle des HDL explique au moins pour partie leurs propriétés antiathérogènes.

Les HDL plasmatiques ont comme origines principales le foie et l'intestin, elles sont synthétisées et secrétées sous une forme discoïdale quasiment dépourvues de lipides. Dans la circulation sanguine, les HDL naissantes captent du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. Ce cholestérol subit une estérification au sein des HDL sous l'action de la LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase), et les esters de cholestérol ainsi formés vont se loger au cœur de la lipoprotéine libérant de la place en périphérie pour continuer à recevoir du cholestérol. Ainsi, les HDL de petites tailles accroissent leur contenu lipidique et augmentent de taille.

Au cours de leur métabolisme elles reçoivent, sous l'action de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), des TG en provenance des VLDL et des chylomicrons en échange de cholestérol estérifié, ensuite elles subissent un catabolisme intravasculaire donnant naissance à des particules HDL-remnants (Figure 17). Ces dernières arrivent au foie qui capte les esters de cholestérol grâce à des récepteurs spécifiques, et les hydrolyse en cholestérol libre qui subit le même sort que celui provenant des chylomicrons-remnants et des LDL.

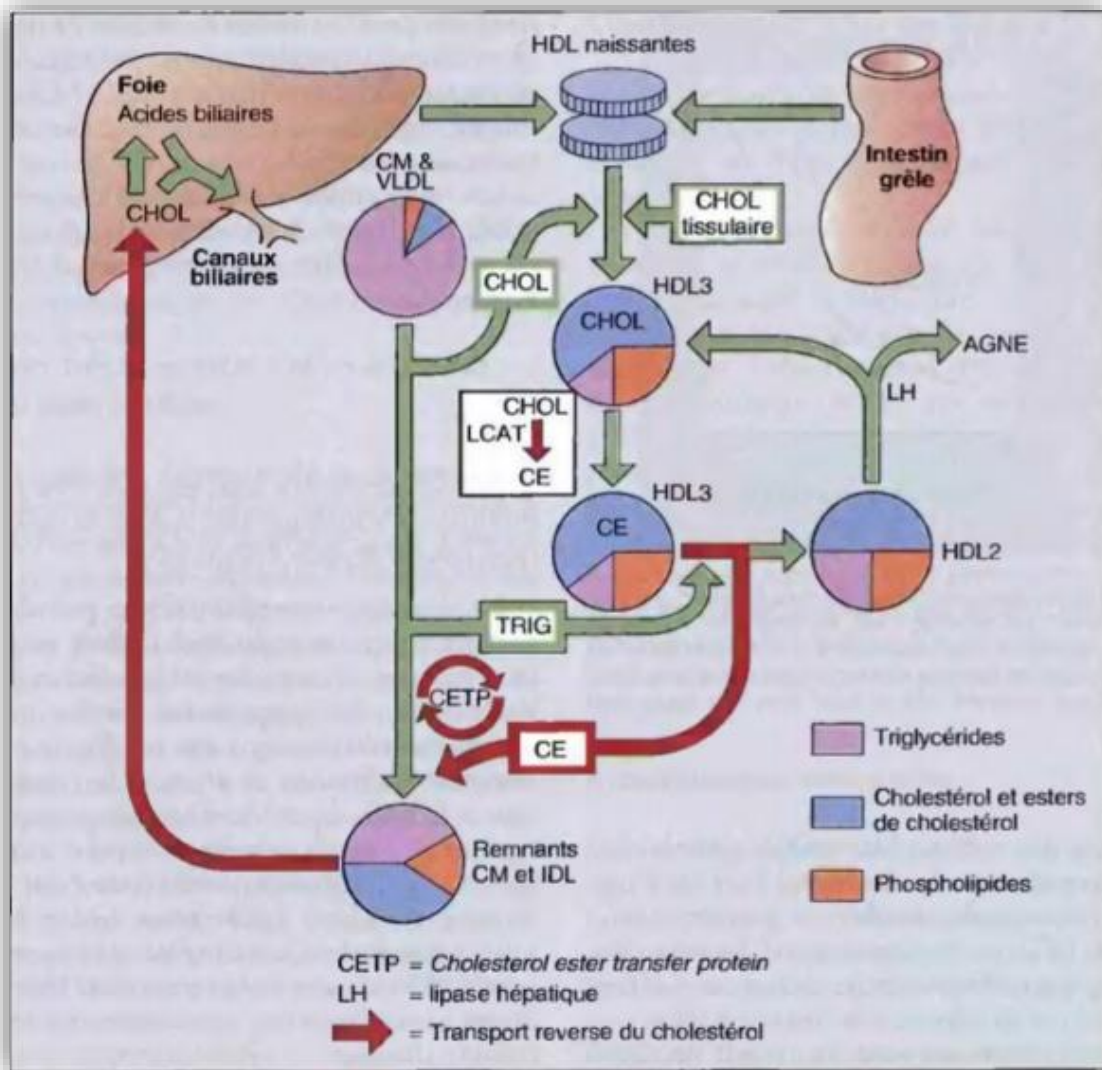


Figure 17 : Métabolisme des HDL[47].

AGNE : Acides gras non estérifiés. LH : Lipase hépatique.

En somme, les HDL-C assurent le transport « reverse » du cholestérol suivant 4 étapes :

- Récupérer l'excès de cholestérol libre des tissus périphériques.
- Permettre l'estérification du cholestérol libre par la LCAT pour libérer les sites périphériques de la lipoprotéine.
- Échanger ces stérides ainsi formé contre les triglycérides des VLDL et des chylomicrons grâce à la CETP.
- Ramener au foie le cholestérol non échangé des tissus.

Les 3 voies de transport de cholestérol sont résumées sur la Figure 18.

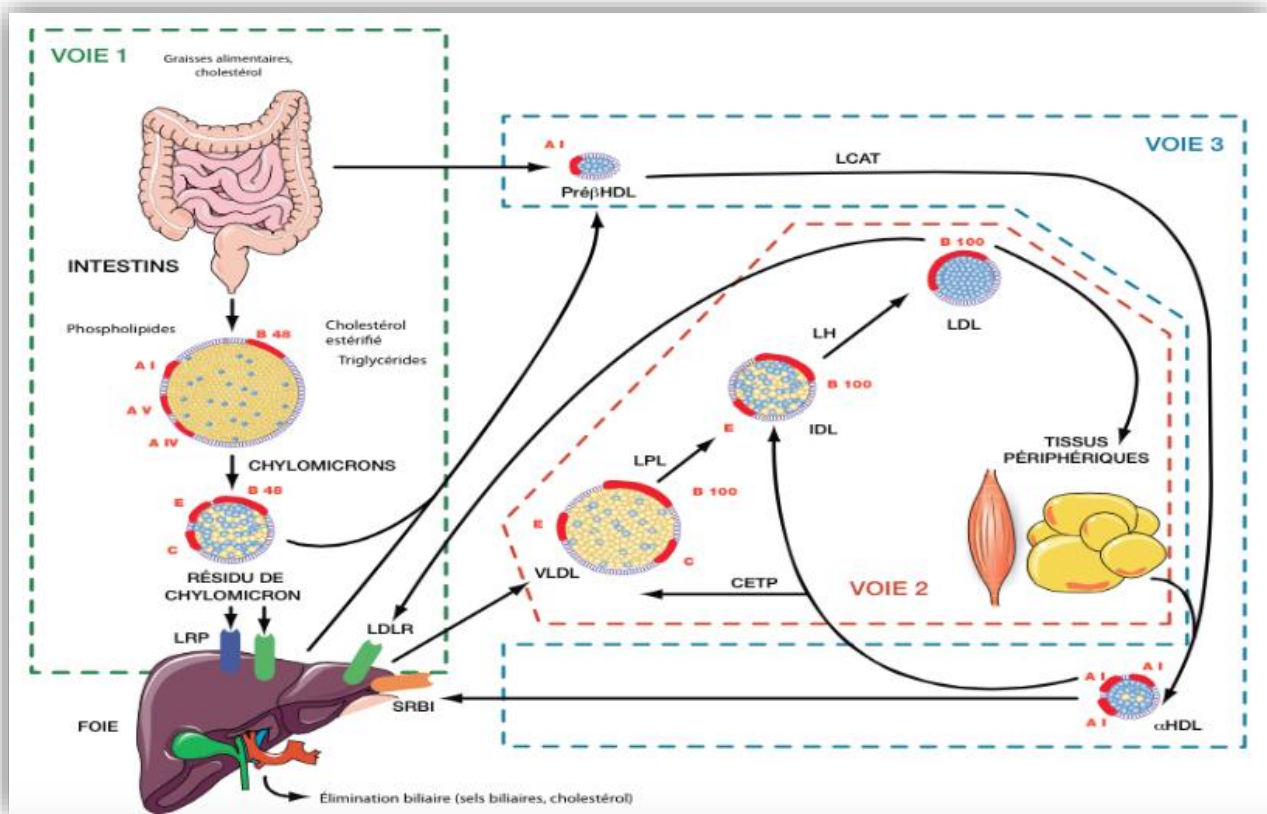


Figure 18 : Schéma général du transport du cholestérol[51].

Voie 1 : Voie entérohépatique. Voie 2 : endogène d'apport aux tissus périphériques.

Voie 3 : Voie de retour. CETP : Cholesteryl ester transfer protein.

LH : Lipase hépatique. LCAT : Lécithine cholestérol acyl transférase.

LDLR : LDL-récepteur, LPL : Lipoprotein lipase. SRB1 : Scavenger receptor class B1.

LRP: LDL-receptor related protein.

III. Le bilan lipidique:

1. Définition:

Le bilan lipidique consiste en un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipoprotéines, et d'en optimiser la prise en charge diététique et si besoin thérapeutique[52].

2. Intérêt :

Le bilan lipidique permet de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides appelées dyslipidémies et dyslipoprotéinémies, qui se traduisent par des variations des concentrations circulantes des lipides et des lipoprotéines dans le sang et/ou par l'existence de lipoprotéines anormales. Ce bilan permet ainsi l'évaluation du risque athérogène par l'appréciation des proportions des lipoprotéines athérogènes (LDL) et antiathérogènes (HDL)[53].

Il est utilisé comme moyen de dépistage, mais aussi comme outil de suivi afin de vérifier l'efficacité des traitements prescrits[54].

3. Paramètres du bilan :

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comporte :

3.1. Une mention de l'aspect du sérum :

Cet examen simple et systématique doit être interprété de façon cohérente avec l'ensemble des autres paramètres. Il est directement lié à l'aspect des lipoprotéines en solution.

Un sérum clair traduit un bilan normal ou, en cas d'hyperlipoprotéinémie, une augmentation de lipoprotéines vectrices de cholestérol (HDL et LDL) dont la petite taille ne modifie pas la limpidité du sérum.

Un sérum opalescent, traduit un excès de VLDL.

Un sérum lactescent traduit l'existence anormale de chylomicrons.

3.2. Le dosage du cholestérol total (CT) :

Il correspond à la somme des différentes fractions du cholestérol (libre et estérifié). Il peut être dosé par des méthodes colorimétriques, enzymatiques et chromatographiques. Ces dernières représentent la méthode de référence.

3.3. Le dosage des triglycérides (TG) :

Se fait généralement par des techniques enzymatiques reposant sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après action d'une lipase.

3.4. Le dosage du HDL-cholestérol (HDLc) :

Se fait soit par des méthodes de précipitation sélective, qui consistent à faire précipiter les LDL et les VLDL avant de doser par technique enzymatique les HDL présentes dans le surnageant (cette méthode expose à des erreurs). Soit par des méthodes de dosage direct, à travers le blocage des autres lipoprotéines par des additifs et le dosage des HDL par technique enzymatique (méthode plus fiable).

3.5. Le calcul du LDL-cholestérol (LDLc) :

Se fait par dosage direct ou avec la formule de Friedewald :

- $LDLc = Ct - HDLc - TG/5$ [g/l] (formule utilisable si $TG < 3,4$ g/l).
- $LDLc = Ct - HDLc - TG/2,19$ [mmol/l] (utilisable si $TG < 3,9$ mmol/l).

Le calcul du LDL-cholestérol est indispensable pour affirmer le caractère athérogène d'une hyperlipidémie. En cas de $TG > 3,4$ g/l [3,9 mmol/l], la formule de Friedewald n'est plus valide pour calculer le LDL-cholestérol : il faut alors réaliser un dosage direct du LDL-cholestérol [48], [49], [54].

4. Modalités de réalisation :

Les modalités de réalisation du bilan lipidique sont les suivantes :

- Il doit être effectué après 12 heures de jeûne.
- Etant prescrit devant un facteur de risque cardiovasculaire ou une complication, il se doit d'être complet pour mieux stratifier le risque et il doit être répété en cas d'anomalies pour confirmation.
- Si les anomalies lipidiques ne sont pas suffisamment importantes pour justifier un traitement, le bilan lipidique doit alors être contrôlé tous les 3 ans, sauf pour les diabétiques de type 2 chez qui il doit être vérifié annuellement.
- Comme l'âge est un facteur de risque, il est logique que le bilan lipidique soit contrôlé systématiquement vers la cinquantaine chez les hommes et la soixantaine chez les femmes[48].

5. Valeurs de références :

Des valeurs usuelles et pathologiques des lipides sériques sont rapportées dans le Tableau 6, selon les recommandations américaines du « NCEP Adult Treatment Panel III »[52], [55].

Tableau 6 : Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines.

Lipides sériques	Valeurs g/L (mmol/L)	Niveau de risque
Cholestérol total	<2 (<5,2)	Normal
	2–2,39 (5,2–6,1)	Limite
	≥2,4 (≥ 6,2)	Élevé
Triglycérides	<1,5 (<1,7)	Normal
	1,55–1,99 (1,7–2,2)	Limite
	2–4,99 (2,3–5,6)	Élevé
	≥5 (≥5,7)	Très élevé
Cholestérol–HDL	<0,4 (<1,0)	Élevé
	>0,6 (>1,5)	Bas
Cholestérol–LDL	<1 (<2,6)	Normal
	1–1,29 (2,6–3,3)	Légèrement augmenté
	1,3–1,59 (3,4–4,0)	Limite
	1,6–1,89 (4,1–4,8)	Élevé
	≥1,9 (≥4,9)	Très élevé

IV. Les dyslipidémies :

1. Définition :

Les dyslipidémies sont définies comme la variation d'un ou de plusieurs paramètres lipidiques, en dehors des limites des valeurs usuelles identifiées au sein d'une population donnée[56]. Les dyslipidémies constituent un facteur de risque majeur de survenue de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires[57].

2. Rôle des dyslipidémies dans l'athérogenèse :

Le risque le plus fréquent et le plus redoutable des dyslipidémies est le développement de l'athérosclérose, il s'agit d'une « association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, qui consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la média. » Cette définition a été donnée par l'OMS en 1958[58].

Cette augmentation du risque d'athérosclérose est principalement associée à une augmentation du cholestérol lié aux LDL, à une diminution de celui lié aux HDL, et, à un degré moindre, à l'augmentation des TG dans le sang.

2.1. LDL-Cholestérol :

Plusieurs études épidémiologiques ont prouvé une forte association entre le taux de cholestérol sérique total et le risque cardiovasculaire[59]–[61].

La potentialité athérogène du cholestérol est due particulièrement à son transport par les LDL vers les tissus périphériques[62], [63], ces lipoprotéines constituent de vrais initiateurs de la lésion d'athérosclérose.

Les anomalies des LDL ayant un impact sur leur pouvoir athérogène sont de deux types, anomalies quantitatives et anomalies qualitatives.

Les anomalies quantitatives, qui se manifestent par une hypercholestérolémie, ont principalement deux origines :

- Un défaut de catabolisme des LDL en conséquence d'un déficit des récepteurs cellulaires aux LDL (ex. l'hypercholestérolémie familiale).
- Une surproduction hépatique des particules de VLDL, les précurseurs de LDL (ex. Hyperlipidémie combinée).

En ce qui concerne les anomalies qualitatives, celles-ci impliquent principalement la formation préférentielle et/ou un catabolisme ralenti des LDL petites et denses, ces dernières ayant un pouvoir pathogène accru à cause de leur facilité de pénétration de la paroi artérielle, de leur rétention préférentielle au sein de la matrice, et de leur susceptibilité élevée à une modification structurelle sous stress oxydant[64], [65].

L'accumulation des LDL favorise leur passage sous l'endothélium où elles sont peroxydées avant d'être prises en charge par les macrophages qui alimentent ensuite les dépôts lipidiques à l'origine des lésions athéromateuses[66].

2.2. HDL-cholestérol :

A travers leur implication dans le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, les HDL semblent avoir un rôle dans la prévention des événements cardiovasculaires liés à l'athérosclérose[67], [68]. Pour cette raison les HDL sont considérés comme un facteur cardioprotecteur. D'autres mécanismes à l'origine de l'athéroprotection des HDL ont été décrits, à savoir :

- Les HDL sont pourvues d'une activité anti-inflammatoire[69]-[73], leur permettant de contrecarrer l'inflammation chronique de l'athérosclérose caractérisée par l'accumulation de macrophages et de lymphocytes dans l'espace sous-endothélial, et par l'augmentation des concentrations plasmatiques de différents marqueurs inflammatoires.

- Les HDL empêchent l'oxydation des LDL[74]-[77], qui joue un rôle central dans l'initiation et la propagation de l'athérosclérose.
- Les HDL jouent un rôle important dans la préservation de l'intégrité de l'endothélium[78]-[83], en exerçant un effet antiapoptotique sur les cellules endothéliales et en favorisant la réparation de l'endothélium lésé.

2.3. Les triglycérides :

Les TG n'entrent pas dans la composition de la plaque athérosclérotique, cependant, plusieurs études épidémiologiques ont démontré que leur élévation dans le sang est associée à l'augmentation du risque coronaire, indépendamment des LDL et des HDL[84], [85]. Ceci s'explique par la relation qu'entretiennent les TG avec les autres fractions lipidiques, favorisant le développement d'une athérosclérose par des mécanismes indirects :

2.3.1. Mécanisme en rapport avec les VLDL/Chylomicrons :

L'hypertriglycéridémie s'accompagne d'une augmentation des lipoprotéines transporteuses des TG (VLDL/Chylomicrons), ce qui induit à un profil lipidique perturbé contribuant au processus de l'athérosclérose[86]. Zilvermist[87] propose que ces particules riches en TG sont capables de pénétrer dans l'espace de l'intima où ils seront digérées par les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses athérogènes[88].

2.3.2. Mécanisme en rapport avec les HDL :

L'hypertriglycéridémie majore les échanges que subissent les VLDL avec les HDL grâce à la CETP, ainsi sont formées de petites HDL riches en TG et pauvres en esters de cholestérol et donc incapables de participer au transport reverse du cholestérol[89], [90].

2.3.3. Mécanisme en rapport avec les LDL :

En cas d'hypertriglycéridémie, les LDL résultants de la transformation de VLDL riches en TG, ont une concentration en TG plus élevée que la normale, ceci diminue l'affinité de ces particules pour leur récepteur, et par conséquent ralenti leur catabolisme, les rendant plus susceptibles de s'oxyder et d'attribuer au processus athérogène[91].

3. Diagnostic positif :

Cliniquement, l'examen n'apporte que rarement des arguments évocateurs : dans certaines formes de dyslipidémies, des tâches sur la peau appelées « xanthomes » peuvent apparaître, ce sont des formations jaunes ou oranges, de petite taille, réalisant des petites protubérances sous-cutanées, et qui témoignent d'un excès de cholestérol sanguin. De même, les « xanthomes tendineux » correspondent à la formation de petits nodules, durs et mobiles, pouvant apparaître au niveau des tendons extenseurs des doigts, sur les poignets ou sur les tendons d'Achille principalement (Figure 19). Les « xanthélasmas » sont de petites tuméfactions jaunâtres, en relief, sur les paupières (Figure 20). Le dépôt de cholestérol LDL peut également se voir au niveau oculaire avec l'apparition d'un « arc cornéen » (Figure 21).

En dehors de ces manifestations, les dyslipidémies appartiennent au groupe des « maladies silencieuses », qui évoluent à bas bruit et peuvent, pendant de nombreuses années, ne provoquer aucun symptôme. Seules les conséquences cardiovasculaires (IDM, AVC, artériopathies périphériques) apparaissant le plus souvent de manière tardive, sont symptomatiques[44], [92].



Figure 19 : Xanthomes tendineux (Tendon d'Achille).

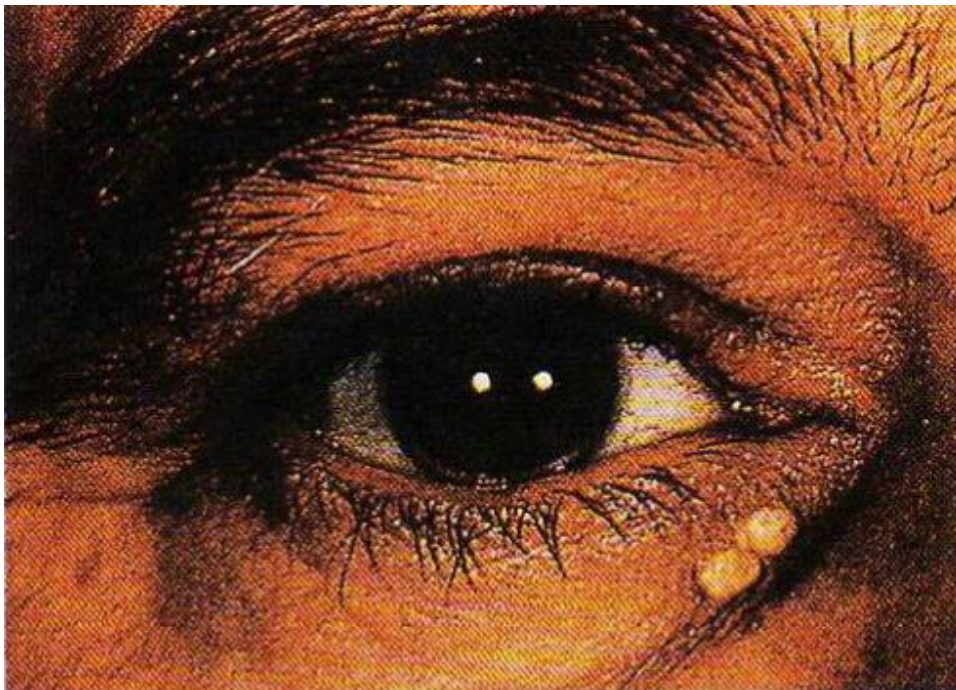


Figure 20 : Xanthélasma.



Figure 21 : Arc cornéen.

Le dépistage d'une dyslipidémie repose donc essentiellement sur la réalisation d'un bilan biologique qui détermine les concentrations de CT, de TG et de HDL-C par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-C par la méthode de Friedewald si la triglycéridémie est $<3,4\text{g/l}$.

Le diagnostic de l'hypercholestérolémie est posé lorsque le taux de LDL-C est supérieur ou égal à $1,60\text{ g/L}$.

De même, une hypertriglycéridémie est définie par un taux de triglycérides supérieur ou égal à $1,50\text{ g/L}$.

4. Classifications :

Les hyperlipidémies sont classées en formes primitives, comprenant des pathologies à déterminisme génétique établi, et en formes secondaires ou hyperlipidémies acquises[47].

Les hypolipidémies sont des maladies génétiques rares, les principales étant l'hypobêtalipoprotéïnémie et l'hypoalphalipoprotéïnémie.

4.1. Les hyperlipidémies primitives :

Elles sont habituellement classées selon la classification de Fredrickson. Il s'agit d'une classification phénotypique, reposant sur l'observation d'anomalies du métabolisme des lipoprotéines[47]. Cette classification identifie 6 types d'hyperlipoprotéïnémies.

En pratique, on utilise la classification française simplifiée de De Gennes qui regroupe ces phénotypes en 3 grandes catégories (Tableau 7).

Tableau 7 : Classification et caractéristiques des dyslipidémies primitives.[51], [52]

Classification de De Gennes	Classification de Fredrickson	Aspect du sérum Taux de CT et TG	LP élevées	Complications
Hypercholestérolémie	Ila Hypercholestérolémie essentielle	Clair CT : ↑↑↑ TG : N	LDL	Athérome++ IDM, AVC
Hypertriglycéridémie	I Hypertriglycéridémie endogène	Lactescent (crémage) CT : N ou ↑ TG : ↑↑↑	CM	Pancréatite++
	IV Hypertriglycéridémie endogène	Opalescent CT : N ou ↑ TG : ↑↑	VLDL	Athérome+ Pancréatite+
	V Hypertriglycéridémie mixte	Opalescent à lactescent CT : N ou ↑ TG : ↑↑↑	CM et VLDL	Pancréatite++ Athérome+
Dyslipidémie mixte	III Dysbetalipoprotéïnémie	Opalescent CT : ↑↑ TG : ↑↑	IDL	Athérome++
	Ilb Hyperlipidémie mixte ou combinée	Opalescent CT : ↑↑ TG : ↑↑	LDL et VLDL	Athérome++

4.2. Les hyperlipidémies secondaires :[93]

Représentent la cause la plus fréquente des troubles du métabolisme lipidique chez le sujet adulte. Leur dépistage est impératif avant d'affirmer qu'une dyslipidémie est primaire et la traiter comme telle.

Un certain nombre de pathologies peuvent être à l'origine d'une dyslipidémie (Tableau 8).

Tableau 8 : Causes de dyslipidémies secondaires.

Endocrinopathies	Diabète Hypothyroïdie Syndrome de Cushing Acromégalie
Troubles nutritionnels	Anorexie mentale Alcoolisme
Affections hépatobiliaires	Cholestase Insuffisance hépatocellulaire
Affections rénales	Syndrome néphrotique Insuffisance rénale chronique
Divers	Porphyrie Myélome Glycogénoses
Grossesse	

Il faut souligner également l'existence de dyslipidémies dues à différentes classes médicamenteuses, dont celles du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Tableau 9).

Tableau 9 : Dyslipidémies iatrogènes : Effets lipidiques.

	VLDL (TG)	LDL	HDL
Dérivés vitamine A	↗	→	→
Bêtabloquants	↗	→	↘
Corticoïdes	→ ou ↗	↗	↗
Diurétiques thiazidiques	↗	↗	→
Estrogènes	↗	→ ou ↘	↗
Progestatifs	→	↗	↘
Immunosuppresseurs	→ ou ↗	↗	→
Trithérapie anti VIH	↗	→ ou ↗	↘

V. Prise en charge de la dyslipidémie : moyens thérapeutiques

Le traitement de la dyslipidémie a fait l'objet de recommandations européennes ESC/EAS en 2016[94], et de recommandations HAS en 2017[95]. Les deux recommandations se rapprochent avec toutefois des nuances notables.

