



ADO: Antidiabétiques Oraux.

AIT: Accident Ischémique Transitoire.

AVCI: Accident Vasculaire Cérébral Ischémique.

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

AGNE: Acide Gras Non Estérifié.

AHA: American Heart Association.

ADA: American Diabetes Association.

AACE '2003: American Association of Clinicians Endocrinologists.

CHU: Centre Hospitalier Universitaire.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

CT: Cholestérol Total.

FSH: Follicule Stimulating Hormone.

GAJ: Glycémie à Jeun.

HDLc: High Density Lipoprotein Cholesterol.

HTA: Hypertension Artérielle.

IDF: International Diabetes Federation.

ICD –9: International Cardiology Disease, Version 9.

IMC: Indice de Masse Corporelle.

IL: Interleukine.

IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

LDLc: Low Density Lipoprotein Cholesterol.

MCV: Maladies Cardio Vasculaires.

NSE: Niveau Socioéconomique.

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PAS: Pression Artérielle Systolique.

PAD: Pression Artérielle.

PA: Pression Artérielle.

PAI-1: Platelet Activator Inhibitor.

RCV: Risque Cardiovasculaire.

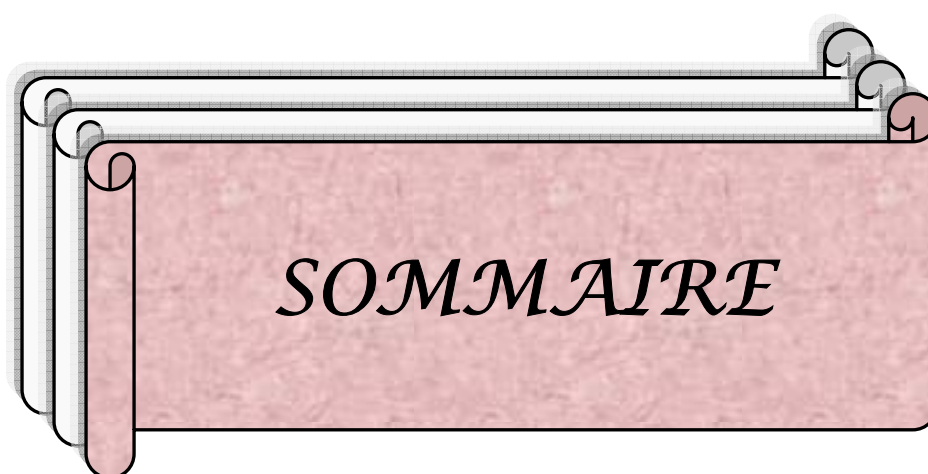
SI: Système Immunitaire.

SM : Syndrome métabolique.

THS: Traitement Hormonal Substitutif.

TG: Triglycérides.

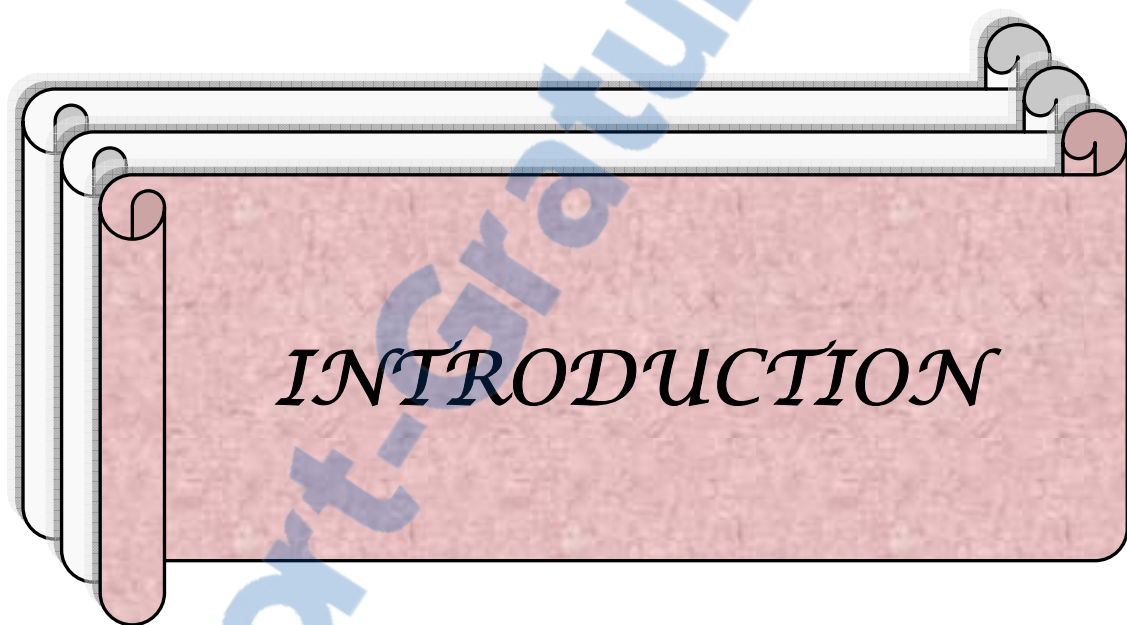
VLDL: Very Low Density Lipoprotein.



Introduction	1
Objectif de l'étude	4
I. Question de recherche.....	5

II. Hypothèse de recherche.....	5
III. But de l'étude.....	5
Patients et méthodes	6
I. Type de l'étude	7
II. Durée de l'étude.....	7
III. Population à l'étude.....	7
IV. Variables étudiées.....	10
V. Méthode de collecte des données.....	10
VI. Considérations éthiques.....	12
VII. Analyse statistique.....	12
Résultats	13
I. Descriptif de l'échantillon dans son ensemble	15
1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques.....	15
2. Caractéristiques médicales.....	18
3. Habitudes de vie.....	21
4. Statut hormonal.....	21
5. L'IMC.....	22
6. Le Tour de taille.....	22
II. Descriptif de l'échantillon de femmes « cas »	23
1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques.....	23
2. Caractéristiques médicales.....	27
3. Habitudes de vie.....	29
4. Statut hormonal.....	29
5. L'IMC.....	29
6. Le Tour de taille.....	30
7. Le nombre de composantes du syndrome métabolique en fonction du statut ménopausique	31
III. Descriptif de l'échantillon de femmes « témoins »	31
1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques.....	31
2. Caractéristiques médicales.....	35
3. Habitudes de vie.....	36
4. Statut hormonal.....	37
5. L'IMC.....	37
6. Le Tour de taille.....	38
IV. Caractéristiques de la population : Tableau récapitulatif	38
V. Etude des variations des paramètres du syndrome métabolique en fonction du statut ménopausique	40
1. Les paramètres lipidiques.....	40

2. La pression artérielle.....	40
3. Le Tour de taille.....	41
VI. Etude de l'association entre le statut ménopausique et les différentes composantes du syndrome métabolique.....	42
VII. Etude de l'association entre la ménopause et le syndrome métabolique.....	44
VIII. Etude de l'association entre la ménopause et le syndrome métabolique indépendamment de l'âge et de l'IMC.....	46
Discussion.....	48
I. Le Syndrome Métabolique.....	49
1. Historique.....	49
2. Définitions.....	50
3. Prévalences.....	53
4. Physiopathologie.....	56
II. La ménopause.....	60
1. Définition.....	60
2. Rôle des œstrogènes naturels sur la paroi vasculaire.....	61
3. Risque de maladies cardiovasculaires après la ménopause.....	62
III. L'émergence du syndrome métabolique avec la ménopause.....	63
1. L'effet de la ménopause sur l'apparition du syndrome métabolique.....	63
2. L'effet de la ménopause sur la composition corporelle.....	64
3. L'effet de la ménopause sur le métabolisme lipidique.....	66
4. L'effet de la ménopause sur la pression artérielle.....	72
5. L'effet de la ménopause sur les marqueurs de fibrinolyse et d'inflammation.....	73
IV. Le risque cardiovasculaire et ménopause chez la femme diabétique de type2.....	75
Conclusion.....	78
Résumés.....	80
Annexe.....	84
Bibliographie.....	91



Le syndrome métabolique constitue une entité qui regroupe chez le même individu plusieurs anomalies métaboliques, cliniques et biologiques qui prédisposent chacune au risque cardiovasculaire. Plusieurs définitions ont été proposées, ce qui rend l'estimation de sa prévalence réelle difficile à préciser [1].

Selon des études faites à ce propos, la prévalence de ce problème varie assez nettement de 0,8% à 35,3% [2] selon les critères diagnostiques retenus, le sexe, et la tranche d'âge étudiée, elle peut atteindre 60% chez les femmes en post ménopause [3] et 86 % chez les diabétiques[4]. Cette prévalence ne cesse d'augmenter en raison de la prédisposition probablement génétique des populations étudiées, de leur exposition à une hygiène de vie plus ou moins néfaste et donc plus ou moins propice au développement de ce syndrome.

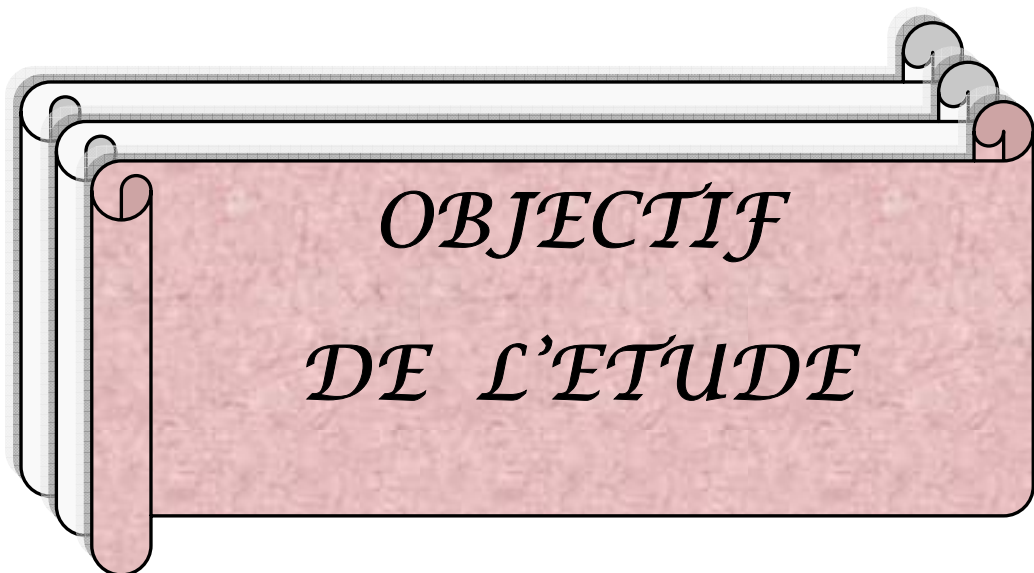
L'étude des facteurs pouvant influencer le risque cardiovasculaire est toujours d'actualité. Chez les femmes, l'un d'entre eux a été particulièrement discuté: il s'agit de la ménopause.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les femmes en France en période de post ménopause. Le syndrome métabolique est un facteur puissant du risque d'athérosclérose, survient de façon fréquente chez les femmes ménopausées [5,6]. Plusieurs études ont démontré l'association de la ménopause comme facteur prédisposant au syndrome métabolique et ce indépendamment de l'âge et des autres facteurs confondants, d'autres par contre, ne peuvent affirmer l'indépendance de la ménopause comme facteur de risque car elle est intimement liée à l'âge. En effet, le statut ménopausée s'accompagne de changements métaboliques et de composition corporelle (répartition de graisses). Une hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer l'effet potentiel de la ménopause sur le risque cardiovasculaire est la perte de l'effet protecteur des œstrogènes sur la paroi vasculaire, et de l'effet bénéfique sur le métabolisme glucidique et lipidique et sur les protéines fibrinolytiques.

Le diabète est un problème de santé publique. Sa prévalence mondiale était de 2,8% en 2000, elle atteindra 4,4% en 2030 soit 366 millions de diabétiques [7]. Au Maroc, pays en pleine transition épidémiologique, cette véritable « épidémie » touche 6,6% de la population [8] et le diabète de type 2 représente 85–90% des patients diabétiques.

Dans la région de Marrakech–Tensift–El Haouz, avec sa population sédentaire, obèse (prévalence de l'obésité: 21,9%, surcharge pondérale 53,2%) [9], l'étude du syndrome métabolique et sa relation avec la ménopause chez la diabétique, terrain à risque vasculaire, revêt une importance particulière.

Pour toutes ces raisons, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet de la ménopause sur la majoration du risque cardiovasculaire en l'occurrence le syndrome métabolique au sein de la population de femmes diabétiques de type 2 consultant dans notre formation.



I – QUESTION DE RECHERCHE :

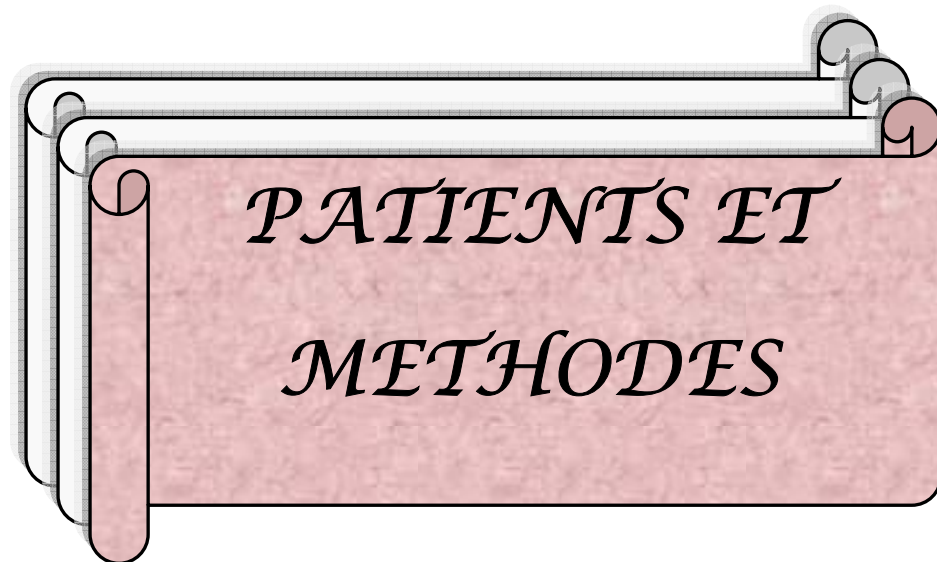
Existe-t-il une relation entre le statut ménopausique et la survenue du syndrome métabolique chez la femme diabétique de type 2?

II- HYPOTHESE DE RECHERCHE :

Il existerait une relation entre la ménopause et le syndrome métabolique chez cette population de femmes diabétiques de type 2.

III- BUT DE L'ETUDE :

Le but de ce travail est d'étudier la relation entre la ménopause d'une part, le syndrome métabolique et ses différentes composantes d'autre part chez la femme ayant un diabète de type 2.



I- Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude de type cas-témoin, qui étudie la relation entre un facteur de risque (la ménopause) et une conséquence (maladie) qu'est le syndrome métabolique.

II–Durée de l'étude :

L'étude s'étendait sur une période de 09mois allant du début mois d'avril à fin décembre 2010.

III–Population à l'étude :

1. Population cible :

Il s'agit de femmes diabétiques de type 2 vues en consultation ou en hôpital du jour du service de diabétologie–endocrinologie du CHU Mohamed VI de Marrakech (Hôpital Ibn Tofail).

2. Echantillonnage :

138 patientes étaient recrutées de façon accidentelle à partir de la consultation et de l'hôpital du jour.

3. Critères d'inclusion et de non inclusion :

3-1.Critères d'inclusion :

Il s'agit de femmes présentant un diabète de type 2, quelque soit leur âge, consultant, suivies ou hospitalisées au service d'endocrinologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

3-2.Critères de non-inclusion :

- Autre type de diabète que le type 2.
- Femmes enceintes.
- Femmes sous THS.
- Patientes ayant une triglycémie $<1,50\text{g/l}$ sous fibrates.
- Bilan lipidique normal sous statine mise à titre préventif.
- Patientes sous traitement hyperlipémiant ou entraînant une hypertension artérielle.
- Patients en déséquilibre glycémique aigu.

4. Définition des cas et témoins :

***les cas :**

Le cas était défini par toute femme porteuse de syndrome métabolique.

***les témoins :**

Le témoin était toute femme ne portant pas le syndrome métabolique.

5. Définition du syndrome métabolique :

Nous avons choisi de définir le syndrome métabolique selon les critères établis par le consensus de l'International Diabetes Federation (IDF) en 2006 utilisant des valeurs seuil de tour de taille adaptées à la population caucasienne. Le syndrome métabolique était défini par l'association d'un critère obligatoire associé à au moins 2 autres critères parmi 4 :

Le critère obligatoire étant l'obésité abdominale définie par :

*Un tour de taille $\geq 80\text{cm}$ chez la femme; ≥ 94 chez l'homme.

Les 2 autres critères étaient parmi les 4 critères suivants :

*Triglycéridémie $\geq 1,50\text{ g/l}$ (ou traitement spécifique de cette anomalie).

*Taux d'HDLc $< 0,50\text{g/l}$ chez la femme; et $< 0,4\text{ g/l}$ chez l'homme (ou traitement spécifique de cette anomalie).

*Pression artérielle systolique(PAS) $\geq 130\text{mmHg}$ ou pression artérielle diastolique (PAD) $\geq 85\text{ mm Hg}$ (ou traitement d'une HTA connue).

*Glycémie à jeun $\geq 1\text{ g/l}$ (ou diabète de type 2 antérieurement diagnostiqué).

Le SM était considéré comme sévère si 4 critères ou plus étaient présents.

6. Définition du statut ménopausique :

La ménopause naturelle était définie par une cessation des menstruations depuis plus de 12 mois sans qu'aucune autre cause n'ait pu être retrouvée.

La ménopause induite (non naturelle) était la cessation de l'activité ovarienne suite à une intervention chirurgicale d'ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie, ou à une castration chimique ou radio-induite. [10,11]

Une ménopause précoce était définie par tout état ménopausique survenant avant l'âge de 45 ans.

Les femmes ayant une aménorrhée secondaire à une chirurgie pelvienne sans qu'on dispose de documents attestant l'ovariectomie bilatérale étaient considérées comme ménopausées.

La péri ménopause était définie par toute aménorrhée datant de moins de 12 mois, ou irrégularités menstruelles après l'âge de 40 ans.