La prise en charge du patient dyslipidémique est simple, réalisable en ambulatoire. Seul le traitement des formes graves nécessite une prise en charge dans un centre spécialisé[96].

Après une évaluation du risque cardiovasculaire globale à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) et l'établissement des objectifs thérapeutiques (Tableau 10), le traitement des dyslipidémies débute par une modification du mode de vie, recommandée seule lorsque le risque cardiovasculaire est faible ou modéré, et associée d'emblée à un traitement hypolipémiant lorsque le risque est élevé. En deuxième intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois d'une intervention de première intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera instauré ou intensifié selon le niveau de risque[95].

Tableau 10 : Niveau thérapeutique cible du LDLc en fonction du risque CV.[95], [97]

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif du LDLc
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/l (4,9 mmol/l)
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 % ou présence de 2 facteurs de RCV (hors diabète, insuffisance rénale et HTA) ou diabète de type 1 ou 2 chez un patient < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/l (3,4 mmol/l)
Elevé	5 % ≤ SCORE < 10 % ou diabète de type 1 ou 2 : - patient < 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible - patient ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible ou patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée ou TA ≥ 180/110 mm Hg	< 1,0 g/l (2,6 mmol/l)
Très élevé	SCORE ≥ 10 % ou diabète de type 1 ou 2 chez un patient ≥ 40 ans avec au moins 1 facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ou patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère ou maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)	< 0,70 g/l (1,8 mmol/l)

1. La modification du mode de vie :[98]

1.1. En cas d'hypercholestérolémie isolée : il est recommandé de :

- Réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (produits carnés, fromage, beurre, etc.) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah, etc.) et les acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits).
- Privilégier les acides gras insaturés d'origine animale (volaille, etc.) et végétale source d'acides gras oméga-9 (huile d'olive), oméga-6 et oméga-3 (huile de colza, soja, noix, etc., margarines avec oméga-9, 6 et 3).
- Accroître la consommation des aliments source de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, etc.) et principalement de fibres solubles (pectines, bêta-glucanes de l'avoine et de l'orge).

1.2. En cas de dyslipidémie mixte : il est recommandé en outre de :

- Réduire l'apport calorique en cas d'excès de poids abdominal.
- Limiter particulièrement les aliments et boissons sucrées riches en glucides simples et de limiter les aliments d'index glycémique élevé (pain blanc, pomme de terre, etc.).
- Consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.).

1.3. En cas d'hypertriglycéridémie sévère : il est recommandé de :

- Tester la sensibilité individuelle par la réalisation d'un test diagnostique d'abstinence de boissons alcoolisées sur 5 à 7 jours, puis aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose, etc.) et complexes (pain, pomme de terre, etc.). En cas de négativité, il peut s'agir d'une sensibilité aux lipides qui peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne après avis spécialisé.

- Consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.), riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque : EPA et acide docosahexaénoïque : DHA) ayant un effet hypotriglycéridémiant propre, ou compléter en EPA-DHA.

La démarche diététique sera poursuivie même si l'objectif thérapeutique est atteint. La modification des habitudes alimentaires doit être associée à la pratique d'une activité physique régulière.

2. Le traitement médicamenteux : [49], [96], [99]

Il est indiqué lorsque le LDL-cholestérol reste supérieur à l'objectif thérapeutique après 3 à 6 mois de diétothérapie bien conduite, et d'emblée chez un patient en prévention secondaire, après une complication ischémique ou en cas de haut risque cardiovasculaire.

Les principales classes d'hypolipémiants sont :

2.1. Les statines :

2.1.1. Mécanisme d'action : Les statines inhibent l'HMG-CoA réductase (hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase), une enzyme qui catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate (précurseur des stérols). Cette inhibition diminue la synthèse hépatique du cholestérol et augmente la synthèse des récepteurs à LDL à la surface des hépatocytes, ainsi la captation des LDL augmente et leur taux circulant diminue.

Leur effet biologique majeur est d'abaisser le LDLc. Elles sont le traitement de première intention dans les hypercholestérolémies isolées et les hyperlipidémies mixtes.

2.1.2. Exemples de statines commercialisés au Maroc :

Atorvastatine: TAHOR® Cp 10, 20, 40, 80mg

Rosuvastatine: CRESTOR® Cp 5, 10, 20mg

Simvastatine: CHOLESTIN® Cp 10, 20, 40 mg

Pravastatine : PRAVASTATINE GT® Cp 10, 20, 40 mg

2.2. Les fibrates :

2.2.1. Mécanisme d'action : Les fibrates agissent en activant des récepteurs appelés PPAR (Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes), ce sont des récepteurs nucléaires présents essentiellement dans le foie et les muscles dont l'activation entraîne une augmentation de l'expression du gène de la lipoprotéine lipase et une diminution de la synthèse de l'apo CIII. Ceci à comme conséquences une majoration de la lipolyse des lipoprotéines riches en TG (VLDL), une diminution de la synthèse hépatique des TG, et une stimulation de la synthèse des apolipoprotéines (Apo) A1 et A2, ce qui augmente les concentrations des HDL et le retour du cholestérol vers le foie.

Les fibrates sont particulièrement indiqués dans les hyperlipoprotéinémies mixtes avec augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides, après échec du régime.

2.2.2. Exemples de fibrates commercialisés au Maroc :

Fenofibrate: LIPANTHYL® Cp 160, 200mg

Ciprofibrate: LIPANOR® Cp 100mg

2.3. Les résines chélatrices des acides biliaires : La cholestyramine

- Mécanisme d'action : La cholestyramine forme des complexes insolubles avec les acides biliaires, entraînant une interruption du cycle entérohépatique pour augmenter l'élimination fécale du cholestérol, ceci augmente la captation hépatique du LDL-cholestérol et donc diminue son taux sérique.

2.4. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (l'ézétimibe)

2.4.1. Mécanisme d'action : Inhibition spécifique de l'absorption enzymatique du cholestérol alimentaire au niveau intestinal, entraînant ainsi une diminution des apports en cholestérol au foie.

2.4.2. Exemples commercialisés au Maroc :

Ezétimibe : EZETROL® Cp 10mg

L'ézétimibe est le seul représentant de sa classe.

EFFETS DE LA MENOPAUSE SUR LE PROFIL

LIPIDIQUE

Au cours de la période d'activité génitale, les œstrogènes exercent un effet cardioprotecteur chez les femmes les rendant moins à risque de développer des maladies cardiovasculaires par rapport aux hommes et par rapport aux femmes ménopausées. L'estradiol (E2) est l'œstrogène circulant prédominant. Il est synthétisé par les ovaires et circule dans le plasma transporté par la SHBG (Sex Hormone Binding-Globuline), où il diffuse passivement à travers la membrane cellulaire vers les tissus cibles. Plusieurs données expérimentales ont prouvé la sensibilité du foie à l'action des œstrogènes, et ainsi l'implication de ces derniers dans la régulation directe ou indirecte du métabolisme des lipides hépatiques et des taux de lipoprotéines sériques. Par conséquent la carence en E2 après la ménopause naturelle ou par ovariectomie peut expliquer les troubles du profil lipidique observés chez la femme ménopausée.

Plusieurs mécanismes d'action des œstrogènes sur le métabolisme lipidique ont été décrits.

I. Mécanismes de signalisation des œstrogènes dans le foie :

Les œstrogènes peuvent exercer leurs effets biologiques dans le foie par le biais d'un certain nombre de mécanismes. Le mécanisme classique d'action de l'E2 implique sa liaison aux récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes, le récepteur des œstrogènes Alpha ($ER\alpha$) ou le récepteur des œstrogènes bêta ($ER\beta$). Cette liaison entraîne une translocation du complexe E2-ER vers le noyau cellulaire où il régule l'expression de plus de 1000 gènes hépatiques, et notamment les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides[100].

Une perte de l' $ER\alpha$ hépatique entraîne une augmentation de l'expression des gènes de synthèse des lipides[101] et une perte de la régulation œstrogénique des gènes cibles du métabolisme lipidique[102]-[104].

II. Régulation œstrogénique du captage hépatique du cholestérol

Le taux plasmatique du cholestérol est maintenu constant grâce à un équilibre entre les processus de synthèse et de transport de cholestérol vers le plasma et ceux de stockage et d'élimination. Le foie joue un rôle important dans cette homéostasie en captant le cholestérol plasmatique grâce à différents récepteurs membranaires spécifiques tels que le récepteur des lipoprotéines de faible densité (R-LDL) (ou récepteur à Apo B/E), et la protéine apparentée au récepteur des LDL (LRP1) (ou récepteur des résidus de lipoprotéines).

1. Impact de la carence œstrogénique sur les R-LDL :

Le récepteur des LDL est une glycoprotéine présente sur l'ensemble des cellules de l'organisme mais prédominante au niveau hépatique (environ 70%)[105], [106]. Il joue un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol en éliminant environ 56 à 80% des particules LDL fortement athérogènes de la circulation sanguine[107], [108].

La PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) est une enzyme responsable de la dégradation des R-LDL dans le foie, ralentissant donc le captage et l'élimination du LDL-C et augmentant ainsi sa concentration plasmatique[109].

Des mutations au niveau des gènes codant pour le R-LDL ou la PCSK9 sont responsables d'hypercholestérolémie familiale[110].

L'impact de la carence en œstrogènes sur l'expression des R-LDL a été observé lors d'une étude réalisée en 1999 par Abbey *et al.*[3] à travers laquelle on a noté chez les femmes ménopausées comparativement aux femmes non ménopausées, une diminution de l'activité du R-LDL, et cette diminution était inversement corrélée aux concentrations plasmatiques élevées de LDL-C ($r = -0.27$, $P < 0.01$).

En ce qui concerne l'impact de la carence œstrogénique sur l'expression de la PCSK9, une étude portant sur une partie de la population chinoise a rapporté une augmentation d'environ 40% ($P < 0.001$) des concentrations plasmatiques de la PCSK9 chez les femmes ménopausées comparativement aux femmes non ménopausées. Ces concentrations de PCSK9 étaient positivement corrélées à celles du cholestérol total plasmatique[111]. Des résultats similaires avaient été trouvés une année plus tôt dans une étude Américaine[112].

Ces résultats suggèrent que la carence en œstrogènes due à la ménopause ou à l'ovariectomie diminue l'activité des R-LDL et augmente les niveaux de PCSK9 dans la circulation sanguine, entraînant ainsi une hypercholestérolémie.

2. Impact de la carence œstrogénique sur les LRP1 :

La protéine apparentée au R-LDL (LRP1: LDL-receptor-related protein-1), est une protéine transmembranaire, faisant partie de la famille des R-LDL. Elle est exprimée dans un ensemble large de types cellulaires, avec une prédominance au niveau du foie, du cerveau et du placenta[113]. La LRP1 hépatique intervient dans la clairance des lipoprotéines enrichies en Apo E (les résidus de chylomicrons et de VLDL)[114], [115]. Ainsi, la LRP1 hépatique contribue au maintien d'un taux normal de lipoprotéines circulantes et ainsi protège contre l'athérosclérose.

En 1995, Westerveld *et al.*[116] ont rapporté que la clairance des chylomicrons ainsi que celle de leurs résidus était retardée en postprandial chez les femmes ménopausées normo-lipidémiques comparativement aux femmes non ménopausées normo-lipidémiques. Ces résultats ont été confirmés trois années plus tard par Van Beek *et al.*[117]. Ce qui suggère que la LRP1 pourrait être affecté en absence des œstrogènes.

III. Régulation œstrogénique du transport reverse du cholestérol

Il est proposé que les œstrogènes protègent contre l'athérosclérose grâce à leur rôle dans le transport reverse du cholestérol, cependant ce rôle est controversé. Badeau *et al.*[118] lors d'une étude réalisée en 2013 n'ont pas trouvé d'association entre le taux plasmatique d'estradiol et la capacité d'efflux de cholestérol vers le foie chez les femmes non ménopausées. Roe *et al.*[119] par contre lors d'une étude réalisée en 2014, ont découvert une réduction de la capacité d'efflux du cholestérol chez des femmes non ménopausées ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qui est un état de faiblesse en œstrogènes. Chez les femmes ménopausées l'hypoestrogénie augmente la capacité d'efflux du cholestérol des HDL par rapport aux femmes non ménopausées selon une étude réalisée en 2016 par El Khoudary *et*

a/ probablement en raison de l'augmentation des taux de VLDL-TG après la ménopause. Toutefois, en 2002, Ulloa *et al.*[120] ont conclut que l'administration du THS augmente efficacement la capacité d'efflux du cholestérol des HDL.

Ainsi, il a été démontré que les œstrogènes ont certains effets sur la capacité d'efflux du cholestérol des HDL vers le foie, mais il n'y a pas de relation cohérente entre l'amélioration et l'altération de cette voie de transport par les œstrogènes d'après la littérature.

IV. Régulation œstrogénique des facteurs affectant indirectement le métabolisme lipidique hépatique :

Bien que l'on ait proposé que les œstrogènes régulent directement un certain nombre de voies impliquées dans le métabolisme hépatique des lipides, l'activité de ces hormones dans un certain nombre d'autres tissus peut également contribuer indirectement au métabolisme des lipides hépatiques et aux réponses lipidiques plasmatiques.

Lors d'un jeûne, environ 75% des lipides incorporés dans les VLDL proviennent des acides gras délivrés au foie par lipolyse et seulement environ 4% proviennent de la lipogénèse. Lors de l'alimentation, 43% proviennent encore du tissu adipeux et 25% de l'alimentation, soit des chylomicrons, soit du pool plasmatique d'acides gras[121], [122]. Ainsi, le flux d'acides gras vers le foie est un facteur beaucoup plus important de stéatose hépatique et de dyslipidémie que la lipogénèse de novo (induite par l'insuline à partir du glucose)[123]. Certains des effets protecteurs des œstrogènes sont probablement indirectement dus à la signalisation œstrogénique dans le tissu adipeux pour limiter la libération d'acides gras sériques, et dans le muscle squelettique pour favoriser l'oxydation des acides gras, limitant ainsi l'apport d'acides gras au foie.

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

I. Type, lieu et durée d'étude :

Notre travail constitue une étude prospective comparative de deux échantillons de populations de femmes différentes : ménopausées et non ménopausées, ayant au préalable un bilan lipidique demandé par leurs médecins. L'étude est réalisée par le service de biochimie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le recrutement a eu lieu au niveau du service de prélèvement de la même structure hospitalière sur une période de 3 mois s'étendant de janvier 2021 à Mars 2021.

II. Population d'étude :

80 femmes âgées de 25 ans à 70 ans étaient recrutées après un consentement éclairé et classées en deux groupes : 40 femmes non ménopausées et 40 femmes ménopausées.

1. Critères d'inclusion :

Toutes les patientes consentantes avec distinction de sexe (féminin) ont été retenues. Le statut de la ménopause a été défini selon les critères de l'OMS :

- Les femmes présentant des règles régulières ont été incluses dans le groupe des femmes non ménopausées.
- Les femmes présentant une aménorrhée spontanée depuis plus de 12 mois ont été incluses dans le groupe des femmes ménopausées.

2. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion utilisés pour sélectionner les sujets étaient les suivants: Utilisation d'une hormonothérapie substitutive ou de médicaments hypolipémiants, grossesse ou aménorrhée primaire, ménopause chirurgicale et données manquantes. Pour minimiser l'impact du mode de vie sur le profil lipidique, les femmes fumeuses, diabétiques et hypertendues ont été exclues.

III. Recueil des données :

Pour la collecte des informations, une fiche d'exploitation a été préétablie (annexe 1).

L'étude comprenait :

- Un interrogatoire.
- Des mesures anthropométriques.
- Des dosages biologiques.

1. L'interrogatoire :

La 1^{ère} partie de la fiche comprenait un questionnaire qui concerne :

1.1. Des données socio-démographiques : L'âge, l'état matrimonial et le degré de parité.

1.2. Le statut hormonal : Ménopausée ou non ménopausée, la durée de la ménopause, la notion de prise de contraception.

1.3. L'hygiène de vie : L'activité physique.

2. Les mesures anthropométriques :

Les patientes ont bénéficié d'un examen général permettant :

- La mesure du poids.
- La mesure de la taille.
- Le calcul de l'IMC par la formule : $\text{poids}/\text{taille}^2$, exprimé en kg/m^2 .
L'interprétation établie par l'OMS figure sur le Tableau 11.
- La mesure du tour de taille : L'interprétation de l'OMS est présente sur le
- Tableau 12.
- La mesure du tour de hanche.
- Le calcul du ratio tour de taille/tour de hanches : qui est élevé selon l'OMS lorsqu'il est > 1 chez les hommes et $> 0,85$ chez les femmes, et considéré

comme un marqueur de risque de survenue de maladies liées à l'obésité[124].

Tableau 11 : Classification des adultes en fonction de l'IMC.[124]

Classification	IMC (kg/m ²)	Risque de morbidité
		associée
Insuffisance pondérale	Inférieur à 18,5	Faible
Poids normal	18,5 - 24,9	Moyen
Surpoids (pré-obésité)	25 - 29,9	Accru
Obésité classe I (modérée)	30 - 34,9	Modéré
Obésité classe II (sévère)	35 - 39,9	Important
Obésité Classe III (morbide)	Supérieur à 40	Très important

Tableau 12 : Périmètre abdominal par sexe et risque de complications métaboliques associé à l'obésité chez les sujets de race blanche.[124]

Risque de complications métaboliques	Périmètre abdominal (cm)	
	Hommes	Femmes
Augmenté	≥94	≥80
Sensiblement augmenté	≥102	≥88

3. Le bilan biologique :

Les prélèvements sanguins pour bilan biologique ont été effectués sur tube hépariné le matin après 12h de jeûne. Le bilan biologique a comporté le dosage des paramètres du bilan lipidique : le Cholestérol total, les TG, le HDLc, et le calcul du

LDLc par la formule de Friedewald lorsque les TG < 3,4g/l. Tous ces paramètres ont été évalués sur le Cobas® 6000 de la société Roche Diagnostic.

Les méthodes de dosage utilisées sont mentionnées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Tableau résumant les différentes méthodes de dosage des paramètres.

Paramètre	Méthode de dosage
CT	Méthode enzymatique colorimétrique (cholestérol estérase - cholestérol oxydase).
TG	Méthode enzymatique colorimétrique utilisant la glycérol-phosphate-oxydase et un chromogène.
LDL-C	Calcul selon la formule de Friedewald $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ pour des taux de TG < 4g/L, au-delà on passe au dosage par méthode enzymatique colorimétrique en phase homogène.
HDL-C	Méthode enzymatique colorimétrique (cholestérol estérase modifié par PEG - cholestérol oxydase modifié par PEG).

Les seuils pathologiques retenus sont tirés des recommandations américaines du « NCEP Adult Treatment Panel III »[55], avec : CT $\geq 2,4$ g/l ; TG $\geq 1,6$ g/l et ≥ 2 g/l ; LDL-C $\geq 1,6$ g/l, et HDL-C $\leq 0,5$ g/l.

Pour apprécier le risque athérogène secondaire aux perturbations lipidiques, nous avons calculé l'index d'athérogénicité (IA = CT/C-HDL), un risque étant considéré comme élevé si l'index est supérieur à 4,85.

IV. Méthode d'analyse statistique et de traitement des données :

Les données recueillies ont été saisies et codées sur le logiciel Microsoft Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS.

Les variables qualitatives étaient représentées par leurs effectifs et leurs pourcentages, et les variables quantitatives étaient exprimées par les moyennes et les écart-types, ainsi que par leurs valeurs minimales et maximales.

La comparaison de deux pourcentages a été faite à l'aide du test de Khi 2.

La comparaison de deux moyennes a été faite par le test-t de student pour deux échantillons indépendants.

Les corrélations entre les différents paramètres étudiés ont été appréciées par le coefficient de corrélation de Pearson ou par le test de Khi-2.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% ($p < 0,05$).

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés. La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel.

V. Considérations éthiques

L'aspect éthique sera pris en considération tout au long de notre étude et nous avons entrepris des mesures pour cette fin, à savoir :

- L'obtention de l'accord du chef du service.
- Explication des objectifs et l'intérêt de l'étude.
- Le respect de confidentialité.
- Le droit à l'anonymat : les participantes à cette étude ont été informées qu'elles avaient le droit et la liberté à décider de l'étendue de l'information à donner.
- Le droit à l'autodétermination : ce principe est respecté et signalé à toutes les participantes à cette étude. Ces dernières ont été informées qu'elles avaient le droit de décider librement de leur participation ou non à l'étude.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon :

1. Age des femmes :

La moyenne d'âge de notre population totale était de $48,88 \pm 13,50$ ans, avec des extrêmes de 25 à 70 ans.

La moyenne d'âge des femmes non ménopausées était de $36,53 \pm 5,99$ ans avec un intervalle qui variait entre 25 et 45 ans.

La moyenne d'âge des femmes ménopausées était de $61,23 \pm 4,52$ ans avec un intervalle qui variait entre 55 et 70 ans.

La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative $p < 0,01$.

La répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge est schématisée dans la Figure 22.

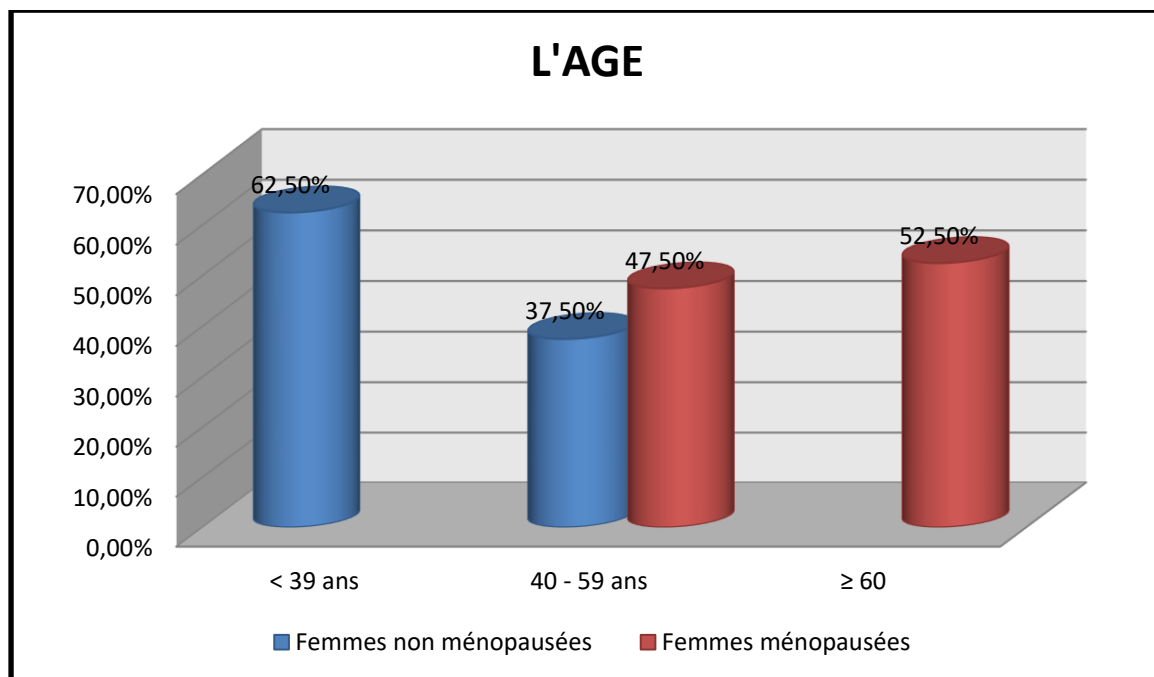


Figure 22 : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

2. Etat matrimonial :

Dans notre population on a remarqué une prédominance des femmes mariées avec un pourcentage de **85%** dans la population totale (n=68), **77,5%** (n=31) dans le groupe des femmes non ménopausées, et **92,5%** (n=37) dans le groupe des femmes ménopausées.

La différence est statistiquement non significative ($p=0,06$).

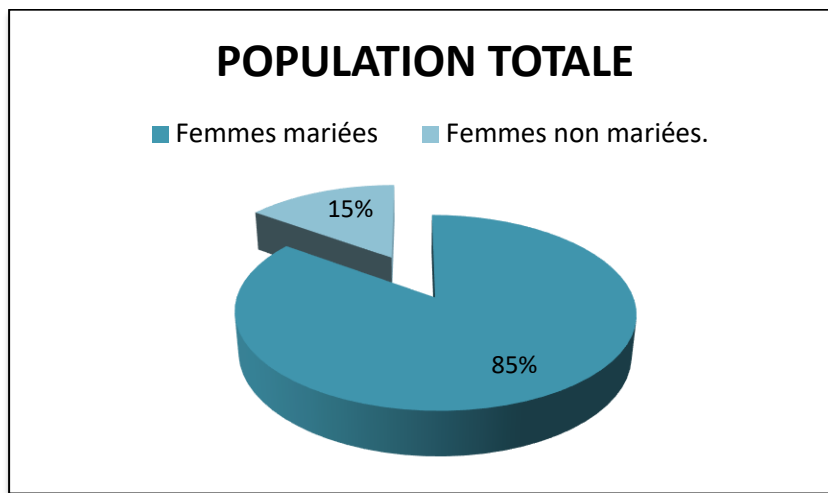


Figure 23 : Répartition de la population totale selon l'état matrimonial.

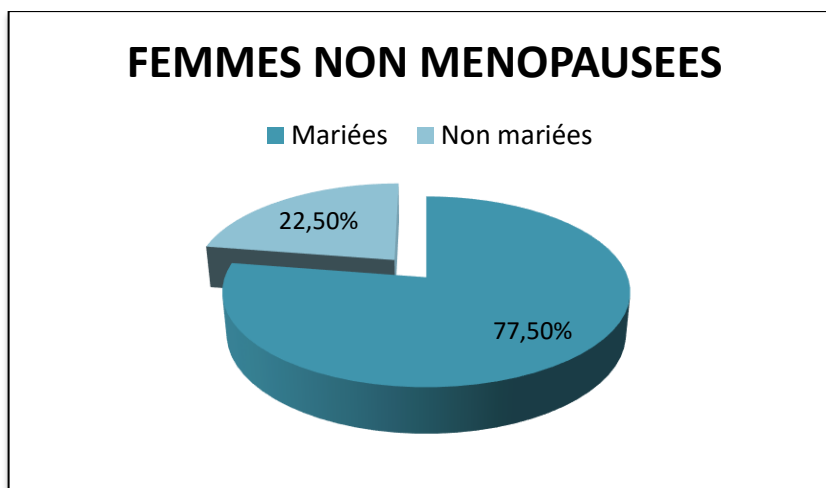


Figure 24 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'état matrimonial.

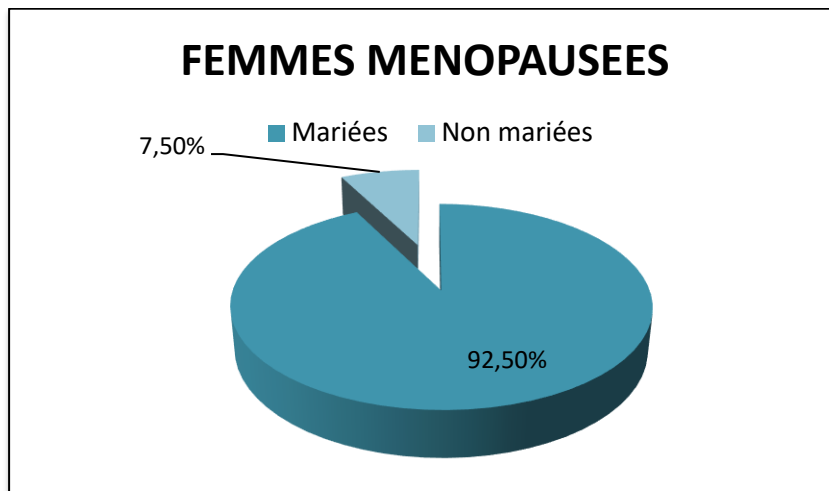


Figure 25 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'état matrimonial.

3. Degré de parité :

La majorité des femmes dans l'ensemble de la population d'étude sont des multipares (70%) (n=56).

Dans le groupe des femmes non ménopausées, 52,5% sont des multipares (n=21).

Dans le groupe des femmes ménopausées, la majorité est faite de femmes multipares (87,5%) (n=35).

La différence est statistiquement significative ($p=0,001$).

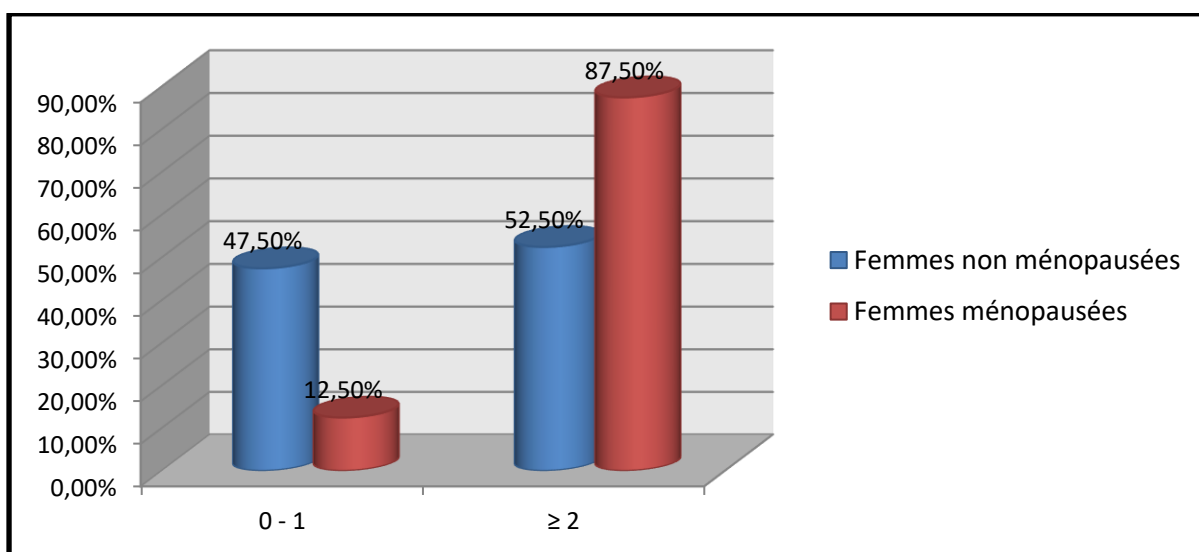


Figure 26 : Répartition de la population selon le degré de parité.

4. La scolarisation :

Seulement 37,5% de notre population totale avait bénéficié d'une scolarisation (n=30), avec un pourcentage de 25% dans le groupe des femmes ménopausées (n=10) et 50% dans le groupe des femmes non ménopausées (n=20).

La différence est statistiquement significative ($p=0,021$)

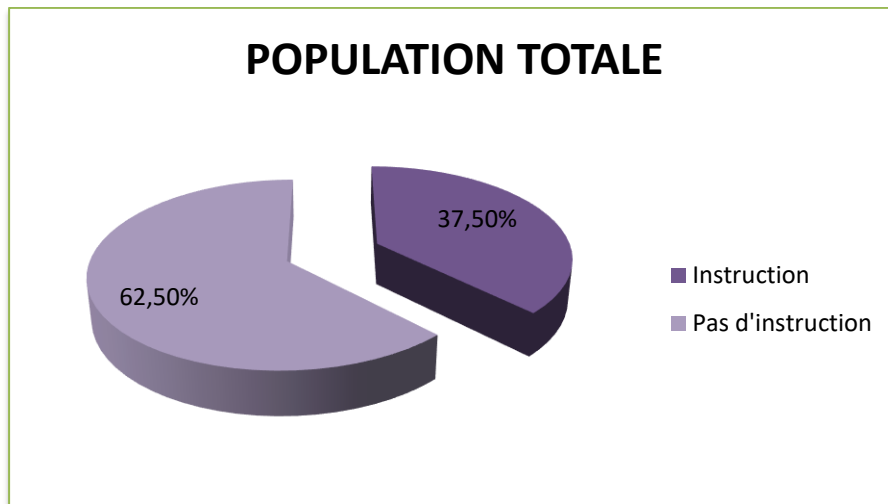


Figure 27 : Répartition de la population totale selon l'instruction.

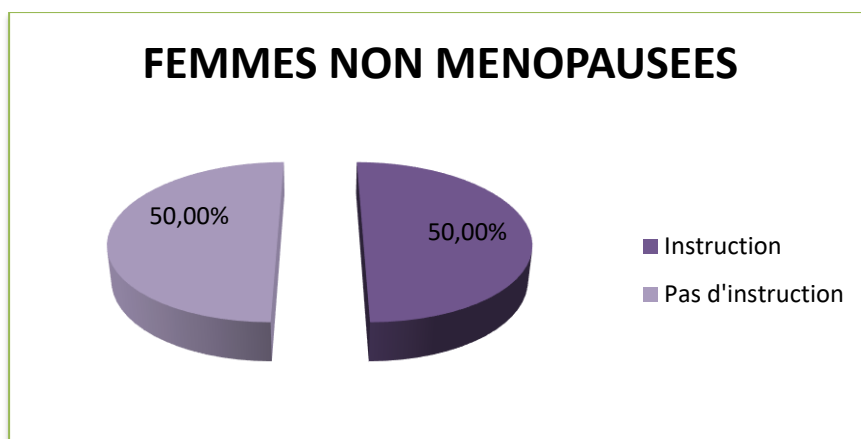


Figure 28 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'instruction.

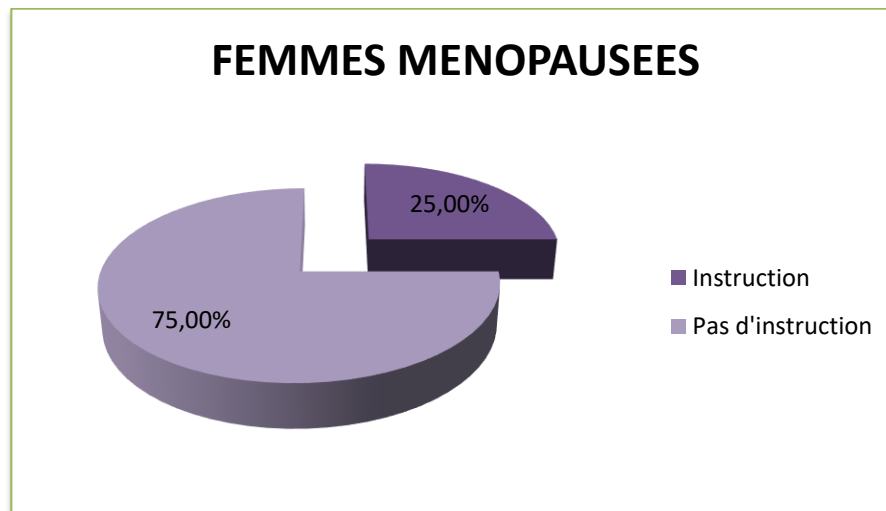


Figure 29 : Répartition des femmes ménopausées selon l'instruction.

5. Durée de la ménopause :

La durée moyenne de la ménopause était de $11,70 \pm 4,40$ ans, avec des extrêmes de 5 et 23 ans. Plus de la moitié des femmes avait une durée entre 10 et 19 ans (57,5%) (n=23).

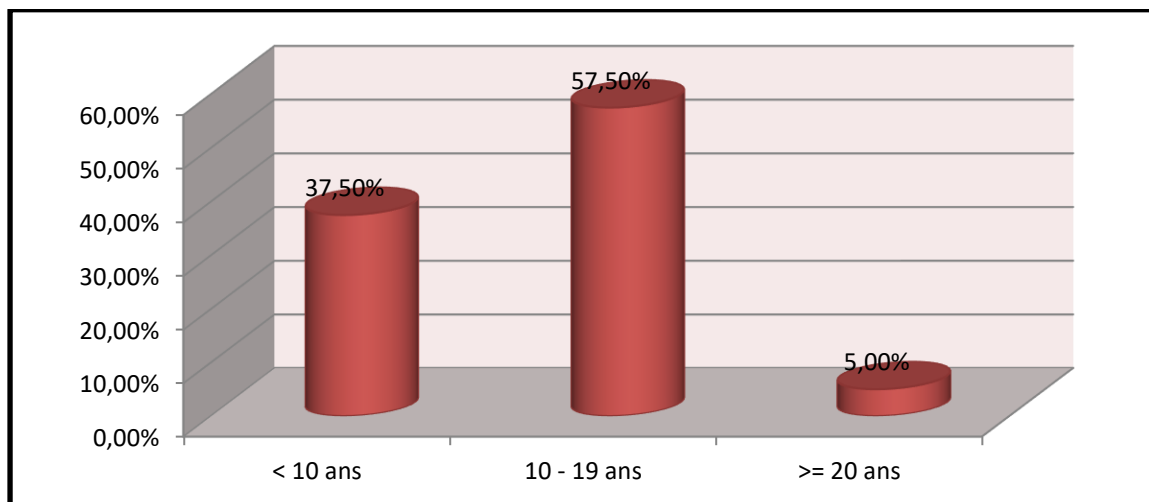


Figure 30 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon la durée de la ménopause.

6. La prise de contraception orale :

Dans notre population d'étude on a remarqué une prédominance des femmes n'ayant jamais utilisé de CO, avec un pourcentage de **76,25%** (n=61) dans l'ensemble de la population, **72,5%** (n=29) dans le groupe des femmes non ménopausées, et **80%** (n= 32) dans le groupe des femmes ménopausées.

La différence est statistiquement non significative ($p=0,431$)

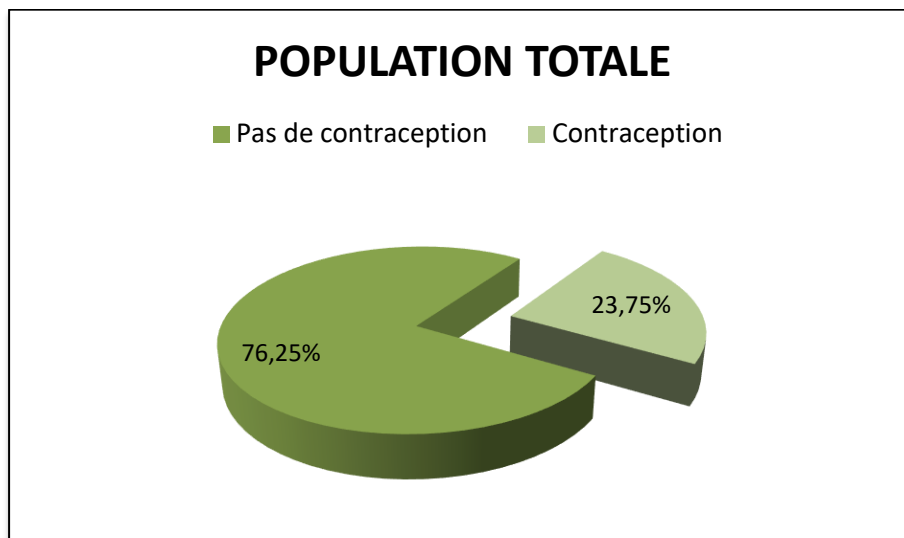


Figure 31 : Répartition de la population totale selon la prise de contraception orale.

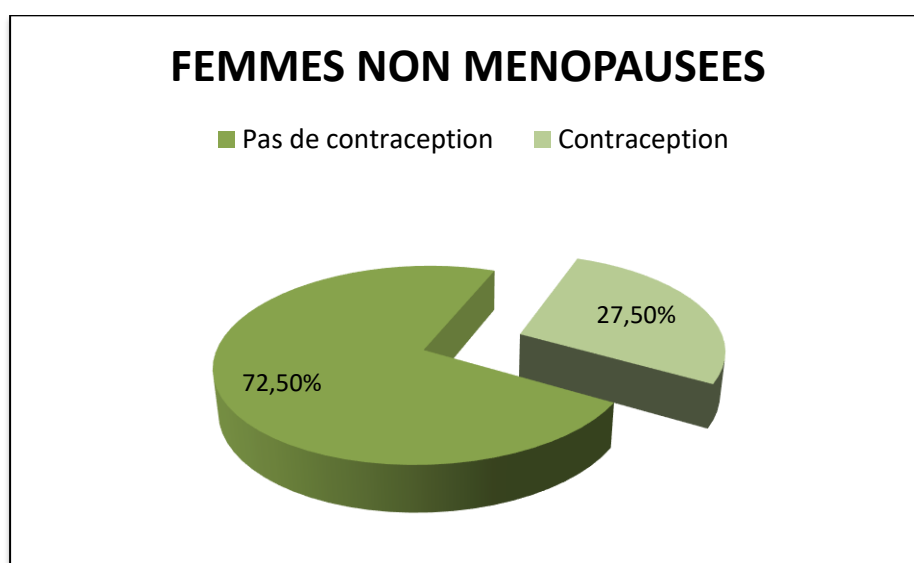


Figure 32 : Répartition des femmes non ménopausées selon l'utilisation de contraception orale.

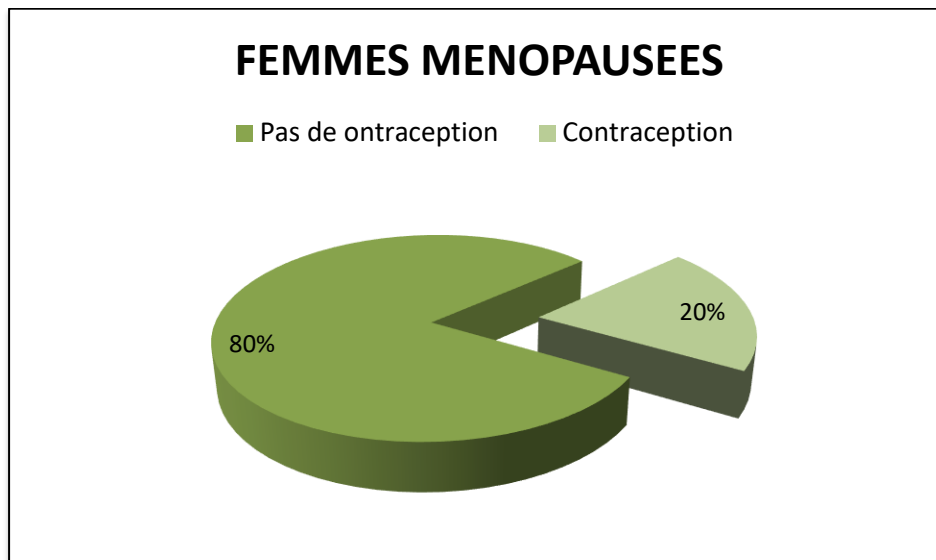


Figure 33 : Répartition des femmes ménopausées selon l'utilisation de contraception.

7.L'activité physique :

Seulement 20% de notre population totale avait déclaré pratiquer une activité physique régulière (n=16), avec un pourcentage de 10% dans le groupe des femmes ménopausées (n=4) et 30% dans le groupe des femmes non ménopausées (n=12).

La différence est statistiquement significative ($p=0,025$)

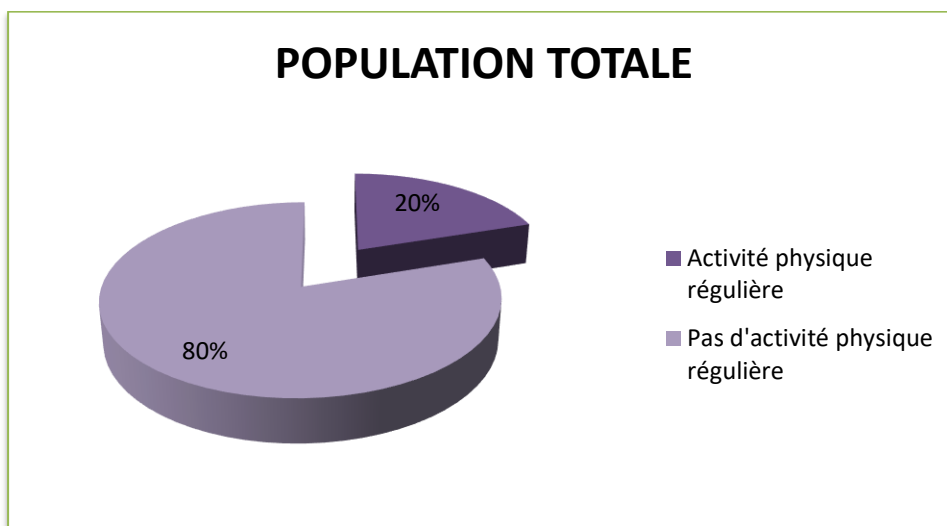


Figure 34 : Répartition de la population totale selon l'activité physique.

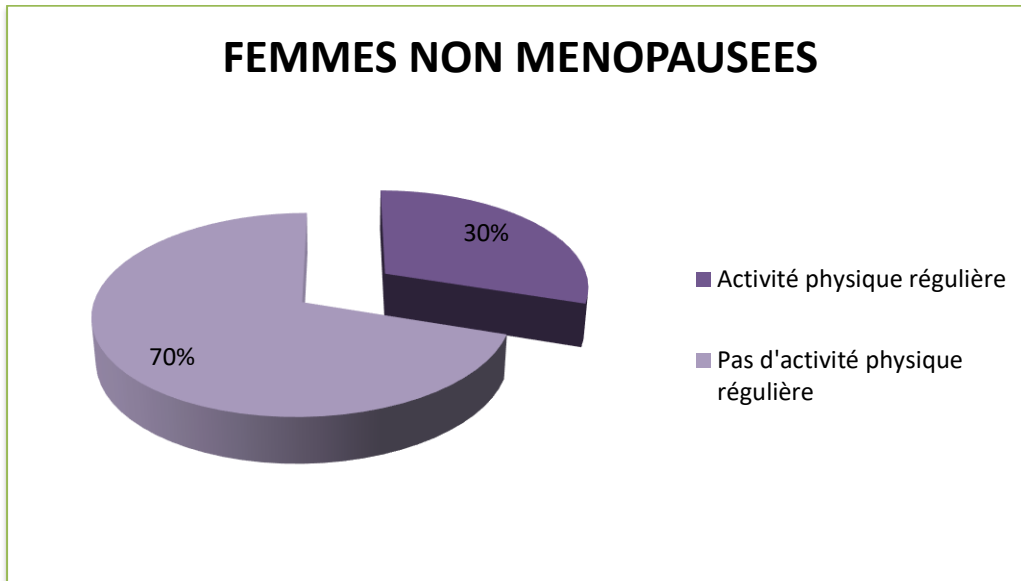


Figure 35 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'activité physique.

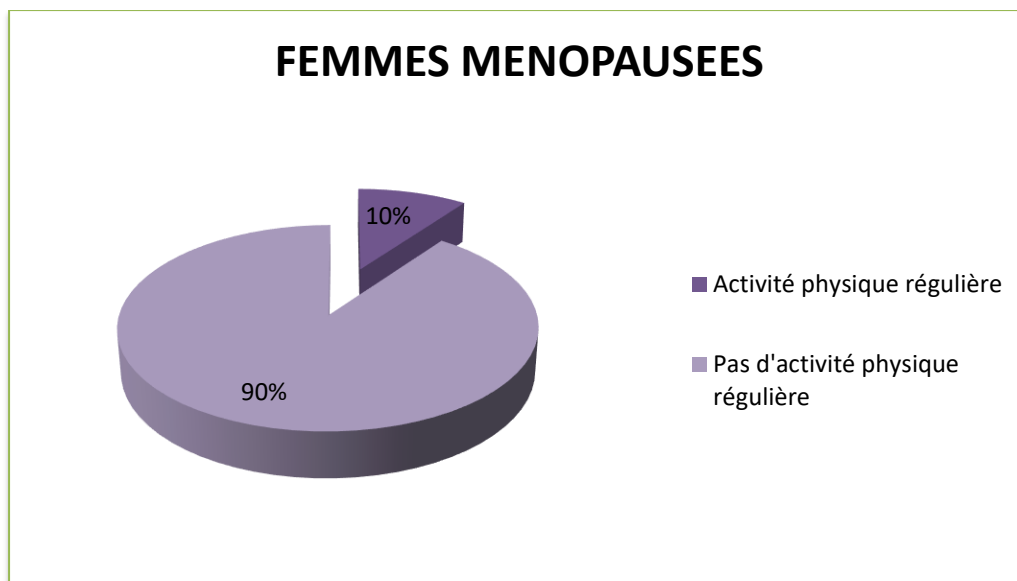


Figure 36 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'activité physique.

8. L'IMC :

L'IMC moyen dans l'ensemble des femmes de notre étude était de $26,72 \pm 2,64$ Kg/m², avec des extrêmes de 21,72 à 32,83 Kg/m².

Une obésité était notée chez 17,5% des patientes (n=14), et 57,5% des patientes étaient en surpoids (n=46).

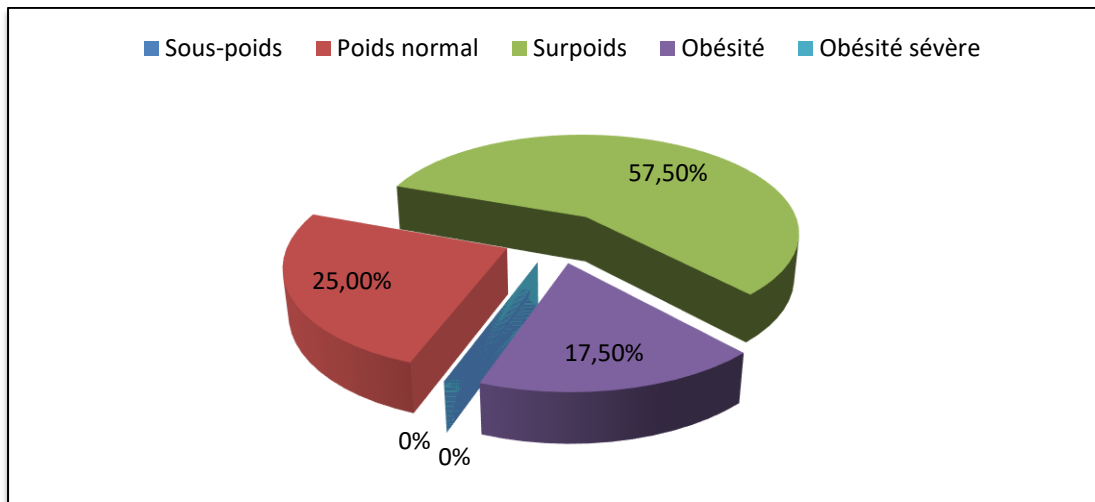


Figure 37 : Répartition de la population totale selon l'IMC.

Dans le groupe des femmes non ménopausées : L'IMC moyen était de $25,39 \pm 2,26$ Kg/m², avec des extrêmes de 21,72 à 23,10 Kg/m².

Une seule patiente avait une obésité (2,5%). Presque la moitié des patientes était en surpoids 52,5% (n=21).

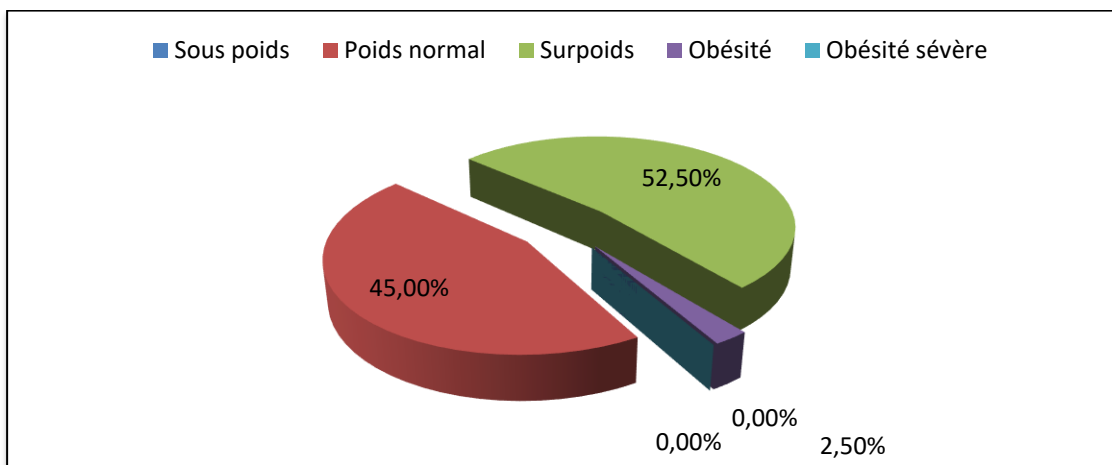


Figure 38 : Répartition du groupe des femmes non ménopausées selon l'IMC.