Les femmes présentant des cycles menstruels réguliers ou irréguliers avant l'âge de 40 ans étaient non ménopausées.

Pour la comparaison, nous avons considéré 2 groupes: femmes ménopausées et non ménopausées (péri ménopause incluse).

IV Variables étudiées :

- Données épidémiologiques: âge, état matrimonial, parité, situation professionnelle, niveau d'instruction, niveau économique, origine.
- Caractéristiques médicales: ancienneté du diabète, âge de diagnostic du diabète, HTA connue, l'âge de diagnostic de l'HTA, antécédent de dyslipidémie, complication dégénératives.
- Hygiène de vie: tabagisme, sédentarité, activité physique.
- Statut hormonal: ménopausée ou non ménopausée.
- Données de l'examen clinique: poids, taille, tension artérielle, IMC, Tour de taille.
- Données biologiques:
 - o Taux de : Triglycérides, HDL c , LDL c ,Cholestérol total.

V. Méthode de collecte des données :

1. Recueil de données :

L'étude comprenait :

*Un interrogatoire.



*Un examen clinique.

*Des dosages biologiques.

Les données étaient mentionnées sur une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1).

2. Interrogatoire :

Une partie de la fiche d'exploitation comprenait un questionnaire qui concerne l'identité, l'âge, l'état civil, la profession, le niveau d'étude et socioéconomique, l'origine.

Une autre partie était réservée à l'état de santé ,la consommation de tabac ,l'évaluation de l'activité physique, les antécédents personnels de facteurs de risque cardiovasculaires en particulier l'existence notifiée par un médecin de dyslipidémie, HTA ,prise actuelle ou ancienne d'un traitement hypolipémiant, antihypertenseur, de complications dégénératives.

Enfin une partie s'intéressait à connaître le statut par rapport à la ménopause, la durée écoulée depuis la ménopause, la prise éventuelle d'un THS en cas de post-ménopause.

3. Examen clinique :

3-1) La pression artérielle :

Etait mesurée sur un sujet en position assise pendant au moins 10 min, après l'interrogatoire, confortablement installé, à l'aide d'un sphingomanomètre et un stéthoscope, vérifiée après au moins 5 min dans la même position. Les valeurs étaient exprimées en millimètre de mercure (mm Hg).

3-2) Le poids :

Etait mesuré sur un sujet sans chaussures et légèrement vêtu, à l'aide d'une balance dont le réglage (mise à zéro) était vérifiée avant chaque mesure. Le sujet était placé au centre de la balance et prié de demeurer immobile. La lecture était effectuée après arrêt du mouvement de l'aiguille. Le poids était exprimé en kilogrammes (Kg).

3-3) La taille :

Etait mesurée sur un sujet sans chaussures à l'aide d'une toise appliquée sur un mur dépourvu de moulures. Le sujet se tenait droit, dos appliqué contre la toise, talons en contact avec le mur, la pièce mobile abaissée jusqu'à sur le crâne, cheveux comprimés, la valeur était exprimée en mètres (m).

3-4) L'IMC :

Etait calculé par la formule : poids / taille ², exprimé en kg/ m².

3-5 Le tour de taille :

Etait mesuré par un ruban mètre à la partie la plus étroite du torse située à mi-chemin entre la partie inférieure des côtes et la crête iliaque, sans trop serrer le ruban (protocole d'OMS).

4. Bilan biologique :

Une exploration d'anomalies lipidiques (EAL): cholestérolémie totale, Triglycéridémie, dosage de HDL cholestérol, et le LDL cholestérol sanguins a été demandée, faite dans les conditions strictes de jeûne (12 h de jeun). Tout bilan datant de plus d'un an a été refait.

5. Fiche d'exploitation :

(Voir annexe 1).

VI. Considérations éthiques :

Un consentement préalable du malade pour la participation à l'étude est demandé.

Des explications sont données à propos de l'intérêt de l'étude.

VII Limites de l'étude :

*L'étude ne couvre que les diabétiques du CHU.

*Le dosage de FSH, œstradiol n'a pas été fait faute de moyens, le diagnostic de la ménopause était fait cliniquement.

*Taille réduite et méthode de l'échantillonnage.

*Population à haut risque cardiovasculaire.

*Bibliographie pauvre ne permettant pas de trouver une étude avec une population similaire.

VIII Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées au laboratoire d'épidémiologie et de statique, à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech l'aide du logiciel SPSS version 10 fr.

En analyse uni variée :

Les variables qualitatives étaient représentées par des fréquences et des pourcentages, et les variables quantitatives étaient exprimées par les moyennes et les écart-types.

En analyse bi variée :

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.

L'analyse multi variée a été faite par régression logistique.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.



I. DESCRIPTIF DE L'ECHANTILLON DANS SON ENSEMBLE (n=138) :

1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques :

1.1 L'âge :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 53,4 ans, avec des extrêmes de 27 à 80 ans, et un écart-type de 11 ans.

La tranche d'âge la plus représentative était celle > 50 ans. Elle constitue 60,20% (n=83).
(Figure 1)

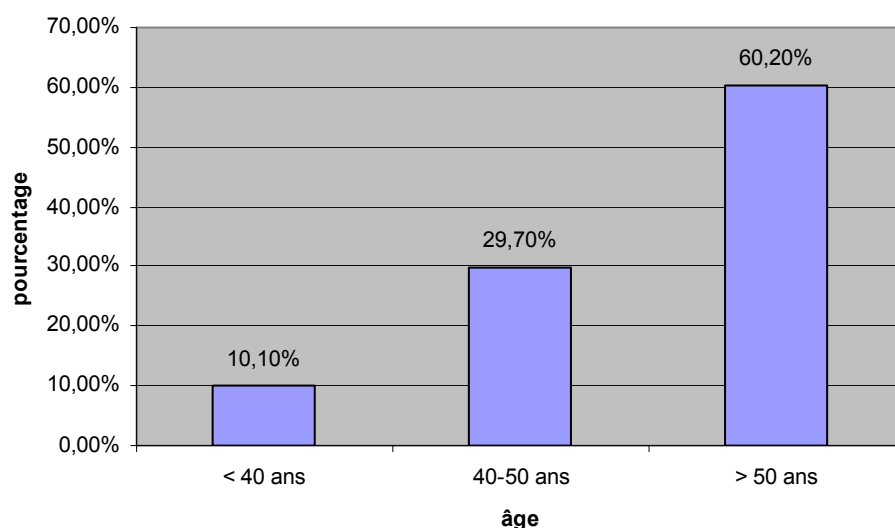


Figure 1 : Répartition des patientes selon les catégories d'âge

1.2 Situation conjugale :

Presque les deux tiers: 59,4% (n=82) de nos patientes étaient mariées. (Figure 2)

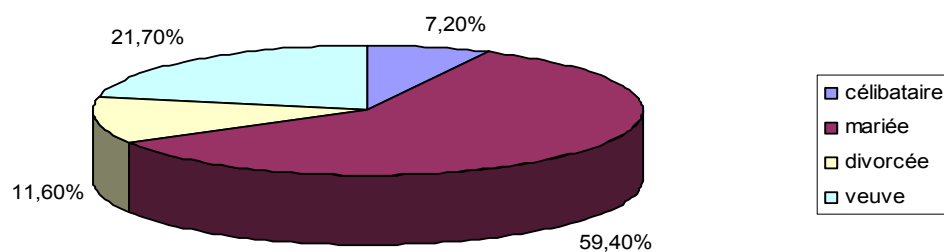


Figure 2 : Répartition des patientes selon la situation conjugale

1.3 Le niveau d'instruction :

Plus que la moitié de nos patientes: 67,4% (n= 93) n'avaient jamais été scolarisées, 2,9 % avaient un niveau d'instruction supérieur (n= 4). (Figure 3)

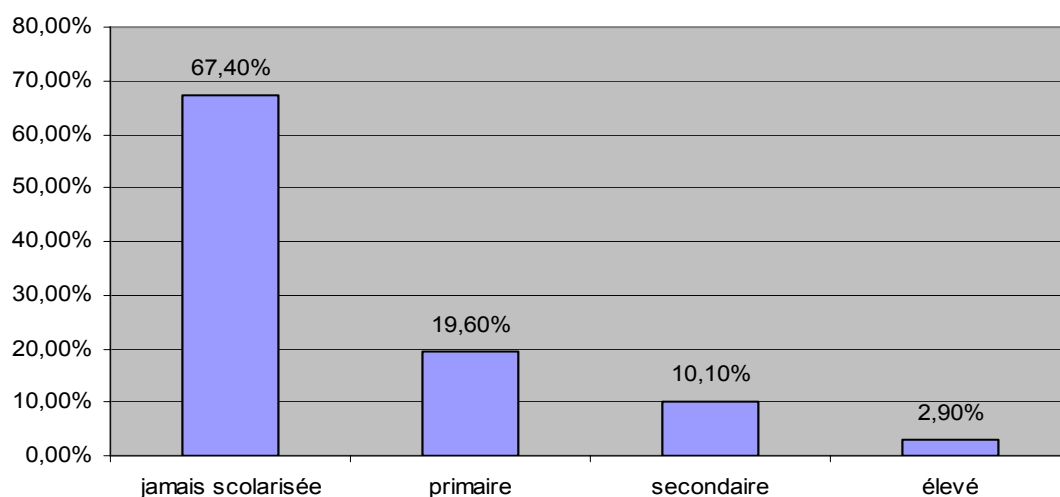


Figure 3 : Répartition des patientes selon le niveau d'instruction

1.4 La situation professionnelle :

La majorité de nos patientes étaient des femmes en foyer 85,6 % (n=118). (Figure 4)

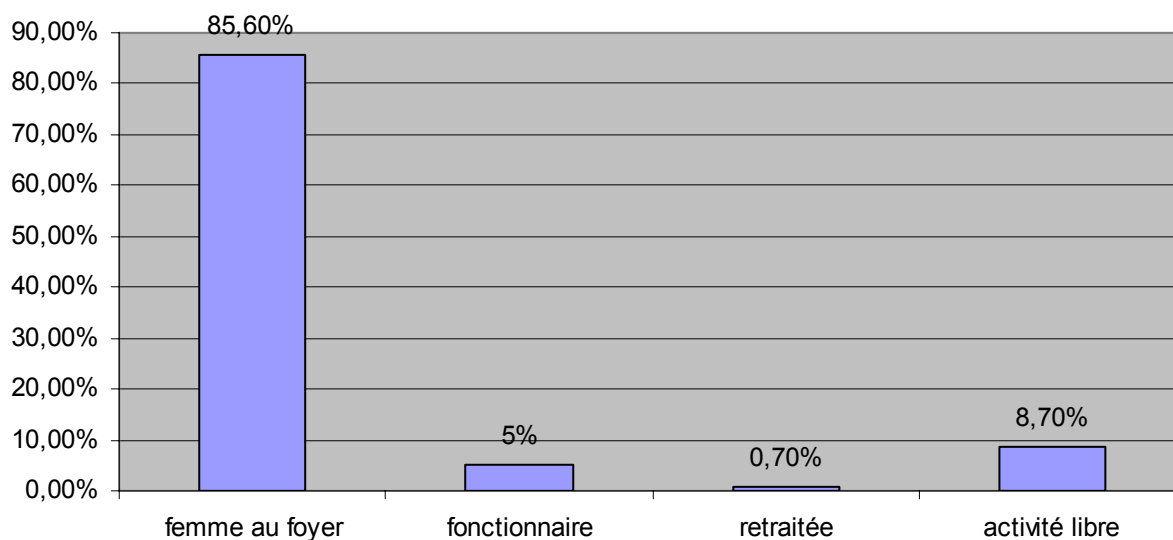


Figure 4 : Répartition des patientes selon la situation professionnelle

1.5 Le niveau économique :

La majorité de nos patientes étaient de bas niveau économique: 79,7% (n=110), les autres étaient de niveau économique moyen.

La majorité était aussi non mutualiste: 79 % (n=109).

1.6 L'origine :

Plus que les deux tiers de nos patientes étaient d'origine urbaine : 77,5% (n=107).

1.7 Parité

Presque la moitié de nos patientes étaient de grandes multipares: 46,4% (n= 64).

(Figure 5)

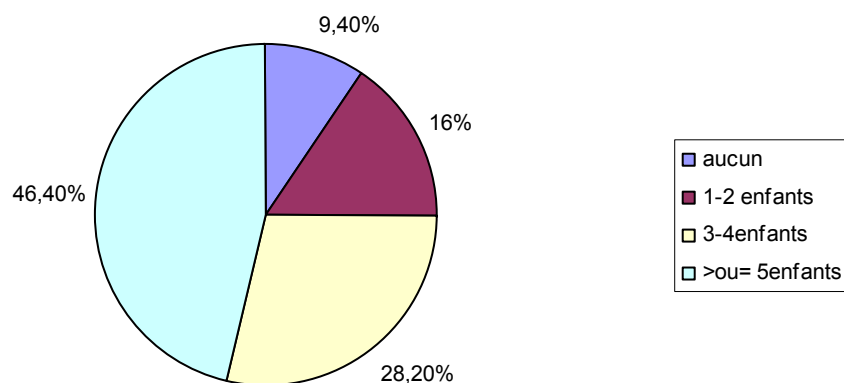


Figure 5 : Répartition des patientes selon le nombre d'enfants

2. Caractéristiques médicales :

2.1 Le diabète :

Toutes nos patientes étaient atteintes de diabète de type 2

L'ancienneté moyenne du diabète était de 6,34 ans, avec des extrêmes de 0 à 25 ans, l'écart-type est de 5,61 ans.

L'âge moyen de diagnostic du diabète chez notre population est de 47,4 $\pm$ 11,4 ans.

2.2 L'HTA :

Parmi les 138 patientes, plus d'un tiers étaient connues hypertendues (37%).

L'âge moyen de diagnostic de l'HTA était de 52 ± 12 ans.

2.3 La dyslipidémie

Une dyslipidémie était connue chez 11% de nos patientes (n=15), dont 9 avaient une dyslipidémie mixte, 4 avaient une hypertriglycéridémie pure, 2 une hypercholestérolémie totale isolée.

1 seule patiente parmi les dyslipidémiques était mise sous fibrates, les autres étaient sous statines.

2.4 Complications dégénératives du diabète :

a- Macro angiopathie :

A été notée chez 17 (12,3%) de nos patientes, répartie de la manière suivante :

Tableau I : Répartition de la macro angiopathie chez notre population

n=138	Fréquence	Pourcentage (%)
AIT	5	3,6
AVCI	4	2,9
AOMI	4	2,9
Cardiopathie ischémique	8	5,8

b- Micro angiopathie :

Une micro angiopathie a été notée chez 48 (34,8%) de nos patientes avec prédominance de la neuropathie diabétique (36,2%). (Tableau2)

–Une neuropathie diabétique était retenue sur la seule présence de signes cliniques et/ou un DN4 $\geq$ 4/10*

–Une rétinopathie diabétique était retenue si objectivée à l'examen du fond de l'œil.

–Une néphropathie diabétique était retenue sur une microalbuminurie positive à 2 reprises après avoir éliminé les autres causes de néphropathie.

*DN4 : Questionnaire simple pour rechercher les douleurs neuropathiques se répartissant en 4 questions représentant 10 items à cocher. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Le test est positif si le score du patient est $\geq$ 4/10. [12]

Tableau 2: Répartition de la micro angiopathie chez notre population

Type de micro angiopathie	Fréquence (n=138)	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	50	36,2
Néphropathie	15	10,9
Rétinopathie	25	18,1

3. Habitudes de vie :

Aucune patiente n'était tabagique.

Un tabagisme passif a été rapporté par 22 de nos patientes (16%); 63,8% des patientes étaient sédentaires, seulement 25,4% avaient déclaré une activité physique régulière ≥ 1 h de marche / jour, 3 fois par semaine au minimum.

4. Statut hormonal :

Les patientes non ménopausées représentaient 29%, des patientes, celles en péri ménopause 12,3% et 58,7 % étaient en post ménopause.

Les patientes en péri ménopause ont été considérées comme non ménopausées (Tableaux 3,4)

Tableau 3: Répartition selon le statut ménopausique

n=138	Fréquence	Pourcentage (%)
Non ménopausées	57	41,3
Ménopausées	81	58,7

Tableau 4 : Répartition selon le type de ménopause

Type de ménopause	Fréquence (n=81)	Pourcentage
Naturelle	77	95
Non naturelle	4	4 ,9
Ménopause précoce	12	14 ,8

5. L'indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC moyen était de $29,3 \pm 5,9$ Kg/m², avec des extrêmes de 18 à 48,7 Kg/m². Une obésité était notée chez 38,4% des patientes (n=53). 77,5 % des patientes étaient en surpoids ou obèses avec un IMC ≥ 25 Kg/m² (figure 6).

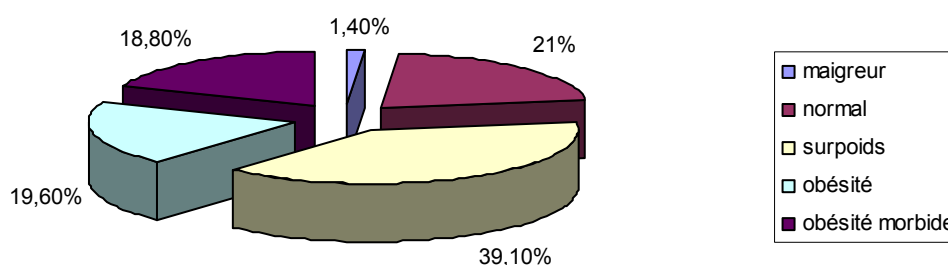


Figure 6 : Répartition de la population en fonction de l'IMC

6. Le Tour de taille :

La moyenne du tour de taille était de 101cm, l'écart-type était de 12,8cm, avec des extrêmes de 78 à 136 cm.

Les patientes qui avaient un tour de taille ≥ 80 cm représentent 96,4 % (n=133).

II.DEScriptif DE L'Echantillon DE Femmes « CAS » (n= 74) :

1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques :

1.1-L'âge :

La moyenne d'âge était de 57,5 ans, avec des extrêmes de 30 à 80 ans, et un écart-type de 10,7ans.