Dans le groupe des femmes ménopausées : L'IMC moyen était de $28,05 \pm 2,32$ Kg/m², avec des extrêmes de 24,22 à 32,83 Kg/m². Une obésité était notée chez 32,5% des patientes (n=13). 62,5% des patientes étaient en surpoids (n=25).

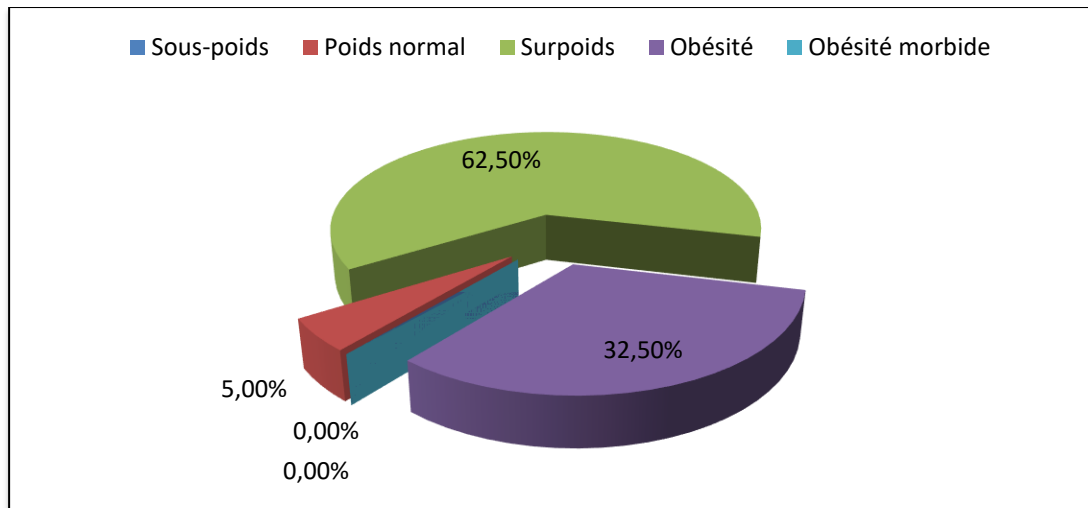


Figure 39 : Répartition du groupe des femmes ménopausées selon l'IMC.

La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$)

9. Le tour de taille :

La moyenne du TT dans notre population totale était de $87,48 \pm 7,94$ cm, avec des extrêmes de 73 à 107 cm.

83,75 % des femmes avaient un tour de taille ≥ 80 cm (n=67).

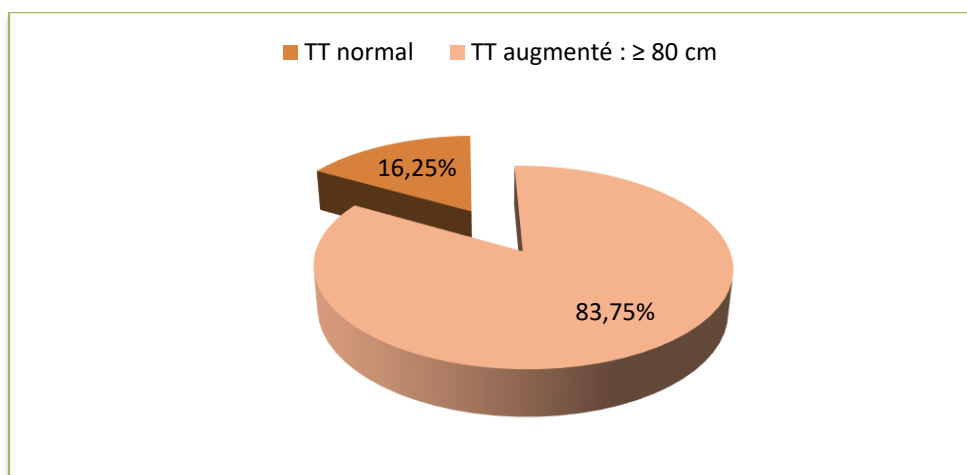


Figure 40 : Répartition de la population totale selon le périmètre ombilical.

Dans le groupe des femmes non ménopausées : La moyenne du TT était de $83,35 \pm 6,40$ cm, avec des extrêmes de 73 à 97 cm.

67,5 % des patientes avaient un TT ≥ 80 cm (n=27).

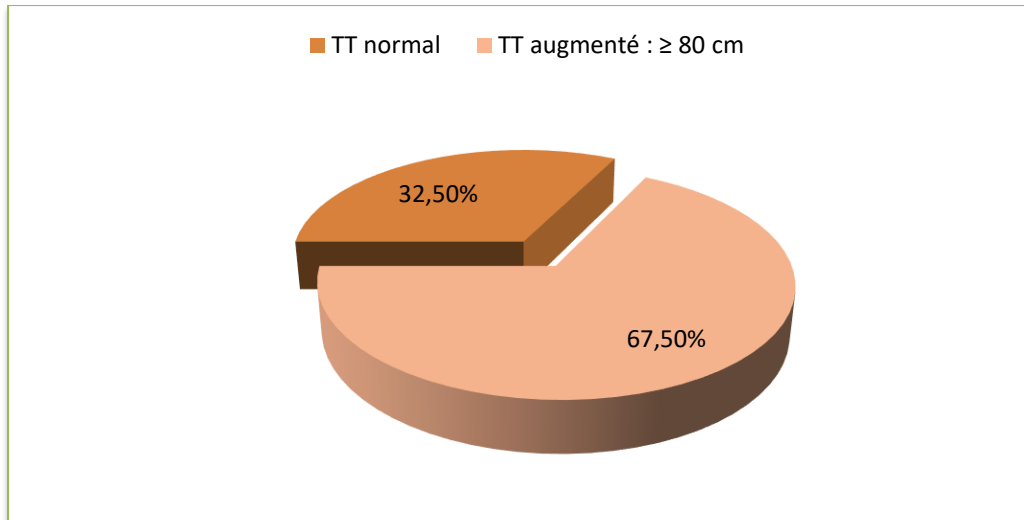


Figure 41 : Répartition des femmes non ménopausées selon le TT.

Dans le groupe des femmes ménopausées : La moyenne du TT était de $91,60 \pm 7,20$ cm, avec des extrêmes de 80 à 107 cm.

Toutes les femmes de ce groupe avaient un TT ≥ 80 cm (100%) (n=40).

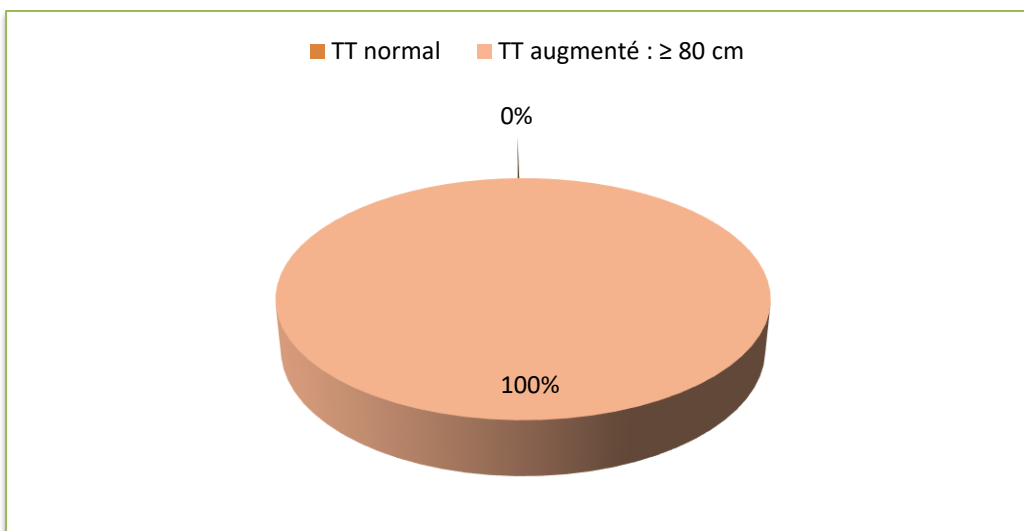


Figure 42 : Répartition des femmes ménopausées selon le TT.

La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$).

10. Le ratio tour de taille/tour de hanches :

La moyenne du ratio TT/TH dans la population totale était de $0,80 \pm 0,02$, avec des extrêmes de 0,75 et 0,87. Seulement 3,75% des femmes avaient un ratio TT/TH > 0,85 (n=3).

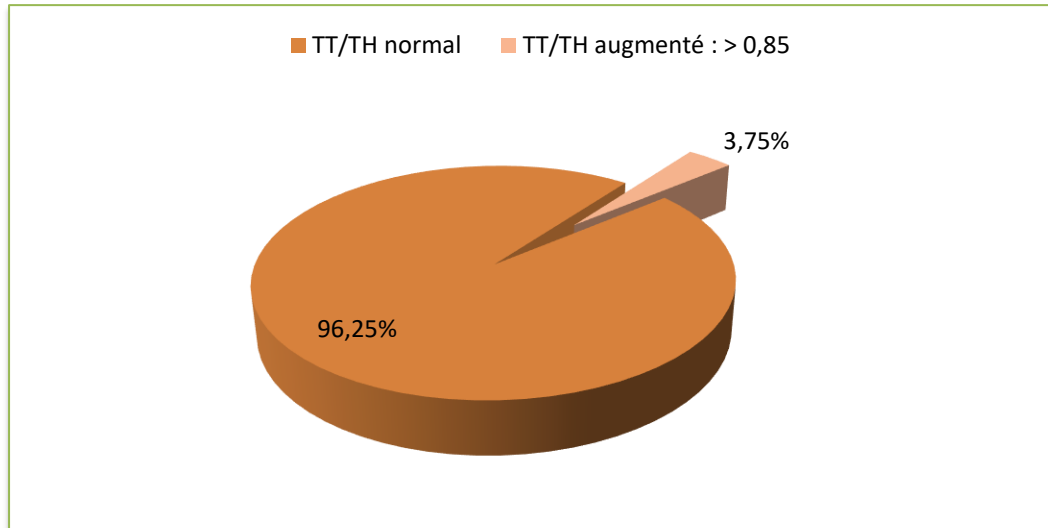


Figure 43 : Répartition de la population totale selon le ratio TT/TH.

Dans le groupe des femmes non ménopausées la moyenne était de $0,79 \pm 0,02$, avec des extrêmes de 0,75 et 0,82. Aucune patiente n'avait un ratio TT/TH > 0,85 : 0%.

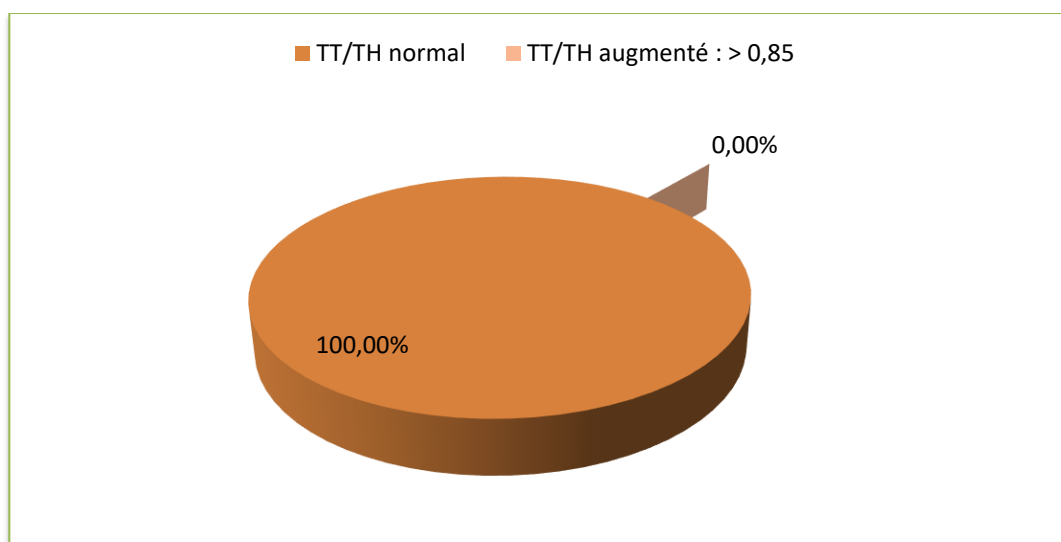


Figure 44 : Répartition des femmes non ménopausées selon le ratio TT/TH.

Dans le groupe des femmes ménopausées la moyenne était de $0,81 \pm 0,03$, avec des extrêmes de $0,77$ et $0,87$. 3 patientes avaient un $TT/TH > 0,85$: **7,5%**.

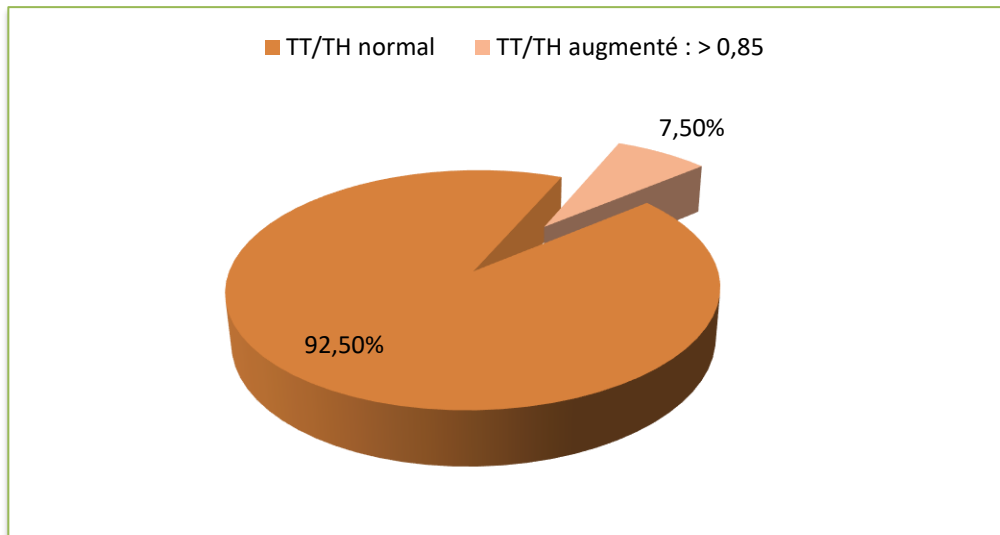


Figure 45 : Répartition des femmes ménopausées selon le ratio TT/TH.

La différence de moyennes entre les 2 groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$), cependant la prévalence d'un ratio TT/TH élevé n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,77$).

II. Résultats du bilan lipidique :

1. Le cholestérol total :

La concentration moyenne du CT dans notre population totale était de $1,88 \pm 0,42$ g/l, avec des extrêmes de 1,07 et 2,97 g/l.

Dans le groupe des femmes non ménopausées la concentration moyenne du CT était de $1,66 \pm 0,23$ g/l, avec des extrêmes de 1,07 et 2,04 g/l. Aucune femme n'avait un taux de CT $\geq 2,4$ g/l. (0%)

Dans le groupe des femmes ménopausées la concentration moyenne du CT était de $2,10 \pm 0,46$ avec des extrêmes de 1,07 et 2,97 g/l.

30% des femmes avaient un taux de CT $\geq 2,4$ g/l (n=12).

La différence de moyenne entre les 2 groupes était statistiquement très significative : $p < 0,01$.

La différence de prévalence d'hypercholestérolémie est statistiquement significative ($p < 0,001$)

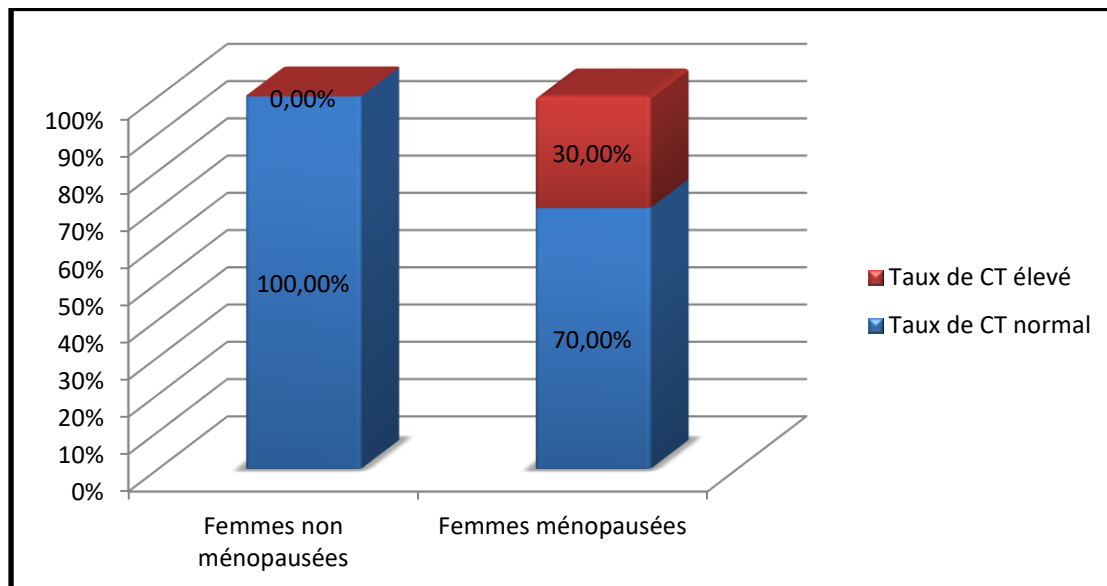


Figure 46 : Prévalence de l'élévation du CT dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.

2. Les triglycérides

La concentration moyenne des TG dans notre population totale était de $1,14 \pm 0,46$ g/l, avec des extrêmes de **0,54** et **2,98** g/l.

Dans le groupe des femmes non ménopausées la concentration moyenne des TG était de $0,94 \pm 0,27$ g/l, avec des extrêmes de **0,54** et **1,85** g/l. Une seule femme avait un taux de TG $\geq 1,6$ g/l (2,5%). Aucune femme n'avait un taux de TG ≥ 2 g/l (0%).

Dans le groupe des femmes ménopausées la concentration moyenne des TG était de $1,34 \pm 0,53$ avec des extrêmes de **0,58** et **2,98** g/l. 30% des femmes avaient un taux de TG $\geq 1,6$ g/l (n=12) dont 3 femmes avaient un taux ≥ 2 g/l (7,5%).

La différence de moyenne entre les 2 groupes était statistiquement très significative : $p < 0,01$.

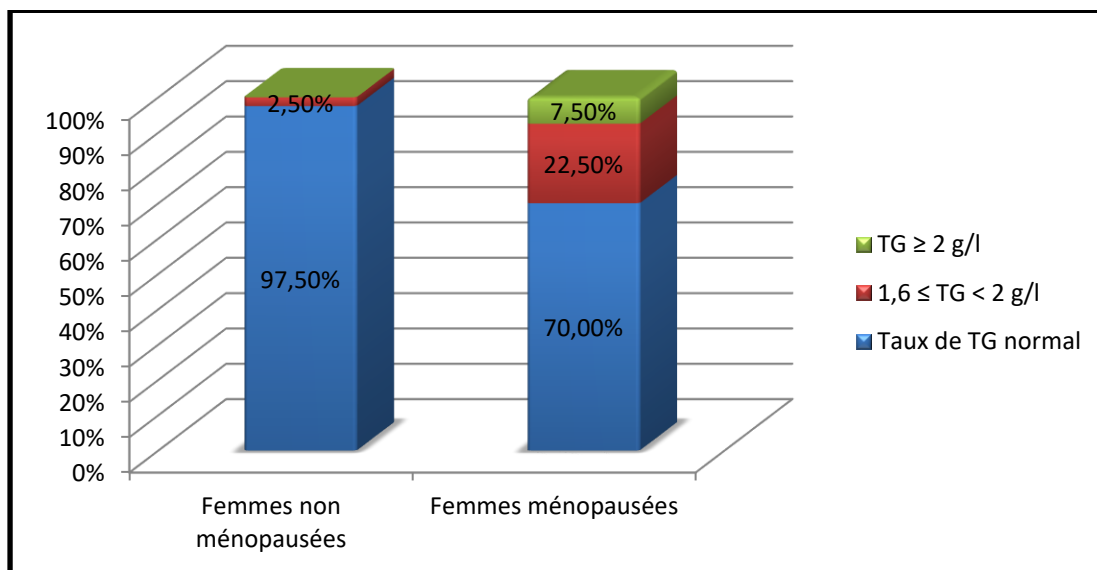


Figure 47 : Prévalence de l'élévation des TG dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.

3. Le LDL-cholestérol :

La concentration moyenne du LDL-C dans notre population totale était de $1,11 \pm 0,32$ g/l, avec des extrêmes de **0,37** et **1,94** g/l.

Dans le groupe des femmes non ménopausées la concentration moyenne du LDL-C était de $0,94 \pm 0,22$ g/l, avec des extrêmes de **0,37** et **1,28** g/l. Aucune femme n'avait un taux de LDL-C $\geq 1,6$ g/l : **0%**.

Dans le groupe des femmes ménopausées la concentration moyenne du LDL-C était de $1,27 \pm 0,33$ avec des extrêmes de **0,54** et **1,94** g/l. **17,5%** des femmes avaient un taux de LDL-C $\geq 1,6$ g/l (n=7).

La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative ($p < 0,01$).

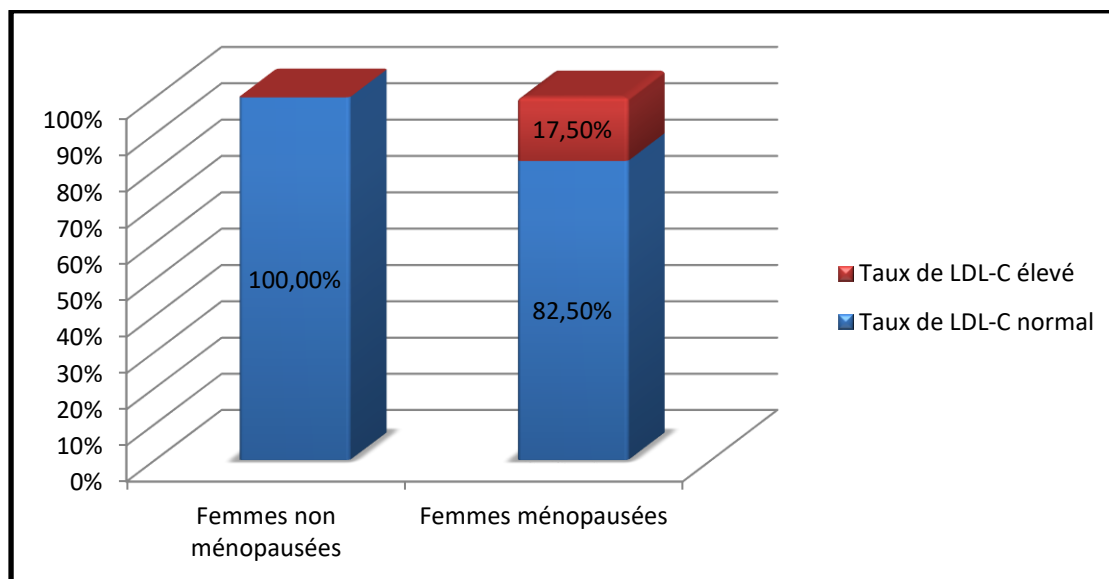


Figure 48 : Prévalence de l'élévation du LDL-C dans les 2 groupes de femmes ménopausées et non ménopausées.

4. Le HDL-Cholestérol :

La concentration moyenne du HDL-C dans notre population totale était de $0,52 \pm 0,17$ g/l, avec des extrêmes de 0,29 et 1,52 g/l.

Dans le groupe des femmes non ménopausées la concentration moyenne du HDL-C était de $0,52 \pm 0,10$ g/l, avec des extrêmes de 0,40 et 0,89 g/l. 52,5% des femmes avaient un taux de HDL-C $\leq 0,5$ g/l (n=21).

Dans le groupe des femmes ménopausées la concentration moyenne du HDL-C était de $0,51 \pm 0,22$ avec des extrêmes de 0,29 et 1,52 g/l. 62,5% des femmes avaient un taux de HDL-C $\leq 0,5$ g/l (n=25).

La différence de moyenne entre les 2 groupes était statistiquement non significative ($p=0,92$). La différence de prévalence de l'hypoHDLémie était également non significative ($p=0,36$).

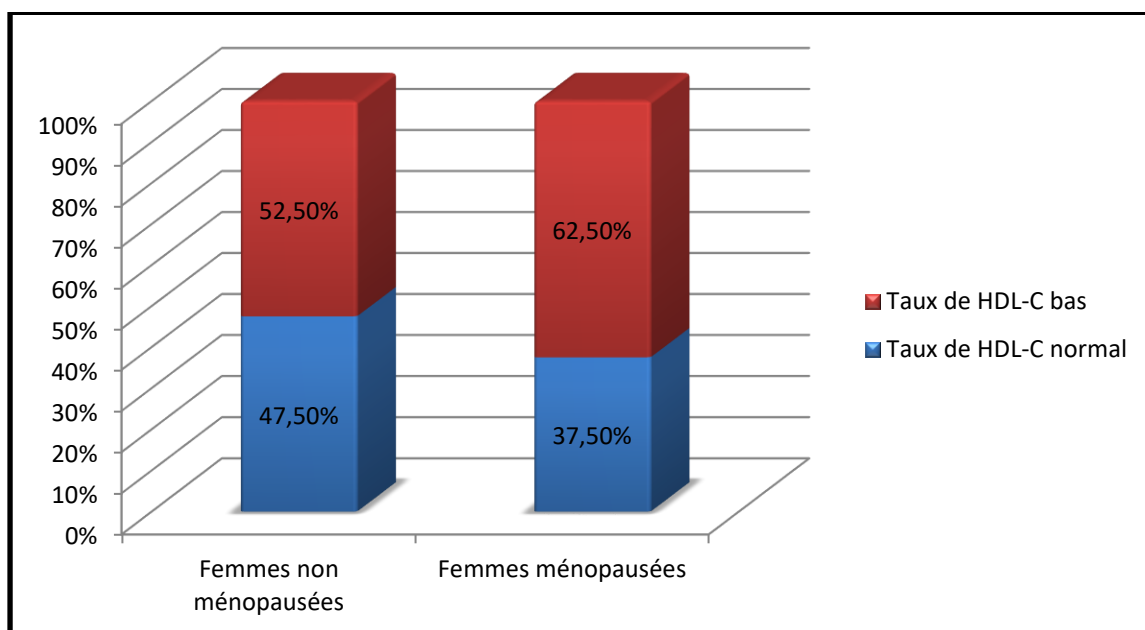


Figure 49 : Prévalence de l'hypoHDLémie dans les 2 groupes des femmes ménopausées et non ménopausées.

5. L'indice d'athérogénicité:

La moyenne de l'indice d'athérogénicité dans notre population totale était de $3,92 \pm 1,45$, avec des extrêmes de 1,16 et 8,69.

Dans le groupe des femmes non ménopausées L'IA moyen était de $3,29 \pm 0,66$, avec des extrêmes de 1,81 et 4,47. Aucune femme n'avait un $IA > 4,85$ (0%).

Dans le groupe des femmes ménopausées la moyenne de l'IA était de $4,56 \pm 1,73$ avec des extrêmes de 1,16 et 8,69 g/l. 32,5 % des femmes avaient un indice $> 4,85$ (n=13).

Les différences de moyenne et de prévalence d'IA élevé entre les 2 groupes étaient très significatives $p < 0,01$.

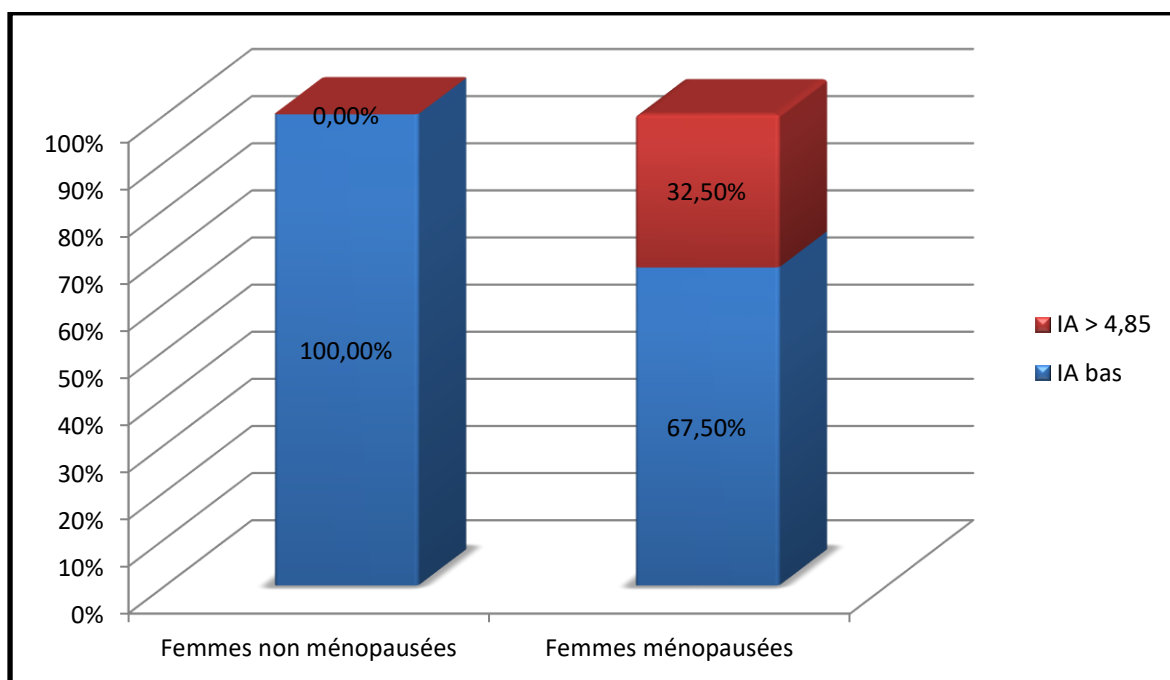


Figure 50 : Prévalence d'un IA élevé chez les 2 groupes.

III. Tableaux récapitulatifs :

1. Variables qualitatives :

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des résultats de variables qualitatives.

	Femmes non ménopausées (n=40)		Femmes ménopausées (n=40)		Valeur P	Total (n=80)	
	N	%	N	%		N	%
Catégories d'âge							
< 40 ans	25	62,5%	0	0%	<0,001	25	31,25%
40-59 ans	15	37,5 %	19	47,5%		34	42,5%
≥ 60 ans	0	0%	21	52,5%		21	26,25%
Etat matrimonial							
Mariée	31	77,5 %	37	92,5%	NS	68	85%
Non mariée	9	22,5 %	3	7,5%		12	15%
Degré de parité							
0 - 1	19	47,5 %	5	12,5 %	0,001	19	30 %
≥ 2	21	52,5%	35	87,5 %		56	70 %
Activité physique							
Régulière	12	30 %	4	10 %	0,025	16	20%
Absente	28	70 %	36	90 %		64	80%
Durée de la ménopause							
< 10 ans			15	37,5 %			
10-19 ans			23	57,5%			
≥ 20 ans			2	5 %			
Contraception orale							
CO	11	27,5 %	8	20 %	NS	19	23,75 %
Pas de CO	29	72,5 %	32	80 %		61	76,25 %

Scolarisation							
Femmes scolarisées	20	50 %	10	25 %	0,021	30	37,5 %
Femmes non scolarisées	20	50 %	30	75 %		50	62,5 %
IMC							
Normal	18	45 %	2	5 %	<0,001	20	25%
Surpoids	21	52,5%	25	62,5%		46	57,5%
Obésité	1	2,5%	13	32,5%		14	17,5%
TT							
Normal	13	32,5 %	0	0%	<0,001	13	16,25%
Augmenté	27	67,5 %	40	100%		67	83,75%
Ratio TT/TH							
Normal	40	100 %	37	92,5%	ns	77	96,25%
Elevé	0	0 %	3	7,5%		3	3,75%
Cholestérol total							
Normal	40	100%	28	70 %	<0,001	68	85%
Elevé	0	0%	12	30 %		12	15%
Triglycérides							
Normal	39	97,5%	28	70 %	=0,001	67	83,75 %
TG ≥ 1,6	1	2,5%	12	30 %		13	16,25 %
LDL-Cholestérol							
Normal	40	100%	33	82,5 %	=0,006	73	91,25%
Elevé	0	0%	7	17,5 %		7	8,75%
HDL-Cholestérol							
Normal	19	47,5 %	15	37,5 %	NS	34	42,5%
Bas	21	52,5%	25	62,5 %		46	57,5%
Indice d'athérogénicité							
Normal	40	100%	27	67,5%	<0,001	67	83,75%
Elevé	0	0%	13	32,5%		13	16,25%

2. Variables quantitatives :**Tableau 15** : Tableau récapitulatif des variables quantitatives.

	Femmes non ménopausées (n=40)				Femmes ménopausées (n=40)				P	Total (n=80)			
	Moy.	Ecart type	Min.	Max.	Moy.	Ecart type	Min.	Max.		Moy.	Ecart type	Min.	Max.
Age (ans)	36,53	5,99	25	45	61,23	4,52	55	70	< 0,01	48,88	13,50	25	70
Durée de ménopause (ans)					11,70	4,40	5	23					
IMC (kg/m²)	25,39	2,26	21,72	23,10	28,05	2,32	24,22	32,83	< 0,01	26,72	2,64	21,72	32,83
TT (cm)	83,35	6,40	73	97	91,60	7,20	80	107	< 0,01	87,48	7,94	73	107
TT/TH	0,79	0,02	0,75	0,82	0,81	0,03	0,77	0,87	< 0,01	0,80	0,02	0,75	0,87
CT (g/l)	1,66	0,23	1,07	2,04	2,10	0,46	1,07	2,97	< 0,01	1,88	0,42	1,07	2,97
TG (g/l)	0,94	0,27	0,54	1,85	1,34	0,53	0,58	2,98	< 0,01	1,14	0,46	0,54	2,98
LDLc (g/l)	0,94	0,22	0,37	1,28	1,27	0,33	0,54	1,94	< 0,01	1,11	0,32	0,37	1,94
HDLc (g/l)	0,52	0,10	0,40	0,89	0,51	0,22	0,29	1,52	0,92	0,52	0,17	0,29	1,52
IA	3,29	0,66	1,81	4,47	4,56	1,73	1,16	8,69	< 0,01	3,92	1,45	0,16	8,69

IV. Analyse de la corrélation des paramètres lipidiques avec les paramètres épidémiologiques :

1. Corrélation entre l'âge et le profil lipidique :

Le calcul du coefficient de corrélation de Pearson montre l'existence de corrélations positives très significatives entre l'âge et le CT ($r=0,50$, $p=0,00$), les TG ($r=0,46$, $p=0,00$), les LDL ($r=0,51$, $p=0,00$), et l'IA ($r=0,48$, $p=0,00$), par contre aucune corrélation n'a été observé entre l'âge et les HDL ($r=-0,10$, $p=0,40$).

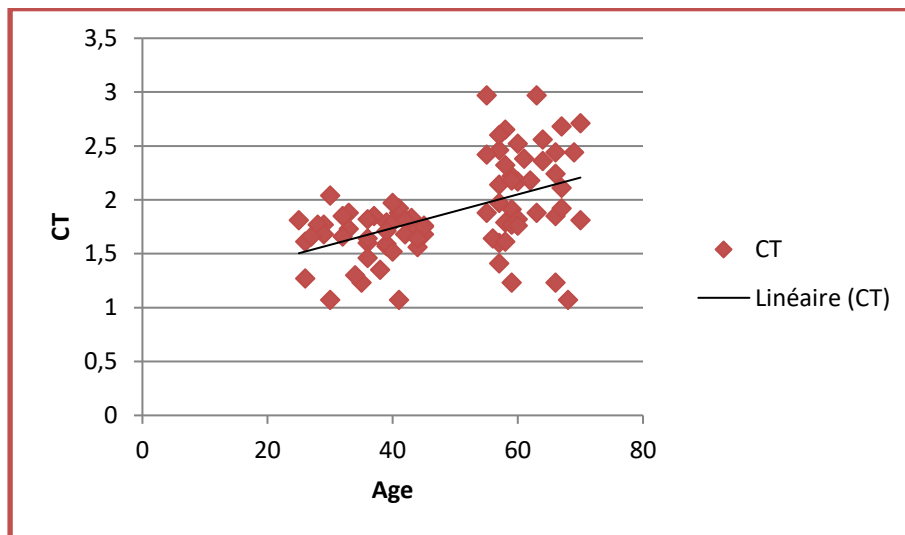


Figure 51: Corrélation entre le CT et l'âge.

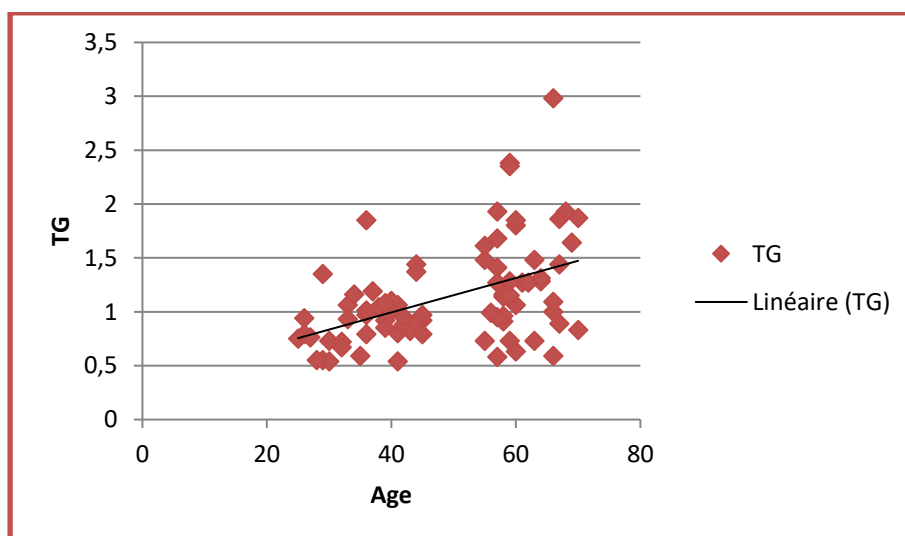


Figure 52 : Corrélation entre les TG et l'âge.

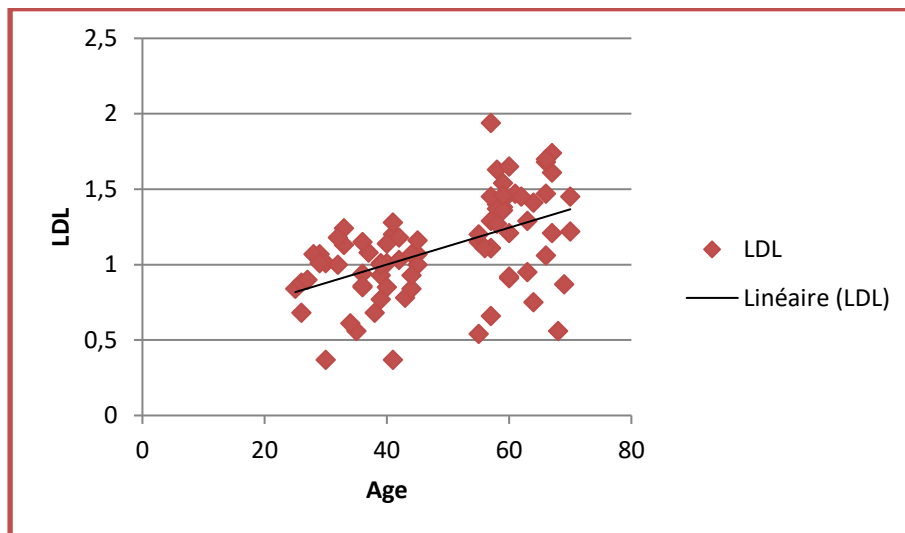


Figure 53 : Corrélation entre le LDL-C et l'âge.

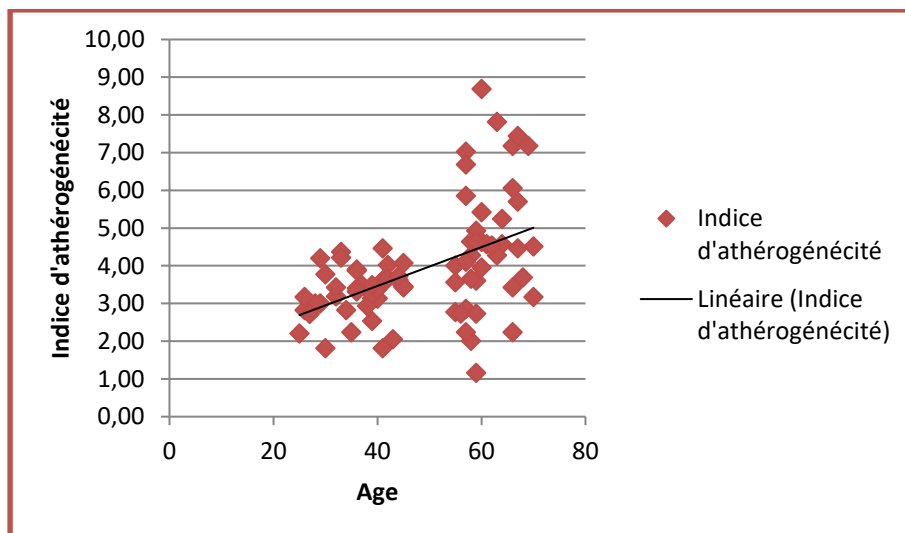


Figure 54 : Corrélation entre l'IA et l'âge.

2. Corrélation entre la durée de la ménopause et le profil lipidique :

Selon nos résultats, il n'y a pas de corrélation significative entre la durée de ménopause et les différents paramètres du bilan lipidique.

3. Corrélation entre le degré de parité et le profil lipidique :

Une corrélation positive très significative a été notée entre le degré de parité et le taux de CT total ($r=0,34$, $p=0,00$) et de TG ($r=0,30$, $p=0,01$), et l'IA ($r=0,32$, $p=0,00$). On n'a pas trouvé de corrélation significative entre le degré de parité et le taux des LDL ($r=0,21$, $p=0,06$) et des HDL ($r=-0,15$, $p=0,19$).

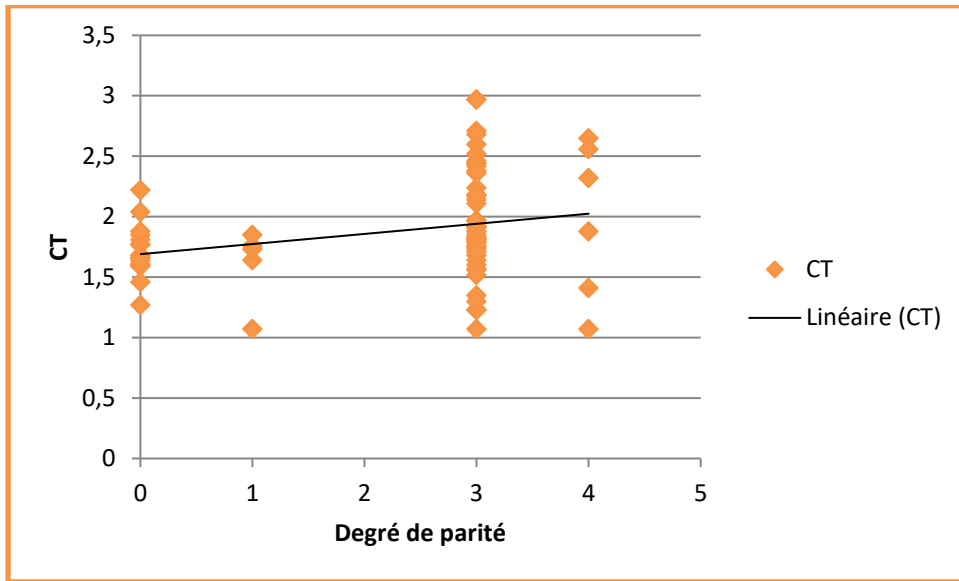


Figure 55 : Corrélation entre le CT et le degré de parité.

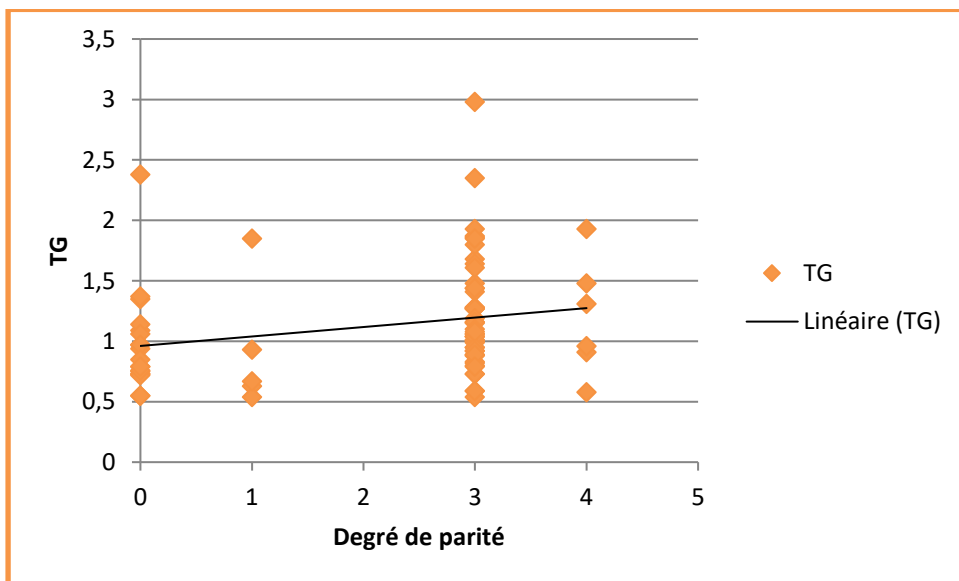


Figure 56 : Corrélation entre les TG et le degré de parité.

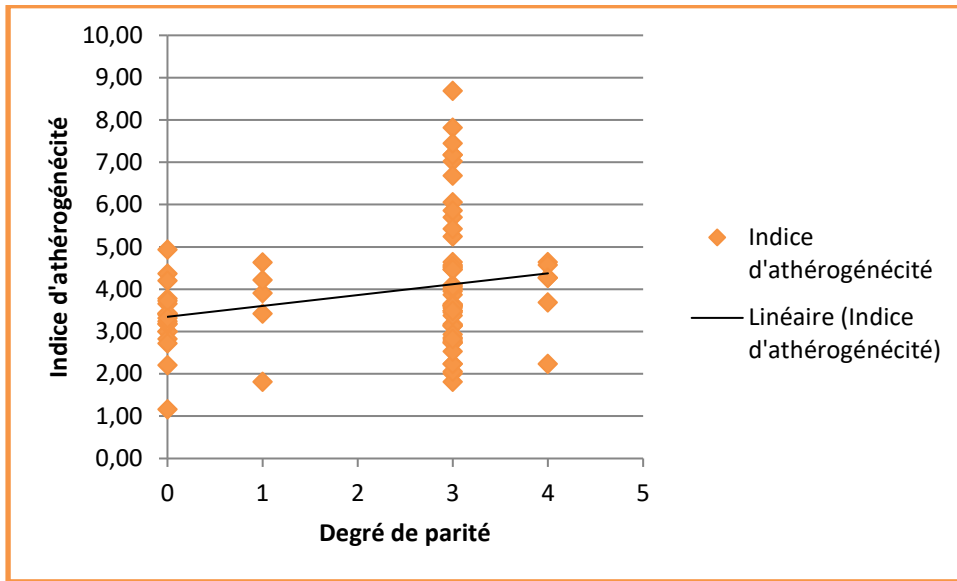


Figure 57 : Corrélation entre l'IA et le degré de parité.

4. Corrélation entre l'activité physique et le profil lipidique :

L'étude de l'association entre la pratique d'une activité physique régulière et la prévalence de la dyslipidémie n'a pas montré de résultats significatifs.

Tableau 16 : Analyse de la corrélation entre l'activité physique et le statut ménopausique par le test Khi-2.

	CT		TG		LDL		HDL		IA	
	Normal	Elevé	Normal	Elevé	Normal	Elevé	Normal	Elevé	Normal	Elevé
Activité physique	NS		NS		NS		NS		NS	
Régulière	93,8%	6,3%	93,8%	6,3%	93,8%	6,3%	50,0%	50,0%	93,8%	6,3%
Absente	82,8%	17,2%	81,3%	18,8%	90,6%	9,4%	40,6%	59,4%	81,3%	18,8%

5. Corrélation entre l'IMC et le profil lipidique :

L'IMC corrélait positivement significativement avec le taux de CT ($r=0,46$, $p=0,00$), de TG ($r=0,28$, $p=0,01$), de LDL ($r=0,35$, $p=0,00$), et avec l'IA ($r=0,50$, $p=0,00$). Aucune corrélation n'a été notée entre l'IMC et le taux de HDL ($r=-0,16$, $p=0,17$).

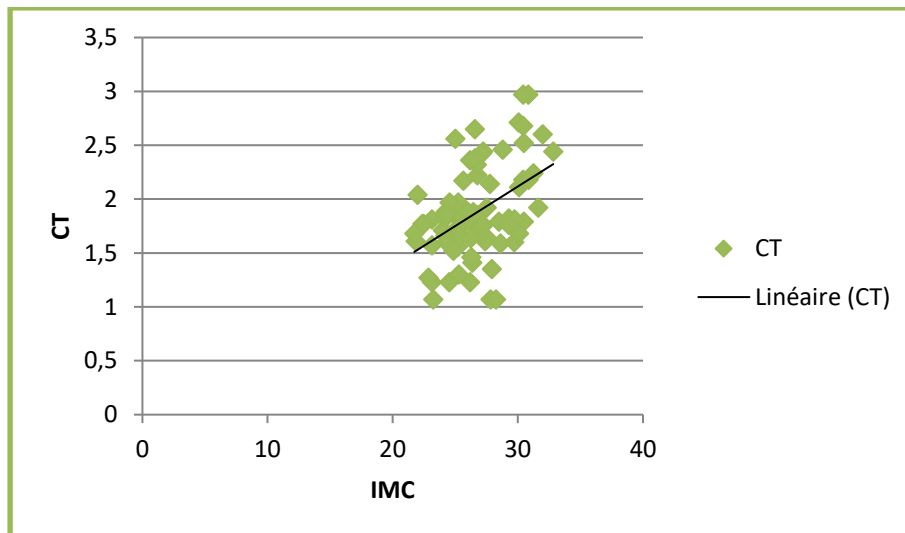


Figure 58 : Corrélation entre e CT et l'IMC.

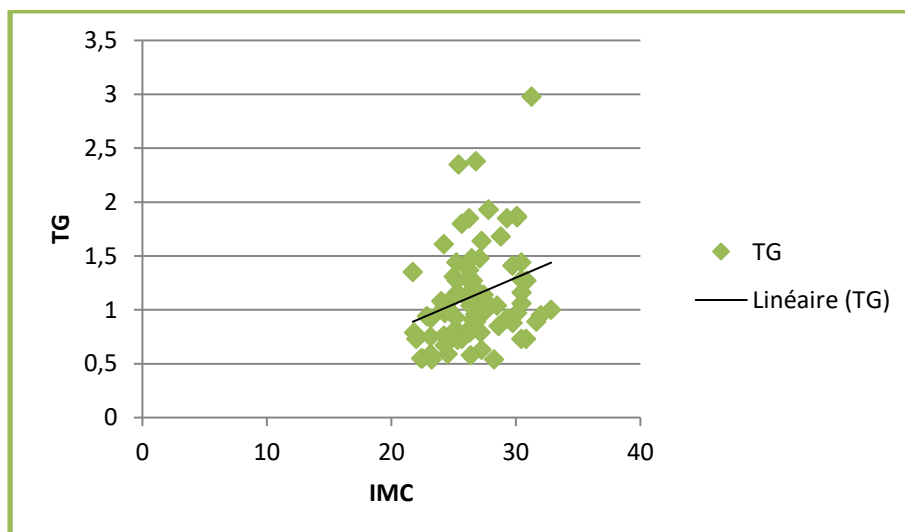


Figure 59 : Corrélation entre les TG et l'IMC.