La tranche d'âge la plus représentative était celle >à 50ans, qui représentait 44,6%.(Figure 7)

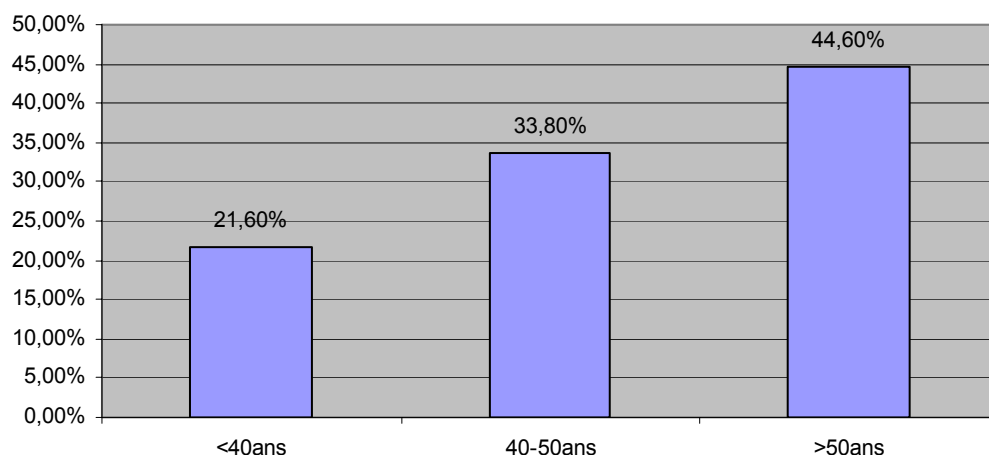


Figure 7 : Répartition des femmes « cas » selon les catégories d'âge

1.2 Situation conjugale :

Presque les 2/ 3 des femmes ayant un syndrome métabolique étaient mariées: 56,8% (n=42).(Figure 8)



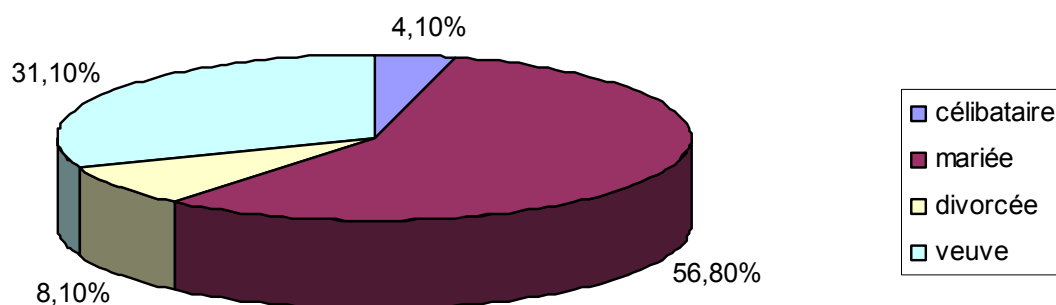


Figure 8 : Répartition des femmes « cas » en fonction de la situation conjugale

1.3 Le niveau d'instruction :

La majorité des femmes « cas » n'étaient jamais scolarisées : 78,4% ,seulement 1 personne avait un niveau d'études supérieures.(Figure 9)

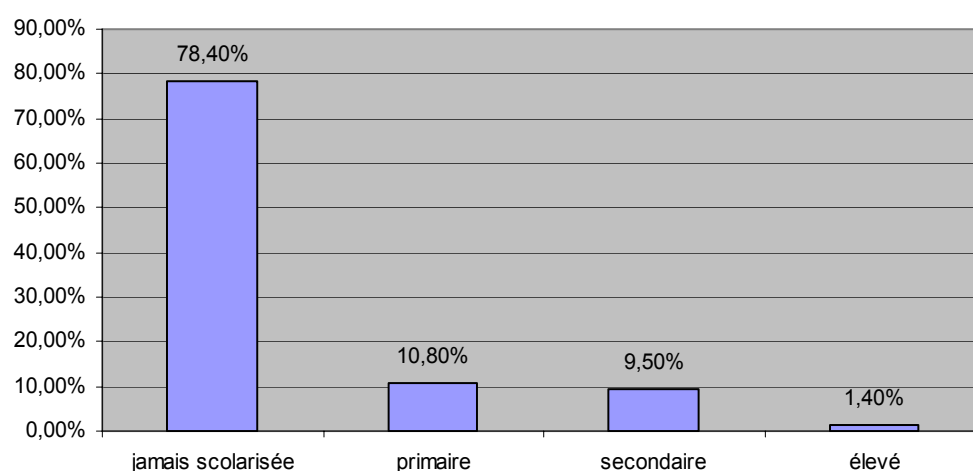


Figure 9 : Répartition des femmes « cas » selon le niveau d'instruction

1.4 La situation professionnelle :

La majorité des femmes « cas » étaient des femmes en foyer : 89,2 % (n=66), 1 femme était retraitée.

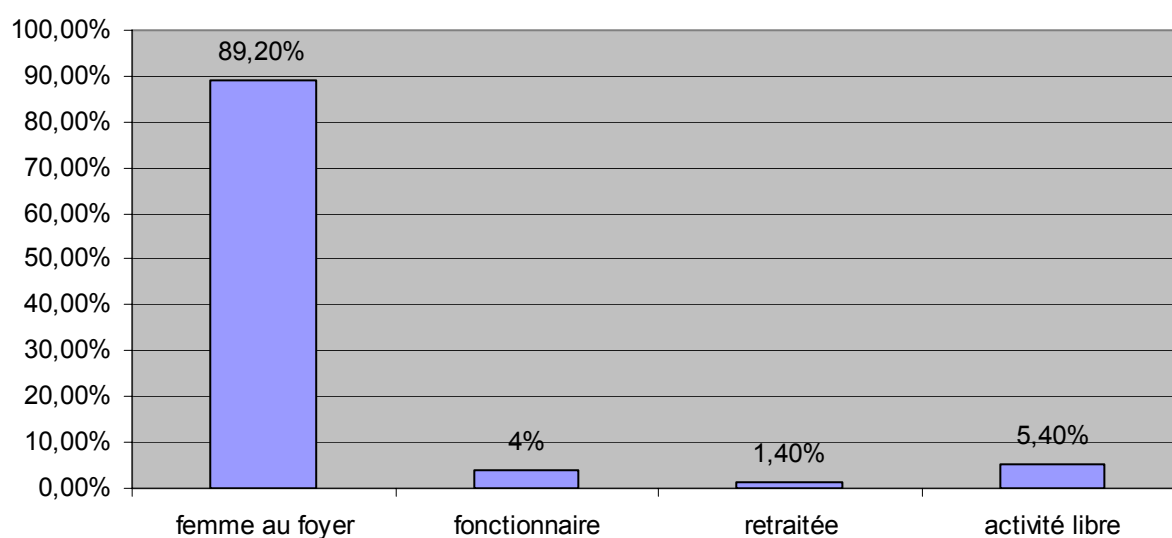


Figure 10 : Répartition des femmes « cas » selon la situation professionnelle

1.5 Le niveau économique :

La majorité des femmes « cas » était de bas niveau économique :81,1% (n=60). Plus que les 2/3 étaient non mutualistes :77 % (n= 57).

1.6 L'origine :

La majorité des patientes étaient d'origine urbaine :83,8 % (n=62)

1.7 La parité :

Plus que la moitié des femmes « cas » avaient 5 enfants ou plus : 58,8 % (n=81).(Figure 11)

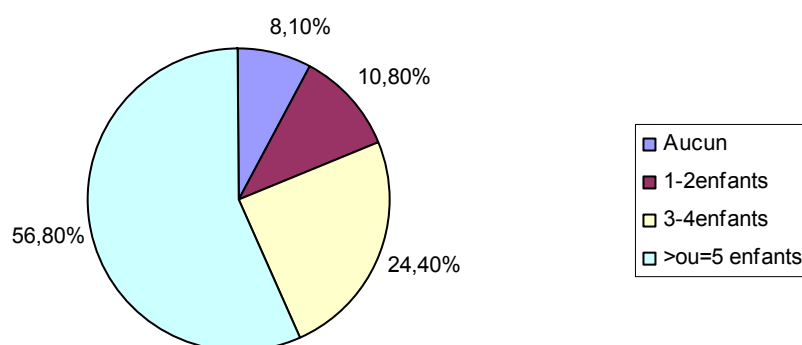


Figure 11 : Répartition des femmes « cas » selon le nombre d'enfants

2. Caractéristiques médicales :

2.1 Le diabète :

L'ancienneté moyenne du diabète était de 7,8 ans, avec des extrêmes de 0 à 25 ans, l'écart-type était de 6,8 ans.

L'âge moyen de diagnostic de diabète était de : 52 ± 12 ans

2.2 L'HTA :

Parmi les 74 cas, 67,6 % étaient connues hypertendues (n=50)

L'âge moyen de diagnostic de l'HTA était de $52,3 \pm 12$ ans.

2.3 La dyslipidémie :

Une dyslipidémie était connue chez 12 de ces patientes (16,2 %), dont 8 avaient une dyslipidémie mixte, 4 avaient une hypertriglycéridémie pure.

1 seule patiente parmi les dyslipidémiques était mise sous fibrates, les autres étaient sous statines.

2.4 Complications dégénératives du diabète :

a-Macro angiopathie :

A été notée chez 15(20,3%) de nos patientes « cas », répartie de la manière suivante :

Tableau 5: Répartition de la macro angiopathie chez les patientes « cas »

Type de la macro angiopathie	Fréquence (n=74)	Pourcentage (%)
AIT	05	6,8
AVCI	03	4,1
AOMI	04	5,4
Cardiopathie ischémique	08	10,8

b-Micro angiopathie :

Une micro angiopathie a été notée chez 34 (46 %) de nos patientes avec prédominance de la neuropathie diabétique (48,6 %).

Tableau 6 : Répartition de micro angiopathie chez les femmes « Cas »

Type de micro angiopathie	Fréquence (n=74)	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	36	48,6
Néphropathie	12	16,2
Rétinopathie	21	28,4

3 Habitudes de vie :

Aucune patiente n'était tabagique. Un tabagisme passif a été noté chez 11 de ces patientes (14,9 %).

72 % des ces patientes étaient sédentaires (n=54), seulement 15 personnes avaient déclaré une activité physique régulière $\geq$ à 1h de marche /jour, 3 fois par semaine ou plus.

4 Statut hormonal :

Tableau 7: Répartition des femmes « cas » selon le statut ménopausique

Statut hormonal	Fréquence (n= 74)	Pourcentage(%)
Non ménopausées	18	24,3
Post-ménopause	56	75,7

5 L'indice de masse corporelle : IMC

L'IMC moyen était de $30,6 \text{ Kg/m}^2 \pm 6$, avec des extrêmes entre 20 et $48,7 \text{ Kg/m}^2$. Une obésité était notée chez 48,6 % des patientes (n=36). Un IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ était enregistré chez: 82,4 % (n=61).

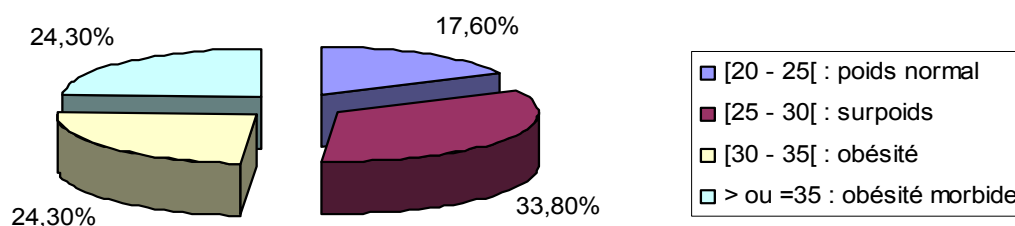


Figure 12 : Répartition des femmes « cas » selon l'Indice de masse corporelle

6. Le Tour de taille :

La moyenne du tour de taille était de 104cm, l'écart-type était de 12,7 cm, avec des extrêmes de 79 à 136 cm.

Les patientes qui avaient un tour de taille ≥ 80 cm représentent 98,6 % (n=73).

7. Le nombre de composantes du syndrome métabolique en fonction du statut ménopausique :

Tableau 8: Répartition du nombre de composantes du syndrome métabolique selon statut hormonal

		Nombre composantes du syndrome métabolique			Total
		03	04	05	
ménopausées	Effectif	27	20	09	56
	%	48,2	35,7	16,1	100
Non ménopausées	Effectif	04	09	05	18
	%	22,2	50	27,8	100

Parmi les femmes « cas », quelque soit le nombre de composantes du syndrome métabolique : 3, 4 ou 5 composantes, la proportion de femmes ménopausées était plus importante.

III.DESRIPTIF DE L'ECHANTILLON DE FEMMES « TEMOINS » (n= 64) :

1. Caractéristiques socioéconomiques et démographiques :

1.1 L'âge :

La moyenne d'âge était de 48,6 ans, avec des extrêmes de 27 à 75 ans, et un écart-type de 9,5 ans.

La tranche d'âge la plus représentative était celle de 40– 50ans, qui représentait 45,3%.(Figure13)

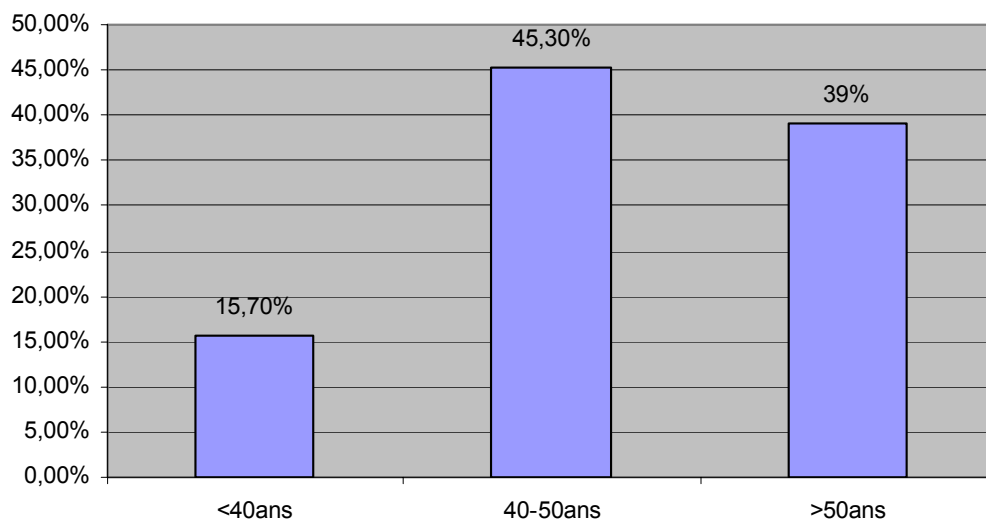


Figure 13 : Répartition des femmes « témoins » selon les catégories d'âge

1.2 Situation conjugale :

La majorité des femmes étaient mariées, et représentaient: 62,5% (n=40). (figure 14)

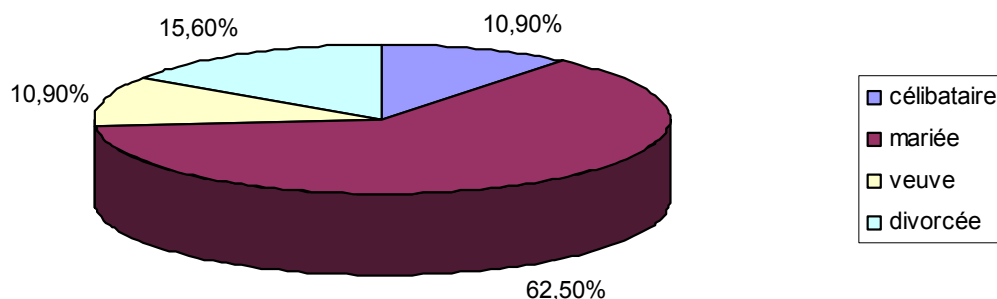


Figure 14: Répartition des femmes « témoins » en fonction de la situation conjugale

1.3 Le niveau d'instruction :

54,7% des femmes « témoins » n'étaient jamais scolarisées , 3 personnes avaient un niveau d'études supérieur.(Figure 15)

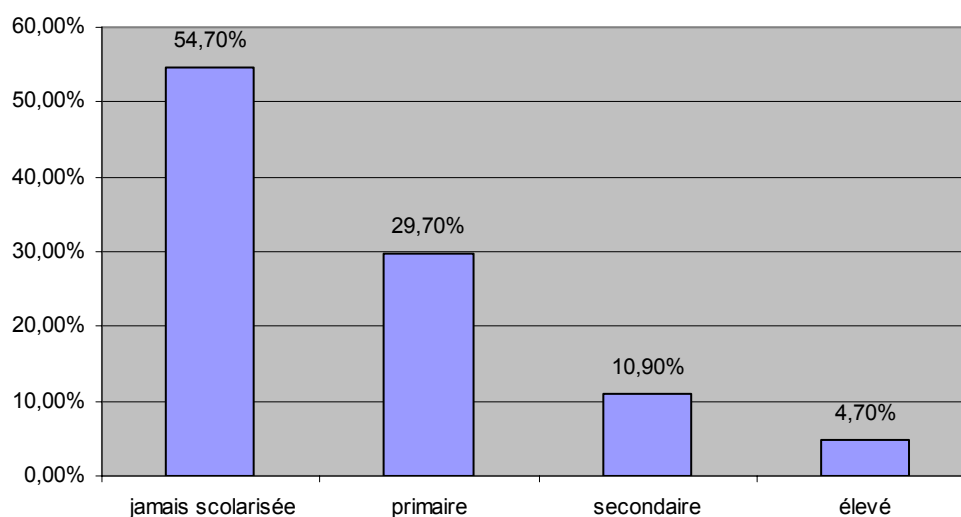


Figure 15 : Répartition des femmes « témoins » selon le niveau d'instruction



1.4*La situation professionnelle :

La majorité des femmes « témoins » étaient des femmes en foyer : 81,2 % (n=52).(Figure 16)

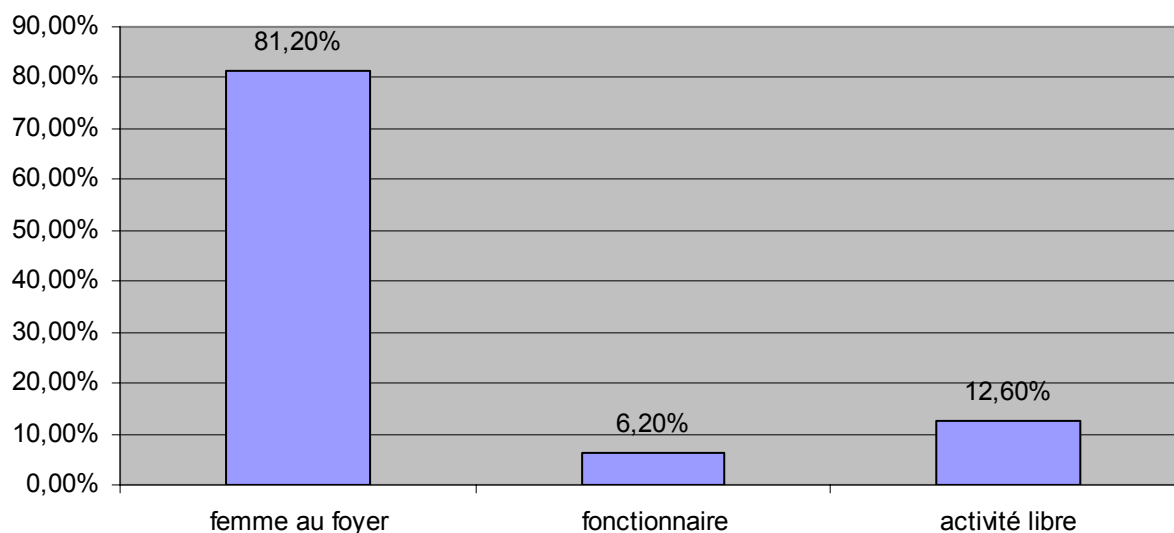


Figure 16 : Répartition des femmes « témoins » selon la situation professionnelle

1.5 Le niveau économique :

La majorité des femmes « témoins » était de bas niveau économique : 78,1% (n=50). Plus que les 2/3 étaient non mutualistes : 81,3% (n= 52).