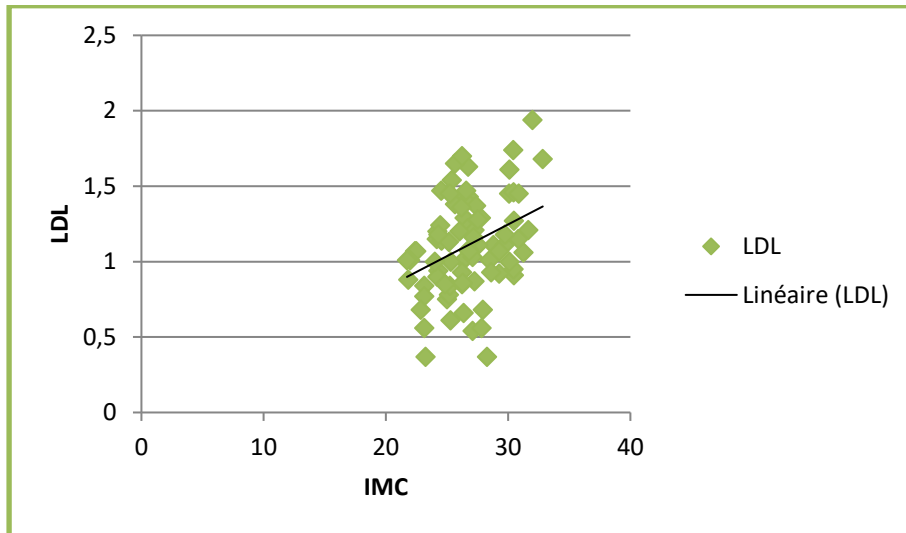


Figure 60 : Corrélation entre les LDL et l'IMC.

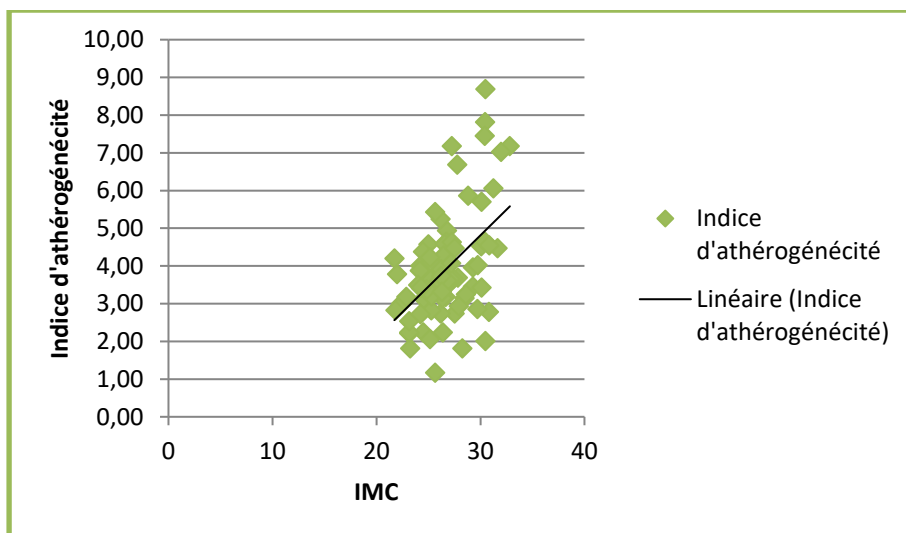


Figure 61 : Corrélation entre l'IA et l'IMC.

6. Tableau récapitulatif des corrélations :

Tableau 17 : Tableau résumant les résultats de l'analyse de corrélations.

		CT	TG	LDL	HDL	IA
Age	r	0,50	0,46	0,51	-0,10	0,48
	p	0,00	0,00	0,00	0,40	0,00
Durée de ménopause	r	0,04	0,09	-0,05	-0,26	0,26
	p	0,08	0,56	0,74	0,10	0,11
Degré de parité	r	0,34	0,30	0,21	-0,15	0,32
	p	0,00	0,01	0,06	0,19	0,00
IMC	r	0,46	0,28	0,35	-0,16	0,50
	p	0,00	0,01	0,00	0,17	0,00

DISCUSSION

I. Rappel des objectifs :

Ce travail avait principalement pour objectif la description et la comparaison du profil lipidique sérique des femmes ménopausées et des femmes non ménopausées, ainsi que l'établissement des corrélations entre les perturbations lipidiques observées et les différents paramètres étudiés.

II. Dyslipidémie de la femme ménopausée :

Cette étude concerne une population de 80 femmes, divisée en 2 groupes égaux selon le statut ménopausique : 40 femmes ménopausées âgées de 55 à 70 ans et 40 femmes non ménopausées âgées de 25 à 45 ans. Les résultats de comparaison des paramètres du bilan lipidique entre ces 2 groupes indiquent que la ménopause modifie le profil lipidique des femmes. Le CT, les TG, le LDL-C et le rapport CT/HDL-C (indice d'athérogénicité) étaient significativement plus élevés chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées. Le taux de HDL-C était plus faible chez les femmes ménopausées mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Ces résultats concordent parfaitement avec ceux d'Anagnostis *et al.*[7] en Angleterre, Shenoy *et al.*[125] en Inde, He *et al.*[126] en Chine, Karita *et al.*[127] au Japon, et Torng *et al.*[128] à Taiwan, respectivement en 2016, 2015, 2012, 2008, et 2000. Berg *et al.*[129] en Argentine ont également observé en 2004 les mêmes résultats que les nôtres concernant les taux de CT, de LDL-C, des TG et de HDL-C, cependant aucune différence significative de l'IA entre les 2 groupes de femmes n'a été observé dans cette étude.

L'étude multivariée par analyse de régression linéaire multiple a révélé un résultat non significatif de l'association entre le statut ménopausique et les perturbations lipidiques.

La majorité des études ayant effectué une comparaison du profil lipidique entre les femmes ménopausées et les femmes non ménopausées ont démontré une augmentation significative des taux de CT, de LDL-C et de TG après passage à la ménopause[5], [6], [138]-[147], [130], [148], [149], [131]-[137]. Cependant, plusieurs études, n'ont pas pu conclure à une augmentation significative du taux de TG[150]-[157].

Les données sur le HDL-C dans la littérature sont également incohérentes. La plupart des auteurs avaient observé une diminution significative du HDL-C suite à la transition ménopausique. Néanmoins, de nombreuses études publiées avaient plutôt remarqué une augmentation significative du taux de cette lipoprotéine chez les femmes ménopausées[146]-[149], [157]-[159]. Etant donné que les taux élevés du HDL-C sont classiquement considérés comme facteur athéroprotecteur, il n'est pas facile de comprendre pourquoi une augmentation du taux de HDL-C accompagne les changements par ailleurs nettement négatifs du profil lipidique de la ménopause dans les études susmentionnées. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce changement inattendu, comme un niveau d'activité physique relativement élevé[160], les régimes alimentaires et la consommation d'alcool[147], et des polymorphismes génétiques[161], mais toutes ces explications indiquent que le faible taux de HDL-C ne semble pas être le principal facteur de majoration du risque cardiovasculaire chez les femmes ménopausées[162]. Woodard *et al.*[149] ont émis l'hypothèse que le HDL-C plus élevé à la post-ménopause pourrait s'expliquer par des changements fonctionnels et de composition des particules HDL[149], [163]. Plus précisément, chez les femmes, le profil des particules HDL et LDL semble changer autour de la ménopause vers des sous-types de lipoprotéines plus athérogènes[149], [164], [165], et il semble que l'effet athéroprotecteur des HDL puisse être plus faible chez les femmes après la ménopause[149], [166].

Etant donné que les lipides plasmatiques peuvent être divisés en lipoprotéines proathérogènes et HDL antiathérogènes, l'évaluation des proportions relatives de cholestérol dans ces deux fractions peut être plus utile que les mesures individuelles des lipides et lipoprotéines. Une méthode consiste à comparer les niveaux de cholestérol HDL et non-HDL[55]. Une autre méthode est le rapport entre le cholestérol total et le C-HDL[167], [168] (ou indice d'athérogénicité), le rapport moyen chez les individus sains étant d'environ 4,85 ou moins. L'indice athérogène faible chez les femmes non ménopausées dans notre étude ($3,29 \pm 0,66$, $0\% > 4,85$) indique une plus grande proportion de HDL-C, et répond donc aux critères de réduction du risque de maladie coronarienne[169].

III. Association entre le profil lipidique et les facteurs socio-démographiques :

1. Le profil lipidique et l'âge chez la femme :

La moyenne d'âge de notre population de femmes ménopausées ($61,23 \pm 4,52$ ans) est significativement plus élevée que celle des femmes non ménopausées ($36,53 \pm 5,99$ ans), ces données sont superposables à celles rapportées dans la littérature notamment dans les études ayant les mêmes intervalles d'âge que les nôtres[125]. La différence d'âge entre les 2 groupes s'explique par la difficulté de concevoir des études permettant de séparer l'effet du processus normal du vieillissement de la ménopause naturelle qui survient entre l'âge de 45 et 50 ans[125], [170].

Le vieillissement est une cause principale d'augmentation du risque cardiovasculaire, et son association à la ménopause rend difficile l'établissement d'une relation de cause à effet entre cette dernière et les perturbations du profil lipidique indépendamment de l'effet de l'âge.

L'analyse de la corrélation entre les différents paramètres du profil lipidique et l'âge dans notre étude a démontré une association positive de ce dernier avec le CT, le LDL-C, les TG, et l'IA, et l'absence de corrélation significative avec le HDL-C.

Les mêmes résultats avaient été constatés par Chang *et al.*[171] en Chine lors d'une étude portant sur 329 femmes dans l'année 2000.

Mogarekar *et al.*[172] en Inde en 2015 avaient révélé dans une étude menée sur 80 femmes que l'âge corrélait positivement avec le CT ($r=0,155$), le LDL-C ($r=0,732$) et les TG ($r=0,423$), et négativement avec le HDL-C ($r=-0,382$), ($p<0,05$).

Veldhuis *et al.*[150] en 2016 aux Etats Unis avaient observé une corrélation positive de l'âge avec le taux de CT uniquement ($p=0,0071$).

Cui *et al.*[130] en Chine avaient noté une corrélation positive de l'âge avec le taux de CT et de LDL et ont suggéré que les perturbations lipidiques observées chez les femmes ménopausées étaient plus liées au statut ménopausique qu'à l'âge.

L'étude la plus importante portant sur cette question était l'étude SWAN menée aux États-Unis, à travers laquelle Matthews *et al.*[173]avaient démontré que le CT et le LDL-C étaient liés à la transition ménopausique, tandis que les TG étaient liés au vieillissement plutôt qu'au statut ménopausique.

Dans une tentative de distinguer l'effet propre de la ménopause sur le profil lipidique indépendamment de celui de l'âge, une étude longitudinale a été menée dans les années 80 sur 541 femmes initialement non ménopausées âgées de 42 à 50 ans, et les résultats du dosage du bilan lipidique à la fin de l'étude ont révélé des modifications plus importantes dans les taux de lipides sériques chez les femmes ayant atteint la ménopause que chez celles ne l'ayant pas encore atteint, suggérant un effet défavorable de la transition ménopausique sur le profil lipidique.

2. Le profil lipidique et le degré de parité chez la femme :

Peu d'études se sont intéressées à l'association entre le degré de parité et le profil lipidique chez la femme.

L'analyse de corrélation entre le degré de parité et le profil lipidique dans notre étude a révélé une corrélation significative positive entre le degré de parité et les taux de CT, de TG, et l'IA, et l'absence de corrélation avec les taux de LDL-C et de HDL-C.

Erem *et al.*[174] ont observé une association linéaire entre le degré de parité et la prévalence de la dyslipidémie ($P < 0,0005$). Cette dernière augmentait en fonction de la parité.

Deslypere *et al.*[175] avaient noté une corrélation significative ($p < 0,02$) entre le degré de parité et les taux de CT et de LDL-C.

IV. Profil lipidique et activité physique chez les femmes :

Plusieurs études récentes ont pris intérêt à l'influence de l'activité physique sur les modifications métaboliques néfastes associées à la ménopause et notamment la perturbation du profil lipidique. La littérature actuelle présente des résultats assez controversés à ce sujet.

Certains essais d'intervention contrôlée montrent une amélioration des taux de lipides sériques après un entraînement chez des femmes ménopausées[176]-[179]. Pourtant, dans toutes ces études d'intervention, l'exercice était associé à une hormonothérapie substitutive contenant des œstrogènes ou à des régimes amaigrissants, ou encore les sujets de l'étude présentaient une dyslipidémie au début de l'intervention. Behall *et al.*[180] et Mandrup *et al.*[181] dans leurs études menées sur des sujets sains en 2003 et 2017 respectivement, ont montré un effet positif de l'exercice sur le profil lipidique. Néanmoins, plusieurs autres études d'intervention n'ont observé aucune amélioration des taux de lipides sériques après un entraînement physique[182]-[186].

Dans notre population d'étude seulement 30% des femmes non ménopausées et 10% des femmes ménopausées pratiquaient une activité physique régulière, des pourcentages similaires avaient été noté au Congo par Muchanga *et al.*[158]avec un pourcentage d'activité physique régulière de 20% chez les femmes ménopausées et de 16% chez les femmes non ménopausées. Ces résultats sont bien inférieurs à ceux trouvés dans les pays développés, en Corée de sud, Kim *et al.*[140] en 2012 avaient signalé une notion d'activité physique régulière chez 54,7% des femmes non ménopausées et 59,3% des femmes ménopausées, Bell *et al.*[146] en Australie avaient trouvé un pourcentage de 76,5% des femmes pratiquant une activité physique régulière parmi les femmes non ménopausées, contre 82,5% parmi les femmes

ménopausées. Cette différence de résultats n'est pas surprenante vu qu'il y a une faible prise de conscience sur l'importance de l'activité physique régulière dans la prévention des maladies cardiovasculaires parmi les populations des pays en développement par rapport à celles des pays développés.

Dans la présente étude, et vu sa conception prospective, nous avons étudié la corrélation entre la pratique d'une activité physique régulière et les taux sériques du profil lipidique chez l'ensemble de la population étudiée. Nos résultats n'ont pas montré de corrélations significatives entre ces paramètres, ce qui diffère des résultats de Barua *et al.*[187] dans une étude menée au Bangladesh en 2018 sur 265 femmes ménopausées âgées de 40 à 70 ans, qui ont trouvé une corrélation négative significative entre le degré d'activité physique et les taux de CT, de LDL, et de TG, et l'absence de corrélation avec les taux de HDL-C.

Erem *et al.*[174] dans une étude en Turquie portant sur 4809 sujets dont 2601 femmes avaient noté une association inverse entre l'activité physique régulière et la prévalence de la dyslipidémie.

Karvinen *et al.*[188] en Finlande avaient trouvé une corrélation négative des niveaux d'activité physique avec les taux sériques de CT et de LDL-C, et positive avec le taux de HDL-C.

Dans l'ensemble, l'exercice physique semble améliorer le profil lipidique des femmes ménopausées en surpoids ou dyslipidémiques, mais les résultats sont moins cohérents dans les études menées sur des sujets sains. Cette variation de résultats peut être expliquée par la différence de méthodes d'évaluation de l'activité physique et la prise en considération du traitement hormonal substitutif. Ainsi, la relation entre l'activité physique et le profil lipidique exige des études supplémentaires afin de parvenir à une conclusion valable.

V. Profil lipidique, obésité et ménopause chez les femmes :

On distingue deux modèles d'obésité : L'obésité abdominale (androïde), et l'obésité glutéo-fémorale (gynoïde). L'obésité androïde parait un facteur de risque cardiovasculaire indépendant de l'obésité globale[189]. Bien qu'on accepte largement qu'un rapport TT/TH élevé indique une accumulation de graisse au niveau de la ceinture abdominale[190], une mesure du TT seul pourrait constituer un indicateur plus commode de la répartition abdominale de la graisse et des problèmes de santé qui lui sont associés[191], [192]. Le TT est en corrélation étroite avec l'IMC et le rapport TT/TH[191], et constitue un indicateur approximatif de la masse grasse intra-abdominale[193], [194] et de la masse grasse totale[195]. En outre, les modifications du TT sont le reflet de modification des facteurs de risque cardiovasculaire[196] et d'autres formes de maladie chronique, même si ces risques semblent montrer des variations dans les différentes populations[124].

Bien qu'il soit communément admis que la ménopause est associée à une prise de poids, la plupart des études n'ont pas révélé une augmentation de l'IMC avec la ménopause indépendamment du vieillissement normal[127], [142], [149], [152], [197]-[199]. Cependant, même en l'absence de prise de poids, la répartition des graisses corporelles subie une modification au cours de la ménopause suite à l'absence des œstrogènes qui favorisent l'accumulation des graisses au niveau glutéo-fémoral[200]. Une telle répartition est associée à un risque de diabète et de maladies cardiovasculaires, ainsi qu'à des profils lipidiques athérogènes.

Les résultats de l'analyse des données anthropométriques dans notre étude ont révélé que les moyennes de l'IMC, du TT, et du ratio TT/TH retrouvés dans la population des femmes ménopausées sont significativement plus élevés que ceux des femmes non ménopausées ($P < 0,01$). Les mêmes résultats étaient constatés par

Sarrafadegan *et al.*[148] en Iran, Yoo *et al.*[201] en Corée du sud, et Ghosh[202] en Inde.

La prévalence d'un TT élevé est de 100% dans notre groupe de femmes ménopausées contre 67,5% chez les femmes non ménopausées ($p < 0,05$). Cette prévalence élevée d'obésité abdominale qu'on a retrouvée suggère que l'application des seuils européens ne serait pas adaptée à la population marocaine.

L'obésité chez la femme s'associe généralement à une insulino-résistance et une altération de la composition des lipoprotéines[203]. L'étude de la corrélation de l'IMC avec les paramètres du bilan lipidique dans notre population a révélé une corrélation significative positive avec le taux du CT, du LDL-C et des TG, et l'absence de corrélation significative avec le taux de HDL-C.

Nos résultats s'accordent avec les données de la littérature qui rapportent que l'obésité chez les femmes est fortement associée à des taux élevés de CT, de LDL-C[204], [205] et de TG, et à une baisse du HDL-C[204]-[206].

Torng *et al.*[128] à Taiwan et Chang *et al.*[171] en Chine avaient trouvé les mêmes résultats avec une corrélation significativement positive entre l'IMC et le CT, le LDL-C, les TG, et le HDL-C.

Ghosh[202] dans son étude sur 200 femmes n'a pas trouvé de résultats significatifs quant à la corrélation entre l'IMC et les 4 paramètres du bilan lipidique.

Dans une étude menée sur 87 femmes ménopausées au Brésil, Dos Santos *et al.*[207] ont révélé que les femmes obèses présentaient des taux de TG plus élevés et des taux de HDL-C plus faibles que les femmes de poids normal, avec des valeurs toutefois situées dans la plage de normalité.

En conclusion, la ménopause est généralement associée dans la littérature à l'apparition d'une obésité androïde, toutes les deux étant des causes d'altération du profil lipidique chez la femme.

VI. Intérêts et limites de l'étude

Notre étude présente certains points forts et certaines limites dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des données.

1. Points forts :

- Il s'agit de la première étude au Maroc s'intéressant aux perturbations lipidiques observées chez la femme après la ménopause.
- Grâce à la conception prospective de notre étude, nous avons pu couvrir une plage d'âge étendue permettant d'englober les modifications physiologiques graduelles de la transition ménopausique, contrairement aux études longitudinales qui ne peuvent étudier ces changements que sur une période relativement courte.

2. Limites :

- La conception prospective de cette étude expose à un risque de biais de sélection et limite sa capacité à élucider une relation de cause à effet.
- La petite taille de l'échantillon d'étude ne nous permet pas de généraliser les résultats à toutes les femmes du Maroc.

3. Perspectives

- Une sensibilisation des femmes et une incitation à l'adoption d'un mode de vie sain avec des règles hygiéno-diététiques convenables est requis.
- Une prise en charge thérapeutique adéquate au cours de la transition ménopausique est souhaitable en vue d'améliorer le profil de risque cardiovasculaire des femmes.
- D'autres études prospectives devraient être menées pour confirmer la différence de prévalence de dyslipidémie chez des femmes marocaines ménopausées et non ménopausées appartenant à la même tranche d'âge.

CONCLUSION

La dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaire principal. Les œstrogènes jouent un rôle fondamental dans la protection cardiovasculaire chez les femmes notamment à travers la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Suite à la transition ménopausique, la chute en œstrogènes a comme conséquences cliniques un syndrome climatérique et une modification de la répartition des graisses corporelles, et comme conséquences biologiques des troubles métaboliques divers parmi lesquelles on note le développement d'un profil lipidique athérogène similaire à celui de l'homme. D'autres facteurs sociodémographiques et cliniques contribuent également à l'apparition de cette dyslipidémie chez la femme ménopausée, tels que le vieillissement, l'obésité et notamment l'obésité androïde, la sédentarité et la multiparité. Les résultats de notre travail rejoignent les données de la littérature et confirment donc l'hypothèse selon laquelle la transition ménopausique majore le risque cardiovasculaire en favorisant l'altération du profil lipidique. Cependant, étant donné l'effet non négligeable des facteurs confondants susmentionnés, nous ne pouvons pas conforter l'implication strictement indépendante de cette transition dans l'altération du métabolisme lipidique. Dans tous les cas, les femmes ménopausées ont un risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire suite à la perte de l'effet cardioprotecteur des œstrogènes, ainsi notre étude soulève l'importance de la sensibilisation des femmes en transition ménopausiques à l'adoption d'un mode de vie sain avec des règles hygiéno-diététiques convenables, ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate visant l'amélioration du profil de risque cardiovasculaire chez ces femmes. Enfin, il sera souhaitable de mener dans le futur des études prospectives chez des populations larges de femmes appartenant à la même tranche d'âge afin d'essayer de distinguer l'effet propre de la ménopause sur les différentes perturbations lipidiques attendues.

RESUME

RESUME

Titre : Le profil lipidique chez la femme avant et après la ménopause.

Mots clés : Lipoprotéines - Ménopause - Dyslipidémie - Cholestérol - Triglycérides

Introduction :

Le passage à la ménopause chez la femme est caractérisé par un état d'hypoestrogénie responsable de plusieurs troubles métaboliques, l'un de ces troubles étant l'altération du métabolisme des lipoprotéines et des lipides plasmatiques. L'objectif de ce travail était de comparer le profil lipidique des femmes avant et après la ménopause, et d'établir les corrélations entre les perturbations lipidiques observées et les paramètres étudiées (âge, durée de ménopause, IMC, activité physique, degré de parité).

Matériels et méthodes :

Nous avons recruté 80 femmes âgées de 25 à 70 ans divisées en 2 groupes : 40 femmes non ménopausées et 40 femmes ménopausées. L'étude a été réalisée au sein du service de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknes. La collecte des données a consisté en un interrogatoire par questionnaire, des mesures anthropométriques et un prélèvement sanguin le matin à jeun, sur la base duquel le profil lipidique sérique a été déterminé.

Résultats :

Les valeurs moyennes d'âge, d'IMC et du TT étaient significativement plus élevées chez les femmes ménopausées par rapport à celles non ménopausées avec respectivement : 61,23 ans vs 36,53 ans ; 28,05 kg/m² vs 25,39 kg/m² ; 91,60 cm vs 83,35 cm ; $p < 0,01$. Le taux moyen du CT, du LDL-C et des TG et l'IA était significativement plus élevé chez les femmes ménopausées que chez les femmes non

ménopausées avec respectivement : 2,10 g/l vs 1,66 g/l ; 1,27 g/l vs 0,94 g/l ; 1,34 g/l vs 0,94 g/l ; 4,56 vs 3,29. Nous n'avons pas trouvé de différence significative du taux de HDL-C entre les 2 groupes. Il y avait une corrélation positive significative entre l'âge et le taux moyen du CT, du LDL-C, des TG et de l'IA. Le degré de parité corrélait positivement avec les taux de CT et des TG et l'IA. L'IMC corrélait positivement avec les taux de CT, de LDL-C et des TG et l'IA. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre, d'une part, la durée de ménopause et l'activité physique, et d'autre part les paramètres lipidiques étudiés.

Discussion et conclusion :

Notre étude a montré que le passage à la ménopause modifie significativement le taux de CT, des TG et du LDL-C, l'IA et l'IMC des femmes recrutées. L'augmentation de l'IMC est due à l'accumulation des graisses au niveau abdominal avec l'apparition d'une obésité androïde et d'un profil lipidique athérogène suite à l'absence des œstrogènes. La corrélation entre l'âge et les paramètres lipidiques (CT, TG, LDL-C, IA) était significative ce qui suggère que les perturbations lipidiques observées chez les femmes ménopausées sont probablement liées au statut hormonal ménopausique ainsi qu'à l'âge. Ainsi les femmes ménopausées ont un risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire en raison de la modification du profil lipidique et de la perte de l'effet cardioprotecteur des œstrogènes. Ainsi une prise en charge thérapeutique adéquate est souhaitable pendant la transition ménopausique afin d'améliorer le profil de risque cardiovasculaire chez ces femmes.

ABSTRACT

Title : Lipid profile in women before and after menopause.

Keywords : Lipoproteins - Menopause - Dyslipidemia - Cholesterol - Triglycerides

Introduction :

The menopausal transition in women is characterized by a state of hypoestrogenism responsible for several metabolic disorders, one of these disorders being the alteration of lipoprotein and serum lipid metabolism. The aim of the present study was to compare the lipid profile of women before and after menopause, and to establish the correlations between the observed lipid disturbances and the studied parameters (age, time since menopause, BMI, physical activity, and parity).

Materials and methods :

We recruited 80 women aged 25 to 70 years divided into 2 groups: 40 premenopausal and 40 postmenopausal women. The study was carried out in the Biochemistry-Toxicology department of Moulay Ismail's military hospital in Meknes. Data collection consisted of a questionnaire interview, anthropometric measurements and fasting blood samples, on the basis of which the serum lipid profile was determined.

Results :

The mean values of age, BMI, and weight circumference were significantly higher in menopausal women compared to premenopausal women, with respectively : 61,23 years *vs* 36,53 years ; 28,05 kg/m² *vs* 25,39 kg/m² ; 91,60 cm *vs* 83,35 cm ; $p < 0,01$. The TC, LDL-C and TG mean levels and the atherogenic index of postmenopausal women were significantly higher than those of the premenopausal women with respectively: 2,10 g/l *vs* 1,66 g/l ; 1,27 g/l *vs* 0,94 g/l ; 1,34 g/l *vs* 0,94

g/l ; 4,56 *vs* 3,29. We did not find any statistically significant difference in HDL-C levels between the two groups. There was a significant positive correlation between age and TC, LDL-C and TG levels and atherogenic index. Parity correlated positively with TC and TG levels and atherogenic index. BMI correlated positively with TC, LDL-C and TG levels and atherogenic index. No significant correlation was found between time since menopause and physical activity on the one hand, and the lipid parameters on the other.

Discussion and conclusion:

Our study showed that the menopausal transition significantly altered the TC, LDL-C, and TG levels, the atherogenic index and the BMI of recruited women. The increase in BMI is due to the accumulation of fat at the abdominal level with the appearance of a central obesity and an atherogenic lipid profile following the absence of estrogens. The correlation between age and lipid parameters was significant, suggesting that the lipid disturbances observed in postmenopausal women are probably related to menopausal hormonal status as well as to age. Thus, postmenopausal women have a high risk of developing cardiovascular disease because of the alteration of the lipid profile and the loss of the cardioprotective effect of estrogens. Thus, adequate therapeutic management is desirable during the menopausal transition to improve the cardiovascular risk profile in these women.

ملخص

العنوان: التكوين الدهني لدى المرأة قبل وبعد سن اليأس.

الكلمات الأساسية: البروتينات الدهنية - سن اليأس - اختلال الدهون - الكوليسترول - ثلاثيات الجليسيريد

مقدمة:

يتميز بلوغ سن اليأس لدى النساء بانخفاض في مستوى الأستروجينات مسؤول عن مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية، واحد من هذه الاضطرابات هو تغير استقلاب البروتينات الدهنية والدهون في المصل. الهدف من هذه الدراسة كان مقارنة التكوين الدهني لدى النساء قبل وبعد سن اليأس، بالإضافة إلى تحديد العلاقة بين الاضطرابات الدهنية الملاحظة والمحددات المدروسة (السن، مدة سن اليأس، مؤشر كتلة الجسم، النشاط البدني، وعدد الولادات).

المواد والأساليب:

قمنا بتعيين 80 امرأة تتراوح أعمارهن بين 25 و70 سنة تم تقسيمهن إلى مجموعتين: 40 سيدة لم يبلغن سن اليأس بعد، و40 سيدة بلغن سن اليأس. الدراسة أجريت في قسم الكيمياء الحيوية والسموم بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس. جمع المعطيات اعتمد على الاستجواب عبر استبيان، قياسات الجسم، وأخذ عينات من الدم في الصباح تم على إثرها تحديد التكوين الدهني في المصل.

النتائج:

متوسط قيم العمر ومؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر كان أعلى بدلالة إحصائية لدى النساء اللاتي بلغن سن اليأس مقارنة بالنساء اللواتي لم يبلغنه بعد، مع: 61,23 سنة مقابل 36,53 سنة، 28,05 كجم/م² مقابل 25,39 كجم/م²، و91,60 سم مقابل 83,35 سم على التوالي. متوسط مستويات الكوليسترول الإجمالي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة وثلاثيات الجليسيريد ومتوسط قيمة مؤشر تصلب الشرايين لدى النساء اللواتي بلغن سن اليأس كانت أعلى من نظيراتها لدى النساء اللاتي لم يبلغن سن اليأس بعد، مع: 2,10 غ/ل مقابل 1,66 غ/ل، 1,27 غ/ل مقابل 0,94 غ/ل، 1,34 غ/ل مقابل 0,94 غ/ل، و4,56 غ/ل مقابل 3,29 غ/ل على التوالي. لم نجد أي فرق ذو دلالة إحصائية في مستويات كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة بين المجموعتين. كانت هناك علاقة إيجابية ذات دلالة إحصائية بين السن ومستويات الكوليسترول الإجمالي، كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة وثلاثيات الجليسيريد ومؤشر تصلب الشرايين. عدد الولادات ارتبط إيجابيا بمستويات الكوليسترول الإجمالي وثلاثيات الجليسيريد ومؤشر تصلب الشرايين. مؤشر كتلة الجسم ارتبط إيجابيا بمستويات الكوليسترول الإجمالي، كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة وثلاثيات الجليسيريد ومؤشر تصلب الشرايين. لم يتم إيجاد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مدة سن اليأس والنشاط البدني من جهة، والمحددات الدهنية من جهة أخرى.

مناقشة وخاتمة:

أظهرت دراستنا أن الانتقال لسن اليأس غير بدلالة إحصائية مستويات الكوليسترول الإجمالي، كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، وثلاثيات الجليسريد، مؤشر تصلب الشرايين ومؤشر كتلة الجسم لدى النساء اللواتي تم تعيينهن. ارتفاع مؤشر كتلة الجسم راجع إلى تراكم الدهون على مستوى البطن مع ظهور سمنة بطنية وتكوين دهني معرض لخطر الإصابة بتصلب الشرايين نتيجة غياب الأستروجينات. العلاقة بين السن والمحددات الدهنية كانت ذات دلالة إحصائية، مما يشير إلى أن الاختلالات الدهنية التي لوحظت لدى النساء اللاتي بلغن سن اليأس ترتبط على الأرجح بالحالة الهرمونية لسن اليأس بالإضافة إلى عامل السن. لهذا فإن النساء بعد بلوغهن سن اليأس يصبحن أكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وذلك بسبب تغير التكوين الدهني وفقدان مفعول حماية القلب من طرف الأستروجينات. وبالتالي فإنه من المستحسن تطبيق رعاية علاجية مناسبة خلال تلك الفترة الانتقالية من أجل التخفيف من مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية لدى هؤلاء النساء.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Numéro de série :

Age (ans) :

Statut ménopausique : Ménopausée Non ménopausée

Durée de ménopause (ans) :

Statut familial : Mariée Non mariée

Degré de parité :

Motif de consultation :

Scolarisation : Scolarisée Non scolarisée

Contraception orale : Notion de prise de CO Jamais de prise de CO

Activité physique régulière : Présente Absente

Poids (kg) :

Taille (cm):

IMC (kg/m²) :

Tour de taille (cm) :

Tour de hanche (cm) :

Rapport TT/TH :

Cholestérol total (g/l) :

Triglycérides (g/l) :

LDL-C (g/l) :

HDL-C (g/l) :

Indice d'athérogénicité :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Dosi, N. Bhatt, P. Shah, and R. Patell, "Cardiovascular disease and menopause," *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 8, no. 2, pp. 62–64, 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/6457.4009.
- [2] T. GORDON, "Menopause and Coronary Heart Disease," *Ann. Intern. Med.*, vol. 89, no. 2, p. 157, Aug. 1978, doi: 10.7326/0003-4819-89-2-157.
- [3] M. Abbey, A. Owen, M. Suzakawa, P. Roach, and P. J. Nestel, "Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity," *Maturitas*, vol. 33, no. 3, pp. 259–269, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0378-5122(99)00054-7.
- [4] S. Salhotra, S. Arora, Anubhuti, S. S. Trivedi, and J. Bhattacharjee, "Influence of menopause on biochemical markers of endothelial dysfunction—A case-control pilot study in North Indian population," *Maturitas*, vol. 62, no. 2, pp. 166–170, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.024.
- [5] M. L. Muzzio, V. Miksztowicz, E. M. Repetto, F. Brites, G. Berg, and L. Schreier, "Increased MMP-2 in healthy postmenopausal women," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 49, no. 1, pp. 75–79, Jan. 2012, doi: 10.1258/acb.2011.011041.
- [6] P. Anagnostis, J. C. Stevenson, D. Crook, D. G. Johnston, and I. F. Godsland, "Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions," *Maturitas*, vol. 81, no. 1, pp. 62–68, May 2015, doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.262.
- [7] P. Anagnostis, J. C. Stevenson, D. Crook, D. G. Johnston, and I. F. Godsland, "Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations," *Clinical Endocrinology*, vol. 85, no. 5, pp. 733–740, 2016, doi: 10.1111/cen.13085.
- [8] S. R. El Khoudary, "Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in

- women traversing the menopause: A narrative review," *Maturitas*, vol. 104. pp. 44–53, 2017, doi: 10.1016/j.maturitas.2017.08.003.
- [9] E. Barrett–Connor, "Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease," *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 13, no. 2. pp. 186–191, 2013, doi: 10.1016/j.coph.2013.01.005.
- [10] WHO, "Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group." 1996.
- [11] Organisation mondiale de la santé, "Recherches sur la ménopause." 1982.
- [12] E. Drapier–Faure and C. Jamin, *La ménopause*. Paris, 2003.
- [13] F. Massart, J. Y. Reginster, and M. L. Brandi, "Genetics of menopause–associated diseases," *Maturitas*, vol. 40, no. 2. pp. 103–116, 2001, doi: 10.1016/S0378–5122(01)00283–3.
- [14] F. Thomas, F. Renaud, E. Benefice, T. de Meeus, and J.–F. Guegan, "International Variability of Ages at Menarche and Menopause: Patterns and Main Determinants," *Hum. Biol.*, vol. 73, no. 2, pp. 271–290, 2001, doi: 10.1353/hub.2001.0029.
- [15] E. Crognier, A. Baali, and M. Hilali, "Do 'helpers at the nest' increase their parents' reproductive success?," *Am. J. Hum. Biol.*, vol. 13, no. 3, pp. 365–373, 2001, doi: 10.1002/ajhb.1060.abs.
- [16] R. F. Reynolds and C. M. Obermeyer, "Correlates of the age at natural menopause in Morocco," *Ann. Hum. Biol.*, vol. 30, no. 1, pp. 97–108, Jan. 2003, doi: 10.1080/03014460210165908.
- [17] R'kha, *Dynamique reproductive des populations humaines de la Wilaya de Marrakech (Maroc)*. Marrakech: Université Cadi Ayyad, Faculté des Sciences, Semlalia, 2005.
- [18] M. Loukid, M. K. Hilali, and C. Bernis, "Âge à la ménopause naturelle à

- Marrakech (Maroc) et prévalence des symptômes du climatère,” *Bull. mémoires la Société d’Anthropologie Paris*, vol. 19, 2007, [Online]. Available: <http://journals.openedition.org/bmsap/2862>.
- [19] L. M. Nackers, B. M. Appelhans, E. Segawa, I. Janssen, S. A. Dugan, and H. M. Kravitz, “Associations between body mass index and sexual functioning in midlife women,” *Menopause*, vol. 22, no. 11, pp. 1175–1181, Nov. 2015, doi: 10.1097/GME.0000000000000452.
- [20] J. W. Honour, “Biochemistry of the menopause,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 55, no. 1, pp. 18–33, 2018, doi: 10.1177/0004563217739930.
- [21] M. N. Tan, M. Kartal, and D. Guldal, “The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: A cross-sectional study in primary care,” *BMC Womens. Health*, vol. 14, no. 1, 2014, doi: 10.1186/1472-6874-14-38.
- [22] A. C. Purdue-Smithe *et al.*, “Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 105, no. 6, pp. 1493–1501, 2017, doi: 10.3945/ajcn.116.145607.
- [23] B. Courbiere, J. Perrin, B. Conte-Devolx, T. Brue, and S. Christin-Maitre, “Contrôle génétique du capital folliculaire,” *EMC – Gynécologie*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, 2013, doi: 10.1016/s0246-1064(12)44333-x.
- [24] B. Courbiere and X. Carcopino, *Gynécologie-Obstétrique*. KB Médecine, 2019.
- [25] E. Drapier-Faure, *La ménopause*. Paris: MASSON, 1999.
- [26] P. Lopes and F. A. Trémollières, *Guide pratique de la ménopause*. Elsevier-Masson, 2004.
- [27] H. Rozenbaum, *La périménopause*. Paris: ESKA, 1994.
- [28] A. Tamborini, *La ménopause, guide médical pratique*. Livre de poche, 2002.
- [29] J. Wendum, *Guide encyclopédique de la ménopause*. Paris: FRISON-ROCHE,

1995.

- [30] H. Baffet, B. Letombe, S. Catteau-Jonard, and D. Dewailly, "La ménopause : physiologie et prise en charge thérapeutique," *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*. pp. 257-274, 2012, doi: 10.1016/b978-2-294-75965-9.00025-8.
- [31] P. Merviel *et al.*, "Cycle menstruel," *EMC - Gynécologie*, vol. 6, no. 1, pp. 1-17, 2011, doi: 10.1016/s0246-1064(11)43083-8.
- [32] F. R. Pérez-López, J. L. Cuadros, A. M. Fernández-Alonso, P. Chedraui, R. Sánchez-Borrego, and A. Monterrosa-Castro, "Urinary incontinence, related factors and menopause-related quality of life in mid-aged women assessed with the Cervantes Scale," *Maturitas*, vol. 73, no. 4, pp. 369-372, 2012, doi: 10.1016/j.maturitas.2012.09.004.
- [33] A. Lobersztajn and F. A. Trémollières, "Ménopause et os," *J. gynécologie Obs. Biol. la Reprod.*, vol. 41, pp. 28-32, 2012.
- [34] A. Khan and M. Fortier, "Ostéoporose pendant la ménopause," *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 38, no. 12, pp. S465-S483, 2016, doi: 10.1016/j.jogc.2016.09.057.
- [35] SFEndocrino, "Ménopause," 2015. <http://www.sfendocrino.org/article/706/ue5-ot-120-menopause>.
- [36] HAS Commission de la Transparence, "Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause Rapport d'évaluation du 28/5/2014," pp. 1-91, 2014, [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/reeval_thm_rapport_devaluation_annexe.pdf.
- [37] J. Audhui, G. Chamba, and J. Dupeyron, "Cahier II du n°2575 " La ménopause ",
Le moniteur des pharmacies, 2005.
- [38] "Vidal 2018," [Online]. Available: www.vidal.fr.

- [39] "www.medicament.ma." .
- [40] S. Weinman and P. Méhul, "Lipides et membranes cellulaires," in *Toute la biochimie*, DUNOD, 2004, pp. 81–89.
- [41] J.-L. WEMEAU, B. VIALETES, and J.-L. SCHLIENGER, "Métabolisme des lipides," in *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*, E. Masson, Ed. 2014, pp. 469–474.
- [42] M. Vaubourdolle, *Biochimie, Hématologie*. 2007.
- [43] T. Gautier, D. Masson, and L. Lagrost, "Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme," *EMC – Endocrinol. – Nutr.*, vol. 7, no. 2, pp. 1–16, 2010, doi: 10.1016/s1155-1941(10)51260-5.
- [44] J.-L. WEMEAU, B. VIALETES, and J.-L. SCHLIENGER, "Athérome et dyslipidémies," in *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*, E. Masson, Ed. 2014, pp. 417–422.
- [45] C. Moussard, *Biochimie métabolique et structurale*, 3rd ed. DE BOECK, 2006.
- [46] G. Hennen, *Endocrinologie*, 1st ed. 2001.
- [47] W. J. Marshall and S. K. Bangert, *Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic*. Elsevier, 2005.
- [48] diabète et maladies métaboliques Collège des enseignants d'endocrinologie, *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, 4th ed. Elsevier Masson SAS, 2019.
- [49] P. Valdiguié, "Métabolisme des lipides et des lipoprotéines," in *Biochimie clinique*, 2nd ed., Tec & Doc, 2000, pp. 161–186.
- [50] A. Gaw, M. J. Murphy, R. A. Cowan, D. S. J. O'Reilly, M. J. Stewart, and J. Shepherd, *Biochimie Clinique*, 3rd ed. Elsevier, 2004.
- [51] M. Le bras and B. Cariou, "Dyslipidémies," *Rev. Prat.*, vol. 61, pp. 93–102, 2011.
- [52] D. BONNEFONT-ROUSSELOT, "Le bilan lipidique en 2016," *Feuill. Biol.*, pp. 39–

- 52, 2016.
- [53] J. Ferrières *et al.*, “Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française,” *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, vol. 98, no. 2, pp. 127–132, 2005.
- [54] S. Berthélémy, “Le bilan lipidique,” *Actual. Pharm.*, vol. 53, no. 534, pp. 59–61, 2014, doi: 10.1016/j.actpha.2014.01.012.
- [55] and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult T. P. I. NCEP Expert panel on detection, evaluation, “Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report,” *Circulation*, vol. 106, pp. 3143–124, 2002.
- [56] P. Couvert, P. Gira, D. Bonnefont–Rousselot, and A. Carrié, “Les dyslipidémies héréditaires,” *RFL*, vol. 40, no. 425, pp. 73–85, 2010, doi: RFL–09–10–2010–40–425–1773–035X–101019–201004195.
- [57] G. Tiahou *et al.*, “Frequence des bilans lipidiques et prevalence des dyslipidemies au laboratoire de biochimie du chu de cocody,” *J. des Sci. Pharm. Biol.*, vol. 11, no. 2, pp. 60–65, 2010.
- [58] J. Emmerich and P. Bruneval, *L’athérosclérose*. John Libey Eurotext, 2000.
- [59] K. M. Anderson, W. P. Castelli, and D. Levy, “Cholesterol and Mortality: 30 Years of Follow–up From the Framingham Study,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 257, no. 16, pp. 2176–2180, 1987, doi: 10.1001/jama.1987.03390160062027.
- [60] J. Stamler, “Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT),” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 256, no. 20, pp. 2823–2828, 1986, doi: 10.1001/jama.256.20.2823.

- [61] The pooling project research group, "Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project," *J. Chronic Dis.*, vol. 31, no. 4, pp. 201–306, 1978, doi: 10.1016/0021-9681(78)90073-5.
- [62] J. D. Neaton and D. Wentworth, "Serum Cholesterol, Blood Pressure, Cigarette Smoking, and Death From Coronary Heart Disease: Overall Findings and Differences by Age for 316099 White Men," *Arch. Intern. Med.*, vol. 152, no. 1, pp. 56–64, 1992, doi: 10.1001/archinte.1992.00400130082009.
- [63] W. B. Kannel, M. Feinleib, P. M. Mcnamara, R. J. Garrison, and W. P. Castelli, "An investigation of coronary heart disease in families: The framingham offspring study," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 110, no. 3, pp. 281–290, 1979, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112813.
- [64] J. M. Chapman, M. Guérin, and É. Bruckert, "Place des anomalies des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'athérogénicité," *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 185, no. 1, pp. 35–39, 2001, doi: 10.1016/s0001-4079(19)34587-x.
- [65] M. A. Austin, M. C. King, K. M. Vranizan, and R. M. Krauss, "Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk," *Circulation*, vol. 82, no. 2, pp. 495–506, 1990, doi: 10.1161/01.CIR.82.2.495.
- [66] J. L. Schlienger, "Le trépied athérogène." <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/1014.pdf>.
- [67] T. Gordon, W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, and T. R. Dawber, "High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease," *Am. J. Med.*, vol. 62, no. 5, pp. 707–714, May 1977, doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9.
- [68] N. . Miller and G. J. Miller, "HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN AND

- ATHEROSCLEROSIS," *Lancet*, vol. 305, no. 7914, p. 1033, May 1975, doi: 10.1016/S0140-6736(75)91977-7.
- [69] G. W. Cockerill, K. A. Rye, J. R. Gamble, M. A. Vadas, and P. J. Barter, "High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 15, no. 11, pp. 1987-1994, 1995, doi: 10.1161/01.ATV.15.11.1987.
- [70] A. J. Murphy *et al.*, "High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 28, no. 11, pp. 2071-2077, 2008, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.168690.
- [71] M. Navab *et al.*, "Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein," *J. Clin. Invest.*, vol. 88, no. 6, pp. 2039-2046, 1991, doi: 10.1172/JCI115532.
- [72] C. Wadham *et al.*, "High-Density Lipoproteins Neutralize C-Reactive Protein Proinflammatory Activity," *Circulation*, vol. 109, no. 17, pp. 2116-2122, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000127419.45975.26.
- [73] P. Xia, M. A. Vadas, K. A. Rye, P. J. Barter, and J. R. Gamble, "High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL," *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 46, pp. 33143-33147, 1999, doi: 10.1074/jbc.274.46.33143.
- [74] A. D. Watson *et al.*, "Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein," *J. Clin. Invest.*, vol. 95, no. 2, pp. 774-782, 1995, doi: 10.1172/jci117726.
- [75] V. W. Bowry, K. K. Stanley, and R. Stocker, "High density lipoprotein is the major

- carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 21, pp. 10316–10320, 1992, doi: 10.1073/pnas.89.21.10316.
- [76] B. Garner, A. R. Waldeck, P. K. Witting, K. A. Rye, and R. Stocker, “Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII,” *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 11, pp. 6088–6095, 1998, doi: 10.1074/jbc.273.11.6088.
- [77] M. Navab *et al.*, “Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: Step 1,” *J. Lipid Res.*, vol. 41, no. 9, pp. 1481–1494, 2000.
- [78] C. Tso, G. Martinic, W. H. Fan, C. Rogers, K. A. Rye, and P. J. Barter, “High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 26, no. 5, pp. 1144–1149, 2006, doi: 10.1161/01.ATV.0000216600.37436.cf.
- [79] M. Sugano, K. Tsuchida, and N. Makino, “High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 272, no. 3, pp. 872–876, 2000, doi: 10.1006/bbrc.2000.2877.
- [80] M. E. Rämets *et al.*, “High-density lipoprotein increases the abundance of eNOS protein in human vascular endothelial cells by increasing its half-life,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 41, no. 12, pp. 2288–2297, 2003, doi: 10.1016/S0735-1097(03)00481-9.
- [81] C. Radojkovic *et al.*, “Stimulation of cell surface F1-ATPase activity by apolipoprotein A-I inhibits endothelial cell apoptosis and promotes proliferation,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 29, no. 7, pp. 1125–1130, 2009, doi: 10.1161/ATVBAHA.109.187997.

- [82] J. R. Nofer *et al.*, "Suppression of Endothelial Cell Apoptosis by High Density Lipoproteins (HDL) and HDL-associated Lysosphingolipids," *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 37, pp. 34480–34485, 2001, doi: 10.1074/jbc.M103782200.
- [83] T. Kimura *et al.*, "High-density lipoprotein stimulates endothelial cell migration and survival through sphingosine 1-phosphate and its receptors," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, no. 7, pp. 1283–1288, 2003, doi: 10.1161/01.ATV.0000079011.67194.5A.
- [84] B. G. Nordestgaard, M. Benn, P. Schnohr, and A. Tybjaerg-Hansen, "Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 298, no. 3, pp. 299–308, 2007, doi: 10.1001/jama.298.3.299.
- [85] S. Bansal, J. E. Buring, N. Rifai, S. Mora, F. M. Sacks, and P. M. Ridker, "Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 298, no. 3, pp. 309–316, 2007, doi: 10.1001/jama.298.3.309.
- [86] J. Gotto, "Triglyceride: The forgotten risk factor," *Circulation*, vol. 97, no. 11, pp. 1027–1028, 1998, doi: 10.1161/01.cir.97.11.1027.
- [87] D. B. Zilversmit, "Atherogenesis: a postprandial phenomenon.," *Circulation*, vol. 60, no. 3, pp. 473–485, Sep. 1979, doi: 10.1161/01.CIR.60.3.473.
- [88] J. Shepherd, "Plasma Triglyceride and the Risk for Vascular Disease :Landmark Statin Trials Expert Column," *Medscape Cardiol.*, 2005.
- [89] D. K. Das, "Cardioprotection with high-density lipoproteins: Fact or fiction?," *Circ. Res.*, vol. 92, no. 3, pp. 258–260, 2003, doi: 10.1161/01.RES.0000058881.44913.7B.
- [90] P. J. Barter and K. A. Rye, "High density lipoproteins and coronary heart disease," *Atherosclerosis*, vol. 121, no. 1, pp. 1–12, 1996, doi: 10.1016/0021–

9150(95)05675-0.