1.6 L'origine :

La majorité des patientes sont d'origine urbaine: 70,3%(n=45)

1.7 La parité :

34,4% des patientes avaient 5 enfants ou plus (n=22).

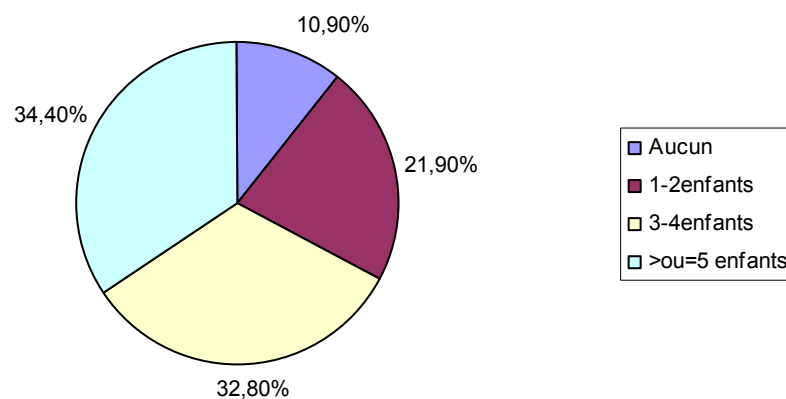


Figure 17 : Répartition des femmes « témoins » selon le nombre d'enfants

2. Caractéristiques médicales :

2.1 Le diabète :

L'ancienneté moyenne du diabète était de 4,8 ans, avec des extrêmes de 1 à 17 ans, l'écart-type était de 3,5 ans.

L'âge moyen de diagnostic de diabète était de: 42 ± 10 ans

2.2 L'HTA :

Parmi les 64 cas, 1 seule patiente était connue hypertendue.

2.3 La dyslipidémie :

Une dyslipidémie était connue chez 3 patientes (4,7%), dont 2 avaient une dyslipidémie mixte, 1 patiente avait une hypertriglycémie pure.

2.4 Complications dégénératives du diabète :

a-Macro angiopathie :

1 patiente avait un antécédent d'AVCI, et 1 autre la cardiopathie ischémique .

b-Micro angiopathie :

Une micro angiopathie a été notée chez 14 (21,9%) de nos patientes avec prédominance de la neuropathie diabétique (21,9%).

Tableau 9: Répartition de la micro angiopathie chez les femmes « témoins »

Type de micro angiopathie	Fréquence (n=64)	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	14	21,9
Néphropathie	04	6,2
Rétinopathie	03	4,7

3. Habitudes de vie :

Aucune patiente n'était tabagique. Un tabagisme passif a été noté chez 11 des ces patientes (17,2%).

54,7% des ces patientes étaient sédentaires (n=35), 20 personnes avaient déclaré une activité physique régulière >ou= à 1h de marche /jour, 3 fois par semaine ou plus (31,3%).

4. Statut hormonal :

Tableau 10: Répartition des femmes « témoins » selon le statut ménopausique

Statut hormonal	Fréquence (n= 64)	Pourcentage(%)
Non ménopausées	39	60,9
Post-ménopause	25	39,1

5. L'indice de masse corporelle : IMC

L'IMC moyen était de $27,7\text{Kg/m}^2 \pm 5,3$, avec des extrêmes entre 17,9 et 40 Kg/m^2 . Une obésité était notée chez 26,5% des patientes (n=17). Un IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ était enregistré chez : 71,9 % (n=46).

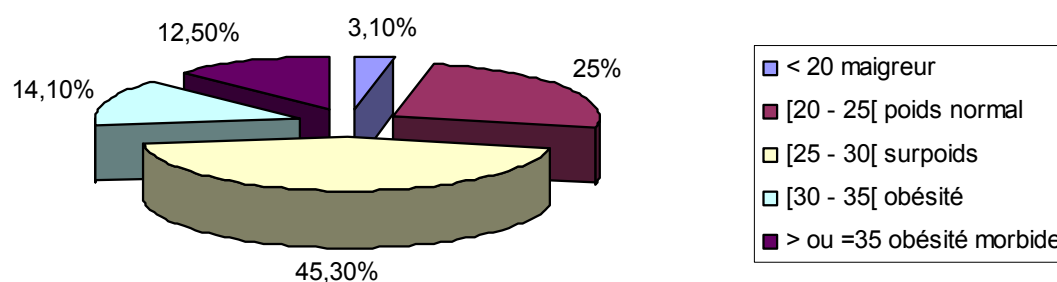


Figure 18 : Répartition des femmes « témoins » selon l'Indice de masse corporelle

6. Le Tour de taille :

La moyenne du tour de taille était de 97,14cm, l'écart-type était de 11,1 cm, avec des extrêmes de 78 à 119 cm.

Les patientes qui avaient un tour de taille ≥ 80 cm représentent 98,5 % (n=63).

IV.CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION : TABLEAU

RECAPITULATIF :

Tableau 11 : tableau récapitulatif des différentes caractéristiques de la population

Variables Qualitatives	Cas (SM+) :74		Témoins (SM-) :64		Total : 138	
	n	%	n	%	n	%
Situation conjugale						
• Mariée	42	56,8	40	62,5	82	59,4
• Célibataire	3	4	7	10,9	10	7,2
• Divorcée	6	8,1	10	15,6	16	11,6
• Veuve	23	31,1	7	10,9	30	21,7
Niveau d'instruction						
• Jamais scolarisée	58	78,4	35	54,7	93	67,4
• Primaire	8	10,8	19	29,7	27	19,6
• Secondaire	7	9,5	7	10,9	14	10,1
• Elevé	1	1,4	3	4,7	4	2,9
Catégories âge						
• <40ans	16	21,6	10	15,7	14	10,1
• 40-50ans	25	33,8	29	45,3	41	29,7
• >50ans	33	44,6	25	39,0	68	60,2
Profession						
• Sans Profession	4	5,4	5	7,8	9	6,5
• Femme au foyer	62	83,8	47	73,4	109	79,8
• Fonctionnaire	3	4	4	6,2	7	5
• Retraitée	1	1,4	0	0	1	0,7
• Activité libre	4	5,4	8	12,5	12	8,7
Niveau économique						
• Moyen	14	18,9	14	21,9	28	20,3
• Bas	60	81,1	50	78,1	110	79,7
Origine						
• Urbain	62	83,8	45	70,3	107	77,5
• Rural	12	16,2	20	29,7	31	22,5
HTA	50	67,6	1	0,6	51	37
Dyslipidémie	12	16,2	3	4,7	15	10,9
Macro angiopathie	15	20,3	2	3,1	17	12,3
Micro angiopathie	34	46	14	21,9	48	34,8
Activité physique régulière	15	20,3	20	31,3	35	25,4
Sédentarité	54	72	35	54,7	88	63,8
Statut hormonal						
• Non ménopausée	18	24,3	39	60,9	57	41,3
• Ménopausée	56	75,7	25	39,0	81	58,7
IMC						
• Maigre	0	0	2	3,1	2	1,4
• Normal	13	17,6	16	25,0	29	21
• Surpoids	25	33,8	29	45,3	54	39,1
• Obésité	18	24,3	9	14,1	27	19,6
• Obésité morbide	18	24,3	8	12,5	26	18,8

V.ETUDE DES VARIATIONS DES PARAMETRES DU SYNDROME METABOLIQUE EN FONCTION DU STATUT MENOPAUSIQUE :

1. Les paramètres lipidiques :

La valeur moyenne des différents paramètres lipidiques était plus élevée chez les femmes en post ménopause par rapport aux femmes non ménopausées, cette différence était statistiquement significative sauf pour le taux de Triglycéridémie (Tableau.12)

Tableau 12: comparaison des valeurs moyennes des paramètres du bilan lipidique selon le statut ménopausique

(n=138)	Non ménopausées (n=57)	Ménopausées (n=81)	Valeur (p)
Triglycéridémie (g/l)	1,20	1,38	NS
Cholestérol total (g/l)	1,72	1,88	0,011
LDL c (g/l)	1,00	1,11	0,024
HDL c (g/l)	0,52	0,48	0,041

2. La pression artérielle chez les femmes non connues hypertendues :

La moyenne de la pression artérielle systolique est plus élevée chez les femmes ménopausées par rapport aux non ménopausées, la différence est statistiquement significative.

Tableau 13 : comparaison des valeurs moyennes de la pression artérielle selon le statut ménopausique

(N= 87)	Non ménopausées (n= 49)	Ménopausées (n =38)	Valeur p
PAS (mm Hg)	115,6	122,2	p=0,047
PAD (mm Hg)	72,6	72,5	NS

3. Le tour de taille :

La valeur moyenne du tour de taille était plus élevée chez les femmes en post ménopause, cette différence était statistiquement non significative.

Tableau 14 : Comparaison des valeurs moyennes du tour de taille selon le statut ménopausique.

(n=138)	Non ménopausées (n=57)	Ménopausées (n=81)	Valeur (p)
Tour de taille (cm)	99,6	102	NS

VI.ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE LE STATUT MENOPAUSIQUE ET LES DIFFERENTES COMPOSANTES DU SYNDROME METABOLIQUE :

(Tableau 15)

*Un tour de taille $\geq$ à 80 cm ,était plus fréquent chez les femmes ménopausées que chez celles des non ménopausées,la différence était statistiquement non significative.

*Parmi les patientes non connues hypertendues la pression artérielle systolique (PAS) $\geq$ 130mmHg était plus fréquente chez les femmes ménopausées par rapport aux non ménopausées, la différence était statistiquement significative ($p < 0,001$), l'Odd Ratio était de 0,02 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,06 à 0,58].

*Un taux d' HDL c $< 0,50\text{g/l}$ était retrouvé chez les femmes ménopausées plus que les femmes non ménopausées, la différence était statistiquement non significative.

*Un taux de triglycérides $\geq 1,50\text{g/l}$ était également plus fréquent chez les femmes ménopausées par rapport aux non ménopausées, la différence était statistiquement non significative.

Tableau 15 : Etude de l'association entre le statut ménopausique et les différentes composantes du syndrome métabolique

	Non ménopausées		ménopausées		P	OR	Total
	n	%	n	%			
Tour de taille	55	96,3	78	96,5	NS	---	133
≥ 80 cm							
PAS	8	16,3	19	50	< 0,001	0,02	27
≥ 130 mm Hg							
PAD	14	28,6	15	39,5	NS	---	29
≥ 85mmHg							
HDLc	17	29,8	37	45,7	NS	---	54
< 0,5g/l							
Triglycérides	12	21,1	28	34,6	NS	---	40
≥ 1,50g/l							

L'hypertension artérielle était retrouvée chez les femmes ménopausées plus que les femmes non ménopausées, la différence est statistiquement significative, l'Odd Ratio est de 6,93 avec un intervalle de confiance à 95% de [2,73 à 18,17](Tableau 16).

Tableau 16 : Etude de l'association entre le statut ménopausique et l'HTA
(tableau croisé)

	HTA connue				Total	p	OR
	Oui		non				
	n	%	n	%			
ménopausées	43	53,1	38	46,9	81	< 0,001	6,93
Non ménopausées	8	14	49	86	57		
Total	51	37	87	63	100		

VII.ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE LA MENOPAUSE ET LE SYNDROME METABOLIQUE :

1 Le syndrome métabolique :

Tableau 17 : Etude de l'association entre la ménopause et le syndrome métabolique (Tableau croisé)

	Syndrome métabolique		Pas de syndrome métabolique		Total		p	OR
	n	%	n	%	n	%		
Ménopausées	56	69,1	25	30,9	81	58,7	< 0,001	4,85
Non ménopausées	18	31,6	39	68,4	57	41,3		
Total	74	53,6	64	46,4	138	100		

La proportion de la présence du syndrome métabolique était plus importante chez les femmes ménopausées, la différence est statistiquement significative. L'Odd Ratio calculé est de 4,85 avec un intervalle de confiance à 95% de [2,20–10,81].

2. Le syndrome métabolique sévère :

Tableau 18 : Etude de l'association entre statut ménopausique et syndrome métabolique sévère

	Non ménopausées		ménopausées		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Syndrome métabolique sévere ≥ 4 composantes	14	24,6	29	35,8	43	31,2	NS

–Le syndrome métabolique sévère était présent chez les femmes ménopausées plus que les femmes non ménopausées, la différence est statistiquement non significative.

VIII.ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE LA MENOPAUSE ET LE SYNDROME METABOLIQUE INDEPENDEMENT DE L'AGE ET DE L'IMC :

1. Fréquence du syndrome métabolique en fonction de l'IMC :

Tableau 19: Fréquence du syndrome métabolique en fonction des catégories de l'IMC

	Effectif (n=136)	Fréquence	Pourcentage%
Poids normal	29	13	44,82
Surpoids	54	25	46,3
Obèse	53	36	68

2. Fréquence du syndrome métabolique en fonction de l'âge :

Tableau 20 : Fréquence du syndrome métabolique en fonction des catégories de l'âge

	Effectif	Fréquence	Pourcentage %
<40ans	14	4	28,5
[40-49]	41	12	29,3
[50-59]	41	25	60,9
≥ 60ans	42	33	78,5

On constate que la fréquence du SM augmente à mesure que l'IMC et l'âge augmentent.

L'étude de l'association entre ménopause et syndrome métabolique après contrôle de l'âge et de l'IMC (étude multi variée par régression logistique) a révélé un résultat non significatif.



I. Syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique constitue une entité qui regroupe chez le même individu plusieurs anomalies métaboliques, cliniques, et biologiques qui prédisposent chacune au risque cardio-vasculaire. [13]

1. Historique :

– Le syndrome métabolique avait été décrit dès 1923, par Kylin comme association de l'hyper tension artérielle, hyperglycémie et de la goutte. [14]

Ce concept a été réactivé en 1956 par Jean Vague qui avait mis l'accent sur la relation étroite entre obésité androïde et athérosclérose par opposition à l'obésité gynoïde [15]

–en 1985: la relation entre ce syndrome et l'insulino-résistance a été évoquée par Modan et Coll. [16]

– Peu après, en 1988: Gerald Reaven a introduit la notion d'insulino-résistance et a polarisé ce syndrome sous le nom de syndrome X [17]

–Un an plus tard : Kaplan a dénommé la combinaison d'une obésité tronculaire, d'une diminution de la tolérance au glucose ,d'une hypertriglycémie et d'une hypertension « Deadly Quartet » [18]

Depuis lors, de nombreuses définitions ont vu le jour et plusieurs études se sont intéressées à ce syndrome et ont confirmé son étroite relation avec la morbi-mortalité cardiovasculaire.

2-Définitions :

Plusieurs définitions du Syndrome métabolique ont été rapportées dans la littérature :

2.1. Définition de l'OMS (1998) : [19]

Est la présence d'un trouble de tolérance glucidique / hyper insulinémie et deux parmi ces quatre anomalies :

-Obésité centrale = définie par un IMC ≥ 30 kg/m² ou tour taille / tour hanche >0.9 chez l'homme et 0.85 chez la femme .

-Une HTA : définie par l'existence d'un traitement antihypertenseur et / ou PAS > 140 mmHg et / ou PAD > 90 mmHg .

-Une Dyslipidémie :définie par un taux de TG ≥ 1.50 g/l ou HDLc < 0.35 g/l chez l'homme et < 0.40 g/l chez la femme .

-Une micro albuminurie: définie par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 20 μ g /min .

2.2-Définition du NCEP-ATP III américaine (2001) : [20]

Est la présence de trois des cinq facteurs suivants :

-obésité abdominale: estimée par un tour de taille > 102 cm chez l'homme et >88 cm chez la femme .

-une triglycéridémie ≥ 1.50 g/l .

-Diminution de HDLc à < 0.4 g/l chez l'homme et < 0.5 g/l chez la femme .

PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg

-GAJ ≥ 1.10 g/l

Cette définition a été révisée en 2005 : avec diminution du seuil de GAJ ≥ 1 g/l

2.3-Définition de l'EGIR (2002) :

Le « group européen d'étude de l'insulinoresistance » après avoir publié sa première conception pour le syndrome métabolique en 1999 [21], a publié en 2002 une nouvelle proposition pour sa définition [22] :

Présente une hyperinsulinémie à jeun (au dessus du quartile supérieur d'une population normale) et au moins deux des anomalies suivantes :

- obésité centrale avec tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme
- une hyperglycémie à jeun > 1.10 g/l .
- une HTA > 140/90 mmHg ou un traitement antihypertenseur.
- une dyslipidémie: avec une TG > 1.80 g/l et/ou HDLc < 0.4 g/l, ou traitement hypolipémiant .

2.4-Définition de DESPRES (2001) : [23]

Tour de taille hypertriglycéridémique : est l'association des deux critères suivants,

- Tour de taille ≥ 90 cm, quelque soit le sexe.
- Triglycéridémie ≥ 2 mmol/l .

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

2.5-Définition de l'IDF : (2005) révisée en (2006) : [6]

" L'International Diabetes Federation " requiert comme critère obligatoire :

- L'obésité viscérale: tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme ou ≥ 80 cm chez la femme.

En plus de deux des quatre critères mineurs suivants :

- Triglycérides ≥ 1.5 g/l

- HDLc < 0.50 g/l chez la femme ou < 0.40 g/l chez l'homme.
- PAS $\geq$ 130 mmHg ou PAD $\geq$ 85 mmHg ou HTA traitée.
- GAJ $\geq$ 1g/l ou diabète de type 2 connu.

Il est à noter que dans cette définition, le critère de l'obésité abdominale proposé est celui pour les populations blanches d'origine européennes et qu'il est modulé selon l'origine ethnique de la population.

Tableau 26 : Normes de tour de taille proposées pour différentes ethnies

Normes	Sexe masculin	Sexe féminin
Européennes	TT > 94 cm	TT > 80 cm
Sud asiatique	TT > 90 cm	TT > 80 cm
Chinoise	TT > 90 cm	TT > 80 cm
Japonaise	TT > 85 cm	TT > 80 cm

Pour l'Afrique subsaharienne, les pays méditerranéens et le moyen orient les normes européennes sont plus adaptées, et donc cette définition a été adoptée dans cette étude[24].

2.6- Autres définitions :

Sont moins utilisées : [25]

	ICD -9 (2000)	AHA (2001)	ADA (2001)	AACE (2003)
Insulino-résistance	+	+	+	+
HDL bas	+	+	+	+
HTA	+	+	+	+
TG élevé	+	+	+	+
OA	+	+	+	-
Intolérance au glucose	-	+	+	+
Diabète	-	+	-	-
LDL élevé	-	-	-	+

3. Prévalences :

Plusieurs définitions ont été proposées au syndrome métabolique, ce qui rend l'estimation de sa prévalence réelle difficile à préciser. En effet la prévalence de ce problème varie assez nettement et ne cesse d'augmenter en raison de la prédisposition probablement génétique des populations étudiées, de leur exposition à une hygiène de vie plus au moins néfaste et donc plus au moins propice au développement de ce syndrome, selon que la population est en prévention primaire ou secondaire, la tranche d'âge étudiée, mais également les critères diagnostiques retenus.

3.1. Dans la population générale :

En Europe : dans une méta analyse des données récoltées dans 8 pays européens portant sur des sujets non diabétiques, il apparaît que la prévalence du syndrome métabolique, selon la définition de l'OMS est de 5-22% chez les femmes de 40-50 ans, et de 7-36% chez les hommes du même âge.[26]

Aux Etats-Unis : selon l'étude NHANES III, réalisée de 1988 à 1994, portant sur des sujets de 30-75 ans, la prévalence est de 27,8%.[27]

En France : selon l'étude MONICA (multicentrique) utilisant définition NCEP ATP III, la prévalence du SM est de 25% chez l'homme et 19 % chez la femme.

Au Maroc : aucune étude épidémiologique n'a été réalisée pour apprécier la prévalence exacte de ce syndrome. Une étude faite en 2005 [28] à l'hôpital My Ismail à Meknès au service de cardiologie a noté que 62% des patients sont porteurs de syndrome métabolique selon NCEP.

3.2 Dans la population en prévention secondaire:

La prévalence du syndrome métabolique augmente dans ce cas, elle est supérieure à 40% chez des patients avec antécédents d'AVC et/ou IDM aux états unis [29].

Dans la SMART Study on trouve chez des patients de 18-80 ans : 43 à 46% selon la NCEP et 43% selon l'IDF [30].

3.3 Différences en fonction des sexes :

Dans la population générale française, la prévalence est supérieure chez les hommes[31]. Cette tendance est retrouvée dans la population générale américaine jusqu'à l'âge de 60 ans, mais avec une différence moins importante. Au-delà de 60 ans, cette

prévalence augmente chez les femmes [32], la ménopause chez la femme à cet âge est probablement l'explication.

3.4. Variabilité liée aux définitions :

Les 2 définitions du NCEP et de l'IDF ont été comparées dans la population générale et on retrouve des prévalences de 34.5% et 39% respectivement. [33]

En France, la prévalence selon NCEP, NCEP révisée et l'IDF étaient de 9.6%, 16.5% et 21.6% respectivement[34].

3.5. Variabilité liée aux diabétiques :

Chez les américains de plus de 50 ans, la prévalence du syndrome métabolique chez des sujets sans troubles de tolérance glucidique est de 26%,et passe à 86 % chez des sujets diabétiques [35].

Il a été constaté une plus grande fréquence du syndrome métabolique chez les diabétiques dans la population européenne, avec NCEP qu'avec NCEP-révisée, elle-même plus fréquente qu'avec celle de l'IDF.[36]

Nous constatons que la prévalence du syndrome métabolique est augmentée avec le diabète, la définition de l'IDF et chez la population en prévention secondaire. Dans cette étude, la population remplit tous ces critères ,et on trouve une fréquence du syndrome métabolique de 69,1% qui est élevée, on ne peut toutefois parler de prévalence en raison du biais de la taille de l'échantillon.

4. Physiopathologie :

La physiopathologie du syndrome métabolique est encore aujourd'hui partiellement comprise. Elle résulte vraisemblablement de la combinaison de facteurs

environnementaux, génétiques et épi génétiques. L'obésité viscérale abdominale, un état d'inflammation chronique de bas grade et un état de résistance à l'insuline sont les principaux processus susceptibles d'expliquer les différentes composantes de ce syndrome [37].

4.1. La résistance à l'insuline (RI) :

Se définit par une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses populations cellulaires cibles du fait d'altérations de sa voie de signalisation et s'accompagne d'une hyperinsulinémie compensatrice.

L'hyperglycémie qui accompagne la résistance à l'insuline(RI) résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques comme le muscle et le tissu adipeux, de la diminution de son stockage au niveau hépatique, l'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogenèse hépatique. [38–40].

La RI s'accompagne d'une diminution de la lipogenèse habituellement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux et d'une réduction du transfert des AG non estérifiés(AGNE) des lipoprotéines circulants vers le tissu adipeux. Les conséquences sont une augmentation des AGNE et une stabilisation des apoB qui entraînent une augmentation des VLDL riches en TG, avec diminution de la concentration en HDL et augmentation de celle en LDLc athérogène, une altération des fonctions endothéliales et l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (cœur, muscle, foie) [41–43].

Au travers de mécanismes impliquant l'augmentation de l'activité du système nerveux Sympathique, la perturbation du métabolisme, hydro sodé, et la limitation de la vasodilatation périphérique liée au NO, la RI et l'hyperinsulinisme contribuent également à l'élévation de la tension artérielle [44,45].

Enfin la RI est associée à l'obésité viscérale abdominale mais le sens du lien de causalité entre ces deux phénomènes reste débattu. [46].

4.2. L'obésité abdominale :

C'est la localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille qui permet le mieux d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du syndrome métabolique. [47].

L'implication du tissu adipeux viscéral dans la physiopathologie du syndrome métabolique, emprunte schématiquement au moins 2 voies, une altération du métabolisme des AGNE et la production d'adipokines :

a: Altération du métabolisme AGNE :

Le métabolisme du tissu adipeux diffère selon qu'il est de localisation sous-cutanée ou viscérale. A l'opposé du tissu adipeux sous-cutané, les adipocytes contenus au sein de la graisse viscérale (intra abdominale surtout) sont drainés directement dans le système porte. Moins sensibles à l'action lipolytique de l'insuline ils sont en cas d'obésité viscérale le siège d'une lipolyse accrue [48]. Les catécholamines libérées par l'activation de fibres sympathiques qui innervent le tissu adipeux favorise cette lipolyse [49]. L'élévation du flux portal des AGNE résultant entraîne une élévation de la production hépatique de glucose et une réduction de son dépôt musculaire et adipocytaire ainsi que des altérations athérogènes du métabolisme des lipides et des lipoprotéines (diminution de la dégradation de l'apoprotéine B, et l'élévation de la production des lipoprotéines riches en TG: LDL petites et denses plus sensibles à l'oxydation, moins épurées par leur récepteurs) [50]. L'exposition chronique aux AGNE induit la baisse de sécrétion d'insuline par effet direct sur les cellules B des îlots de Langerhans.

b : Production d'Adipokines :

Ces molécules produites par le tissu adipeux sont impliquées localement ou de manière endocrine dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques dont la réponse immune et inflammatoire et la régulation de la balance énergétique.

Les adipokines ont un rôle d'interface entre l'obésité et les événements moléculaires qui conduisent à la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipidémie, l'hypercoagulabilité et les anomalies endothéliales associées à l'athérosclérose et au syndrome métabolique [51,52].

Le tissu adipeux produit ainsi plusieurs facteurs chimiotactiques (CCL2 ; CXCL8 ; CXCL10). Chez l'obèse, la production de CCL2/MCP-1 par les cellules endothéliales et les adipocytes entraîne un important infiltrat macrophagique [53].

L'interaction entre adipocytes et macrophages influence fortement la production des adipokines et les macrophages sont une source complémentaire de médiateurs solubles qui contribue à perpétuer l'inflammation locale et systémique. [54].

Le tissu adipeux de l'obèse produit des cytokines pro inflammatoires : le TNF α , L'IL-1 B et l'IL-6 [54]. La production excessive de TNF α observée chez l'obèse pourrait jouer un rôle central dans le développement du syndrome métabolique. Le TNF α stimule la lipolyse favorisant la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'élévation de la pression systolique [56]. Le TNF α module également la production d'autres adipokines. Il augmente ainsi la production d'IL-6, de leptine, de résistine et diminue celle de l'adiponectine. [57]

-La leptine agit comme une cytokine pro-inflammatoire favorisant la prolifération lymphocytaire T et la production de cytokines. Elle a également un impact vasculaire, favorisant l'athérosclérose, l'angiogenèse et le stress oxydatif. Elle contribue au développement de l'inflammation de bas grade et aux anomalies vasculaires accompagnant le syndrome métabolique[58].

–Au contraire l'adiponectine, dont le taux sanguin est diminué chez l'obèse, a une action antidiabétique, antiathérogène et pourrait limiter le développement du syndrome métabolique. Elle sensibilise l'organisme à l'insuline, régule l'homéostasie glucidique et lipidique, exerce une action anti-inflammatoire et immunosuppressive sur le SI, et réduit production de molécules inflammatoires [59].

–La résistine : son action pro-inflammatoire observée chez l'homme se manifeste par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales (ICAM-1) et la production de cytokines inflammatoires [60].

–Le PAI-1 est une protéine régulatrice de la cascade de la coagulation produite par tissu adipeux. Sa production augmentée chez l'obèse favorise l'état d'hypercoagulabilité, prédisposant à l'athérosclérose [61].

La visfatine est une adipocytokine de découverte récente. Elle semble préférentiellement sécrétée par le tissu adipeux viscéral chez l'homme et la souris et pourrait être impliquée dans la physiopathologie de l'insulinorésistance associée à l'excès d'adiposité viscérale [62].

4.3. L'inflammation chronique :

Est l'interface entre l'obésité et le syndrome métabolique. Les patients qui combinent le plus grand nombre de caractéristiques du syndrome métabolique sont ceux qui ont les taux sériques les plus élevés de protéines de la phase aigue d'inflammation: CRP, acide sialique, protéine amyloïde A sérique, orosomucoïde, cortisol.

–L'accumulation des AGNE dans les adipocytes viscéraux, pourrait initier le processus en induisant un état de stress cellulaire.

L'obésité induit un stress du réticulum endoplasmique dans le tissu hépatique, adipeux et dans les macrophages qui l'infiltrant [63]. En réponse à ce stress un mécanisme

de défense s'appuyant sur les molécules IRE-1 et PERK est mis en jeu qui va activer les voies de signalisation de l'inflammation IKKB/NF-KB et JNK. Ces voies sont également activées par un second mécanisme de stress cellulaire qui repose sur la production de réticulum endoplasmique suite à l'activation de la NADPH oxydase par l'accumulation lipidique [64].

L'activation de ces voies accroît la production par le tissu adipeux d'adipokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 B, leptine, résistine....) ; dont certaines comme le TNF α activent à leur tour davantage IKKB/NF-KB et JN. Ces phénomènes sont source de la résistance à l'insuline observée dans le syndrome métabolique.

II. La ménopause :

1. Définition :

-Est définie par l'absence de menstruations pendant 12 mois consécutifs [65].

-La péri ménopause est définie par la période d'irrégularités menstruelles, qui se termine un an après la dernière menstruation. Cela signifie que cette période peut s'étendre en moyenne 4ans avant les dernières règles, le taux d'œstrogènes ne rechute significativement qu'après 03mois d'aménorrhée [65].

Pour cette raison et pour une raison d'effectifs comparables, nous avons inclus les femmes en péri ménopause dans le groupe non ménopausées, et avons considéré: 2 phases de pré ménopause et post-ménopause dans notre étude.

2. Rôle des œstrogènes naturels sur la paroi vasculaire :

le rôle bénéfique des œstrogènes naturels sur la paroi vasculaire ,et donc potentiellement sur le risque cardiovasculaire, a d'abord été montré chez les animaux puis

chez l'homme. Les modifications du bilan lipidique sont des effets médiés par les récepteurs des œstrogènes sur l'expression hépatique des gènes des apolipoprotéines et la Lp(a). Ils entraînent une diminution du LDL-cholestérol et de la Lp(a) et une augmentation du HDL-cholestérol et des triglycérides. Sur la coagulation ils entraînent une diminution du fibrinogène, de l'antithrombine III, de la protéine S, du PAI 1 et pour certains du facteur VII de la coagulation et une augmentation de la fibrinolyse. Ainsi ils ont une action globalement pro-coagulante. Les œstrogènes stimulent aussi la synthèse de rénine, de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, de l'endothéline I et inhibent celle du récepteur de l'angiotensine de type II, favorisant ainsi une action globalement vasodilatatrice qui se traduit par une chute des résistances [66].

Les œstrogènes induisent directement au niveau de la paroi artérielle des effets considérés comme bénéfiques: [67]

- Préservation de l'intégrité des cellules endothéliales.
- Effet vasodilatateur, par stimulation de la production du monoxyde d'azote(NO).
- Effets inhibiteurs calciques.
- Stimulation de la production de la prostacycline.
- Diminution de la production des molécules d'adhésion.
- Inhibition de l'activité de l'agrégation plaquettaire.
- Inhibition de la réponse adrénergique.
- Augmentation de l'excrétion de la relaxine.

En résumé, les oestrogènes naturels jouent plutôt un rôle protecteur sur la paroi artérielle, il était souvent déduit que les œstrogènes apportés à visée substitutive pouvaient avoir les mêmes effets[68].

3. Le risque de maladies cardiovasculaires après la ménopause :

Plus que la moitié des femmes décèdent de MCV, qui restent la première cause de décès tant en occident qu'au Maroc au même titre que le cancer, pourtant la maladie athérosclérotique débute 10 ans plus tard chez les femmes par rapport aux hommes et l'IDM est rare avant l'âge de 60 ans [69]. Les femmes en pré ménopause semblent protégées par rapport aux hommes du même âge, car après l'âge de 60 ans, l'incidence des MCV chez la femme devient égale à celle chez l'homme, ce qui laisse suggérer que l'insuffisance en œstrogène accélère la survenue des MCV.

Beaucoup de controverses existent sur l'effet de la ménopause sur l'augmentation du RCV indépendamment de l'âge. Certaines études ont démontré cet effet, d'autres non. [70]

Cette question ne trouve jusqu'à présent pas de réponse exacte et uniforme car il est difficile d'établir un design d'étude permettant de séparer l'effet de l'âge de celui de la ménopause [71]. L'analyse statistique avec ajustement sur l'âge et l'IMC pourrait effacer l'effet d'autres facteurs intimement liés à la carence en œstrogène et donc sous estimer son effet sur le RCV [71].

III. L'émergence du syndrome métabolique avec la ménopause :

Le risque de MCV augmente après la ménopause. Cela est très probablement dû aux changements métaboliques survenant chez la femme au cours de la transition pré-post ménopause. Chez plusieurs femmes les caractéristiques du syndrome métabolique apparaissent avec la déficience ostrogénique[71].

1) L'effet de la ménopause sur l'apparition du syndrome métabolique :

Notre étude montre que la fréquence du syndrome métabolique était plus élevée chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées. Cette différence était statistiquement significative avec un Odd ratio à 4,85, ce qui signifie que le statut ménopausique est associé positivement au développement du syndrome métabolique et que les femmes en post ménopause ont un risque presque 5 fois plus élevé pour développer un syndrome métabolique.

L'étude de la corrélation du syndrome métabolique avec les catégories d'âge et d'IMC montre que la prévalence du syndrome métabolique augmente à mesure qu'on avance dans l'âge et que l'IMC augmente dans le même sens (tableaux :19,20).

L'étude de l'association entre la ménopause et le syndrome métabolique après contrôle de l'âge et de l'IMC en analyse multi variée a montré un résultat non significatif.

Ces résultats concordent avec ceux d'Albuquerque et ceux de Pandey, la fréquence de syndrome métabolique chez les femmes en post ménopause retrouvée dans notre étude était plus élevée, ce qui pourrait être expliqué par la nature diabétique de notre population (tableau 25) :

Tableau25 : Etude de l'association entre le syndrome métabolique et la ménopause avant (p) et après ajustement à l'âge (p')

Etude	Définition MeS	Non ménopausées	ménopausées	P	OR	P'
J.Albuquerque et al. [72]	IDF	37%	61,5%	<0,001	2,72	NS
S.Pandey et al. [73]	IDF	45%	55%	<0,001	1,166	NS
Notre étude	IDF	31,6%	69,1%	<0,001	4,85	NS

L'étude iranienne de P.Ebrahimpour [3] a montré des résultats similaires avec des fréquences moins élevées, cela pourrait être expliqué par la différence de population (population générale) ainsi que la définition adoptée (NCEP– ATP III). L'association persistait même après ajustement à l'âge et à l'IMC. Les mêmes résultats ont été rapportés par d'autres auteurs[5,74].

2) L'effet de la ménopause sur la composition corporelle :

Deux modèles d'obésité sont observées : L'obésité centrale ou abdominale, et l'obésité glutéo-fémorale ou (obésité gynoïde). L'obésité intra abdominale parait un facteur de RCV indépendant de l'obésité globale [75]. Elle est associée à un haut risque de diabète, d'hyperglycémie, des LDL petites et denses, d'hypertension et de MCV [76]. Les œstrogènes favorisent l'accumulation de graisses au niveau glutéo fémoral [77] et leur diminution ou

absence favorise l'obésité androïde [78]. Cette différence morphologique peut partiellement expliquer l'important risque cardio vasculaire chez l'homme comparé à la femme en pré ménopause. Même s'il est communément admis que la ménopause est associée à un gain pondéral, d'autres études n'ont pas révélé un changement d'IMC avec la ménopause indépendamment de l'âge [89,80]. On estime que les femmes gagnent approximativement 0,55 kg/an, et cela n'apparaît pas, un effet indépendant de la ménopause [81,82], cependant en absence de gain pondéral, la distribution des graisses change avec la ménopause et ce indépendamment de l'âge [83,84].

En conclusion : le statut ménopausique favorise une disposition des graisses de type viscéral /abdominale, celle-ci est communément évaluée par la mesure du tour de taille. Et on admet (IDF 2006) qu'un tour de taille $\geq$ à 80cm permet de prédire une obésité abdominale.

Dans notre étude, la comparaison du tour de taille entre les femmes ménopausées et non ménopausées n'a pas objectivé de différence significative (tableau 14,15), les mêmes résultats étaient constatés par Pandey [73] utilisant le seuil de l'IDF : (89,5 cm vs 87,1cm ; $p=0,251$).

J.Albuquerque et al [72] avait trouvé une prévalence d'un tour de taille $\geq$ 80cm significativement plus élevée chez les femmes en post ménopause versus les femmes non encore ménopausées (85,2 vs 76,6% ; $p=0,049$).

La ménopause était associée à un tour de taille élevé selon P.Ebrahimpour (définition de NCEP ATP III) [3].

3) L'effet de la ménopause sur le métabolisme lipidique :

3-1 : Changement de LDLc avec la ménopause :

Même si l'élévation du LDLc ne fait pas partie des composantes du SM, leur taux augmente de 10–20% avec la ménopause [87,93] et le changement apparaît dès le début, à la phase de péri ménopause [85].

La composition du LDLc change aussi, et la prévalence des LDL petites et denses est augmentée en post ménopause (30–49 %) par rapport à la pré ménopause (10–13%)[86, 87, 88]. Ce type de LDL est associé à un haut risque cardiovasculaire [89]. Au même titre que la sévérité des MCV [91].

3-2 : Les changements des TG avec la ménopause :

Plusieurs études longitudinales ont démontré l'augmentation des taux de TG avec la transition ménopausique.

Poehlman et al [79] a trouvé que la ménopause est associée à une élévation de 16% du taux de triglycérides.

Lindquist à rapporté, dans une étude prospective sur 6 ans une augmentation significative des TG chez les femmes qui ont changé de statut ménopausique, tandis qu'il n'y avait pas de changement chez celles qui sont restées sans changement de statut hormonal durant cette période [91]. Ceci est probablement en rapport avec le changement de répartition des graisses ainsi que l'insulino-résistance survenant dans cette période.

3-3 : Changement en HDLc avec la ménopause :

Plusieurs études ont montré la chute du taux d'HDLc [79, 92, 93], d'autres n'ont pas révélé de changements [94]. En fait, les changements ménopausiques de l'HDLc sont plus complexes que ne le montre le dosage de l'HDLc total car le taux des HDL2, qui sont les plus antiathérogéniques et cardioprotectrices, chute tandis que les HDL3 augmente [70,95].

3-4 : Ménopause et paramètres lipidiques chez notre population :

Dans notre étude, en analysant les différents paramètres lipidiques, nous constatons une différence de moyennes dans le sens de la détérioration chez les femmes en post-ménopause (tableau 12), cette différence du profil lipidique entre les femmes ménopausées et celles encore sous protection oestrogénique observée était statistiquement significative, sauf pour la différence observée pour la Triglycéridémie.

Concernant les patientes ayant les critères de dyslipidémie du syndrome métabolique (HDL c <0,4g/l et /ou triglycérides >ou = 1,50g/l), l'association avec la ménopause n'a pas montré de résultat significatif (tableau 15).

Dans la littérature, rares sont les travaux qui se sont intéressés aux diabétiques. Aucune étude similaire faite au Maroc n'a été trouvée. Sur une revue avec synthèse des résultats d'études transversales sur l'effet propre de la ménopause sur les modifications du profil lipidique indépendamment de l'âge [96], on trouve les résultats suivants :

Tableau 21 : Etude des variations des paramètres lipidiques selon le statut ménopausée dans les enquêtes transversales.

Etude	Taille échantillon :(non ménopausées vs ménopausées)	La moyenne en mmol/l : non ménopausées vs ménopausées			
		CT	LDL c	HDL c	TG
Stevenson et al [97]	147/395	4,9 vs 5,6	2,8 vs 3,6	1,8 vs 1,7	0,65 vs 0,73
Schaefer et al [98]	723/716	5 vs 5,9	3 vs 3,8	NS	0,94 vs 1,14
Trémollière et al [99]	1200/484	6 vs 6,2	3,9 vs 4	1,7 vs 1,7	1,02 vs 1,06

Dans une étude plus récente en Iran (Tehran), sur 966 femmes, Ebrahimpour a trouvé les résultats suivants[3] :

Tableau 22 : Variation des paramètres lipidiques en fonction du statut ménopausique selon P. Ebrahimpour [3]

Etude	Taille échantillon :(non ménopausées vs ménopausées)	La moyenne en mmol/l : non ménopausées vs ménopausées			
		CT	LDL c	HDL c	TG
P. Ebrahimpour et al [3]	285/681	4,8 vs 5,6	2,5 vs 2,7	1,5 vs 1,8	1,8 vs 2,5

Pour l'ensemble des études transversales, la cholestérolémie totale, la triglycéridémie et la LDLémie moyenne sont significativement plus élevée chez les femmes en post ménopause que chez les femmes non ménopausées indépendamment de l'âge.

Ces valeurs ne sont parfois pas très élevées [99] ou on trouve une petite différence entre les valeurs : 0,2mmol/l pour la cholestérolémie totale, 0,04 mmol/l pour la triglycéridémie et 0,1mmol/l pour le LDL c entre les concentrations moyennes des femmes non ménopausées et ménopausées. Cette faible différence était attribuée à un âge moyen relativement élevé des femmes non ménopausées dans cette étude: $51 \pm 2,6$ ans [99].

Dans notre étude les résultats étaient similaires, les différences là aussi n'étaient pas très importantes, celle de la triglycéridémie était non significative. Ces différences pourraient être expliquées par l'état diabétique de notre population, et la taille de l'échantillon. En effet, il est observé des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides au cours du diabète de type 2 dont la principale est l'hypertriglycéridémie [100].

Usono et al [101] dans son étude avec une taille d'échantillon proche de la notre (43/51) rapporte une augmentation significative du cholestérol total et le LDL c chez les femmes en post ménopause, pas de différence significative en matière de triglycéridémie.

Concernant les taux de l'HDL c, les résultats des différentes études étaient contradictoires. Certaines ont révélé une baisse significative chez les femmes en post ménopause [97 ;101] comme c'est le cas dans notre étude, d'autres une élévation [3].

Trémollière [99] n'avait pas trouvé de changement de la moyenne de l'HDL c, ce qui pourrait également être expliqué par la moyenne d'âge élevée des femmes non ménopausées.

Pandey et al. a trouvé des résultats similaires significatifs pour tous les paramètres sauf pour le HDLc [73].

A partir de ces données, on constate une variation du bilan lipidique dans le sens de détérioration, ce qui est en faveur de l'apparition d'un syndrome métabolique chez la femme après la ménopause. Ces résultats sont reproductibles dans des populations diverses tant européennes [98] qu'américaines [97;99], asiatiques[3] et africaines[101], tant générale qu'une population de diabétiques ce qui apporte un argument en faveur d'une relation causale.

Bien que le caractère observationnel des études du lien de causalité entre la ménopause et la détérioration du profil lipidique n'autorise pas l'établissement de conclusions sur son caractère causal, les études longitudinales viennent apporter plus d'arguments en faveur d'un lien de causalité (Tableau 23) :

Tableau 23 : Evolution des paramètres lipidiques selon le statut ménopausée dans les enquêtes longitudinales.

Etude	La moyenne en mmol/l : non ménopausées vs ménopausées			
	CT	LDL c	HDL c	TG
Anderson et al.[102]	+0,25	+0,20	+0,07	NS
Matthews et al. [103]	+0,25	+0,31	- 0,09	+0,08
Jensen et al. [104]	+0,35	+0,35	- 0,11	+0,12

Des résultats similaires sont rapportés dans une étude italienne[105] portée auprès d'une cohorte de 9309 femmes :

Tableau 24 : Variation du profil lipidique durant la transition ménopausique
selon D.Aloysio et al. [105]

	La moyenne en mg/dl			
	CT	LDL c	HDL c	TG
Non ménopausée	216,6	141,6	56,6	104,4
péri ménopause	225,3	146,9	57,6	108,5
Ménopausée	232,6	153,1	57,8	114,7
P	P<0,001	P<0,001	NS	P<0,001

Les résultats des études longitudinales, quand ils sont significatifs vont dans le même sens que les études observationnelles, concernant le HDL c, ils restent très variables.

Concernant l'étude de l'association de la ménopause avec les paramètres de dyslipidémie du syndrome métabolique, Albuquerque [72] avait trouvé des résultats similaires sur une population de 323 femmes, avec une prévalence de HDL< 0,5 g/l chez les ménopausées versus les non ménopausées de (82% vs 76% ;p=0,126) et de Triglycéridémie $\geq 1,50$ g/l de (15,4% vs 9,1% ; p= 0,086). [72]

3-5) : Changements en lipoprotéine(a) :

Les lipoprotéines(a) ont une structure similaire au plasminogène, fréquemment mesurées en pratique clinique. Plusieurs études ont montré l'élévation significative des taux de Lp(a) de 25–50% avec la ménopause [95,106] ce taux revient à sa valeur initiale pré ménopausique après THS [107].

3-6) : Changements des protéines impliqués dans le métabolisme lipidique avec la ménopause :

Peu d'études ont rapporté des changements ménopausiques des protéines du métabolisme lipidique. L'élévation des LDL petites et denses peut être expliquée par l'élévation de l'activité de la lipase hépatique chez les femmes en post ménopause [95] en effet le taux d'œstrogènes est inversement proportionnel avec l'activité de la lipase(LH) [108]. La (LH) hydrolyse les TG en LDL et HDL et détermine la taille et la densité des LDL [109].

Ces derniers paramètres n'ont pas fait l'objet de notre étude.

4) l'effet de la ménopause sur la pression artérielle :

La ménopause induit une augmentation des résistances artérielles.

Dans la littérature, Hjortland a monitoré 1686 femmes en post ménopause mais n'a pas trouvé de différence significative de pression artérielle entre femmes ménopausées et non ménopausées [110]

Villecco et al. a objectivé une élévation temporaire de la pression artérielle liée à la défaillance ovarienne [111]

Dans une étude récente, P.Pandey [73] en comparant les moyennes de pression artérielle des femmes non ménopausées versus ménopausées a objectivé une élévation significative de la PAS (122,5 vs 131,2mmHg) et de la PAD (79 vs 80,9 mm Hg).

J. Albuquerque et al. dans son étude [72]: la ménopause était associée à une prévalence élevée de pression systolique ≥ 130 mm Hg ou pression diastolique ≥ 80 mmHg : 73,4% de femmes ménopausées versus 55,8% de femmes non ménopausées ; $p=0,001$;OR= 2,18 , les mêmes résultats ont été rapportés par P.Ebrahimpour [3]: 27,9% vs 68,8% pour la

PAS ≥ 130 mm Hg ,et 31,2% vs 66,7% pour la PAD ≥ 80 mmHg chez les femmes non et en post ménopause respectivement ($p < 0,001$).

Dans l'étude que nous avons menée, la comparaison des moyennes des pressions artérielles selon le statut ménopausique a révélé des résultats significatifs pour la variation de la pression systolique seule (tableau 13).

Le statut ménopausique était associé de façon très significative à la présence de l'hypertension artérielle (tableau 16), autrement dit la ménopause augmentait de presque sept fois le risque d'avoir une HTA, cette association ne peut être confirmée en raison de la nature de l'étude ne permettant pas d'établir la séquence temporelle : facteur de risque—maladie et donc la relation cause—effet.

La proportion de femmes qui avaient une PAS ≥ 130 mmHg était significativement plus élevée chez les femmes en post-ménopause versus les non ménopausées, ce qui n'était pas le cas pour la composante PAD ≥ 80 mm Hg. L'élévation de la PAS était associée de façon négative au statut ménopausique (OR= 0,02) (tableau 15). Ce résultat pourrait être expliqué par certains biais concernant la méthode d'échantillonnage n'incluant pas le hasard, la taille de l'échantillon ne pouvant être représentative, et le biais de recrutement (population hospitalière en prévention secondaire).

5) L'effet de la ménopause sur les marqueurs de fibrinolyse et d'inflammation :

L'activité élevée de PAI-1 potentialise la thrombose et elle est associée à un taux élevé de tPA. Le PAI-1 est produit par le foie et le tissu adipeux viscéral [112], il est pris pour un marqueur d'insulino-résistance.

Les femmes en post ménopause ont un taux plus élevé en PAI-1 et tPA par rapport à celles en pré ménopause [113]. Ceci dit que le déficit ostrogénique est associé à la baisse du potentiel fibrinolytique.

La CRP est associée positivement à l'obésité abdominale chez les femmes et la perte du poids en post ménopause réduit la valeur CRP de 32% [114].

Plusieurs études ont montré un taux plus élevé d'IL-6 chez la femme en post-ménopause par rapport à celles en pré ménopause [115].

D'après cette étude, le statut ménopausique semble avoir un effet sur la détérioration de l'état vasculaire : il semble avoir un effet sur le bilan lipidique, sur l'augmentation de la pression artérielle systolique, et semble aussi augmenter la survenue du syndrome métabolique.

Mais la question qui reste posée: cet état est -t-il impliqué de façon indépendante ?ou alors, l'âge et l'obésité, deux phénomènes intimement liés à la ménopause gardent leur part ?

Il existe une hypothèse largement répandue appuyée par des données physiopathologiques attestant que la femme perd son avantage de protection vasculaire par les œstrogènes après la ménopause.

Cependant les statistiques disponibles jusqu'à présent ne permettent pas de conclure sur le rôle de la ménopause en tant que facteur indépendant de l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique, d'ou la nécessité d'études supplémentaires.

IV .Le risque cardiovasculaire et ménopause chez la femme diabétique de type 2 :

Il y a plus de 100 ans, Osler était le premier à montrer que la pathologie cardiaque était une « maladie de l'homme » et non de la femme. Il a également démontré que cette différence était éventuellement due à l'imprégnation ostrogénique ; les coronaropathies sont en effet moins fréquentes chez les femmes que chez les hommes, mais leur fréquence augmente chez les patientes ménopausées ou les jeunes femmes ovariectomisées bilatéralement et diminue si on substitue ces patientes par au moins des oestrogènes[116].

Chez la femme diabétique de type 2, le risque de développer une pathologie cardiovasculaire est 2 à 4 fois plus élevé par rapport aux femmes non diabétiques, et donc on imagine tout naturellement que le risque cardiovasculaire augmente davantage chez la femme diabétique ménopausée, et cette tranche de population nécessite une plus grande attention et une bonne réflexion par rapport aux mesures préventives[66].

Il existe des relations entre le diabète de type 2, la ménopause et le risque cardiovasculaire qui sont d'ordre :

*épidémiologiques : les risques coronariens sont plus élevés au cours du diabète féminin qu'au cours du diabète masculin ;

*physiologiques : les anomalies du métabolisme des lipides et de la synthèse endothéliale d'oxyde nitrique(NO) sont communes à la ménopause et au diabète ;

*hormonales : l'hyper androgénie et l'hyperoestradiolémie sont plus observées chez la femme diabétique ménopausée par rapport à la femme non diabétique[117].

****Effets du THS sur le risque vasculaire :**

Toutes ces données précitées pouvaient servir de support à un possible effet cardioprotecteur du THS, notamment en se basant sur les données des œstrogènes sur la paroi vasculaire, ainsi la prescription du THS fut étendue d'une indication de traitement de symptômes climatiques et prévention ostéoporotique à une indication de prévention cardiovasculaire.

De très nombreuses études pour la plupart observationnelles ont été publiées et ont montré que le THS était bénéfique sur le risque cardiovasculaire [118,119] mais le problème soulevé par l'ensemble de ces études était qu'il ne s'agissait pas d'essais cliniques randomisés qui seuls auraient permis de dire s'il existait une relation causale entre THS et la diminution du risque cardiovasculaire.

Des études randomisées sont publiées depuis 1998 dont la célèbre étude multicentrique HERS(120), qui fut poursuivie par l'étude HERS II en 2002 (121), puis au cours de la même année les résultats de la WHI qui étaient publiés [122]. Les résultats de ces études ont créé une énorme surprise dans le monde médical en suggérant que le THS n'avait pas d'effet bénéfique sur la coronaropathie. Ces résultats ont dès lors, remis en question la notion de l'effet protecteur des oestrogènes sur le risque vasculaire et donc de leur innocuité chez les femmes à risque vasculaire tel la femme diabétique.

Comme chez la femme non diabétique, les études qui ont cherché à évaluer l'effet du TSH sur le risque vasculaire sont initialement des études observationnelles. Une des plus importantes concerne le suivi de près de 25000 femmes diabétiques [123] : le THS a été retrouvé comme un élément protecteur chez ces femmes diabétiques puisque le risque relatif d'IDM était de 0,77 (0,72–0,98) comparativement à une population suivie et non traitée. D'autres études ont mis en évidence que les œstrogènes n'induisaient pas de modifications des paramètres glycémiques et lipidiques là encore à moyen terme[124,125].

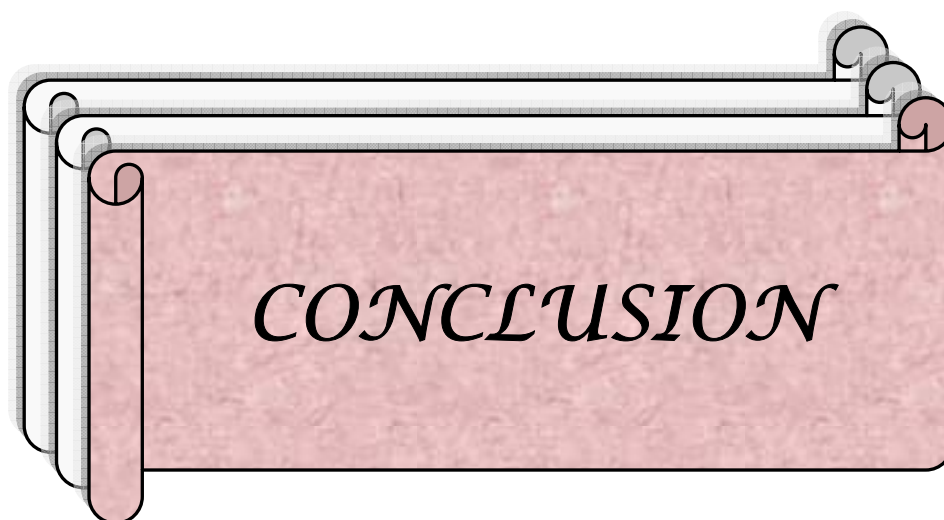
L'épaisseur de l'intima de la carotide a également été évaluée chez les femmes diabétiques de type 2 [126], elle est plus faible chez celles traitées par le THS. Il ressort là encore que le THS peut exercer un effet protecteur sur certains paramètres de l'athérosclérose chez la femme diabétique.

D'autres études ont été réalisées pour apprécier l'effet du THS sur les paramètres tensionnels au sein de la population de femmes diabétiques ménopausées et aucun changement significatif n'a été enregistré à moyen terme [127,128] .

Au total, les bénéfices en terme de cardioprotection du THS ne sont pas certains.

Les diabétiques, patients à haut risque cardiovasculaire, à considérer d'ailleurs d'emblée en prévention secondaire doivent-ils pour autant se voir interdire la prescription d'un THS ? oui, d'après les résultats de HERS, cependant les critiques envers les grandes études randomisées existent. De plus, les patients diabétiques, bénéficient d'un suivi régulier, avec notamment des explorations cardiovasculaires, et l'attitude thérapeutique actuelle tend de plus en plus vers une poly chimiothérapie d'emblée, notamment pour les diabétiques de type 2, avec prescription de statines, IEC, antiaggrégants plaquettaires en plus de leur traitement antidiabétique.

Si cette contre-indication apparaît totalement justifiée chez les patientes diabétiques ménopausées avec complications macrovasculaires, chez celles sans lésions d'artériopathie sévère, elle demeure discutable car en l'absence de réelles études dédiées spécifiquement à la femme diabétique, il est à ce jour difficile d'affirmer ou infirmer un risque lié au THS chez la femme diabétique. En pratique clinique, la décision devra être prise au cas par cas, en fonction des données de l'examen gynécologique, des complications du diabète, de l'existence ou non d'une ostéoporose et du traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire.[66]



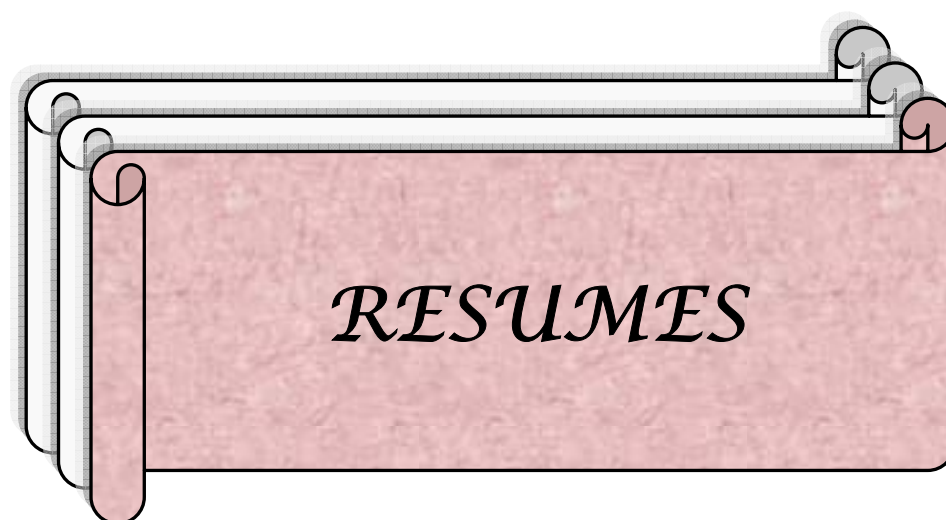
Les femmes atteintes de diabète de type 2 constituent une population à haut risque cardiovasculaire.

La ménopause est un tournant évolutif de la femme, peut survenir à un âge précoce. L'étude de l'effet de cet état sur la majoration du risque cardiovasculaire notamment chez une population menacée est d'importance particulière.

Les résultats de cette étude confirment la première hypothèse retrouvée dans les données de la littérature, selon laquelle la ménopause majore le risque cardiovasculaire : augmente la survenue de syndrome métabolique, et favorise la détérioration des paramètres lipidiques.

Toutefois nous ne pouvons pas conforter son implication de façon strictement indépendante, d'autres variables confondantes gardent leurs effets. Des biais pourraient empêcher la réponse à cette question.

D'autres études plus pertinentes, et surtout dans notre contexte restent souhaitables.



ملخص

تمثل أمراض القلب و الشرايين السبب الرئيسي للوفاة عند النساء خصوصا اللواتي بلغن سن اليأس.الهدف من هذا العمل هو دراسة مدى تأثير تغيرات سن اليأس و انقطاع الطمث على ظهورالأعراض الإستقلابية عند 138 مريضة حاملة لداء السكري من النوع 2 .لقد اعتمدتا دراسة من نوع شاهد- حالة، تمت بمصلحة أمراض الغدد و السكري بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش ، امتدت 9 أشهر وذلك من فاتح أبريل إلى نهاية دجنبر 2010.شملت هذه الدراسة 74 مريضة حاملة للأعراض الإستقلابية(حالة) و 64مريضة غير حاملة للأعراض الإستقلابية (شاهد) . معدل السن لدى المريضات اللواتي شملتهن الدراسة هو 53.4 ± 11 سنة، ومعدل مؤشر كتلة الجسم لديهن هو 29.3 كلغ/م² . 58.7 % مريضة بلغت سن اليأس(كفة أولى) بينما 41.3 % لم تبلغه بعد(كفة ثانية) . و قد تبين أن معدل مجموع الكولسترول ومعدل الكولسترول من نوع LDL مرتفع عند الفئة الأولى مقارنة به مع الفئة الثانية($p=0,011$ مقابل 1,72 غ/ل و $p=0,024$ مقابل 1,00 غ/ل) بينما معدل الكولسترول من نوع HDL منخفض عند الفئة الأولى مقارنة مع الفئة الثانية($p=0,041$ مقابل 0,52g /l, $p<0,05$ مقابل 115,6). و قد بينت الدراسة كذلك أن معدل الضغط الشرياني الانقباضي مرتفع عند النساء المريضات اللواتي بلغن سن اليأس و لا يعانين من ارتفاع الضغط الشرياني ($p<0,05$ مقابل 122,2 ملم زئبقي)،بيد أن مقارنة معدل حجم الخصر لم تبرز نتائج إحصائية مهمة . إن دراسة العلاقة ما بين سن الضهي و مختلف الأعراض الإستقلابية لم تبرز نتائج إحصائية مهمة إلا بالنسبة للضغط الشرياني الانقباضي الذي يفوق 130 ملم زئبق الذي بدا مرتبطا بحدوث انقطاع الطمث . وقد تبين أن مجموع الأعراض الإستقلابية مرتبط بسن الضهي بصفة إحصائية ذات دلالة (69,1% مقابل 31,6% ; $OR=4,85;p<0,001$) مع مجال الثقة بنسبة 95% : [2,20-10,81] . إلا أن عدم الأخذ بعين الاعتبار لعاملي السن ومؤشر كتلة الحجم يفك هذا الارتباط.

الكلمات الأساسية - الأعراض الاستقلابية - خطر القلب و الأوعية الدموية - انقطاع الطمث - مرض السكري من نوع 2 .

Résumé

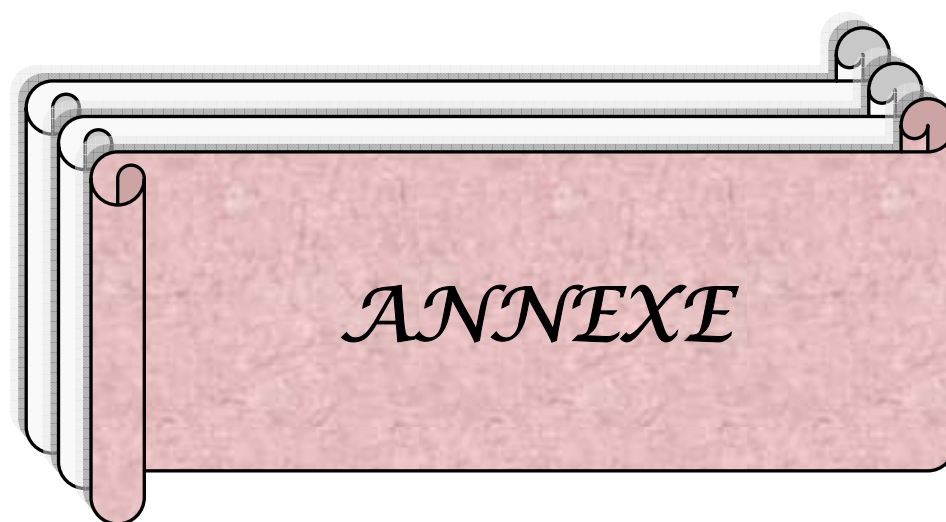
Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès chez les femmes surtout en postménopause. Le but de ce travail est d'étudier l'effet de la ménopause sur la survenue du syndrome métabolique chez une population de 138 femmes diabétiques de type 2. Il s'agit d'une étude cas-témoin qui s'étendait sur 9 mois allant du 1^{er} avril au 31 décembre 2010 au service de diabétologie-endocrinologie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Il y avait 74 cas (femmes porteuses de syndrome métabolique) et 64 témoins. L'âge moyen de nos patientes était de $53,4 \pm 11$ ans, L'IMC moyen de $29,3 \pm 5,9$ Kg/m². 58,7% des femmes étaient en post ménopause contre 41,3% non encore ménopausées. Les moyennes du cholestérol total (1,88 vs 1,72 g/l, $p=0,011$) et du LDL c (1,11 vs 1,00 g/l, $p=0,024$) étaient significativement plus élevées chez les femmes en post ménopause versus non ménopausées. Le taux moyen de l'HDL c était plus bas chez les femmes en post ménopause de façon statistiquement significative (0,48 vs 0,52 g/l, $p=0,041$). Chez les patientes non connues hypertendues ($n=87$), la moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) était significativement plus élevée (122,2 vs 115,6 mmHg ; $p<0,05$) chez les femmes en post ménopause. La comparaison de la moyenne du tour de taille n'a pas montré de résultat significatif. L'étude de l'association entre le statut ménopausique et les différentes composantes du syndrome métabolique n'a montré de résultat significatif que pour la composante $PAS \geq 130$ mmHg qui était associée à la ménopause. Le syndrome métabolique était associé au statut ménopausique de façon significative (69,1% vs 31,6% ; $p<0,001$; OR=4,85 avec un intervalle de confiance à 95% de [2,20–10,81]). Cette association disparaissait après contrôle de l'âge et de l'obésité.

Mots-clés Syndrome métabolique – Ménopause – Diabète de type 2 – Risque cardiovasculaire.

Abstract

Cardiovascular diseases are the primary cause of death in postmenopausal women. The aim of this work is to study the influence of menopause on the emergence of metabolic syndrome in 138 women with diabetes mellitus. We adopted a case-control study extending over nine months from April the 1st to December the 31th, 2010, in diabetes-endocrinology service of Mohamed the 6th university hospital in Marrakesh. There were 74 cases (women with metabolic syndrome) and 64 controls. The average age of our patients was $53,4 \pm 11$ years, the mean of BMI was $29,3 \pm 5,9$ Kg/m². 58,7% of women were postmenopausal but 41,3% were premenopausal. The mean levels of total cholesterol (1,88 vs 1,72 g/l, $p=0,011$) and LDL cholesterol (1,11 vs 1,00 g/l, $p=0,024$) were significantly higher in postmenopausal than premenopausal women. The mean level of HDL cholesterol was lowest in postmenopausal than in premenopausal women and this difference was statistically significant (0,48 vs 0,52 g/l, $p=0,041$). For patients without high blood pressure ($n=87$), the average of systolic blood pressure was significantly higher (122,2 vs 115,6 mmHg; $p<0,05$) in postmenopausal women. The comparison of waist circumference mean has not shown statistically significant results. When we examined the relationship between menopause and each feature of metabolic syndrome we have not found significant results except the systolic blood pressure (≥ 130 mmHg) component which was associated to menopausal status. The metabolic syndrome was significantly associated with menopause (69,1% vs 31,6%; $p<0,001$; OR=4,85, confidence interval at 95% was [2,20–10,81]). This association disappeared after adjustment of age and BMI.

Key words Metabolic syndrome – Menopause – Diabetes mellitus – Cardiovascular risk.



(Annexe 1) : Fiche d'exploitation

Service d'endocrinologie-diabétologie

CHU Mohamed VI

***L'ASSOCIATION ENTRE LE SYNDROME METABOLIQUE ET LA MENOPAUSE CHEZ LES PATIENTES
DIABETIQUES DE TYPE 2***

FICHE D'EXPLOITATION

N° fiche :.....

N°dossier :.....

Tél :.....

1 / INTERROGATOIRE :

A/ Données socio-économiques :

–Age :

–Statut matrimonial :

Célibataire ☐

Mariée ☐

Divorcée ☐

Veuve ☐

–Profession :

–Niveau d'études :

Illettrée ☐

Primaire ☐

Secondaire ☐

Universitaire ☐

–NSE :

Bas ☐

Moyen ☐

Élevé ☐

–Mutualiste : oui ☐

Non ☐

–origine : rural ☐

urbain ☐

– parité :

Aucun ☐

1–2 enfants ☐

3– 4 enfants ☐

>ou= 5 enfants ☐

B /caractéristiques médicales :

–Ancienneté DT2 :ans

âge de diagnostic :.....

–HTA connue: oui ☐

non ☐

Age de diagnostic :.....

[illegible]

Type :.....

-Tabagisme actif : oui ☐ non ☐

Nombre de PA :

Sevré : oui ☐ non ☐

-tabagisme passif : oui ☐ non ☐

-Activité physique : oui ☐ non ☐

Si oui : régulière ☐ Non régulière ☐

Rythme :.....

Durée :

- Statut hormonal :

Ménopause précoce : ☐ à l'âge de :

Pré- ménopause : ☐

Ménopause : oui ☐ non ☐

Si oui , depuis :années

Ménopause naturelle : ☐

Ménopause non naturelle : ☐

-COMPLICATIONS DEGENERATIVES CONNUES :

Macro angiopathie :

AIT : oui ☐

Non ☐

Inconnu ☐

AVCI : oui ☐

non ☐

inconnu ☐

AOMI : oui ☐

non ☐

inconnu ☐

Cardiopathie ischémique oui ☐

non ☐

inconnue ☐

Micro angiopathie :

–Neuropathie : oui ☐

Non ☐

Inconnue ☐

–Rétinopathie : oui ☐

Non ☐

Inconnue ☐

–Néphropathie : oui ☐

Non ☐

Inconnue

2/EXAMEN CLINIQUE

-Tour de taille :.....cm

-PAS :.....mm Hg

-Poids :.....kg

-PAD :.....mm Hg

-Taille :.....m

-IMC :.....kg/m²

3 / EXAMEN BIOLOGIQUE:

HDLc:g/l

TG: g/l

CT :.....g/l

LDLc :.....g/l

4 / TRAITEMENTS EN COURS :

• ADO : oui ☐ non ☐

• INSULINE : oui ☐ non ☐

• HYPOLIPEMIANTS : oui ☐ non ☐

Statines :

Fibrates :

Traitement HTA : oui ☐ non ☐

5 /ELEMENTS DU SYNDROME METABOLIQUE:

-Tour de taille :

Femme $\geq 80\text{cm}$ ☐

-TG $\geq 1,5 \text{ g /l}$ ☐

-HDLc :

Femme $< 0,5 \text{ g/l}$ ☐

-TA $\geq 130/85\text{mmHg}$ ☐

-GAJ $\geq 1\text{g/l}$ ☐ (patientes diabétiques)



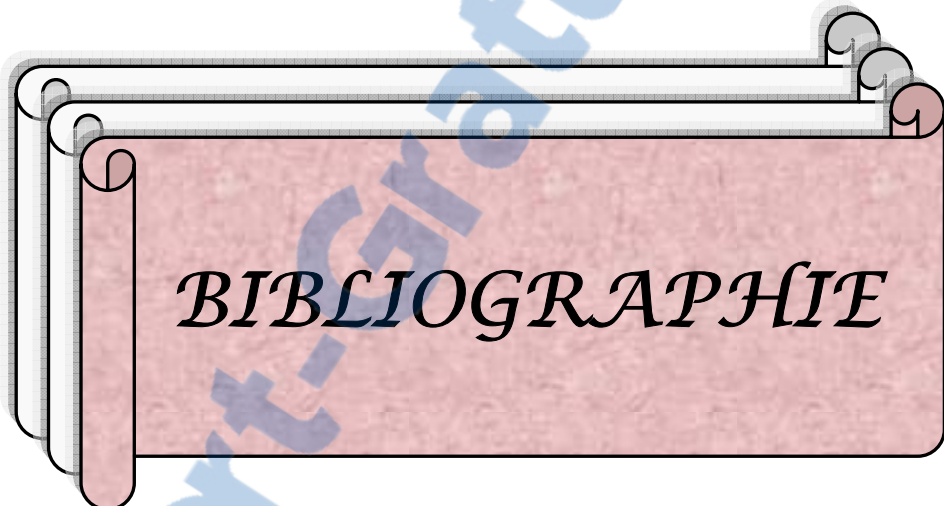
AU TOTAL :

Syndrome Métabolique + ☐

Syndrome Métabolique - ☐

Ménopause + ☐

Ménopause - ☐



BIBLIOGRAPHIE

1. Delarue J, Allain G.

VIème symposium nutrition « intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique ».

Nutrition Clinique et Métabolisme 2006; 20: 114–7.

2. Scheen A.J, Luck F.H.

Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques.

Revue De Médecine De Liège 2003; 58: 479–84.

3. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Meshmat R, Ghodsi M.

Metabolic syndrome and menopause: a population –based study.

Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2010; 4: 5–9.

4. Alexander C.M.

NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.

Diabetes 2003; 52: 1210–14.

5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR.

The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Arch Intern Med 2003; 163: 427–36.

6. Alberti K.G, Zimmet P.

Metabolic syndrome a new wide world definition. A consensus statement from the international diabetes federation.

Diabet Med 2006; 23: 469–80.

7. Wild S, Roglic G.

Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.

Diabetes Care 2004; 27: 1047–53.

8. TAZI MA, ABIR-KHALIL S, CHAOUKI N, CHERQUAOUI S, LAHMUZ F, SRAIRI JE, MAHJOUR J.

Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a national survey.

Journal of Hypertension 2003; 21:897–903.

9. SWADOGO G C.

Prévalence de l'obésité à Marrakech.

Thèse de doctorat en médecine. Marrakech 2009, N° 35.

10. World Health Organization.

Report of who scientific: Research on the menopause in the 1990's.

Geneva, Switzerland 1996; Report N°866.

11. Utian WH.

The International Menopause Society menopause-related terminology definitions.

Climacteric 1999; 2: 284-6.

12. Bouhassira D.

Questionnaire DN4.

Pain 2004; 108(3): 248-57.

13. Scheen AJ, Luck FH.

Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques.

Revue Medicine De Liège 2003;58: 479-84.

14. Kylin E.

Studien über das Hypertonie-hyperglykämie syndrome.

Zentralblatt für Innere Medizin 1923; 44: 105-27.

15. Vague J.

The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease

Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-28.

16. Modan M, Halkin H.

Hyperinsulinemia : a link between hypertension, obesity and glucose intolerance.

J Clin Invest 1985; 75: 807–17.

17. Reaven GM.

Role of insulin resistance in human disease.

Diabetes 1988; 37:1595–607.

18. Kaplan NM.

The Deadly quartet : upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension.

Arch Intern Med 1989; 149:1514–20.

19. Alberti KG, Zimmet PZ.

Définition diagnosis and classification of diabètes mellitus and its complications. Part 1 : report of a WHO consultation

Diabet Med 1998; 15:539–53

20. Expert panel on Detection.

Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment panel III)

JAMA 2001 ;285: 2486–97.

21. Balkau B, Charles M.A.

Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin Resistance (EGIR).

Diab Med 1999; 16: 442–43.

22. The European Group for the study of insulin resistance (EGIR).

Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohort, and alternative definition of an insulin resistance syndrome.

Diabetes Metab 2002; 28: 364–76.

23. Lemieux I, Pascot A, Couillard C.

Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad in men.

Circulation 2000; 102: 179–84

24. Delarue J, Gwenola A.

Le syndrome métabolique.

Nutr Clin Metab 2006; 20: 114–17.

25. Eschwège E.

Le syndrome métabolique: quelles(s) définitions pour quels objectifs(s) ?

Ann Endocrinol 2005; 66: 1536–44.

26. Scheen A.J, Luck F.H.

Le syndrome métabolique définitions et données épidémiologiques.

Revue de médecine de Liège 2003; 58: 479–84.

27. Ford E.S.

The metabolic syndrom and mortality from cardiovascular disease and all causes : findings fro the national health and nutrition examination survey II mortality study.

Atherosclerosis 2004; 173: 309–314.

28. Haoudar A.

Syndrome métabolique et complications cardiovasculaires : A propos de 70 cas.

Thèse Doctorat Médecine, Rabat; 2005 n°349.

29. Ninomiya JK, l'italien Gi .

Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infraction and stroke in the third national health and nutrition examination survey.

Circulation 2004; 109:42–6.

30. Gorter PM, olijhoek JK .

Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aneurysm. For the SMART study group.

Atherosclerosis 2004; 173:363–9.

31. Colledge J, Leicht A, Crowther RG .

Association of obesity and metabolic syndrome with the severity and outcome of intermittent claudication.

J Vasc Surg 2007; 45:40–6.

32. Balkau B, Vernay M, Mhadit L .

The incidence and persistence of the NCEP metabolic syndrome. The French DESIR study . Diabetes Metab 2003; 29:526–32.



33. Ford ES.

Prevalence of the international diabetes federation among adults in the United States.

Diabetes Care 2005; 28:2745–9.

34. Benetos A, Thomas F .

All cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome.

Am J Cardiol 2008; 102:188–91.

35. Alexander CM, Landsman PB, Tent sch SM .

NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.

Diabetes 2000 ; 52:1210–14.

36. Wassink. AM, van der Graaf .

Métabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease.

Eur Heart J 2008 ; 29:213-23.

37. D.jullien.

Physiopathologie du syndrome métabolique.

Annales de dermatologie 2008 ; 135, supplément 4 : S243-S248.

38. Bonadonna RC, Del Prato S .

Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes.

J Clin Invest 1993; 92: 486-94.

39. Gastaldelli A, Baldis, Pettiti M .

influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans : a quantitative study.

Diabetes 2000 ; 49 : 1367-73.

40. Virtanen KA, Iozzopoldi P , Hallsten K.

Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes : a positron-emitting tomography study.

Diabetes 2005 ; 54 : 2720-26.

41. Semenkovich CF.

Insulin resistance and atherosclerosis

J Clin Invest 2006; 116: 1813–22.

42. Steinberg HO, Baron AD.

Vascular function, insulin resistance and fatty acids.

Diabetologia 2002; 45: 623–34.

43. Taskinen MR.

Type 2 diabetes as a lipid disorder .

Curr Mol Med 2005; 5: 297–308.

44. Cooper SA, Whaley-Connell A.

Renin angiotensin.-aldosterone system and oxidative Stress in cardiovascular insulin resistance.

Am J Physiol Heart Circ 2007; 293: H2009–23.

45. Reaven GM.

Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease;

Panminerva Med 2005; 47: 201–10.

46. Gastaldelli A, Sironi AM, Ciociaro D.

Visceral fat and beta cell function in non diabetic humans.

Diabetologia2005; 48: 2090–6.

47. Despres JP, Lemieux I.

Abdominal obesity and metabolic syndrome.

Nature2006; 444: 881–7.

48. Montagne CT, O’Rahilly S.

The perils of portliness : causes and consequences of visceral adiposity.

Diabetes2000; 49: 883–8.

49. Bartness TJ, Song CK.

Brain–adipose tissue neural cross talk.

Physiol Behav 2007 ; 91 :343–51.

50. Arner P.

Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity.

Ann Med2001; 33: 542–6.

51. Matsuzawa Y.

The metabolic syndrome and adipocytokines .

FEBS Lett2006; 580: 2917–21.

52. Van Gaal LF, Mertens IL, De Blockce.

Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease.

Nature 2006; 444: 875–80.

53. Weisberg SP, Mc canu D .

Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.

J clin Invest 2003; 112: 1796–808.

54. Tilg H, Moschen AR.

Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.

Nat Rev Immunol 2006; 6: 772–83.

55. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF .

Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance.

J clin Invest 1995; 95: 2409–15.

56. Porter MH, Cutchins A .

Effects of TNF α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations.

J Lab Clin Med 2002; 139: 140–6.

57. Hutley L, Prins JB.

Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome.

Am J Med Sci 2005; 330: 280–9.

58. Jullien D.

Physiopathologie du syndrome métabolique.

Annales de dermatologie 2008 ;135, supplément 4 ;52 :S243-48.

59. Kadowakit, Yamanchi T, kubota N .

Adiponectin and adiponectin receptors in insulin résistance, diabetes and the metabolic syndrome.

J Clin Invest 2006 ; 116 :1784-92.

60. Steppan CM, Lazar MA.

Resistin and obesity-associated insulin résistance.

Trends Endocrinol Metab2002; 13 :18-23.

61. Shimonura I, Funahashi T.

Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat : possible contributor to vascular disease in obesity.

Nat.Med1996; 2 :800-3.

62. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M.

Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes2005;54:2911-6.

63. Ozcan U, Cao Q .

Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes
Science2004; 306 :457–61.

64.Furukawa S.

Increased oxidative stress in obesity audits impact on metabolic syndrome.
J Clin Invest2004; 114: 1752–61.

65. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM.

Hormonal changes in the menopause transition.
Rcent Prog Horm Res2002; 57: 257–75.

66. Gimaldi A.

Traité de diabétologie
2^{ème} éd. Paris: Flammarion; 2009.

67. Arnal JF, Bayard F.

Mechanisms of the vasculoprotective effects of estrogens.
In RozenbaumHed.
First Congress of The FEMS, Prague. Paris : Eska, 2001: 67–74

68. Mendelssohn ME,Karas RH.

The protective effects of oestrogen on the cardiovascular system.
N Engl J Med2002; 340:1801–11.

69. American Heart Association.

Heart and stroke statistical update: American heart association 2001.

<http://216.185.102.50/statistics/>

70. Gohlke-Barwolf C .

Coronary artery disease: is menopause a risk factor?

Basic Res Cardiol 2000; 95 (suppl 1):177-83.

71. Molly C Carr.

The emergence of the metabolic syndrome with menopause.

J Clin Endocrinol Metab 2003, 88(6):2404-11.

72. De Figueiro Neto J A, Figuerêdo E D , Barbosa JB, Cardoso GR.

Metabolic syndrome and menopause: cross-sectional study in gynecology clinic.

Arq Bras Cardiol 2010; 95:339-45.

73. Pandey S, Sirinivas. M .

Menopause and metabolic syndrome: a study of 498 urban women from western India
Mid-life Health 2010; 1: 63-69.

74. Hidalgo L-A, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Huc AI.

The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador.

Gynecol Endocrinol 2006; 22: 447-54.

75. Kannel WB, Cupples LA.

Regional obesity and risk of cardiovascular disease, the Framingham study.

J Clin Epidemiol 1991; 44: 183–90.

76. Despres JP.

Abdominal obesity as important component of insulin –resistance syndrome.

Nutrition 1993;9:452–59.

77. Krotkiewski M, Bjorntorp P.

Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution.

J Clin Invest 1983; 72:1150–62.

78. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW.

Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study.

Ann Intern Med 1995; 123: 673–75.

79. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA.

Menopause associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study.

Eur J Clin Invest 1997; 27: 322–6.

80. Crawford SL, Casey VA.

A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusells women's Health study.

Menopause 1997; 7: 96-104.

81. Guo SS, Zeller C.

Aging, body composition, and lifestyle: the fels longitudinal study.

Am J Clin Nutr 1999; 70:405-11.

82. Kuller L, Meilahn E, Lassila H.

Cardiovascular risk factors during first five years post menopause in non hormone replacement users.

Armonk Futura 1997: 273-87.

83. Zamboni M, Armellini F, Milani MP.

Body fat distribution in pre and post menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their interrelation ships.

Int J Obes Relat Metab Disord 1992;16: 495-504.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

84. Bjorkelund C, Lissner L, Anderson S.

Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution.

Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20: 213-19.

85. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K.

Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and post menopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women.

Stroke 2001;32:1104–11.

86. Campos H, Mc Namara JR.

Differences in low density lipoprotein subfraction and Apo lipoproteins in premenopausal and post menopausal women.

J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:30–35.

87. Austin M, King M-C.

Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis.

Am J Hum Genet 1988; 43: 838–46.

88. MC Carr, Kim KH, Zambon A.

Changes in LDL density across the menopausal transition.

J Invest Med 2000; 48: 245–50.

89. Austin M, Breslow J.

Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infraction.

JAMA 1988;260: 1917–21.

90. Campos H, Genest JJ.

Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease.

Arterioscler Thromb 1992;12: 187–95.

91. Lindquist O.

Intra individual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menopausal status: results from a prospective population study of women in Goteborg Sweden.

Prev Med 1982;11: 162–172.

92. Jensen J, Nilas L.

Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins.

Maturitas 1990;12: 321–33.

93. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH.

Menopause and risk factors for coronary heart disease.

N Engl J Med 1989;321: 641–46.

94. Kannel WB, Hjortland MC.

Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study.

Ann Intern Med 1976; 85:447–52.

95. Carr MC, Brunzell JD.

Increased hepatic lipase activity and intraabdominal fat across the transition from pre to post menopause. Program of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society,

Philadelphia 2003(Abstract P2–280).

96. Agrinier N, Cournot M, Ferrières J.

Dyslipidémie de la femme après 50 ans : le rôle de l'âge et de la ménopause.

Annales de cardiologie et d'angéologie 2009 ; 58:159-64.

97. Stevenson JC, Crook. D, Godsland IF.

Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins.

Maturitas 1990;12: 321-31.

98. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn S-D.

Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and Apo lipoprotein B levels in the Framingham offspring study .

J Lipid Res 1994;35:779-92.

99. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C.

Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women.

Atherosclerosis 1999; 142: 415-23.

100. Verges B.

New insight into the physiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes.

Diabet Metab 2005; 31:429-39.

101. Usoro CAO, Adikwuru CC, Usoro IN.

Lipid profile of postmenopausal women in calabar,Nigeria.

Pakistan Journal of Nutrition 2006;5(1): 79-82

102. Anderson GL , Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Bresford SA, Black H.

Effects of conjugated equineestrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

JAMA2004; 291: 1701-12.

103. Matthews KA, Meilahan E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR.

Menopause and risk factors for coronary heart disease.

N Engl J Med1989; 321: 641-6.

104. Jensen J, Nilas L, Christiansen C.

Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins.

Maturitas 1990; 12: 321-31.

105. D de Aloysio .

The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels.

Atherosclerosis 1999;147:147-153

106. Jenner JL, Ordovas JM.

Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham offspring study.

Circulation 1993;87:1335-41.

107. Bruschi F, Meschia M, Soma M.

Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy.
Obstet Gynecol 1996;88: 950–54.

108. Tikkanen MJ, Kusi T.

Variation of post heparin plasma hepatic lipase by menopausal cycle.
Metabolism 1986; 35: 99–104.

109. Santamaria-FS.

The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis.
Curr Opin Lipidol 1998;9: 211–19.

110. Hjortland M-C, Namara P-M, Kannel W-B.

Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham Study.
Am J Epidemiol 1976; 103: 304–11.

111. Villecco AS, de Aloisio D, Pilati G, Mauloni M.

Non invasive 24-hr monitoring of high blood pressure in climacteric outpatients.
Maturitas 1987;9: 267–74

112. Landin K, Stigendol L, Eriksson E.

Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1
Metabolism 1990;39:1044–48.

113. Lindoff C, Petersson F.

Passage of the menopause is followed by haemostatic changes.

Maturitas 1993; 17: 17–22.

114. Tchernof A, Nolan A.

weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women.

Circulation 2002;105: 564–69.

115. Pfeilschifter J, Koditz R.

Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause.

Endocr Rev 2002; 23: 90–119.

116. Barrett-Connor E.

An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women.

J Clin Endocrinol Metab,2003; 88: 4031–42.

117. Berthezene F.

Hormone replacement therapy in menopausal diabetic women.

Diabetes and metabolism 2001; 27: 3583–86.

118. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar GH .

Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxy-progesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins ,coagulation factors,and carbohydrate metabolism.

Fertil Steril 2001; 76: 13–24

119. Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA, Perez S.

Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infraction. A population based nested case-control study.

Circulation 2000;101:2572-78.

120. Hulley S, Grady D.

Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women : heart and Estrogen/progestin Replacement study (HERS) Research Group.

JAMA 1998; 280: 605-613.

121. Hulley S , Furberg C, Barrett CE.

HERS Research group. No cardiovascular disease outcomes during 6, 8 years of hormone therapy.

JAMA 2002; 288: 57-66.

122. Writing Group For The Women's Health Initiative Investigators.

Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.

JAMA 2002;288 :321-33.

123. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ.

The northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998.

Circulation 2003;10: 43-48

124. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M.

Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycemic control, lipid metabolism, C-reactive protein in postmenopausal women with type 2 diabetes.

Hum Reprod 2003; 18: 866-70.

125. McKenzie J, Jaap AJ.

Metabolic, inflammatory and hemostatic effects of a low dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk?

Clin Endocrinol (Oxf) 2003;(59): 682-89

126. Dubuisson J T, Wagenknecht LE.

Association of hormone replacement therapy and carotid wall thickness in women with and without diabetes.

Diabetes care 1998; 21: 1790-96.

127. Hayward CS, Samaras K, Campbell L.

Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women.

Am J Hypertens 2001;14: 699-703.

128. Manwaring P, Phoon S, Diamond T.

Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular responses in women with and without diabetes.

Maturitas 2002; 43:157-164

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قِسْمُ الطَّبِيبِ

أَقْبَلُ إِلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي ...
- وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها . في كل الظروف والأحوال بما ذلَّ وسبي في استنقاذها من الهلاك والمريض والألم والموت .
- وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكرم سيوفهم
- وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، بإذلاء رعائتي الطبية للقريب والبعيد ، للصالح والخاطيء ، والصديق والعدو
- وأن أشارك على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان .. لا لذاه .
- وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يصفري ، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على الخير والتقوى
- وأن تكون حياتي وضدائي إيماناً في سري وعلاشيتي ، نقيّة ومعا يُشيينها تجاه الله ورسولي والمؤمنين .

وَاللَّهُ بِمَا أَفْعَلُ شَهِيدٌ



جامعة القادسي عياض

كلية الطب و الصيدلة

مراكش

أطروحة رقم: 86

سنة: 2011

دراسة ارتباط سن اليأس بالأعراض

الاستقلابية عند النساء الحاملات لداء السكري من نوع 2.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2011/...../.....

من طرف

الآنسة اللطيفي رجاء

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

المزداة) في 16/02/1984 ب بني ملال

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

الأعراض الاستقلابية – خطر القلب و الأوعية الدموية – انقطاع الطمث – مرض السكري من نوع 2 .

اللجنة

الرئيس

المشرفة

القضاة

السيد **عبد الرؤوف السمانى**

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة **لمياء السعدوني**

أستاذة في أمراض الطب الباطني

السيدة **الحطاوي مصطفى**

أستاذ في أمراض القلب

السيدة **علي الخاتوري**

أستاذ في أمراض القلب

السيدة **أسموكي حميد**

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة **شابعة ليلي**

أستاذة في العلوم الإحيائية