- [91] B. A. Griffin *et al.*, "Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk," *Atherosclerosis*, vol. 106, no. 2, pp. 241-253, 1994, doi: 10.1016/0021-9150(94)90129-5.
- [92] SFEndocrino, "Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention / Dyslipidémie," *Items 129 et 129 bis.* .
- [93] A. Fredenrich, "Dyslipidémies secondaires," *EMC – Endocrinol. – Nutr.*, vol. 7, no. 2, pp. 1-9, 2010, doi: 10.1016/s1155-1941(10)51265-4.
- [94] A. L. Catapano *et al.*, "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias," *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 39, pp. 2999-3058, Oct. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- [95] HAS, "Synthèse fiche mémo Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge," pp. 3-7, 2017.
- [96] P. Fischer, E. Ghanassia, and M.-C. Baraut, "Les Dyslipidémies," in *Endocrinologie Diabétologie Nutrition*, 9th ed., Vernazobres-Gregory, Ed. iKB, 2018, pp. 103-114.
- [97] V. Recos, "Dyslipidémies," 2019.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html>.
- [98] Haute Autorité de Santé, "Fiche Mémo – Modifications du mode de vie dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire," p. 2, 2017.
- [99] VIDAL, "Les médicaments contre l'excès de cholestérol," 2021.
<https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html>.
- [100] Y. Zhang *et al.*, "Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease," *PLoS*

- One*, vol. 6, no. 8, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0023506.
- [101] G. Bryzgalova *et al.*, "Evidence that oestrogen receptor- α plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: Insulin sensitivity in the liver," *Diabetologia*, vol. 49, no. 3, pp. 588–597, 2006, doi: 10.1007/s00125-005-0105-3.
- [102] B. T. Palmisano, T. D. Le, L. Zhu, Y. K. Lee, and J. M. Stafford, "Cholesteryl ester transfer protein alters liver and plasma triglyceride metabolism through two liver networks in female mice," *J. Lipid Res.*, vol. 57, no. 8, pp. 1541–1551, 2016, doi: 10.1194/jlr.M069013.
- [103] L. Zhu *et al.*, "Estrogen Treatment After Ovariectomy Protects Against Fatty Liver and May Improve Pathway-Selective Insulin Resistance," *Diabetes*, vol. 62, no. 2, pp. 424–434, Feb. 2013, doi: 10.2337/db11-1718.
- [104] S. Della Torre *et al.*, "An Essential Role for Liver ER α in Coupling Hepatic Metabolism to the Reproductive Cycle," *Cell Rep.*, vol. 15, no. 2, pp. 360–371, 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.019.
- [105] H. H. Hobbs, M. S. Brown, and J. L. Goldstein, "Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia," *Hum. Mutat.*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1992, doi: 10.1002/humu.1380010602.
- [106] K. Ouguerram *et al.*, "Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 24, no. 8, pp. 1448–1453, 2004, doi: 10.1161/01.ATV.0000133684.77013.88.
- [107] M. S. Brown and J. L. Goldstein, "A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis," *Science (80-.)*, vol. 232, no. 4746, pp. 34–47, 1986, doi: 10.1126/science.3513311.
- [108] H. R. Koelz, B. C. Sherrill, S. D. Turley, and J. M. Dietschy, "Correlation of low

- and high density lipoprotein binding in vivo with rates of lipoprotein degradation in the rat. A comparison of lipoproteins of rat and human origin," *J. Biol. Chem.*, vol. 257, no. 14, pp. 8061–8072, 1982, doi: 10.1016/s0021-9258(18)34297-2.
- [109] K. N. Maxwell, E. A. Fisher, and J. L. Breslow, "Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 6, pp. 2069–2074, 2005, doi: 10.1073/pnas.0409736102.
- [110] M. Abifadel *et al.*, "Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia," *Nat. Genet.*, vol. 34, no. 2, pp. 154–156, Jun. 2003, doi: 10.1038/ng1161.
- [111] Q. Cui *et al.*, "Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population," *Atherosclerosis*, vol. 213, no. 2, pp. 632–636, 2010, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.
- [112] S. G. Lakoski, T. A. Lagace, J. C. Cohen, J. D. Horton, and H. H. Hobbs, "Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 7, pp. 2537–2543, 2009, doi: 10.1210/jc.2009-0141.
- [113] J. Gliemann, "Receptors of the low density lipoprotein (LDL) receptor family in man. Multiple functions of the large family members via interaction with complex ligands," *Biol. Chem.*, vol. 379, no. 8–9, pp. 951–964, 1998.
- [114] T. E. Willnow, "The low-density lipoprotein receptor gene family: Multiple roles in lipid metabolism," *J. Mol. Med.*, vol. 77, no. 3, pp. 306–315, 1999, doi: 10.1007/s001090050356.
- [115] A. Rohlmann, M. Gotthardt, R. E. Hammer, and J. Herz, "Inducible inactivation of hepatic LRP gene by Cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants," *J. Clin. Invest.*, vol. 101, no. 3, pp. 689–

- 695, 1998, doi: 10.1172/JC11240.
- [116] H. T. Westerveld, "17 beta-Estradiol improves postprandial lipid metabolism in postmenopausal women," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, no. 1, pp. 249–253, 1995, doi: 10.1210/jc.80.1.249.
- [117] A. P. Van Beek, F. C. De Ruijter-Heijstek, D. W. Erkelens, and T. W. A. De Bruin, "Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 19, no. 11, pp. 2737–2741, 1999, doi: 10.1161/01.ATV.19.11.2737.
- [118] R. M. Badeau, J. Metso, P. T. Kovanen, M. Lee-Rueckert, M. J. Tikkanen, and M. Jauhiainen, "The impact of gender and serum estradiol levels on HDL-mediated reverse cholesterol transport," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 43, no. 4, pp. 317–323, Apr. 2013, doi: 10.1111/eci.12044.
- [119] A. Roe *et al.*, "Decreased Cholesterol Efflux Capacity and Atherogenic Lipid Profile in Young Women With PCOS," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 5, pp. E841–E847, May 2014, doi: 10.1210/jc.2013–3918.
- [120] N. Ulloa *et al.*, "Sequential estrogen-progestin replacement therapy in healthy postmenopausal women: effects on cholesterol efflux capacity and key proteins regulating high-density lipoprotein levels.," *Metabolism.*, vol. 51, no. 11, pp. 1410–1417, 2002, doi: 10.1053/meta.2002.35580.
- [121] B. R. Barrows and E. J. Parks, "Contributions of Different Fatty Acid Sources to Very Low-Density Lipoprotein-Triacylglycerol in the Fasted and Fed States," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 4, pp. 1446–1452, Apr. 2006, doi: 10.1210/jc.2005–1709.
- [122] B. R. Barrows, M. T. Timlin, and E. J. Parks, "Spillover of dietary fatty acids and use of serum nonesterified fatty acids for the synthesis of VLDL-triacylglycerol under two different feeding regimens," *Diabetes*, vol. 54, no. 9, pp. 2668–2673,

- 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.9.2668.
- [123] Y. F. Otero, J. M. Stafford, and O. P. McGuinness, "Pathway-selective Insulin Resistance and Metabolic Disease: The Importance of Nutrient Flux," *J. Biol. Chem.*, vol. 289, no. 30, pp. 20462–20469, Jul. 2014, doi: 10.1074/jbc.R114.576355.
- [124] OMS, *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale : rapport d'une consultation de l'OMS*. Genève, 2003.
- [125] R. Shenoy and P. Vernekar, "Fasting Lipid Profile in Pre- and Post-Menopausal Women : A Prospective Study," *Int. J. Sci. Study*, vol. 3, pp. 116–119, 2015, doi: 10.17354/ijss/2015/567.
- [126] L. He *et al.*, "Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: A population-based study," *Maturitas*, vol. 72, no. 2, pp. 132–138, 2012, doi: 10.1016/j.maturitas.2012.02.013.
- [127] K. Karita, Y. Yamanouchi, T. Takano, J. Oku, T. Kisaki, and E. Yano, "Associations of blood selenium and serum lipid levels in Japanese premenopausal and postmenopausal women," *Menopause*, vol. 15, no. 1, pp. 119–124, 2008, doi: 10.1097/gme.0b013e31806bf32c.
- [128] P. L. Torng *et al.*, "Effects of menopause and obesity on lipid profiles in middle-aged Taiwanese women: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study," *Atherosclerosis*, vol. 153, no. 2, pp. 413–421, 2000, doi: 10.1016/S0021-9150(00)00423-8.
- [129] G. Berg *et al.*, "Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution," *Horm. Metab. Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 215–220, 2004, doi: 10.1055/s-2004-814450.
- [130] Y. Cui, X. Ruan, J. Jin, F. Jin, S. Brucker, and A. O. Mueck, "The pattern of lipids and lipoproteins during the menopausal transition in Chinese women,"

Climacteric, vol. 19, no. 3, pp. 292–298, May 2016, doi:

10.3109/13697137.2015.1130694.

- [131] E. Suliga, D. Kozieł, E. Cieśla, D. Rebak, and S. Głuszek, “Factors associated with adiposity, lipid profile disorders and the metabolic syndrome occurrence in premenopausal and postmenopausal women,” *PLoS One*, vol. 11, no. 4, pp. 1–19, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0154511.
- [132] I. K. Jeong *et al.*, “Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea,” *Calcif. Tissue Int.*, vol. 87, no. 6, pp. 507–512, 2010, doi: 10.1007/s00223-010-9427-3.
- [133] D. N. Polesel *et al.*, “Waist circumference and postmenopause stages as the main associated factors for sleep apnea in women: A cross-sectional population-based study,” *Menopause*, vol. 22, no. 8, pp. 835–844, 2015, doi: 10.1097/GME.0000000000000406.
- [134] G. Joon Cho *et al.*, “Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome,” *Menopause*, vol. 15, no. 3, pp. 524–529, 2008, doi: 10.1097/gme.0b013e3181559860.
- [135] Y. A. Shakir, G. Samsioe, P. Nyberg, J. Lidfeldt, and C. Nerbrand, “Cardiovascular risk factors in middle-aged women and the association with use of hormone therapy: Results from a population-based study of Swedish women. The Women’s Health in the Lund Area (WHILA) Study,” *Climacteric*, vol. 7, no. 3, pp. 274–283, 2004, doi: 10.1080/13697130400001372.
- [136] V. Zago *et al.*, “Impaired high density lipoprotein antioxidant activity in healthy postmenopausal women,” *Atherosclerosis*, vol. 177, no. 1, pp. 203–210, 2004, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.011.
- [137] S. Kim *et al.*, “Association between serum osteocalcin and insulin resistance in postmenopausal, but not premenopausal, women in Korea,” *Menopause*, vol. 20,

- no. 10, pp. 1061–1066, 2013, doi: 10.1097/GME.0b013e31828838e8.
- [138] N. Maharlouei, N. Bellissimo, S. M. Ahmadi, and K. B. Lankarani, “Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal Iranian women,” *Climacteric*, vol. 16, no. 5, pp. 561–567, 2013, doi: 10.3109/13697137.2012.727504.
- [139] S. Ben Ali *et al.*, “Menopause and metabolic syndrome in tunisian women,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/457131.
- [140] Y. J. Kim, M. S. Moon, Y. J. Yang, and O. Kwon, “Relationship between Serum 25-hydroxyvitamin D Concentration and the Risks of Metabolic Syndrome in Premenopausal and Postmenopausal Women,” *Korean J. Nutr.*, vol. 45, no. 1, p. 20, 2012, doi: 10.4163/kjn.2012.45.1.20.
- [141] H. Matsushita, T. Kurabayashi, M. Tomita, N. Kato, and K. Tanaka, “Effects of uncoupling protein 1 and β 3-adrenergic receptor gene polymorphisms on body size and serum lipid concentrations in Japanese women,” *Maturitas*, vol. 45, no. 1, pp. 39–45, 2003, doi: 10.1016/S0378-5122(03)00088-4.
- [142] S. Reddy Kilim and S. Rao Chandala, “A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, no. 8, pp. 1596–1598, 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/6162.3234.
- [143] D. De Aloysio *et al.*, “The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels,” *Atherosclerosis*, vol. 147, no. 1, pp. 147–153, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0021-9150(99)00315-9.
- [144] P. Oner Ü, M. Tü, R. ÖLu, and B. Ömer, “Evaluation of the changes in serum lipid profile and ferritin concentrations in relation to body ascorbic acid status in healthy pre- and postmenopausal women,” *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, vol. 43, no. 1, pp. 1–9, 1997, doi: 10.3177/jnsv.43.1.
- [145] C. Bonithon-kopp, P. Y. Scarabin, B. Darne, A. Malmejac, and L. Guize,

- “Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 42–48, 1990, doi: 10.1093/ije/19.1.42.
- [146] R. J. Bell, S. L. Davison, M. A. Papalia, D. P. McKenzie, and S. R. Davis, “Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span,” *Menopause*, vol. 14, no. 4, pp. 630–638, 2007, doi: 10.1097/gme.0b013e31802b6cb1.
- [147] N. Jeenduang, R. Trongsakul, P. Inhongsakul, and P. Chaidach, “The prevalence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in Southern Thailand,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 30, no. 8, pp. 573–576, 2014, doi: 10.3109/09513590.2014.907261.
- [148] N. Sarrafzadegan, H. Khosravi-Boroujeni, A. Esmailzadeh, M. Sadeghi, M. Rafieian-Kopaei, and S. Asgary, “The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors,” *Arch. Iran. Med.*, vol. 16, no. 3, pp. 161–166, 2013.
- [149] G. A. Woodard, M. M. Brooks, E. Barinas-Mitchell, R. H. MacKey, K. A. Matthews, and K. Sutton-Tyrrell, “Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women’s Health Across the Nation Heart women,” *Menopause*, vol. 18, no. 4, pp. 376–384, Apr. 2011, doi: 10.1097/gme.0b013e3181f6480e.
- [150] J. D. Veldhuis, R. B. Dyer, S. A. Trushin, O. P. Bondar, R. J. Singh, and G. G. Klee, “Interleukins 6 and 8 and abdominal fat depots are distinct correlates of lipid moieties in healthy pre- and postmenopausal women,” *Endocrine*, vol. 54, no. 3, pp. 671–680, 2016, doi: 10.1007/s12020-016-1041-3.
- [151] T. Yoldemir and M. Erenus, “The prevalence of metabolic syndrome in pre- and post-menopausal women attending a tertiary clinic in Turkey,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 164, no. 2, pp. 172–175, 2012, doi:

10.1016/j.ejogrb.2012.06.021.

- [152] S. Ben Ali *et al.*, "Relationship of plasma leptin and adiponectin concentrations with menopausal status in Tunisian women," *Cytokine*, vol. 56, no. 2, pp. 338–342, 2011, doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.026.
- [153] N. Kadam, S. Chiplonkar, A. Khadilkar, U. Divate, and V. Khadilkar, "Low bone mass in urban Indian women above 40 years of age: Prevalence and risk factors," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 26, no. 12, pp. 909–917, 2010, doi: 10.3109/09513590.2010.487604.
- [154] C. A. O. Usoro, C. C. Adikwuru, I. N. Usoro, and A. C. Nsonwu, "Lipid profile of postmenopausal women in Calabar, Nigeria," *Pakistan Journal of Nutrition*, vol. 5, no. 1, pp. 79–82, 2006, doi: 10.3923/pjn.2006.79.82.
- [155] R. PASQUALI *et al.*, "Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu," *J. Intern. Med.*, vol. 241, no. 3, pp. 195–203, Mar. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.96114000.x.
- [156] A. Wakatsuki and Y. Sagara, "Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women," *Obstet. Gynecol.*, vol. 85, no. 4, pp. 523–528, 1995, doi: 10.1016/0029-7844(94)00452-J.
- [157] L. C. Lyu, C. Y. Yeh, A. H. Lichtenstein, Z. Li, J. M. Ordovas, and E. J. Schaefer, "Association of sex, adiposity, and diet with HDL subclasses in middle-aged Chinese," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 74, no. 1, pp. 64–71, 2001, doi: 10.1093/ajcn/74.1.64.
- [158] M. J. Muchanga Sifa *et al.*, "Prevalence and predictors of metabolic syndrome among Congolese pre- and postmenopausal women," *Climacteric*, vol. 17, no. 4, pp. 442–448, 2014, doi: 10.3109/13697137.2013.856403.
- [159] W. Y. Lin *et al.*, "Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among

- non-diabetic pre- and post-menopausal women in North Taiwan,” *Int. J. Obes.*, vol. 30, no. 6, pp. 912–917, 2006, doi: 10.1038/sj.ijo.0803240.
- [160] S. Razmjou *et al.*, “Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study,” *Menopause*, vol. 25, no. 1, pp. 89–97, Jan. 2018, doi: 10.1097/GME.0000000000000951.
- [161] E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits, I. M. Heid, and F. Kronenberg, “Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review,” *Exp. Gerontol.*, vol. 44, no. 3, pp. 136–160, 2009, doi: 10.1016/j.exger.2008.11.003.
- [162] M. Fernandez and A. Murillo, “Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome,” *Healthcare*, vol. 4, no. 1, p. 20, 2016, doi: 10.3390/healthcare4010020.
- [163] D. S. Freedman *et al.*, “Sex and Age Differences in Lipoprotein Subclasses Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: The Framingham Study,” *Clin. Chem.*, vol. 50, no. 7, pp. 1189–1200, Jul. 2004, doi: 10.1373/clinchem.2004.032763.
- [164] J. C. Stevenson, D. Crook, and I. F. Godsland, “Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women,” *Atherosclerosis*, vol. 98, no. 1, pp. 83–90, 1993, doi: 10.1016/0021-9150(93)90225-J.
- [165] Q. Wang, D. L. S. S. Ferreira, S. M. Nelson, N. Sattar, M. Ala-Korpela, and D. A. Lawlor, “Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence,” *BMC Med.*, vol. 16, no. 1, p. 17, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12916-018-1008-8.
- [166] S. R. El Khoudary *et al.*, “HDL (High-Density Lipoprotein) Metrics and

- Atherosclerotic Risk in Women,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 38, no. 9, pp. 2236–2244, Sep. 2018, doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311017.
- [167]W. P. Castelli, R. D. Abbott, and P. M. McNamara, “Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease,” *Circulation*, vol. 67, no. 4, pp. 730–734, 1983, doi: 10.1161/01.CIR.67.4.730.
- [168]W. P. Castelli, “Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 256, no. 20, pp. 2835–2838, 1986, doi: 10.1001/jama.256.20.2835.
- [169]D. Grady, S. Robin, D. Pettiti, and C. Fox, “Expert Panel,. Report of the National Cholesterol education programme. Expert panel on detection and evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 143, pp. 36–69, 1993.
- [170]L. Kalavathi, H. R. Dhruvanarayan, and E. Zachariah, “Plasma estradiol and lipid profile in perimenopausal women.,” *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 35, no. 4, pp. 260–262, 1991.
- [171]C. J. Chang, C. H. Wu, W. J. Yao, Y. C. Yang, J. S. Wu, and F. H. Lu, “Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women,” *Int. J. Obes.*, vol. 24, no. 12, pp. 1699–1704, 2000, doi: 10.1038/sj.ijo.0801457.
- [172]M. R. Mogarekar and S. K. Kulkarni, “Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol, Paraoxonase 1 and Lipid Profile in Postmenopausal Women: Quality or Quantity?,” *Arch. Med. Res.*, vol. 46, no. 7, pp. 534–538, 2015, doi: 10.1016/j.arcmed.2015.08.007.
- [173]K. A. Matthews *et al.*, “Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition?,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 25, pp. 2366–2373, 2009, doi:

10.1016/j.jacc.2009.10.009.

- [174] C. Erem, A. Hacıhasanoglu, O. Deger, M. Kocak, and M. Topbas, "Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study," *Endocrine*, vol. 34, no. 1-3, pp. 36-51, 2008, doi: 10.1007/s12020-008-9100-z.
- [175] J. P. Deslypere, Y. Van Trappen, and M. Thiery, "Influence of parity on plasma lipid levels," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 35, no. 1, pp. 1-6, Apr. 1990, doi: 10.1016/0028-2243(90)90135-N.
- [176] J. Kretzschmar *et al.*, "A standardized exercise intervention differentially affects premenopausal and postmenopausal African-American women," *Menopause*, vol. 21, no. 6, pp. 579-584, Jun. 2014, doi: 10.1097/GME.000000000000133.
- [177] M. L. Stefanick, S. Mackey, M. Sheehan, N. Ellsworth, W. L. Haskell, and P. D. Wood, "Effects of Diet and Exercise in Men and Postmenopausal Women with Low Levels of HDL Cholesterol and High Levels of LDL Cholesterol," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 1, pp. 12-20, Jul. 1998, doi: 10.1056/NEJM199807023390103.
- [178] O. L. Svendsen, C. Hassager, and C. Christiansen, "Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women," *Am. J. Med.*, vol. 95, no. 2, pp. 131-140, Aug. 1993, doi: 10.1016/0002-9343(93)90253-L.
- [179] S. R. Lindheim, M. Notelovitz, E. B. Feldman, S. Larsen, F. Y. Khan, and R. A. Lobo, "The independent effects of exercise and estrogen on lipids and lipoproteins in postmenopausal women," *Obstet. Gynecol.*, vol. 83, no. 2, pp. 167-172, Oct. 1994, doi: 10.1016/0020-7292(94)90488-x.

- [180] K. M. Behall, J. C. Howe, G. Martel, W. H. Scott, and C. R. Dooly, "Comparison of

- resistive to aerobic exercise training on cardiovascular risk factors of sedentary, overweight premenopausal and postmenopausal women,” *Nutr. Res.*, vol. 23, no. 5, pp. 607–619, May 2003, doi: 10.1016/S0271–5317(03)00015–0.
- [181] C. M. Mandrup *et al.*, “Effects of high–intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 216, no. 4, pp. 384.e1–384.e11, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.017.
- [182] J. A. Blumenthal *et al.*, “Effects of exercise training on cardiovascular function and plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein concentrations in premenopausal and postmenopausal women,” *Arterioscler. Thromb. A J. Vasc. Biol.*, vol. 11, no. 4, pp. 912–917, Jul. 1991, doi: 10.1161/01.ATV.11.4.912.
- [183] A. E. READY *et al.*, “Influence of walking volume on health benefits in women post–menopause,” *Med. & Sci. Sport. & Exerc.*, vol. 28, no. 9, pp. 1097–1105, Sep. 1996, doi: 10.1097/00005768–199609000–00004.
- [184] T.–M. Asikainen *et al.*, “Walking trials in postmenopausal women: effect of low doses of exercise and exercise fractionization on coronary risk factors,” *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 13, no. 5, pp. 284–292, Oct. 2003, doi: 10.1034/j.1600–0838.2003.00331.x.
- [185] K. Woolf–May, “The efficacy of accumulated short bouts versus single daily bouts of brisk walking in improving aerobic fitness and blood lipid profiles,” *Health Educ. Res.*, vol. 14, no. 6, pp. 803–815, Dec. 1999, doi: 10.1093/her/14.6.803.
- [186] R. Klebanoff, V. T. Miller, and B. Fernhall, “Effects of exercise and estrogen therapy on lipid profiles of postmenopausal women,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 30, no. 7, pp. 1028–1034, 1998, doi: 10.1097/00005768–199807000–00002.

- [187] L. Barua, M. Faruque, P. Chandra Banik, and L. Ali, "Physical activity levels and associated cardiovascular disease risk factors among postmenopausal rural women of Bangladesh," *Indian Heart J.*, vol. 70, pp. S161–S166, 2018, doi: 10.1016/j.ihj.2018.09.002.
- [188] S. Karvinen *et al.*, "Menopausal status and physical activity are independently associated with cardiovascular risk factors of healthy middle-aged women: Cross-sectional and longitudinal evidence," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 10, no. AUG, 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00589.
- [189] W. B. Kannel, L. Adrienne Cupples, R. Ramaswami, J. Stokes, B. E. Kreger, and M. Higgins, "Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 44, no. 2, pp. 183–190, 1991, doi: 10.1016/0895-4356(91)90265-B.
- [190] T. S. Han, J. C. Seidell, J. E. P. Currall, C. E. Morrison, P. Deurenberg, and M. E. J. Lean, "The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults," *Int. J. Obes.*, vol. 21, no. 1, pp. 83–89, 1997, doi: 10.1038/sj.ijo.0800371.
- [191] E. Lean M., S. Han T., and E. Morrison C., "Waist Circumference as a measure for indicating need for weight management.," *Bmj*, vol. 311, pp. 158–61, 1995.
- [192] W. P. T. James, "The Epidemiology of Obesity," 2007, pp. 1–16.
- [193] R. Ross, L. Leger, D. Morris, J. De Guise, and R. Guardo, "Quantification of adipose tissue by MRI: Relationship with anthropometric variables," *J. Appl. Physiol.*, vol. 72, no. 2, pp. 787–795, 1992, doi: 10.1152/jappl.1992.72.2.787.
- [194] P. MC *et al.*, "Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 73 (7), pp. 460–468, 1994.

- [195] M. E. J. Lean, T. S. Han, and P. Deurenberg, "Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 63, no. 1, pp. 4-14, 1996, doi: 10.1093/ajcn/63.1.4.
- [196] T. S. Han, P. Richmond, A. Avenell, and M. E. J. Lean, "Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women," *Int. J. Obes.*, vol. 21, no. 2, pp. 127-134, 1997, doi: 10.1038/sj.ijo.0800377.
- [197] M. K. Hee, J. Park, Y. R. So, and K. I. M. Jongoh, "The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 3, pp. 701-706, 2007, doi: 10.2337/dc06-1400.
- [198] R. Eshtiaghi, A. Esteghamati, and M. Nakhjavani, "Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women," *Maturitas*, vol. 65, no. 3, pp. 262-266, 2010, doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.004.
- [199] H. Yamatani, K. Takahashi, T. Yoshida, K. Takata, and H. Kurachi, "Association of estrogen with glucocorticoid levels in visceral fat in postmenopausal women," *Menopause*, vol. 20, no. 4, pp. 437-442, 2013, doi: 10.1097/GME.0b013e318271a640.
- [200] M. Krotkiewski, P. Bjorntorp, L. Sjostrom, and U. Smith, "Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution," *J. Clin. Invest.*, vol. 72, no. 3, pp. 1150-1162, 1983, doi: 10.1172/JCI111040.
- [201] H. J. Yoo *et al.*, "The differential relationship between fat mass and bone mineral density by gender and menopausal status," *J. Bone Miner. Metab.*, vol. 30, no. 1, pp. 47-53, 2012, doi: 10.1007/s00774-011-0283-7.
- [202] A. Ghosh, "Comparison of risk variables associated with the metabolic syndrome in pre- And postmenopausal Bengalee women," *Cardiovasc. J. Afr.*, vol. 19, no.

- 4, pp. 183–187, 2008.
- [203] P. H. Winocour *et al.*, “Relation between insulinemia, body mass index, and lipoprotein composition in healthy, nondiabetic men and women,” *Arterioscler. Thromb.*, vol. 12, no. 3, pp. 393–402, 1992, doi: 10.1161/01.atv.12.3.393.
- [204] B. A. Reeder *et al.*, “The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada,” *Cmaj*, vol. 157, no. SUPPL. 1, 1997.
- [205] B. L. Heitmann, “The effects of gender and age on associations between blood lipid levels and obesity in danish men and women aged 35–65 years,” *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 45, no. 7, pp. 693–702, 1992, doi: 10.1016/0895-4356(92)90046-P.
- [206] J. A. Cauley, J. P. Gutai, L. H. Kuller, and J. G. Powell, “The relation of endogenous sex steroid hormone concentrations to serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 132, no. 5, pp. 884–894, 1990, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115731.
- [207] R. E. Dos Santos, J. M. Aldrighi, J. R. Lanz, P. C. Ferezin, and M. M. S. Marone, “Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual–energy X–ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non–obese postmenopausal women,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 21, no. 5, pp. 295–301, 2005, doi: 10.1080/09513590500361937.



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵎⴻⵎ ⵔⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵏⵓⵏⵓⵏⵓⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵎⴻⵎ ⵔⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵏⵓⵏⵓⵏⵓⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/260

سنة 2021

التكوين الدهني لدى المرأة قبل وبعد سن اليأس

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/07/09

من طرف

الآنسة لعيوني حفيظة

المزداة في 08 مارس 1996 بميدلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

البروتينات الدهنية - سن اليأس - اختلال الدهون - الكولسترول - ثلاثيات الجليسيريد

اللجنة

الرئيس السيدة الصافي سمية

أستاذة في أمراض الغدد الصماء

المشرف السيدة البوخريسي فاطمة

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية

أعضاء { السيد البناي جلال

أستاذ مبرز في طب الأمراض الجلدية

أعضاء { السيد زيني علي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

أعضاء { السيد الضو هشام

أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية