

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

BENZENINE Hafidha

RABEHI Manel

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Alimentaires, Option : Nutrition et Pathologie

Thème

**Effet de la ménopause et de l'hypertension artérielle sur le statut en
vitamine D**

Soutenu le 5 Juillet 2021 devant le jury composé de :

Président	BABA AHMED FZ	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUANANE S.	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	KARAOUZENE NS.	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

À Madame BOUANANE Samira,

Pour nous avoir fait l'honneur de nous proposer le sujet de cette these et pour nous avoir guidé tout au long de ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre investissement. Nous vous adressons notre sincer remerciements et notre plus profond respect.

À Madame BABA AHMED Fatima Zohra et Madame KARAOUZENE,

pour avoir accepté d'examiner ce travail, Ce fut un honneur pour nous d'être une des personnes ayant eu la chance d'acquérir du savoir de votre par.

À Madame BADID.N et Madame KHALDI.D,

Nos remerciement s'adresse également à nos professeurs pour leur générosités et la grande pateince dont ils ont faire preuve malgré leur charges académiques et professionnelles.

Dédicace

À mes parents,

Pour votre soutien tout au long de mes études. Je ne serai jamais arrivée jusque là sans vous. Vous avez toujours été là et m'avez toujours soutenue dans les moments difficiles.

À mes frère ,

Merci pour tous ces moments que nous avons passé ensemble, pour nos éclats

de rire et notre complicité. Je profite de cette occasion pour vous dire que je suis fière de vous, j'espère que vous trouverez votre bonheur dans les années venir.

À mes amies de nutrition et pathologie , Feth el zohor, Fatiha et Rahmouna,

J'espère que nos chemins qui se dessinent ne nous éloigneront pas. Vous

représentez beaucoup pour moi

Liste des figures

Figure 1: structure des vitamines D2 et D3	2
Figure 2: Synthèse endogène de la vitamine D	4
Figure 3 : biosynthèse de la vitamine D	7
Figure 4: les influences immunomodulatrices de la vitamine D sur le système immunitaire ...	9
Figure 5: le 1.25(OH)2D3 régule l'ostéoclastogenèse.....	10
Figure 6: Appareil reproducteur féminin.....	14
Figure 7: Le cycle menstruel.....	14
Figure 8: Schéma illustrant le fonctionnement de ce système hormonal	17
Figure 9: Système rénine -angiotensine-aldostérone (RAA)	29

Liste des tableaux

Tableau 1: Aliments naturellement riches en vitamine D.....	3
Tableau 2: Apports nutritionnels conseillés en vitamine D pour la population Française..	4
Tableau4 : Définition OMS de l'ostéoporose	24
Tableau 5: Classification de l'HTA chez les sujets adultes de 18ans ou plus.....	30
Tableau 6 : Recommandations du PECH pour l'adoption de saines habitudes de vie	33

Abréviations

1,25(OH) 2D	: 1,25 di-hydroxyvitamine D ou calcitriol
25OHD2	: 25 hydroxy-ergocalciférol.
25OHD3	: 25 hydroxy-cholécalciférol
1alpha(OH) D	: 1-alpha-hydroxy-vitamine D
1α-hydroxylase	: 1-alpha-hydroxylase
5-HT1A	: Récepteur de la 5-hydroxytryptamine de type 1 A
5-HT2A	: Récepteur de la 5-hydroxytryptamine de type 2 A
ARA :	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BCC :	: Bloqueurs des canaux calciques
CYP24A1	: Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1
CYP27B1	: Cytochrome P famille 27, sous famille B, polypeptide 1
CYP 34	: Cytochrome P 34
CKI	: Cyclin-dependent Kinase Inhibitors
DBP	: vitamin D-Binding Protein
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
ESH/ESC	: European Society of Hypertension and European Society of Cardiology
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor 23
FSH	: L'hormone folliculo-stimulante
Gn-Rh	: gonadotrophines releasing hormones
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Stimulating Factor Colony
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HTA	: Hypertension artérielle
LDL-C:	: Low density lipoprotein cholesterol
LH	: l'hormone lutéinisante
PTH	: Parathormone
PA	: pression artérielle
PAS	: Pression artérielle systolique
PAD	: Pression artérielle diastolique
PECH:	: Programme éducatif canadien sur l'hypertension
RANK	: Receptor Activator for Nuclear factor K
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RSCa	: Récepteurs Sensibles au Calcium
TNFα	: Tumor Necrosis Factor alpha
TLR	: Toll-LikeReceptors
UV	: Ultra-Violets
UVB	: Rayonnements Ultra-Violet de type B
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VDBP	: vitamin D Binding Protein
VDR	: Vitamin D Receptor
VDRE	: Éléments de Réponse à la Vitamine D

Table des matières

INTRODUCTION	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIE	2
CHAPITRE 1 : LA VITAMINE D	2
1 DEFINITION DE VITAMINE D	2
2 LA STRUCTURE CHIMIQUE DE VITAMINE D	2
3 PROPRIETES CHIMIQUES	2
4 LES SOURCES DE VITAMINE D	3
5 BESOINS NUTRITIONNELS EN VITAMINE D	4
5.1 RECOMMANDATIONS OFFICIELLES	4
6 BIOSYNTHESE	5
6.1 ACTIVATION	5
6.2 STOCKAGE	5
6.3 ELIMINATION.....	5
7 MECANISME DE REGULATION DE LA VITAMINE D	5
7.1 REGULATION DE L'HYDROXYLATION HEPATIQUE.....	5
7.2 REGULATION DE L'HYDROXYLATION RENALE	6
7.3 REGULATION DE L'HYDROXYLATION EXTRARENALE	7
8 ROLE DE LA VITAMINE D	7
8.1 Vitamine D et cycle cellulaire	7
8.2 Vitamine D et l'immunité.....	8
8.3 Vitamine D et la fonction musculaire.....	9
8.4 Vitamine D et système nerveux.....	9
8.5 Vitamine D et l'os	10
9 EFFETS DU DEFICIT EN VITAMINE D	10
9.1 Vitamine D et troubles du métabolisme osseux	10
9.2 Vitamine D et maladies cardiovasculaires.....	11
9.3 Vitamine D et troubles cognitifs.....	12
10 TOXICITE DE LA VITAMINE D	12
CHAPITRE 2 : LA MENOPAUSE	13
11 DEFINITION DU TERME MENOPAUSE	13
12 LE CYCLE MENSTRUEL EN BREF	13
13 LES HORMONES SEXUELLES ET LES ORGANES ASSOCIES AU CYCLE MENSTRUEL	15
13.1 LES ŒSTROGENES	15
13.1.1 Structure chimique.....	15
13.2 LA PROGESTERONE	15
13.2.1 Structure chimique.....	15

Table des matières

13.3	D'AUTRES HORMONES.....	16
14	LES DIFFERENTES ETAPES DE LA MENOPAUSE	17
14.1	QU'EST CE PASSE-T-IL PENDANT LES PHASES MENOPAUSIQUES ?	17
15	CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE	18
15.1	À COURT TERME	18
15.1.1	Les troubles vasomoteurs	18
15.1.2	Les troubles de l'humeur	20
15.1.3	Les troubles génito-urinaires	22
15.2	À LONG TERME.....	23
15.2.1	L'ostéoporose.....	23
15.2.2	Les troubles cardiovasculaires.....	25
	CHAPITRE 3 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	28
16	DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE (HTA)	28
17	LES SYMPTOMES DE L'HYPERTENSION	28
18	PHYSIOPATHOLOGIE	28
19	CLASSIFICATION.....	29
20	FACTEURS DE RISQUE.....	30
21	COMPLICATION DE L'HTA	31
22	LE TRAITEMENT DE L'HTA	32
	ANALYSE DES ARTICLES.....	34
	ARTICLE 1 :	35
	ARTICLE 2.....	35
	ARTICLE 3:.....	37
	ARTICLE 4.....	39
	DISCUSSION DES RESULTATS	40
	CONCLUSION.....	40
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
	ANNEXES.....	40

Introduction

Introduction

Depuis une dizaine d'années, une vitamine spécifique, la vitamine D (VD), a attiré l'attention de nombreux chercheurs en raison de sa centralité.

Cette vitamine a été découverte par Adolphe Otto Windaus, qui a remporté le prix Nobel de chimie en 1921 pour son implication dans le rachitisme, cette hormone n'est en fait que la pointe de l'iceberg. Depuis lors, il a été proposé pour son rôle dans le métabolisme osseux dans les années 1940, et récemment il a été proposé pour son rôle dans diverses maladies. L'expert mondial en VD Michael Holick estime qu'un milliard de personnes sont touchées par une carence en VD(Choukroun, s. d.,2016).

La VD est connue pour sa fonction de maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore et de la promotion de la minéralisation osseuse, mais une carence en VD est également associée à un risque accru de troubles cognitifs, de diabète et de cancer. Les maladies cardiovasculaires indiquent que des taux de VD adéquats sont importants(Pludowski et al. 2013). En plus des symptômes tels que les sursauts vasomoteurs et les maladies musculo-squelettiques, l'incidence de certaines maladies (comme les maladies coronariennes, le diabète et le cancer) après la ménopause augmentera également(The ESHRE Capri Workshop Group .,2011). Par conséquent, la ménopause et la déficience VD ont plusieurs effets néfastes sur la santé, y compris, mais sans s'y limiter, une perte osseuse, des troubles de l'humeur, un risque accru de maladie cardiovasculaire et de cancer. Le rôle biologique possible du VD dans la reproduction féminine (y compris le métabolisme des œstrogènes) (IerchbaumE. ,2012).

Donc, un statut de VD suffisant doit être atteint chez toutes les femmes péri ménopause et post ménopausées. Cela ne concerne pas seulement la santé des os, mais également la santé cognitive, émotionnelle, métabolique et cardiovasculaire des femmes (IerchbaumE.,2014).

Synthèse bibliographie

Chapitre 1 : la vitamine D

1 Définition de vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble appartenant au groupe sécostéroïde de par sa structure et ses fonctions (Norman., 1998).

Elle peut exister sous deux formes :

- ✚ La vitamine D2 ou ergocalciférol qui est d'origine végétale
- ✚ La vitamine D3 ou cholécalciférol qui est dihydroxylée 1,25(OH) 2D3 ou calcitriol, la forme active qui est d'origine animale (Bernier et al., 1995).

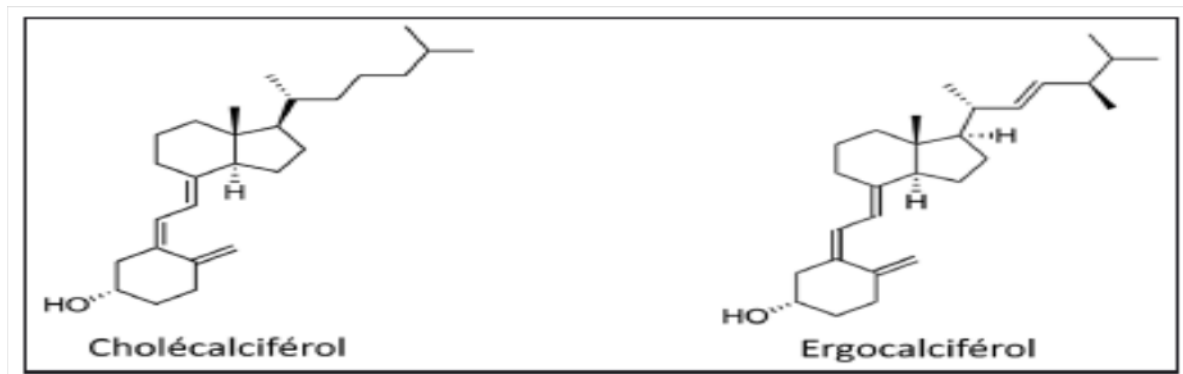


Figure 1: structure des vitamines D2 et D3 (Holick., 2007).

2 La structure chimique de vitamine D

La vitamine D est dérivée du système anneau de cyclo pentano per hydro phénanthrène, elle a seulement trois anneaux intacts, l'anneau B à subi la fission de la liaison entre les carbones 9 et 10, ayant le résultat de système conjugué de triène des doubles liaisons qui est possédé par toutes les vitamines D qui sont différentes entre elles seulement dans la structure de leurs chaînes latérales.

3 Propriétés chimiques

- ✓ Vitamine D3 (C₂₇ H₄₄ O).
- ✓ Trois doubles liaisons.
- ✓ Point de fusion 84-85°C.
- ✓ Masse moléculaire 384,65 g/mole.
- ✓ Insoluble dans l'eau.

Synthèse bibliographique

- ✓ Soluble dans le Benzène, le chloroforme, l'éthanol et l'acétone.
- ✓ Instable à la lumière.
- ✓ Oxydable en cas d'exposition à l'air et à 24°C pendant 72h.

4 Les sources de vitamine D

En effet, la vitamine D a deux origines

L'origine exogène

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale.

En effet, les sources alimentaires de la vitamine D3 (principalement les poissons gras marins), et de la vitamine D2 (quelques champignons) sont rares (tableau 1).

Tableau 1: Aliments naturellement riches en vitamine D (Souberbielle et al., 2013)

	Source	Quantité	Teneur (en µg et UI)
Vitamine D 2	Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le champignon du monde est le champignon Shiitake séché	100 g	20–25 µg (800–1000 UI)
	saumon, hareng ou thon sauvage	100 g	15–25 mg (600–1000 UI)
Vitamine D 3	saumon d'élevage	100 g	7–10 mg (280–400 UI)
	sardines à l'huile en boîte	100 g	7,5 mg (300 UI)
	Huitres	100 g	10 mg (400 UI)
	Truite	100 g	5 mg (200 UI)
	Sole	100 g	2 mg (80 UI)
	Brochet	100 g	2 mg (80 UI)
	jaune d'oeuf	100 g	2–3 mg (80–120 UI)
	foie de veau	100 g	0,5 mg (20 UI)
	laitages ou céréales enrichis en vitamine D	100 g ou 100mL	1,25 mg (50 UI)

L'origine endogène

La deuxième source de vitamine D3 est la synthèse endogène qui se déroule au niveau de l'épiderme, après une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme.

Synthèse bibliographique

L'énergie fournie par les rayons UVB permet sa transformation en pré vitamine D3, elle-même rapidement convertie sous l'effet de la chaleur en vitamine D3, libérée dans la circulation (figure 2). Cette synthèse de vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire (Jean., 2013).

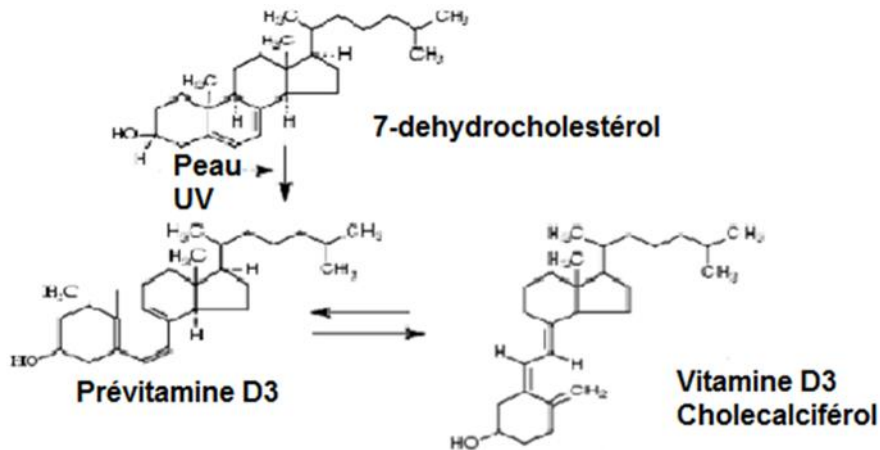


Figure 2: Synthèse endogène de la vitamine D (Holick et al., 2008)

5 Besoins nutritionnels en vitamine D

5.1 Recommandations officielles

Pour les enfants de 0 à 12 mois, l'apport journalier recommandé est de 800 à 1000 UI de vitamine D par jour, et pour les enfants de 1 à 8 ans, elle est de 600 à 800 UI. En raison des changements physiologiques, la demande augmente pendant l'adolescence et pendant la grossesse et l'allaitement. L'apport journalier recommandé pour ces trois groupes est de 800 à 1000 UI. On recommande 800 UI par jour pour les adultes, jusqu'à 1500 UI par jour après 70 ans (Salle et al., 2012) selon le tableau 2.

Tableau 2: Apports nutritionnels conseillés en vitamine D pour la population Française (Martin., 2001)

	VI/jour	µg/jour
Nourrisson	800-1000	20-25
de 1 à 3 ans	400	10
de 4 à 12 ans	200	5
de 13 à 19 ans	200	5
Homme	200	5

Synthèse bibliographique

Femme	200	5
Femme enceinte, allaitant	400	10
>75 ans	400-600	10-15

6 Biosynthèse

6.1 Activation

La synthèse endogène de la vitamine D commence au niveau de la peau, produit des vitamines (D2 ou D3), est transportée dans le sang par la vitamine D liant la protéine (DBP), puis est hydroxylée dans le foie pour former la 1 α 25-hydroxy vitamine D [25 (OH) D]. Cette hydroxylation du foie causée par la 25-hydroxylase est très faible, donc plus nous consommons ou synthétisons de vitamine D, plus nous fabriquons de 25 (OH) D (**Dutau et al.,2012.Souberbielle et al .,2013**).

La 25 (OH) D est à nouveau hydroxylée sous l'action de l'enzyme 1 -hydroxylase pour produire la 1,25 dihydroxy vitamine D [1,25 (OH) 2D] ou calcitriol. La deuxième hydroxylation se produit généralement dans le tubule proximal du rein.

Le complexe 25 (OH) D-DBP est filtré par le glomérule puis réabsorbé cellules proximales, grâce à la mégaline.

Environ 80-90% de 25 (OH) D et 1,25 (OH) 2D sont expédiés ,il est généralement diffusé par DBP, le reste est lié avec l'albumine ou lipoprotéine (10% à 20%) et une petite partie restent libres(**Zerwekh et al .,2013**).

De nombreux tissus (comme le sein, le cerveau ou le côlon) peuvent également oxyder le 25 (OH) D en 1,25 (OH) D car ils peuvent également exprimer.

6.2 Stockage

Une fois synthétisées, les vitamines D2 ou D3 sont stockées dans les tissus graisseux et les muscles.

6.3 Elimination

La vitamine D et ses métabolites sont éliminés par voie fécale (**Holick., 2007**).

7 Mécanisme de régulation de la vitamine D

7.1 Régulation de l'hydroxylation hépatique

L'hydroxylation de la vitamine D en position 25 n'est pas bien régulée, elle est directement proportionnelle à la quantité de calciférol ingérée ou synthétisée par la peau.

Synthèse bibliographique

Tout semble dépendre de la concentration sanguine de 25 (OH) D: après avoir pris la même quantité de vitamine D, si la teneur en 25 (OH) D dans le plasma n'est pas importante, le taux d'hydroxylation du foie sera plus élevé. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence de différentes formes de 25-hydroxylase: CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 et CYP2J2 (**Souberbielle et al., 2013**).

7.2 Régulation de l'hydroxylation rénale

Contrairement à la précédente, la deuxième hydroxylation de la vitamine D est bien régulée, elle dépend du calcium, du phosphore et de la parathyroïdienne (PTH): elle peut répondre aux besoins en calcium de l'organisme. La réglementation limite également le risque de toxicité, pour ne pas atteindre des doses trop élevées. L'hypocalcémie ou l'hypophosphatémie peuvent activer la production de vitamine D en stimulant la 1 α -hydroxylase. Au contraire, l'hyperphosphatémie et l'hypercalcémie ont un effet inhibiteur.

Sous la stimulation de l'hypocalcémie, l'augmentation de la PTH active également le CYP27B1, responsable de l'hydroxylation rénale. Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) est une hormone produite par les ostéoblastes et les ostéocytes qui peuvent réguler l'homéostasie du phosphate, il se trouve dans les cellules tubulaires du rein. Lorsque la concentration plasmatique de phosphate est trop élevée, cela réduira sa réabsorption rénale (**Pekkinen et al., 2015**), il inhibe le CYP27A1 et active le CYP24A1, c'est donc un inhibiteur de la synthèse de 1,25(OH) 2D (**Shimada et al., 2004**).

À mesure que la concentration de calcitriol augmente, l'activité du CYP24A1, l'enzyme responsable de l'inactivation des métabolites de la vitamine D, augmente également, entraînant l'inactivation de 25 (OH) D et 1,25 (OH) 2D. De plus, le CYP27B1 rénal est inhibé. C'est le mécanisme de rétroaction négative de la vitamine D, la synthèse des formes hormonales sont réduite, évitant ainsi le risque de vitamine D excessive dans l'organisme (**Dusso et al., 2005**).

La vitamine D3 subit sa première hydroxylation en position 25 dans le foie, conduisant à la formation de 25 (OH) D. La deuxième hydroxylation dans le rein permet d'obtenir la forme hormonale active de la vitamine D: 1,25 (OH) 2D, la deuxième étape est régulée par le calcium, le phosphore, la PTH, le FGF23 et le 1,25 (OH) 2D lui-même. Lorsqu'elle est inhibée, elle peut conduire à la production de 24,25 (OH) 2D.

Synthèse bibliographique

7.1 Régulation de l'hydroxylation extrarénale

La production extrarénale de 1,25 (OH) 2D ne dépend pas du métabolisme du phosphate de calcium ou du FGF23, mais uniquement de la concentration de 25 (OH) D dans le liquide extracellulaire du tissu et de facteurs locaux, tels que les cytokines ou facteurs de croissance.

Le CYP27B1 est présent dans les kératinocytes et les macrophages, leur permettant d'hydroxylé le 25 (OH) D circulant en sa forme hormonale active. Cette régulation de l'hydroxylation est différente de celle des reins (Ren et al., 2005).

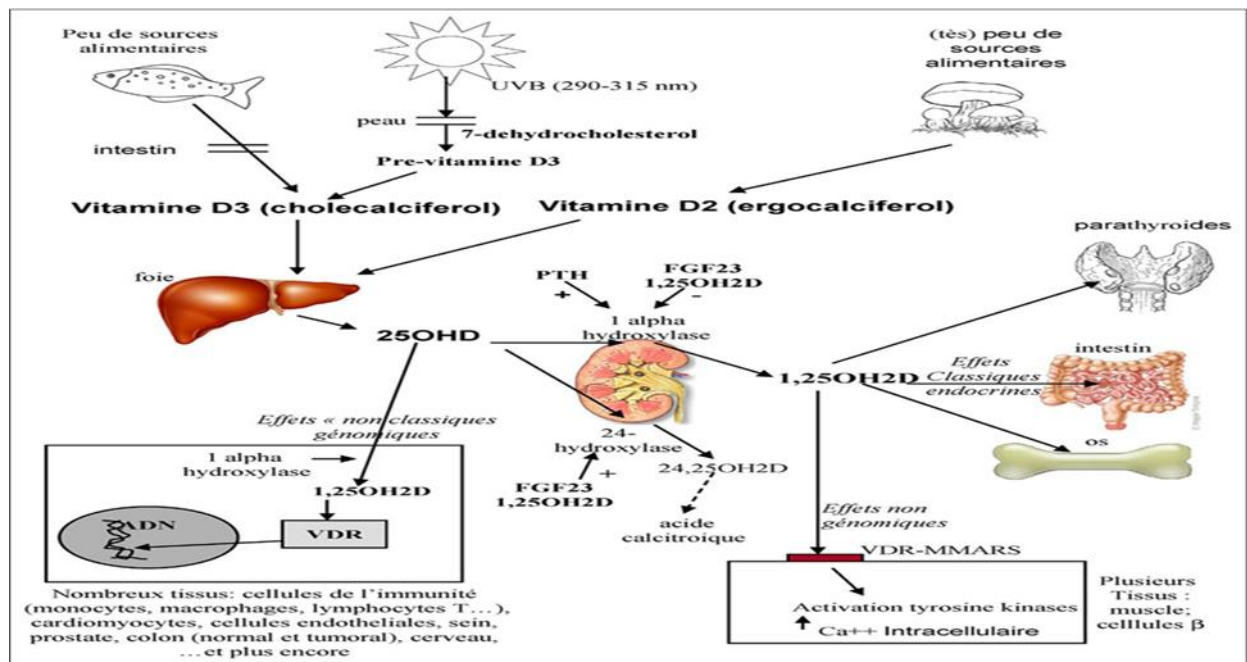


Figure 3 : biosynthèse de la vitamine D (Firmin et al., 2014)

8 Rôle de la vitamine D

Ces dernières années, l'intérêt des gens pour la vitamine D s'est accru, des liens aux maladies chroniques et auto-immunes, qui n'ont rien à voir avec les os, et leur distribution suit géographiquement le statut en vitamine D (Van der Mei et al., 2003).

8.1 Vitamine D et cycle cellulaire

Le 1,25 (OH) 2D peut induire une différenciation cellulaire. C'est le cas de la peau, qui stimule la différenciation des kératinocytes par VDR. Après avoir observé la perte de cheveux chez des souris dépourvues de VDR, le rôle de la vitamine D dans la différenciation des follicules pileux a également été étudié et prouvé (Bikle et al., 2015).

Au contraire, le calcitriol peut inhiber la prolifération cellulaire, en particulier la prolifération des cellules tumorales exprimant le VDR (Jensen et al., 2001). L'effet antiprolifératif de la vitamine D peut également être lié à l'inhibition des proto-oncogènes, qui sont des régulateurs positifs de la prolifération des cellules cancéreuses, comme le proto-

Synthèse bibliographique

oncogène Myc. De plus, il inhibe également la prolifération des cellules endothéliales, notamment la prolifération des tissus tumoraux, et l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans certains cancers prostatiques. Cette activité est observée dans certains cancers, tels que le cancer de la prostate, du côlon et du peau (**Firmi et al., 2014**).

8.2 Vitamine D et l'immunité

Après de nombreuses études *in vivo* et *in vitro*, la vitamine D est définie comme un modulateur immunitaire naturel. Des études ont également montré que le VDR et la 1α hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules présentatrices d'antigène. En effet, lorsque des microorganismes sont présents dans le corps humain, une réponse immunitaire s'établit: au contact des microorganismes, les récepteurs Toll-like (TLR) des globules blancs vont permettre de déclencher une série de réactions conduisant à la production de « substances anti bactériennes humaines », peptides antimicrobiens, tels que la cathélicidine ou la défensine.

Mais il a été démontré que seule une quantité suffisante de vitamine D peut produire cette réaction par VDR (**Liu et al., 2006**). Des études en laboratoire ont montré que la vitamine D3 a un effet inhibiteur sur *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogènes*, *Escherichia coli* et certaines autres bactéries. En présence de 50 000 à 90 000 UI/ml, ces organismes sont tués ou leur croissance est fortement inhibée. Certains écrits rapportaient qu'Hippocrate avait déjà préconisé la thérapie solaire (le traitement de certaines maladies par exposition au soleil) comme méthode efficace de lutte contre les infections. Mais la vitamine D joue également un rôle dans la survenue des maladies auto-immunes, le niveau approprié de cette vitamine peut produire une réponse immunitaire de haute qualité et peut affaiblir et inhiber le développement de certaines maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le diabète de type 1 et même la maladie de Crohn.

Synthèse bibliographique

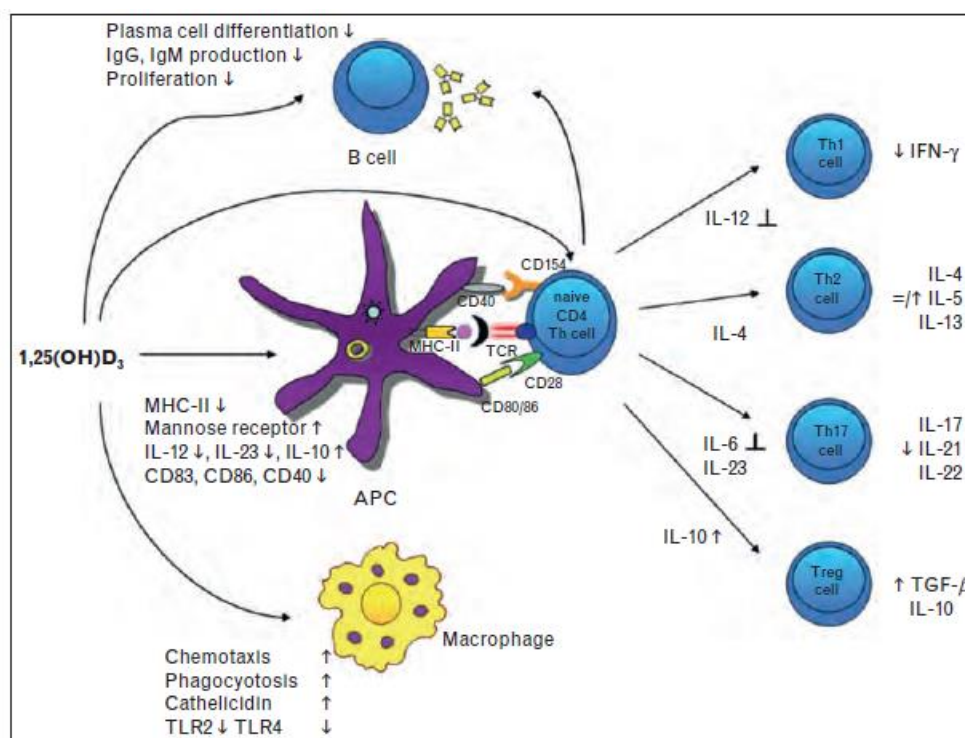


Figure 4: les influences immunomodulatrices de la vitamine D sur le système immunitaire
(Zold E et al., 2011)

8.3 Vitamine D et la fonction musculaire

Le métabolite actif de la vitamine D utilise le VDR présent dans le cytoplasme des cellules musculaires pour agir sur le génome. Il augmente l'absorption et le flux cellulaire de calcium, et augmente le transport du phosphate sur la membrane cellulaire, régulant ainsi la contraction et la relaxation des myofibrilles. La combinaison de la vitamine D et de son récepteur contrôle également la prolifération et la croissance des cellules musculaires squelettiques, la différenciation en fibres musculaires matures et la synthèse des protéines. On pense que la vitamine D a d'autres propriétés au niveau musculaire, telles que l'amélioration des effets de l'insuline et de la leucine sur la synthèse et le métabolisme des protéines intracellulaires. Le polymorphisme VDR peut également affecter la force musculaire et sa croissance avec l'âge (Walrand., 2014).

8.4 Vitamine D et système nerveux

Comme le reste de l'organisme, les différentes régions composant le cerveau expriment largement le VDR. La 1,25(OH)₂D₃ est présente dans le liquide céphalo-rachidien, et peut être produite localement grâce aux 1α-hydroxylases contenues dans les neurones et les cellules microgliales. Ces dernières constituent la principale défense immunitaire du système

Synthèse bibliographique

nerveux central, laissent une fois de plus à réfléchir quant au rôle du calcitriol dans l'immunité et l'inflammation. Ainsi, la vitamine D pourrait être un facteur préventif de maladies auto-immunes telles que l'encéphalite, la sclérose en plaques dont elle bloque la progression. Ses activités immunologiques, le calcitriol agit sur la production de neurotransmetteurs : l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine et la dopamine.

Tout cela indique le rôle de la vitamine D dans les maladies neurodégénératives (comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer).

8.5 Vitamine D et l'os

Les effets de la vitamine D sur les os sont mieux connus car elle est impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. En effet, le signal inducteur de VDR présent dans les ostéoblastes stimule leur surface pour produire du RANKL (responsable de l'activation des ostéoclastes). RANKL stimule également la maturation des cellules promyélocyaires en monocytes en se combinant avec RANK. Donc, il y a les pré-ostéoclastes et les ostéoclastes matures (Weaver et al., 2016).

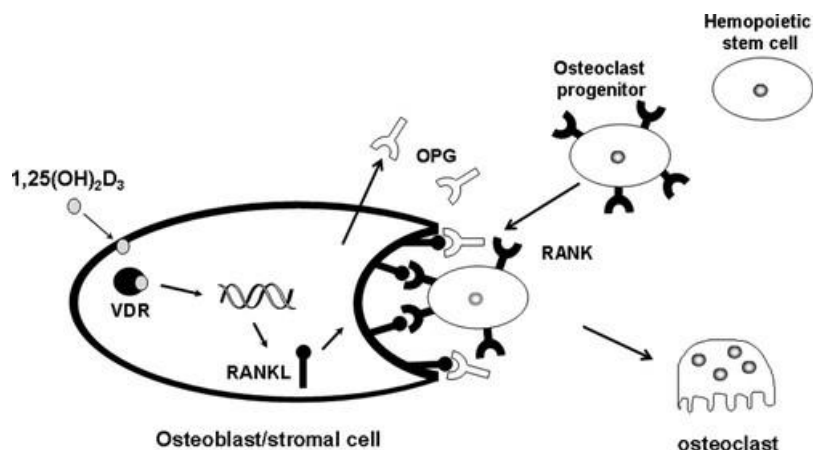


Figure 5: le 1.25(OH)2D3 régule l'ostéoclastogenese(Dusso et al., 2005).

9 Effets du déficit en vitamine D

En médecine, la carence en vitamine D est désormais considérée comme l'une des maladies la plus répandue au monde (Holick., 2007). Après avoir découvert le tropisme du VDR, parmi les nombreux types cellulaires (près de 30) auxquels les chercheurs commencent à s'intéresser les pathologies et affections liées à la vitamine D.

9.1 Vitamine D et troubles du métabolisme osseux

Une carence en vitamine D peut également provoquer une hyperparathyroïdie. Ce qui a entraîné un taux de renouvellement osseux plus élevé, perte osseuse accrue et diminution de

Synthèse bibliographique

la densité osseuse. En effet, les ostéoclastes sont activés par carence en vitamines D, pour dissoudre la matrice de collagène et provoquer des fissures micro-osseuses et une ostéopénie, l'ostéoporose et ses conséquences pathologiques qui en découlent (**Holick., 2007**). Une minéralisation ou une calcification peuvent également faire partie des symptômes : c'est l'ostéomalacie, la travée et le cortex sont recouverts de bordures osseuses (**Lips., 2006**).

9.2 Vitamine D et maladies cardiovasculaires

La vitamine D et les effets cardiovasculaires ont été établis. VDR et 1α -hydroxylase sont présents dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales vasculaires. En cas d'hypertrophie myocardique, le VDR sera exprimé, conférant ainsi une résistance à l'hypertrophie à $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ce dernier inhibera les cardiomyocytes, et stimulent la prolifération et l'expression des cellules musculaires lisses vasculaires VEGF. De plus, ils observent chez les souris sans VDR et sans 1α -hydroxylase fonctionnels, l'augmentation de l'activation du système rénine – angiotensine aldostérone conduisant à l'augmentation de la pression artérielle et à une hypertrophie cardiaque. La correction de ces troubles suite à l'administration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ implique directement le calcitriol dans la régulation de ce système physiologique. D'autres expérimentations attribuent à la vitamine D un rôle protecteur vis-à-vis des risques cardiovasculaires : par inhibition de la sécrétion des peptides natriurétiques, corrélée à une insuffisance cardiaque ; par son rôle dans le maintien de l'homéostasie calcique dans la cellule et la contractilité qui en découle ; ainsi que par son étroite liaison à la PTH responsable d'HTA et d'hypertrophie myocardique.

Ces études expérimentales ont été validées par des études observationnelles, notamment celles associant faible statut en vitamine D et insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle. L'absence de VD chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale est associée à des anomalies endothéliales et à l'artériosclérose, mais cette association ne reflète pas nécessairement une relation de causalité, le risque est important (**Karakas et al., 2013**). Par conséquent, la VD est encore une fois source de contradiction, d'autant plus qu'il est généralement associé au calcium, ce qui peut affecter les effets observés.

En effet, un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ circulant supérieur à 36 ng/mL pourrait aussi entraîner une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires indésirables, et une concentration trop élevée en VD peut avoir des conséquences néfastes, au même titre qu'une insuffisance (**Courbebaisse & Cormier., 2014**).

Synthèse bibliographique

9.3 Vitamine D et troubles cognitifs

Dans le processus de vieillissement classique, l'expression des protéines porteuses de calcium, en particulier des protéines de liaison au calcium, dans les neurones devient de moins en moins ; le rôle de ces protéines varie avec l'âge. Au cours du développement du système nerveux, elles sont essentielles pour la croissance synaptique ultérieure. Elles permettent le maintien de l'homéostasie cellulaire. Ainsi, dans le processus de dégénérescence, il a été montré que les cellules exprimant les niveaux les plus faibles de ces protéines dégèrent en premier. En particulier, la diminution de l'expression de la protéine de liaison au calcium dans l'hippocampe humain est liée à la présence de troubles cognitifs. L'expression de ces protéines porteuses de calcium dépend de VD (**Thomasset et al., 1982**).

Dans le contexte du vieillissement humain, en comparant 40 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer précoce et 40 sujets d'âge similaire sans démence, ils ont obtenu la différence entre les troubles cognitifs et le déficit en VD (**Wilkins et al., 2006**). Dans ces deux groupes, les sujets dépourvus de VD ont non seulement de moins bons résultats, mais ont également subi des dommages plus graves au thymus.

10 Toxicité de la vitamine D

Les symptômes cliniques d'un VD excessif dans le corps sont principalement causés par la stimulation de l'absorption intestinale du calcium par 1,25 (OH) 2D.

Cela entraîne une libération importante de calcium et de phosphore, qui sont d'abord éliminés par les reins, ils observent alors une hyper calciurie. Lorsque les capacités du rein à éliminer leur excès sont dépassées, il s'en suit une hypercalcémie provoquant, perte de poids, irritabilité, asthénie, fièvre persistante, arrêt de croissance chez l'enfant, déshydratation, troubles digestifs tels que (anorexie, nausées, douleurs abdominales et constipation), troubles cardiovasculaires entraînant tachycardie et hypertension artérielle, et troubles rénaux avec polyurie et polydipsie, voir insuffisance rénale.

Dans les cas graves, des dépôts excessifs de calcium peuvent provoquer une calcification osseuse supplémentaire dans les tissus mous, principalement dans les reins et les voies urinaires, et entraîner une néphrocalcinose et des calculs rénaux, ainsi que des parois des vaisseaux sanguins, des muscles et des tendons (**Elarqam et al., 2007**).

Chapitre 2 : la ménopause

11 Définition du terme ménopause

Ce terme est apparu dans la langue française en 1823, et signifie littéralement "arrêt des règles".

La ménopause est un phénomène naturel programmé génétiquement, et n'est ni maladie ni dysfonctionnement organique, c'est un arrêt définitif des menstruations (aménorrhée) résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne. Ce phénomène survient en moyenne vers l'âge de 50 ans.

Cliniquement, la carence œstrogénique est associée aux bouffées de chaleur et à une sécheresse vaginale. Du fait de l'absence d'imprégnation œstrogénique, l'endomètre ne peut proliférer, ce qui conduit à l'absence d'hémorragie de privation, spontanée ou après administration de progestatifs.

Biologiquement, elle se caractérise par une diminution d'œstradiol plasmatique, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH (**Drapeau., 1993**).

12 Le cycle menstruel en bref

Les organes génitaux féminins regroupent le vagin, l'utérus, les trompes et les ovaires tels que représenté sur la figure 6. À la naissance, les ovaires, des glandes situées de chaque côté de l'utérus, contiennent des sacs d'ovules appelés follicules. Chaque follicule contient un ovule immature. Dès la puberté chaque mois, et tout au long de la période reproductive de la femme, un ovule est amené à maturité. Ce processus se nomme (ovulation). Cet ovule parvient à maturation grâce à l'action de plusieurs hormones dont les œstrogènes.

L'ovule, libéré de l'ovaire, parcourt ensuite la trompe de Fallope pour se diriger vers l'utérus et c'est pendant ce trajet que l'ovule peut être fécondé.

Lors de l'ovulation, le follicule ayant libéré l'ovule demeure dans l'ovaire et se transforme en corps jaune, une petite glande jaune située à la surface de l'ovaire. Le corps jaune sécrète l'hormone nommée "progestérone".

Tous les mois, durant la période de procréation et en l'absence de grossesse, la femme a ses règles, aussi appelées menstruations, qui marquent le début d'un nouveau cycle menstruel.

Un cycle dure environ 28 jours même si d'importantes variations existent d'une femme à l'autre (**figure 6**). Le cycle est l'expression de l'action synergique entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires qui exercent les uns par rapport aux autres non

Synthèse bibliographique

seulement des contrôles mais aussi des rétrocontrôles par le biais de différentes sécrétions (Gerson & Cherniak., 1997).

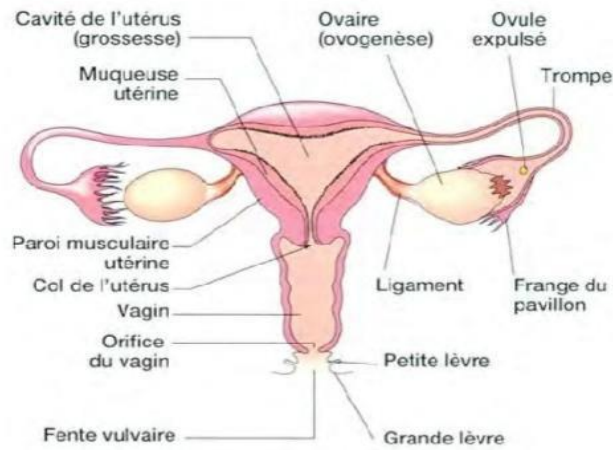


Figure 6: Appareil reproducteur féminin(Gerson & Cherniak., 1997)

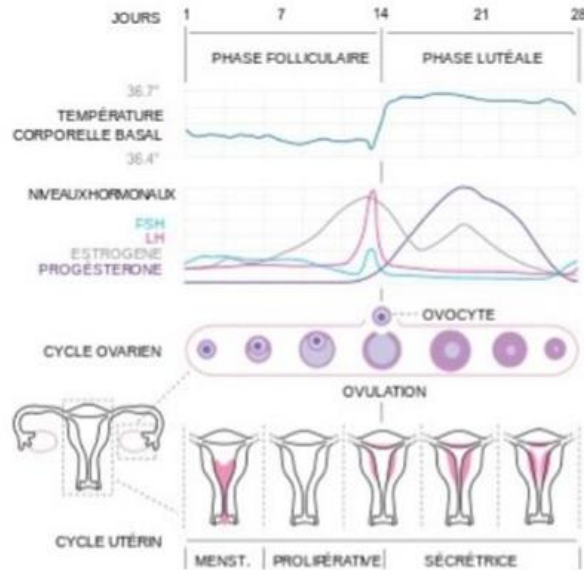


Figure 7: Le cycle menstruel(Gerson & Cherniak., 1997).

13 Les hormones sexuelles et les organes associés au cycle menstruel

"L'hormone est une substance chimique sécrétée par un organe ou une glande et véhiculée vers une autre partie du corps par la circulation sanguine" (**Boury-Heyler & Cohen., 1976**).

Les hormones féminines sont constituées des œstrogènes et de la progestérone. Elles appartiennent à la famille des stéroïdes et leurs structures de base se retrouve dans celle du cholestérol (**Gaignaut & Bidet., 1997**).

13.1 Les œstrogènes

Les œstrogènes ont la faculté de déclencher des processus physiologiques et comportementaux qui précèdent et accompagnent l'ovulation. Ils adaptent ainsi l'apparence et le psychisme de la femme et grâce à cela, ils sont considérés comme un élément clé du développement féminin (**Gaignaut & Bidet., 1997**).

13.1.1 Structure chimique

Les œstrogènes et leurs dérivés ont pour caractéristiques communes de dériver du noyau œstrane à dix-huit atomes de carbone, ce sont alors des stéroïdes et d'autre part, de posséder un hydroxyle en carbone 3 qui les qualifie de phénol. De plus, ils possèdent un groupement méthyle en C18.

Il y a trois principaux œstrogènes naturels :

— L'œstradiol;

— L'œstrone;

— L'œstriol (**Gaignaut & Bidet., 1997**).

13.2 La progestérone

La seconde hormone sexuelle de la femme est la progestérone, c'est l'hormone de la grossesse par excellence. De plus, elle a pour rôle de protéger l'embryon en lui assurant un développement harmonieux et en le mettant à l'abri des contractions utérines (**Boutet., 2012**).

13.2.1 Structure chimique

La progestérone appartient au groupe des stéroïdes. Elle possède vingt et un atomes de carbone avec une double liaison en 4-5, une fonction cétone en C3 et C 21 et des groupements méthylés en C18, C19 et C 21 (**Wendum., 1997**).

Synthèse bibliographique

13.3 D'autres hormones

Beaucoup d'hormones jouent un rôle important dans le cycle menstruel, de la puberté jusqu'à la ménopause. Ces hormones sont sécrétées essentiellement par l'hypophyse et l'ovaire.

L'hypothalamus et l'hypophyse sont deux glandes situées dans le cerveau ; l'hypothalamus produit des hormones nommés "gonadotrophines releasing hormons" (Gn-Rh) qui ont pour fonction de stimuler l'hypophyse, afin que celle-ci sécrète l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Ce sont ces deux hormones qui aident à contrôler le cycle menstruel.

En effet, la FSH stimule les ovaires à produire les œstrogènes. De plus, elle stimule la croissance des follicules. Par contre c'est la LH qui est importante pour éclater le follicule à l'ovulation, comme nous l'avons vu précédemment, il y aura ensuite la formation d'un corps jaune, sécrétant la progestérone. Les ovaires sont la principale source d'œstrogène et de progestérone dans le corps féminin avant la ménopause.

Les glandes surrénales produisent également des œstrogènes avant, pendant, et après la ménopause et plus précisément des substances qui se transforment en œstrone (autre forme d'œstrogène) dans les tissus adipeux. Il est noté qu'en tout le temps, les glandes surrénales sécrètent également de petites quantités de progestérone.

Enfin, les hormones androgènes qui sont sécrétées par les deux sexes, sont produites chez les femmes par les ovaires et les glandes surrénales. La fonction principale de ces hormones est d'influencer les pulsions sexuelles des femmes.

La mission de ce système hormonal est avant tout de préparer le corps des femmes à une éventuelle grossesse.

Synthèse bibliographique

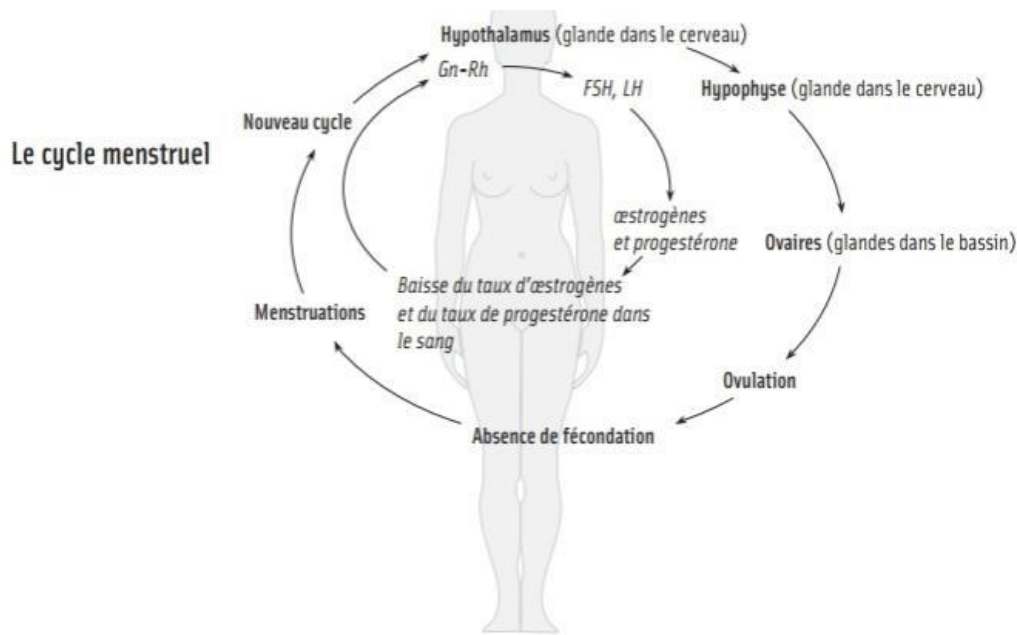


Figure 8: Schéma illustrant le fonctionnement de ce système hormonal (Drapeau., 1993)

14 Les différentes étapes de la ménopause

14.1 Qu'est ce passe-t-il pendant les phases ménopausiques ?

La période est déterminée par trois phases qui englobent la ménopause, pendant ces 3 phases différents phénomènes se produisent:

Premièrement, la pré ménopause, qui s'étend sur entre un à huit ans, peut débuter à l'aube de la quarantaine. Cette période est présentée par la disposition graduelle de l'ovulation, ainsi qu'un ralentissement du fonctionnement des ovaires. Elle se termine avec l'arrêt irrévocable des menstruations, c'est à dire de toute forme de saignement.

Lors de la pré ménopause, les ovaires interagissent moins avec la stimulation de l'hormone FSH. D'après certaines études, ce serait plutôt l'hypophyse qui se comporte moins avec la stimulation des hormones (œstrogènes et progestérone) produites par les ovaires. Quoi qu'il en soit, ce dérèglement entraîne l'irrégularité de l'ovulation.

La formation du corps jaune étant irrégulière, il se provoque une diminution de la production de la progestérone par les ovaires. Lors de cette période, l'équilibre entre le taux

Synthèse bibliographique

d'œstrogènes et le taux de progestérone dans le sang est épuisé, ce qui peut agir sur le flux menstruel.

La pré ménopause est constamment présentée par l'apparition des symptômes associés au cycle menstruel et à l'âge. Postérieurement survient la ménopause qui est défini par l'arrêt définitif des fonctions des ovaires, et alors par l'arrêt des menstruations ou de toute forme de saignement. Une femme peut affirmer qu'elle est en ménopause douze mois après la dernière menstruation, il est possible de confirmer l'arrivée de la ménopause par des tests sanguins.

À cette étape les ovaires ne produisent plus des ovules et ne sécrètent pratiquement plus d'œstrogènes, la proportion d'œstrogènes chute. La paroi interne de l'utérus ne sera plus stimulée et les menstruations s'expirent définitivement.

Enfin, la postménopause suite l'arrêt irréversible des menstruations, lors de cette période le corps s'adaptera à des modifications physiques qui résultent, d'une nouvelle condition hormonale. Cette adaptation provoque la disparition graduelle des manifestations survenant pendant les trois phases ménopausiques.

Au contraire, certains signes postménopausiques tels que la perte du tissu graisseux à la vulve, l'atrophie de la muqueuse vaginale et l'amointrissement de la sécrétion au niveau du col utérin sont des modifications irréversibles.

Les glandes surrénales pourront aider le corps pendant cette étape puisqu'elles contiennent une source d'œstrogènes et de progestérone après la ménopause, comme il a été mentionné au par avant.

15 Conséquences de la ménopause

15.1 À court terme

15.1.1 Les troubles vasomoteurs

Les troubles vasomoteurs se composent d'un ensemble des symptômes caractérisés par une sensation intense de chaleur associée de sueurs. On peut distinguer les bouffées de chaleur, se manifestant pendant la journée et les sueurs nocturnes...

15.1.1.1 Les bouffées de chaleur

Les processus à l'origine des bouffées de chaleur restent méconnus, malgré diverses études.

Synthèse bibliographique

A l'heure actuelle, l'hypothèse retenue est due au dysfonctionnement des mécanismes de la régulation thermique qui s'élabore autour de trois composants. Ce sont le système nerveux central, la température corporelle centrale et le système vasculaire périphérique qui sont tous liés.

La régulation thermique est un phénomène physiologique complexe visant à garder la température corporelle dans des limites compatibles avec l'intégrité du corps et de ses fonctions optimale, principalement lorsque la température extra corporelle change. Ces limites sont caractérisées par deux seuils qui définit la zone de neutralité thermique. Le seuil supérieur est celui où apparaissent les sueurs en vue de dissiper la chaleur et le seuil inférieur est celui où apparaissent les frissons, signes d'alerte pour rechercher à se réchauffer ; la zone de neutralité thermique autorise un écart de 0,4°C entre ces deux seuils. Les ajustements, très fins, de la thermorégulation ont associé par des variations du flux sanguin périphérique.

Il semble donc que la zone thermoneutre soit régulée par un mécanisme lié au système nerveux central. Le rôle principal de régulation est joué par l'aire pré optique en avant de l'hypothalamus, et ce circuit équilibré est contrôlé par les catécholaminergiques et sérotoninergiques. Il est reconnu qu'une baisse d'œstrogène, plutôt qu'un faible niveau, détruit les niveaux cérébraux de noradrénaline et de sérotonine (**Rinck., 2011**), de sorte que les femmes qui se sont fait enlever les ovaires ressentiront une douleur immédiate. En revanche, les femmes qui n'ont pas d'ovaires à la naissance et n'ont jamais pris d'œstrogènes n'ont jamais connu de bouffées de chaleur (**Phillips., 2006**), ce qui montre que les hormones féminines ont les effets les plus importants. La soudaine chute oestrogénique à comme conséquence une réponse inappropriée à des variations faibles de la température corporelle et donc l'apparition de bouffées de chaleur. De plus, chez des femmes présentant des épisodes vasomoteurs, on observe une diminution du seuil supérieur et une hausse du seuil inférieur, cela provoque la réduction de l'écart autorisé jusqu'à une valeur nulle.

Les œstrogènes ont donc une part certaine de responsabilité dans le déroulement de ce processus mais ils ne peuvent être tenus pour seuls responsables. Ainsi des thérapeutiques non hormonales sont efficaces dans le traitement des bouffées de chaleur sans changer directement le niveau des œstrogènes. Pourtant, les œstrogènes sont estimés capables de contrôler les voies de la noradrénaline et de la sérotonine par interaction directe avec leur production, leur libération, leur recapture et l'activité de leurs récepteurs. De plus, il existerait un effet synergique de la noradrénaline et de la sérotonine sur le rétrécissement de la zone de neutralité thermique modulé par la chute des niveaux d'œstrogènes. La noradrénaline serait

Synthèse bibliographique

responsable de la diminution du seuil supérieur de la zone de neutralité thermique alors que sa production et sa libération dans l'hypothalamus serait freinée par les œstrogènes avec retour à la normale du seuil de sudation. En ce qui concerne la sérotonine, sa chute, provoquée par la diminution de niveau d'œstrogène, diminuerait l'expression des récepteurs 5-HT1A. Ceux-ci n'exerceraient donc plus leur rétrocontrôle négatif sur les récepteurs 5HT2A, qui sont les récepteurs provoquant une augmentation de la température de l'organisme.

En effet, les bouffées de chaleur sont habituellement précédées d'une très légère augmentation de la température corporelle. Cette élévation dépend de facteur déclenchant.

Ainsi, la température corporelle dépasse donc le seuil maximal de sudation et déclenche une vasodilatation périphérique via le système sympathique. C'est cette dernière qui est la cause des bouffées de chaleur avec rougeurs, hausse du flux sanguin et de la température cutanée (**Rinck., 2011**).

15.1.1.2 Sueurs nocturne

Les sueurs nocturnes sont homologues à des bouffées de chaleur survenant la nuit. Ces manifestations sont ressenties comme encore plus handicapantes que les bouffées de chaleur pendant la journée et avec plusieurs retentissements sur la vie quotidienne (**Defey & Storch., 1996**). Pendant cette période, sa température corporelle diminue peu à peu et il faut parfois un temps de plus de 30 minutes avant un retour à la normale. On comprend ainsi aisément que les sueurs pendant la nuit puissent provoquer des insomnies. En outre, le cerveau enregistre avant la bouffée vasomotrice le besoin de diminuer la température. La bouffée de chaleur se développera donc après le réveil.

15.1.2 Les troubles de l'humeur

Il est assez courant de constater des modifications de l'humeur à l'approche de la ménopause. Même si la corrélation n'est pas confirmée, beaucoup de femmes présentent de l'irritabilité, de la tristesse ou même de l'anxiété. Ces symptômes sont prépondérants au moment du pré ménopause, particulièrement à cause d'importantes modifications hormonales.

Physiopathologie

La sérotonine serait un élément important dans la perturbation de l'humeur observée à la ménopause. Ce neuromédiateur produit par le cerveau influe positivement sur l'humeur par sa présence et sa quantité. De plus, les œstrogènes seraient capables d'élever le taux de sérotonine, ce qui expliquerait qu'à la ménopause leur chute provoque des changements sur le moral. Par surcroît, la sérotonine est produite par des neurones possédant des récepteurs à la

Synthèse bibliographique

progestérone. Cette hormone connaissant elle aussi un vif déclin, cela pourrait décrire la dépression exprimée par des femmes sujettes aux manifestations engendrées par l'absence chronique de progestérone (**Lecerf., 2010**).

15.1.2.1 Contexte de l'apparition des troubles de l'humeur

La ménopause constitue une période de la vie où surviennent souvent des moments stressants. En outre, il est connu que les enfants quittent le foyer familial, ce qui est très mal vécu par une femme très maternelle, aussi que des proches parents décèdent. C'est par ailleurs un moment où la vie professionnelle est à son crépuscule et où l'avenir peut paraître incertain. De plus, les troubles de l'humeur commencent à cette période font souvent écho à des événements antérieurs. Ainsi, il a été mis en évidence que d'éventuels troubles pendant l'adolescence, lors de l'apparition des menstruations, l'attitude face à l'exercice physique intense ou encore le regard face à son corps vieillissant sont autant des causes qui déclenchent des perturbations psychiques à la ménopause. En effet, les plaintes physiques associées aux hormones comme les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont une source d'inconfort et d'irritabilité. Cela provoque des perturbations humorales mais qui ne sont pas à confondre avec des épisodes dépressifs majeurs (**Berdah., 2006**).

En fin, il faut rappeler que les perturbations humorales ne touchent pas toutes les femmes ménopausées et que les troubles de l'humeur ne se manifesteront peut-être pas. La ménopause ne doit alors pas d'emblée se redouter en tant que moment négative.

15.1.2.2 La prise de poids

La carence hormonale est responsable d'une modification de la répartition du tissu adipeux et d'un changement de la composition de l'organisme. En outre, on remarque une croissance du tissu adipeux abdominal sous-cutané et périviscéral au détriment de la graisse sous cutanée fémorale, d'une autre façon, les femmes prennent du ventre et perdent des cuisses. On nomme cela l'aspect androïde par opposition à l'aspect gynoïde conféré par les œstrogènes et qui caractérise habituellement les jeunes femmes (**Rozenbaum., 1998**).

Physiopathologie

Des études, notamment l'analyse du Centre d'étude pour la recherche en intervention sociale en 1993 et celle de Kayes en 1990, montrent qu'il n'y a pas de réelle élévation de la prise pondérale à la cinquantaine. En outre, la prise de poids observée chez les femmes se répartit en général sur différentes décennies.

Synthèse bibliographique

Mais ce résultat se confronte à la perception subjective des femmes qui est différente. De plus, on note que pour ces dernières, la ménopause arrive en deuxième position après la grossesse en ce qui concerne l'impact des hormones sur la prise de poids. Face à ce pluralisme, il a été confirmé que réellement les transformations des compartiments corporels apparaissant avec l'âge, et non la ménopause en particulier, qui affectent les femmes. Dès l'âge de 25 ou 30 ans, une réduction progressive de la masse maigre ou musculaire s'engage.

Cela provoque d'une part une diminution de la dépense énergétique de repos et d'autre part une augmentation de la masse adipeuse pouvant être assimilée à une prise de poids (**Lopès & Tréollieres., 2004**).

Toutefois, la ménopause est bien le moment où les graisses s'accumulent préférentiellement sur le ventre en réponse au manque hormonal. En effet, pendant la période d'activité génitale, les adipocytes fémoraux sont plus volumineux que les adipocytes abdominaux, cette différence n'étant plus la règle après la ménopause (**Drapier., 1999**).

En cela, la morphologie change et cela peut même favoriser la prévalence du syndrome métabolique qui est souvent constaté à cette période et qui sera développé plus loin.

Cette réduction, qui va souvent de pair avec la diminution de l'activité physique, comme évoqué précédemment, est responsable de la baisse de la dépense énergétique de repos, tend à pérenniser la prise de poids pour des apports caloriques inchangés (**Mouchamps & Gaspard., 1989**).

En outre, il ne faut pas sous-estimer le rôle des facteurs psychologiques dans la prise pondérale, réelle ou supposée, de la femme pendant la période ménopausique. De ce fait, le stress généré par la perte de fécondité, le sentiment de moins séduire, de voir les enfants quitter le foyer familial ou encore la retraite approchant sont des facteurs poussant les femmes à augmenter sensiblement leur consommation d'aliments dans un but de réconfort. On considère cela comme une stratégie d'adaptation (**Drapier., 1999**).

15.1.3 Les troubles génito-urinaires

En raison de la carence œstrogénique, les organes sexuels subissent d'importantes modifications.

15.1.3.1 Changement observé au niveau des organes

On peut remarquer qu'après la ménopause, la pilosité de la vulve et du pubis s'abaisse tandis que les grandes lèvres perdent une grande partie de leur graisse et s'amincissent.

D'autre part, une dépigmentation peut se manifester. Le vagin rétrécit, la membrane

Synthèse bibliographique

muqueuse perd ses plis, s'amincit et devient cassante. En conséquence, la muqueuse peut être un site de microlésion et de saignement (**Roux., 2013**). Tous ces symptômes sont appelés atrophie et peuvent entraîner des symptômes de sécheresse vaginale.

L'utérus lui aussi rétrécit tout comme les ovaires, ces derniers devenant impossible à détecter à la palpation et quasiment invisibles à l'échographie.

Bien qu'elle n'appartienne pas à l'appareil génital, la vessie subit également le manque d'œstrogènes. En outre, ceux-ci entretiennent ses muscles et sa muqueuse. Dès la chute hormonale, la vessie et l'urètre s'affaiblissent et cela est la source de multiples troubles comme les infections urinaires, les mictions impérieuses ou différents types d'incontinence.

En ce qui concerne les seins, ils se trouvent eux aussi changées. Ils présentent moins de tissu glandulaire, progressivement remplacé par du tissu adipeux qui lui-même s'affaisse avec le temps. Par conséquent, le volume et la fermeté de la poitrine diminuent (**Phillips., 2006**).

15.2 À Long terme

15.2.1 L'ostéoporose

La carence en hormones perturbe plusieurs systèmes du métabolisme de la femme. De plus, une fois la ménopause est installée, les métabolismes osseux et lipidiques sont altérés et un déclin cognitif peut s'installer.

L'ostéoporose est une atteinte du squelette, déterminée par une baisse du volume osseux associée à des dégradations de sa microarchitecture. Cela provoque, au niveau clinique, une excessive fragilité des os et une disposition aux fractures pour des traumatismes mineurs. Les principales fractures de l'ostéoporose sont celles de l'avant-bras, les tassements vertébraux et la cassure de l'extrémité supérieure du fémur (**Mouchamps & Gaspard., 1989**).

D'autre part, l'ostéoporose peut se définir d'après la densité minérale osseuse. Cette mesure se fait à l'aide de l'absorptiomètre biphotonique à rayons X qui identifie précisément le contenu minéral osseux. On estime l'ostéoporose installée avec un score arbitrairement fixé à -2,5 écarts types de la valeur moyenne d'un adulte jeune. La mesure de ces écarts-types s'appelle le T-score. On peut avancer qu'une baisse d'un écart-type de la densité osseuse répond environ à un doublement du risque de fracture (**Drapier., 1999**). Cette association est de la même pertinence que celle reliant l'élévation de pression artérielle à un risque d'accident vasculaire cérébral et elle est supérieure à celle unissant l'hypercholestérolémie à

Synthèse bibliographique

l'infarctus du myocarde. La définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mentionnée dans le tableau 3, allie la clinique et la densité minérale osseuse pour définir l'ostéoporose comme il est mentionné dans le tableau suivant (**Mouchamps & Gaspard., 1989**).

15.2.1.1 Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose est causé un déséquilibre entre la formation osseuse et résorption. Ainsi, l'ostéogénèse ne s'effectue plus assez rapidement par rapport à la destruction de l'os et de ce fait la masse osseuse s'amenuise. L'arrêt de fonctionnement des ovaires et donc l'arrêt de production hormonale qui en découle est une des causes de l'ostéoporose. En effet, les hormones sexuelles maintiennent l'équilibre entre les activités de résorption et de formation.

Elles limitent ainsi le recrutement des ostéoclastes et peuvent agir sur la formation et l'activation des ostéoblastes.

Tableau 3 : Définition OMS de l'ostéoporose (Mouchamps & Gaspard., 1989).

<p>Normale : densité minérale osseuse supérieure à 1 écart-type en dessous de la moyenne de l'adulte jeune</p> <p>(T-score > -1)</p>
<p>Ostéopénie : densité minérale osseuse comprise entre 1 et 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune</p> <p>(-2,5 < T-score < -1)</p>
<p>Ostéoporose : densité minérale osseuse inférieure à 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune</p> <p>(T-score < ou = à - 2,5)</p>
<p>Ostéoporose établie : densité minérale osseuse inférieure à 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne de l'adulte jeune</p> <p>(T-score < ou = à - 2,5) avec existence d'une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse.</p>

Par ailleurs, un mécanisme inflammatoire peut se déclencher à la ménopause car le déclin ovarien est propice à la sécrétion de cytokines inflammatoires. En outre, au sein de la moelle osseuse, cohabitent des médiateurs osseux et hématopoïétiques conférant l'existence d'une ostéoimmunologie et ces médiateurs sont constamment en interaction. De plus, chez des femmes hystérectomisées, il a été prouvé une augmentation du Granulocyte Macrophage Stimulating Factor Colony ou GM-CSF, de l'interleukine 1 et du TumorNecrosis Factor

Synthèse bibliographie

ouTNF α qui sont trois médiateurs de l'inflammation. Ainsi que l'interleukine 3 voit sa production tripler au cours de l'avancée dans l'âge. Tous ces acteurs de l'inflammation sont d'importants activateurs de la résorption osseuse du fait d'un mécanisme de stimulation.

D'autre part, les cytokines sont responsables de la production phagocytaire d'espèces oxygénées radicalaires. Ces composés engendrent des peroxydations lipidiques et la disparition d'enzymes anti radicalaires. Ils sont de plus toxiques pour les ostéoblastes du fait de l'inhibition de leur différenciation à partir de leurs précurseurs et ils encouragent l'activité des ostéoclastes.

Il est à noter que l'acquisition du capital osseux optimum se fait à l'adolescence. Si elle est mauvaise, elle sera de mauvais pronostic pour ce qui est du vieillissement osseux. De plus, l'ostéoporose peut-être secondaire à une maladie ou une thérapeutique. Les pathologies fréquemment incriminées sont les endocrinopathies comme l'hyperprolactinémie ou encore l'anorexie mentale ainsi que l'hyperparathyroïdie et l'hyperthyroïdie qui activent les ostéoclastes. Il y a aussi toutes les pathologies provoquant des malabsorptions digestives comme la maladie de Crohn ou la maladie cœliaque (intolérance au gluten déformant les villosités de l'intestin) et les pathologies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Certains traitements accélèrent aussi l'ostéopénie. De plus, des corticoïdes pris au long cours freinent l'absorption intestinale de calcium et sa réabsorption tubulaire rénale ce qui provoque une hyperparathyroïdie qui à son tour freine les ostéoblastes et active le remodelage osseux (**Frayssinet & Trémollières., 2008**).

15.2.2 Les troubles cardiovasculaires

La carence oestrogénique rencontrée à la ménopause expose la femme aux mêmes risques cardiovasculaires que les hommes, cela constituant un enjeu majeur de santé publique. Ce sont plus de 8 000 000 des femmes qui succombent, chaque année, à une maladie cardiovasculaire sur notre planète. C'est pourquoi les troubles lipidiques accrus à la ménopause ainsi que les problèmes vasculaires doivent être repérés et pris en charge.

Physiopathologie des troubles cardiovasculaires à la ménopause

Au moment de la ménopause, la femme rejoint l'homme en ce qui concerne le risque de développer une anomalie lipidique pouvant s'ensuivre de problèmes cardiovasculaires.

Cela est dû à la carence en œstrogènes car ces derniers semblent agir de manière positive sur le métabolisme des graisses et le système vasculaire.

Synthèse bibliographique

15.2.2.1 Perturbation du bilan lipidique

De nombreuses études transversales montrent que la valeur du cholestérol total est plus élevée chez les femmes ménopausées que chez les femmes encore en période d'activité génitale, indépendamment de l'âge. De même, des études longitudinales indiquent que chez une même femme, les valeurs du bilan lipidique se dégradent après la ménopause (**Briot & Cortet., 2012**).

15.2.2.2 La carence en œstrogènes

La carence en hormones en œstrogènes est une des causes du dérèglement du métabolisme lipidique à la ménopause. Effectivement, les œstrogènes diminuent l'activité de la lipoprotéine lipase des tissus adipeux ce qui ralentit l'hydrolyse des chylomicrons riches en triglycérides présents dans la circulation. Les œstrogènes réduisent aussi l'activité du triglycéride lipase hépatique alors abaisseraient la formation de LDL tout en accroissant leur catabolisme en augmentant le nombre de leur récepteur hépatique. De plus, ils favorisent la production hépatique d'Apo lipoprotéines A constitutives du HDL cholestérol. Il en résulte que les hormones féminines empêchent l'accumulation de cholestérol dans les tissus périphériques et améliorent son évacuation dans la bile.

15.2.2.3 Autres causes de perturbations du bilan lipidique

Nous avons vu au par avant, que la ménopause s'accompagne souvent d'une répartition androïde des graisses. Or, ce profil est associé à un profil lipidique athérogène car il est lié à de forts taux de triglycérides, de LDL cholestérol et d'Apo lipoprotéines B. Il ne faut pourtant pas rapprocher ce constat à une fatalité car un exercice physique régulier conduit sur plusieurs mois régule le bilan lipidique en abaissant le LDL cholestérol et en augmentant le HDL cholestérol.

Les thérapeutiques peuvent aussi être cause de dérèglement des taux lipidiques. En outre, les diurétiques thiazidiques élèvent le LDL cholestérol et les triglycérides tandis qu'ils abaissent le HDL cholestérol. Le propranolol de même diminue le HDL cholestérol et accroît les triglycérides, ce qui n'est pas retrouvé avec les bêtabloquants possédant une activité sympathomimétique intrinsèque. Finalement, les glucocorticoïdes sont également responsables d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total.

On remarque alors que le bilan lipidique peut être perturbé pendant la ménopause, d'abord en raison des bouleversements hormonaux mais aussi à cause d'autres facteurs qui sont à rechercher et à corriger. Il est important de recommander en première intention des

Synthèse bibliographique

mesures hygiéno-diététiques pour rétablir un bilan correct car il est prouvé que le métabolisme lipidique y répond très convenablement.

15.2.2.4 Rôle protecteur des œstrogènes sur les parois vasculaires

Il est reconnu que le HDL cholestérol a un rôle protecteur sur la formation de la plaque d'athérome, tout comme les œstrogènes. En effet, ces derniers agissent principalement sur l'intima par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, ils encouragent la production de monoxyde d'azote (NO), messenger synthétisé par l'endothélium, qui a un rôle vasculoprotecteur grâce à ses propriétés vasodilatatrices et il est connu que le HDL cholestérol a un rôle protecteur sur la formation de la plaque d'athérome, tout comme les œstrogènes. En outre, ces derniers agissent principalement sur l'intima par divers mécanismes. Tout d'abord, ils encouragent la formation de monoxyde d'azote (NO), messenger synthétisé par l'endothélium, qui a une mission vasculoprotecteur grâce à ses propriétés vasodilatatrices et antiagrégants plaquettaires. Ensuite, ils stimulent la régénération de l'intima suite à un traumatisme vasculaire. Les œstrogènes ont aussi la capacité d'empêcher la division cellulaire causée par le débordement des macrophages et ils permettent de baisser les signaux appelant les leucocytes, ce qui n'accroît pas la formation de la plaque athéromateuse. Contrairement, une fois la plaque constituée et de taille importante, les œstrogènes sont susceptibles de la faire céder.

On remarque ainsi que la privation oestrogénique a encore des importantes répercussions sur le système cardiovasculaire et en raison du risque de désordre du bilan lipidique et des conséquences que cela peut provoquer, il est indispensable d'assurer un suivi des femmes ménopausées en matière de risque cardiovasculaire.

Chapitre 3 : L'hypertension artérielle

16 Définition de l'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est définie comme une élévation persistante de la pression artérielle (PA) mesurée au cabinet médical. Quand le cœur se contracte et éjecte le sang dans le réseau artériel, c'est la pression maximale ou pression artérielle systolique $PAS \geq 140$ et/ou quand il se relâche et se remplit à nouveau, c'est la pression minimale ou pression artérielle diastolique $PAD \geq 90$ mm Hg, ce qui équivaut à une PA en moyenne à la mesure ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures $\geq 130/80$ mm Hg ou à l'auto mesure $\geq 135/85$ mm Hg (Poole-Wilson & Langer., 1975).

17 Les symptômes de l'hypertension

Ce facteur de risque cardiovasculaire est généralement asymptomatique. C'est une exposition accidentelle lors d'inspections ou de consultations de routine médicale. Dans certains cas, la présence de symptômes non spécifiques fait que l'individu consultatif. **Maux de tête, acouphènes, étourdissements, palpitations, fatigue, difficultés respiratoires, épistaxis ou l'hématurie** s'accompagne parfois d'une hypertension artérielle. Ce "tueur silencieux" peut également être diagnostiqué sans dépistage et les exprimer tous le risque de complications au stade. Intensité des dommages causés par l'hypertension artérielle (Robinson., 1969).

18 Physiopathologie

Dans l'hypertension, la plupart des cas, le débit cardiaque est normal et la résistance périphérique est élevée. C'est une l'HTA permanente.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est impliqué dans la régulation de la pression artérielle : l'angiotensine agit sur les petites résistances artérielles, et l'aldostérone agit sur le volume sanguin circulant.

Les barorécepteurs des artérioles glomérulaires afférentes sont sensibles aux chutes de pression. Les chimiorécepteurs situés dans la macula répondent à la concentration de sodium dans l'urine tubulaire distale. L'activation de ces récepteurs est responsable de la sécrétion de rénine. La rénine et l'invertase (présentes dans l'endothélium) décomposent à leur tour l'angiotensinogène (un substrat plasmatique produit par le foie) en angiotensine I puis en angiotensine II. Ce dernier est un puissant vasoconstricteur des petites artères (Figure 9).

Synthèse bibliographique

L'angiotensine II renforce le rôle du système nerveux sympathique et la sécrétion d'adrénaline. Il stimule la sécrétion d'aldostérone et joue un rôle dans la résistance artériolaire et la contractilité myocardique.

Dans le système adrénergique, les catécholamines sont synthétisées en les terminaisons nerveuses sympathiques postganglionnaires et la médullosurrénale. Les récepteurs contrôlent la contraction des petites artères ; les récepteurs ont de petit vasodilatateur artériel, mais surtout, ils ont des effets chrono trophiques et inotropes positifs sur le myocarde. Ainsi, une augmentation des catécholamines plasmatiques est retrouvée dans 30 à 50% des HTA (Blacher et al., 2013).

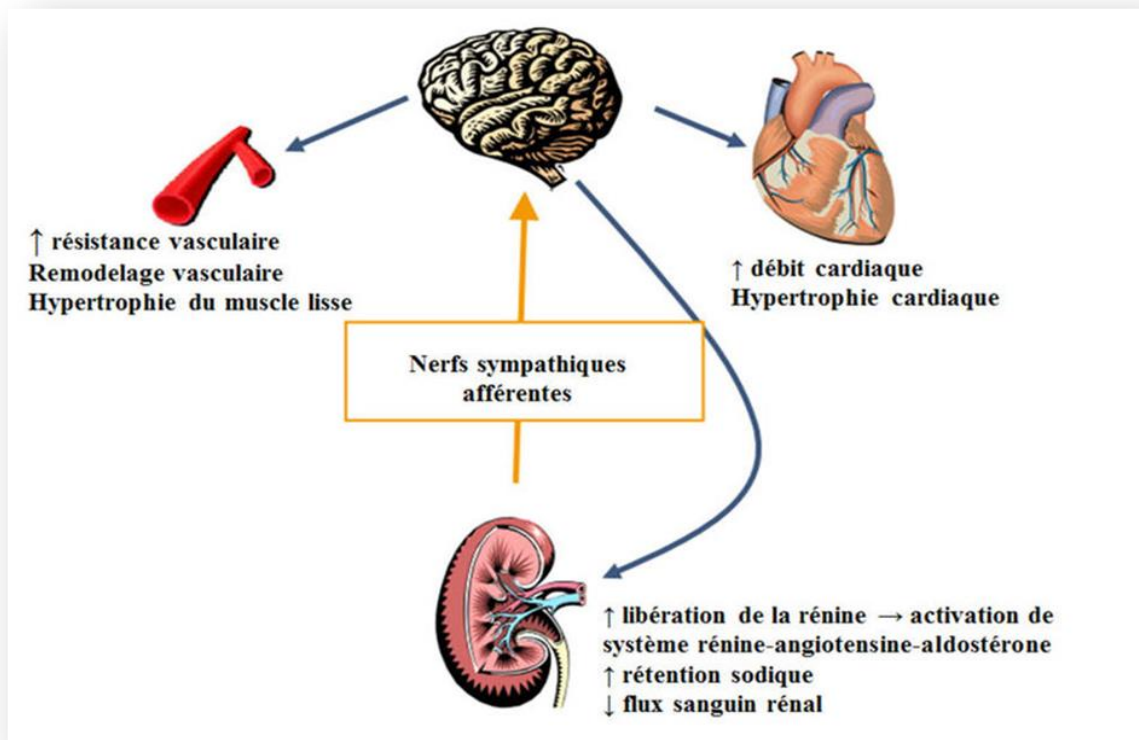


Figure 9: Systeme rénine -angiotensine-aldostérone (RAA) (Galzin., 2010).

19 Classification

La classification de l'HTA utilisée dans les directives ESH / ESC 2003 a été retenue (**tableau 4**) avec les réserves suivantes:

- 1) lorsque la tension artérielle systolique et diastolique d'un patient appartiennent à différentes catégories, la catégorie supérieure devrait demander la quantification du

Synthèse bibliographique

risque cardiovasculaire total, décision concernant le traitement médicamenteux et estimation du traitement efficacité;

- 2) l'hypertension systolique isolée doit être classée (grades 1, 2 et 3) selon la même tension artérielle systolique valeurs indiquées pour l'hypertension systolique-diastolique.

Cependant, comme mentionné ci-dessus, l'association avec une PAD basse (par exemple 60 à 70 mm Hg) peut être considérée comme un risque supplémentaire.

- 3) Le seuil de l'hypertension (et le besoin de traitement) doit être considérée comme flexible en fonction le niveau et le profil du risque cardiovasculaire total (**Dominiczak et al., 2007**).

Tableau 4: Classification de l'HTA chez les sujets adultes de 18ans ou plus (**Dominiczak et al., 2007**)

catégorie	PA systolique (mm Hg)	PA diastolique (mm Hg)
PA optimale	<120	<80
PA normale	120_129	80_84
PA normale haute (pré-HTA)	130_139	85_89
Hypertension grade1	140-159	90-99
Hypertension grade2	160-179	100-109
Hypertension grade3	≥ 180	≥110
HTA systolique isolée	≥140	<90

20 Facteurs de risque

Les facteurs suivants jouent un rôle favorisant dans l'apparition d'une HTA essentielle :

- Les antécédents familiaux d'HTA.
- **La consommation de sel:** un bilan sodé positif entraîne fréquemment une HTA par hypovolémie plasmatique.
 - ✓ Le mécanisme d'action directe sodée au niveau rénal.
 - ✓ L'intervention du sodium au niveau du système nerveux central, stimulant le système orthosympathique, entraîne une rétention sodée au niveau rénal.
- **Une vasoconstriction artériolaire réflexe** apparaît par la suite, pérennisée par l'augmentation du tonus sympathique et une hyperréactivité vasculaire due à l'angiotensine II.

Synthèse bibliographique

- **Le poids** : une association entre obésité, notamment abdominale et HTA a été établie (**Bauduceau et al., 2005**). Le tissu adipeux serait directement en cause dans la pathogénicité de l'HTA et de sa progression (**Chrostowska et al., 2006**).
- **L'âge** s'accompagne d'une augmentation de la rigidité artérielle due à un processus fibrotique et athéromateux (**Chamontin et al., 1998**).
- **Après la ménopause et la disparition des œstrogènes**, la PAS s'élève plus chez la femme que chez l'homme.
- **Les émotions négatives** sont appelées communément « stress ». Il n'y a pourtant pas d'unicité de caractérisation entre les différentes « émotions négatives », les aspects psychiques et biologiques. Elles jouent néanmoins un rôle dans le système orthosympathique, provoquant à long terme une élévation de la PA.
- **Les toxiques et les médicaments** de nombreux médicaments ont démontrés leur imputabilité dans la survenue d'une HTA (**Denolle et al., 2013**):
 - ✓ anti calcine urines (ciclosporine, tacrolimus),
 - ✓ anti-angiogéniques (bévacizumab, sunitinib, sorafénib),
 - ✓ Corticostéroïdes,
 - ✓ Érythropoïétine,
 - ✓ Œstrogènes de synthèse (contraception orale),
 - ✓ Sympathomimétiques,
 - ✓ Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

21 Complication de l'HTA

L'HTA peut endommager la paroi des artères, qui vont durcir et se fissurer. Le risque de saignement est le deuxième après l'ischémie. En effet, le cholestérol à LDL peut y pénétrer de manière inappropriée et provoquer un rétrécissement des artères. Ce processus athéroscléreux peut provoquer un véritable blocage. Les régulateurs de la pression artérielle (cerveau, cœur et reins) sont les premiers touchés par l'HTA.

Le cerveau est particulièrement sensible aux changements de pression. Une PAD supérieure à 115 mm Hg peut entraîner un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'accident ischémique transitoire. Les séquelles neurologiques sont fréquentes, en particulier les problèmes de langage, de mémoire et d'attention. Il s'agit d'une véritable urgence médicale, il faut donc savoir reconnaître les symptômes d'un AVC et d'un infarctus du myocarde.

Synthèse bibliographique

Le cœur est la deuxième victime de l'HTA. Cela augmentera la postcharge. Ces forces contre l'éjection ventriculaire gauche augmentent la charge de travail du cœur pour expulser le sang. C'est la raison de l'élargissement du ventricule gauche, qui est lui-même la cause de l'insuffisance cardiaque et de l'augmentation de l'absorption d'oxygène. L'hypoxie et le blocage causés par le processus athéroscléreux peuvent également affecter le cœur et sont à l'origine d'une cardiopathie ischémique.

Au niveau rénal, l'hypertension intra glomérulaire entraîne la dégradation de l'endothélium et de la membrane basale glomérulaire. Ces dommages histologiques entraînent une protéinurie, une glomérulosclérose et un dépôt de protéines dans intra-endothéliums (**Bachelet., 2019**).

Ces anomalies anatomiques s'accompagnent de dysfonctionnements et conduisent à terme à une insuffisance rénale terminale ; les reins sont les principaux acteurs de la régulation de la pression artérielle. Un cercle vicieux commence, l'insuffisance rénale aggrave l'HTA.

Au niveau de l'œil, il est à l'origine d'une rétinopathie hypertensive et d'un décollement de la rétine. Bref, la plupart des organes souffrent de cette pathologie (**Bachelet., 2014**).

22 Le traitement de l'HTA

Habituellement, en tant que traitement initial, les changements de mode de vie présentent plusieurs avantages dans la gestion de l'hypertension. Par exemple, pour chaque kilogramme perdu, le PAS du PAD diminuera de 1, 1 et 0,9 Afin de prévenir et de traiter l'hypertension, le programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) recommande des changements de mode de vie en matière d'activité physique, d'alimentation, de poids et de stress (Tableau 5).

Concernant le traitement médicamenteux de l'hypertension, il existe cinq principaux types de médicaments en prévention primaire : **les diurétiques thiazidiques**, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**IECA**), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (**ARA**), les bloqueurs p-adrénérgiques et les bloqueurs des canaux calciques (**BCC**) (**Hackam, et al., 2013**).

Synthèse bibliographique

Tableau 5: Recommandations du PECH pour l'adoption de saines habitudes de vie (**Hackam et al., 2013**).

Habitude de vie	Recommandations
Augmentation de l'activité physique	4 à 7 fois/semaine pendant 30 à 60 minutes
Saine alimentation réduite en sodium	Basé sur le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension): riche en fruits et légumes, produits laitiers faible en gras, fibres alimentaires solubles, céréales à grains entiers et des protéines d'origine végétale réduite en cholestérol et gras saturé. L'apport en sodium recommandé: 1500 mg/jour pour les 50 ans et moins 1300 mg/jour chez les adultes âgés entre 51 et 70 ans 1200 mg/jour pour les gens de plus de 70 ans
Contrôle et maintien du poids	Indice de masse corporelle entre 18,5 et 24,9 kg/m ² Tour de taille sain «94 cm chez les hommes et <80 cm chez la femme »
Meilleure gestion du Stress	Approches cognitivo-comportementales jumelées à des techniques de relaxation

Analyse des articles

Article 1: Vitamin D and Menopause—A Narrative Review

Lerchbaum, Elisabeth. 2014. *Maturitas* 79 (1): 3-7.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>.

Résumé

Il y a de plus en plus des preuves que la vitamine D (VD) joue un rôle important, en plus de son rôle bien connu dans le métabolisme du calcium et des os. Un faible taux de la vitamine D est associé à des maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique, au diabète de type 2, au cancer et à une mortalité accrue. De plus, la carence en VD est associée à la dépression et à une altération des fonctions cognitives.

L'augmentation de l'âge et l'élévation de la masse grasse corporelle contribuent à accroître le risque de déficience du VD. En outre, certaines études ont rapporté la relation entre la VD et le métabolisme des œstrogènes.

Pendant la ménopause, la baisse des œstrogènes entraîne une augmentation du remodelage osseux, une diminution de la densité minérale osseuse et un risque élevé de fractures. L'inconfort musculo-squelettique peut affecter la qualité de vie, les troubles de l'humeur sont fréquents et le risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires augmente également.

De plus, les changements dans la composition corporelle, notamment l'augmentation de la graisse corporelle et la réduction de la masse maigre, entraînent un risque accru de carence en VD. Étant donné que la carence en VD et la ménopause ont des facteurs de risque autres que la santé osseuse, tels que des troubles cardiovasculaires, métaboliques, cognitifs et émotionnels.

Recommandations ciblées, il est recommandé de prendre suffisamment de VD pour traiter des problèmes fondamentaux. Un statut de VD suffisant doit être atteint chez toutes les femmes péri ménopauses et post ménopausées.

Article 2: Vitamin D status and it's correlation with blood pressure and premenopausal Saudi women: a cross-sectional study

Al Mazeedi, Sarah, Hanan Al Kadi, et Mohammed Ardawi. 2016. *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal* 9 (1). <https://doi.org/10.12955/emhpj.v9i1.722>.

Analyse des articles

Objectif de la recherche

Le but de cette étude est d'étudier l'effet d'un mauvais statut en vitamine D sur les niveaux de tension artérielle chez les femmes saoudiennes qui ont un cycle menstruel normal et sont considérées comme en pré ménopause.

Matériel et méthodes

Population étudiée : 201 femmes pré ménopausées saoudiennes apparemment en bonne santé, âgées de 20 à 45ans.

- ✓ Ils n'ont pas compté les femmes souffrant d'hypertension, de diabète, des maladies rénales, hépatiques ou thyroïdiennes, les femmes enceintes et les femmes prenant des médicaments qui affectent le métabolisme osseux et leur FSH > 15 UI /L.
- ✓ Ils ont utilisé un tensiomètre automatique (modèle BPTru, BPM 2000) pour mesurer la tension artérielle. Afin d'éviter une augmentation de la pression artérielle, elle a été mesurée dans une pièce calme.
- ✓ Chaque participant a pris un échantillon de sang à jeun après d'être reposé pendant 20 minutes en position assise. Les concentrations sériques de cholécalciférol, de PTH et de rénine ont été mesurées par la méthode immunologique de chimioluminescence en sandwich (DiaSorin, Italie).
- ✓ Ils ont utilisé le programme SPSS (version 16) pour l'analyse statistique. Les données d'origine ont été vérifiées pour toute inexactitude, utilisation appropriée de la corrélation de Pearson ou de Spearman pour évaluer la corrélation entre diverses variables continues. Un test t indépendant a été effectué pour comparer les lectures de tension artérielle entre les deux groupes (regroupées par statut en vitamine D).

Résultats

L'analyse a porté sur 192 sujets qui étaient normo tendus (pression artérielle <140/90 mm Hg). Au total, 34% des femmes souffrent d'une carence sévère (vitamine D $\leq 12,5$ n mol /L), 41% sont modérément carencées (le taux de vitamine D est compris entre 12,5 et 25 n mol/ L) et 23% sont une carence légère (vitamine D ≥ 25 - <50 nmol/L) et un apport sanguin insuffisant de 2% (vitamine D ≥ 50 - ≤ 75 nmol/L). Aucun n'a un niveau suffisant ≥ 75 n mol/L. La pression artérielle systolique est comprise entre 79 et 130,5 mmHg et la pression artérielle diastolique entre 48,5 et 85,5 mmHg. Les deux quarts des femmes ayant une faible teneur en vitamine D ont une pression artérielle systolique et diastolique significativement plus élevée.

Cependant, une analyse de régression linéaire des facteurs de confusion potentiels a

montré que les taux de 25 (OH) D ne sont pas un prédicteur de la pression artérielle systolique et diastolique.

Article 3: Effet de la vitamine D sur la variabilité de la pression artérielle chez les femmes hypertendues en pré ménopause et ménopausées dans la région de Blida (Algérie).

Bachir Cherif, A., Temmar, M., Bennouar, S., Bouamra, A., Taleb, A., Bouraghda, A., & Bouafia, M. T. 2018. Effect of vitamin D on the variability of blood pressure in premenopausal and menopausal hypertensive women in the area of Blida (Algeria). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 67(3), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.04.008>

Objectif de la recherche:

L'objectif est d'évaluer l'effet de la supplémentation en 25 (OH) D sur les variations de la pression artérielle chez les femmes hypertendues en pré-ménopause et post-ménopause.

Matériel et méthodes:

Population étudiée : 881 femmes hypertendus; dont 439 en période pré ménopausique (groupe 1) et 442 en période ménopausique (groupe 2), avec identification de 2 sous-groupe dans chaque groupe, A: insuffisance (vit D entre 29 et 20 ng/ml) et B : carence (vit D inférieure à 20 ng/ml).

- ✓ Le taux initial du sérum 25 (OH) D pour les 2 groupes a été déterminé par le dosage immun enzymatique.
- ✓ Pour les sous-groupes B, le traitement antihypertenseur a été complété par un ajout de cholécalciférol 200 000 UI/mois.
- ✓ La variabilité de la PA est calculée par le rapport de la moyenne de la PA. Pendant la mesure de la pression artérielle ambulatoire de jour au départ, 3, 6 et 12 mois, à la fois systolique et diastolique pendant le jour et la nuit.

Résultats

Le groupe IB ($19,3 \pm 8,5$ ng / ml) et le groupe IIB ($18,2 \pm 9,5$ ng / ml) présentaient des taux de 25 (OH) D inférieurs ($p < 0,05$) Par rapport aux sous-groupes IA ($28,1 \pm 10,7$ ng / ml) et IIA ($25,2 \pm 10,1$ ng / ml).

Après la supplémentation, le niveau de 25 (OH) D dans le sous-groupe IB ($38,3 \pm 11,9$ ng / ml) et le sous-groupe IIB ($37,3 \pm 10,5$ ng / ml) a augmenté et était supérieur à celui des sous-groupes IA et IIA ($p < 0,001$).

Analyse des articles

Entre les sous-groupes IA et IB, il n'y avait pas de différence ($p > 0,05$) de variabilité PAS / PAD pendant le jour et la nuit.

Analyse des articles

Après traitement, la variabilité PAS nocturne du groupe IB était inférieure à celle du groupe IA ($p < 0,02$).

Dans le sous-groupe IIB, les indices de variabilité PAS diurne étaient plus élevés ($p = 0,04$) à l'inclusion que dans le groupe IIA.

Après traitement, la variabilité de la PAS diurne a diminué mais restait la plus élevée ($p < 0,05$) dans le sous-groupe IIB ($14,8 \pm 10,8$ mmHg) par rapport au sous-groupe IB ($12,0 \pm 8,1$ mmHg), ainsi qu'aux sous-groupes IIA ($10,9 \pm 9,8$ mmHg) et IA ($10 \pm 8,1$ mmHg). Il existe donc une corrélation significative du cholécalférol avec la variabilité de la PAS au cours de la journée.

Article 4: Behavioral Effects of Vitamin D₃ at Estrogen Deficiency in Females of Different Age

Fedotova, J. 2019. Behavioral Effects of Vitamin D₃ at Estrogen Deficiency in Females of Different Age. In E. T. Zawada Jr. (Éd.), *Fads and Facts about Vitamin D*. IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.82596>

Objectif de la recherche:

L'objectif de cette étude est de déterminer les effets comportementaux des traitements au cholécalférol à différentes doses comme traitement d'appoint seul ou avec une faible dose de 17 β -estradiol sur le comportement anxieux des rates âgées après l'ovariectomie.

Matériel et méthodes

Population étudiée : Rats femelles d'âge moyen (12-14 mois) et âgées (16-18 mois) à 12 semaines après l'ovariectomie.

- ✓ Supplémentation en vitamine D₃ individuellement (comme cholécalférol à doses de 1,0, 2,5 ou 5,0 mg/kg/jour, s.c.) ou en Co-administration avec 17 β -estradiol (17 β -E₂, 0,5 μ g/rat, s.c.) ont été donnés aux rates ovariectomisées (OVX) de différents âges à 12 semaines après ovariectomie.
- ✓ L'état lié à l'anxiété a été testé dans le labyrinthe plus élevé (EPM) et l'essai clair-foncé (LDT), aussi bien la réactivité comportementale a été enregistrée dans l'essai en plein champ (OFT).

Résultats

Les résultats de l'étude indiquent que la supplémentation en vitamine D₃ à des doses de 1,0 ou 5,0 mg/kg/jour a diminué les manifestations de type anxiété chez les rates OVX

Analyse des articles

d'âge moyen ou âgées, respectivement. La vitamine D3 (1,0 mg/kg/jour) et le 17 β -E2 ont entraîné des effets de type anxiolytique plus profonds chez les vieilles rates OVX que les effets des deux médicaments administrés seuls. Le cholécalférol (1,0 mg/kg/jour, s.c.) chez les vieilles rates OVX a produit des niveaux élevés d'estradiol et de 25-OH-VD3 chez ces rates par rapport aux vieilles femelles OVX traitées au solvant.

Discussion des résultats

Discussion des résultats

Article 2: Il existe une relation inverse entre le statut en vitamine D et les relevés de tension artérielle, bien que cette relation ne soit pas statistiquement significative.

Ils ont constaté que la carence en vitamine D est plus fréquente chez les femmes, y compris le port de vêtements conservateurs, la réduction des activités de plein air en raison des températures élevées, un faible apport en calcium et en vitamine D dans l'alimentation, ainsi que cette carence plus fréquente chez les personnes obèses. Cela est dû à la diminution de la biodisponibilité de la 25(OH) D. C'est le même facteur de risque d'HTA.

Des facteurs de confusion potentiels indiquent que les taux de 25 (OH) D ne peuvent pas prédire la pression artérielle systolique et diastolique. Cette relation peut être due au fait que les femmes étudiées avaient une tension artérielle normale et que presque toutes les femmes avaient une carence en vitamine D.

Article3 : Selon les études un IMC élevé est associé à une diminution en 25(OH) D ce qui exprime la concentration sérique de 25 (OH) D inférieure à 15ng/ml chez les personnes obèses, il existe alors une association inverse entre la vit D, l'IMC, et le tour de taille, ainsi que les expériences qui déclarent que les obèses ont besoin 2 à 3 fois plus de la dose en vit D qu'un individu normal.

Les résultats affirment que le taux élevé de 25 (OH) D était associé à une diminution de 55% de diabète, de 51% de syndrome métabolique, et de 33% de maladies cardiovasculaires, au contraire un faible taux sérique de 25 (OH) D est lié à une augmentation significative du taux de PA chez les femmes pré et post ménopausées, il y a donc une relation inverse entre les niveaux de la vit D et les facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui a incité à utiliser la supplémentation en vit D pour corriger la carence.

D'après cette étude, la variation de la PA au début était plus élevée chez les femmes post ménopausées après traitement à la vit D, il y avait une aptitude à diminuer la variabilité de la PAS et PAD. Le risque de l'HT diminue significativement grâce au fait d'avoir des taux optimaux de 25(OH) D. Il existe un lien entre le niveau de cholécalciférol et la variation de la PAS diurne dans le groupe traité avec le vit D.

Article4 : Sur toutes les doses étudiées, le cholécalciférol n'a eu aucun effet sur le comportement anxieux des rates d'âge moyen et âgées intacts en EPM et LDT.

Les résultats ont montré que les rates OVX d'âge moyen et âgées, après 12 semaines de période post-ovariectomie, présentent un comportement anxieux significatif, tandis que l'administration de 17β -E2 aux rates OVX d'âge moyen et âgée atténue dans une certaine

Discussion des résultats

mesure le comportement anxieux induit par la carence en œstrogènes. En fait, ces expériences ont montré que les effets de la supplémentation en 17β -E2 sur le comportement anxieux n'étaient pas associés à l'absence de ses effets sur les niveaux de 25-OH-VD3 chez les vieilles rates OVX. L'effet à long terme de l'ovariectomie sur le comportement anxieux chez les rats femelles de différents âges qui ont été soumis à des tests comportementaux standards.

Le cholécalciférol induit une modification de comportement anxieux chez les rates OVX d'âge moyen à la dose de 5,0mg/kg/jour et pas à des doses moins.

Les vieilles rates OVX ayant subi une ovariectomie de 12 semaines et auxquelles on a administré du cholécalciférol à des doses de 2,5 et 5,0 mg/kg/jour en association avec du 17β -E2 ont présenté un profil d'anxiété similaire à celui des rates OVX ayant reçu du 17β -E2.

Les présents résultats suggèrent que les effets de type anxiolytique de la vitamine D3 sont spécifiques chez les rates OVX d'âges différents traitées avec un solvant ou du 17β -E2, puisque les données de l'OFT n'ont pas pu démontrer d'altérations des activités motrices ou de cabrage chez ces rats. L'application combinée de vitamine D3 (5,0 mg/kg/jour) et d'une faible dose de 17β -E2 a diminué de manière synergique le profil anxieux des rats OVX d'âge moyen. Cependant, la vitamine D3 à toutes les doses a diminué de manière significative le comportement de toilettage chez les rats OVX d'âge moyen traité par 17β -E2.

Conclusion

Conclusion

La carence en VD est un paramètre courant qui est liée à l'obésité, au vieillissement et aux modes de vie malsains. La ménopause et la déficience VD sont toutes deux associées à des facteurs de risque d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, de maladies musculo-squelettiques et métaboliques et de troubles mentaux et cognitifs.

Les articles examinés montrent clairement que la correction des faibles taux de 25 (OH) D avant et après la ménopause peuvent réduire la variabilité de la PA chez les femmes hypertendues.

Dans ce cas, il est très important de traiter le problème fondamentalement afin de réduire sa prévalence en adoptant une bonne alimentation riche en vitamine D (poisson, jaune d'œuf, lait, beurre, etc.) et en antioxydants (fruits et légumes), un apport adéquate en protéines, ainsi que quelques minutes d'exposition au soleil et d'exercice physique quotidien tous les jours.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Al Mazeedi, Sarah, Hanan Al Kadi, et Mohammed Ardawi(2016). *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal* 9 (1). <https://doi.org/10.12955/emhpj.v9i1.722>.
- Bauduceau B, Baigts F, Bordier L et al(2005) . « Etude Epidémiologique des Facteurs de Risque et du Syndrome Métabolique en Milieu Militaire (étude EPIMIL) ». *DiabetesMetab*; 31:353-9.
- Bachir Cherif, A., Temmar, M., Bennouar, S., Bouamra, A., Taleb, A., Bouraghda, A., & Bouafia, M. T(2018). Effect of vitamin D on the variability of blood pressure in premenopausal and menopausal hypertensive women in the area of Blida (Algeria). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 67(3), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.04.008>
- Bachelet, Anthony. s. d(2014). « L'importance de l'éducation thérapeutique dans l'hypertension artérielle essentielle: réalisation d'une enquête en officine », 136.
- Berdah J(2006) . « Comment rester en forme(s) après 50 ans ? » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* [En ligne]. octobre. Vol. 34, n°10, p. 920-926. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.07.035> >
- Bernier JJ, PotierDeCourcy G, AzaisBraesco V, et al (1995) . Rapport sur les limites de sécurité dans la consommation alimentaires des vitamines et minéraux. Rapport avec avis du conseil supérieur de l'hygiène publique de France, CSHPF, Paris.
- Bikle, Daniel D., Yuko Oda, Chia-Ling Tu, et Yan Jiang(2015). « Novel Mechanisms for the Vitamin D Receptor (VDR) in the Skin and in Skin Cancer ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 148 (Avril): 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.017>.
- Blacher, Jacques, Jean-Michel Halimi, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad, Atul Pathak, Bruno Schnebert, et Xavier Girerd (2013). « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle ». *La Presse Médicale* 42 (5): 819-25. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.01.022>.
- Blacher, J., Kretz, S., Sorbets, E., Lelong, H., Vallée, A., & Lopez-Sublet, M (2019). Épidémiologie de l'HTA : Différences femme/homme. *La Presse Médicale*, 48(11), 1240-1243. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.04.010>
- Boury-Heyler C., Cohen J(1976). *Abrégé de physiologie gynécologique*. Paris; NEW YORK; Barcelone : Masson, , 225p. ISBN : 2225433291 97822254332900.
- Boutet G. « Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* [En ligne].2012. Vol. 40, n°4, p. 241-254. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.02.015> >.
- Chamontin, B, L Poggi, T Lang, J Menard, H Chevalier, H Gallois, et O Cremier(1998). « Prevalence, Treatment, and Control of Hypertension in the French Population *1Data From a Survey on High Blood Pressure in General Practice, 1994 ». *American Journal of Wilkins, Consuelo H., Yvette I. Sheline, Catherine M.*

Références bibliographiques

- Roe, Stanley J. Birge, et John C. Morris. 2006. « Vitamin D Deficiency Is Associated With Low Mood and Worse Cognitive Performance in Older Adults ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 14 (12): 1032-40. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000240986.74642.7c>.
- Chrostowska, Marzena, Radosław Szczęch, et Krzysztof Narkiewicz(2006). « Antihypertensive Therapy in the Obese Hypertensive Patient ». *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 15 (5): 487-92. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000242173.14082.dc>.
Hypertension 11 (6): 759-62. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00071-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00071-5).
 - Choukroun, É. (s. d.)(2016). Prévalence et conséquences de l'hypovitaminose D: pandémie à répercussions bucco-dentaires. 76.
 - Coxam V(2008). « Nutrition et ostéoporose ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* [En ligne]. Vol. 43, n°2, p. 72-76. Disponible sur : <[http://dx.doi.org/10.1016/S00079960\(08\)71425-1](http://dx.doi.org/10.1016/S00079960(08)71425-1) >
 - Courbebaisse, Marie, et Catherine Cormier(2014). « Vitamine D et santé cardiovasculaire ». *OCL* 21 (3): D308. <https://doi.org/10.1051/ocl/2013055>.
 - Denolle, Thierry, Bernard Chamontin, Gérard Doll, Jean-Pierre Fauvel, Xavier Girerd, Daniel Herpin, Bernard Vaisse, et al(2013). « Prise en charge de l'HTA résistante », 4.
 - Defey D., Storch E (1996).« The menopause: Women's psychology and health care ». *Social Science & Medicine* [En ligne]. Vol. 42, n°10, p. 1447-1456. Disponible sur : <[http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00344-4](http://dx.doi.org/10.1016/0277-9536(95)00344-4) >.
 - Dutau, G., & Lavaud, F(2012). Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue Française d'Allergologie*, 52, S10–S18. doi:10.1016/s1877-0320(12)70038-6
 - Dominiczak, Anna, Renata Cifkova, Robert Fagard, Giuseppe Germano, Guido Grassi, Anthony M Heagerty, Sverre E Kjeldsen, et al. s. d(2007).«Guidelines for the Management of Arterial Hypertension », 75.
 - Drapeau, C(1993). « La sage ménopause ». *Guide ressources*. Vol. 8, no 9.
 - Drapier F(1999). *La ménopause*. Paris : Masson, 269 p
 - Elarqam, L., Babakhouya, A., Chaouki, S., Atmani, S., Bouharrou, A., &Hida, M(2007). L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 20, pp. 203-205.
 - Fedotova, J(2019). Behavioral Effects of Vitamin D 3 at Estrogen Deficiency in Females of Different Age.In E. T. Zawada Jr. (Éd.), *Fads and Facts about Vitamin D*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82596>
 - Frayssinet C., Trémollières F(2008). « Ostéoporose postménopausique : quand faut-il demander un bilan biologique ? En quoi consiste-t-il ? » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* [En ligne]. Vol. 36, n°6,p. 656-658. Disponible sur: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.04.005> >.

Références bibliographiques

- Firmin, Nelly, Pierre-Jean Lamy, Gilles Romieu, et William Jacot(2014). « Vitamine D et cancer du sein : physiopathologie, implications biologiques et cliniques ». *Bulletin du Cancer* 101 (3): 266-82. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1826>.
- Gagnaut J., Bidet (1997). *Stérols et stéroïdes*. Paris: Ellipses, 318p.
- Gerson, M., Cherniak, D (1997). *La ménopause*. Montréal: presse de la santé de Montréal, 48p.
- Holick, Michael F, et Tai C Chen(2008). « Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem with Health Consequences ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (4): 1080S-1086S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>.
- Holick, Michael F(2007). « Vitamin D Deficiency ». *N Engl j Med*, 16.
- Hackam, Daniel G., Robert R. Quinn, Pietro Ravani, Doreen M. Rabi, KaberiDasgupta, Stella S. Daskalopoulou, Nadia A. Khan, et al(2013). « The 2013 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension ». *Canadian Journal of Cardiology* 29 (5): 528-42. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.01.005>.
- Jensen, Simon Skjøde, Mogens Winkel Madsen, Jiri Lukas, Lise Binderup, et Jiri Bartek(2011). « Inhibitory Effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ on the G1–S Phase-Controlling Machinery ». *Molecular Endocrinology* 15 (8): 1370-80. <https://doi.org/10.1210/mend.15.8.0673>.
- Lecerf J(2010). « Nutrition et ménopause: prévention cardiovasculaire, osseuse et cognitive ». *Réalités en gynécologie-obstétrique*. n°14,.
- Liu, P.T., S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik, M.T. Ochoa, et al(2006). « Vitamin D₃–Triggered Antimicrobial Response—Another Pleiotropic Effect beyond Mineral and Bone Metabolism: Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D–Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* 311: 1770–1773, 2006 ». *Journal of the American Society of Nephrology* 17 (11): 2949-53. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091030>.
- Lips, P(2006). « Vitamin D Physiology ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92 (1): 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>.
- Lopes P., Tréollières F(2004). *Guide pratique de la ménopause*. Paris : Masson, 197p.
- Martin, Ambroise(2001). « The “Apports Nutritionnels Conseillés (ANC)” for the French Population ». *Reproduction Nutrition Development* 41 (2): 119-28. <https://doi.org/10.1051/rnd:2001100>.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B(2012). Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*;166:765–78.
- Lerchbaum, Elisabeth (2014). *Maturitas* 79 (1): 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>.

Références bibliographiques

- Mei, I A F van der(2003). « Past Exposure to Sun, Skin Phenotype, and Risk of Multiple Sclerosis: Case-Control Study ». *BMJ* 327 (7410): 316-0. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7410.316>.
- Mouchamps E., Gaspard U(1989). « La problématique du désir sexuel chez la femme ménopausée : une évaluation succincte ». In : EM-Consulte [En ligne]. [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/113799/alertePM> >.
- Miravet, L., & Wilhelm, F(1985). Vitamine D de la vitamine à l'hormone. *médecine/sciences*, 1(7), 370. <https://doi.org/10.4267/10608/3381>
- Norman, A W(1998). « Sunlight, Season, Skin Pigmentation, Vitamin D, and 25-Hydroxyvitamin D: Integral Components of the Vitamin D Endocrine System ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 67 (6): 1108-10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.6.1108>.
- Pekkinen, Minna, Christine M. Laine, RiikkaMäkitie, EiraLeinonen, Christel Lamberg-Allardt, HeliViljakainen, et OutiMäkitie(2015). « FGF23 Gene Variation and Its Association with Phosphate Homeostasis and Bone Mineral Density in Finnish Children and Adolescents ». *Bone* 71 (février): 124-30. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.013>.
- PhillipsR. N(2006).Ménopause : santé, forme, sexualité. [France] : Marabout, 256 p.ISBN : 2501044894 9782501044899.Position Statement on Peak Bone Mass Development and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Implementation Recommendations ». *Osteoporosis International* 27 (4): 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>.
- Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D. J., Kienreich, K., & Soni, M(2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*, 12(10), 976-989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
- Poole-Wilson, P. A., et G. A. Langer (1975). « Effect of PH on Ionic Exchange and Function in Rat and Rabbit Myocardium ». *The American Journal of Physiology* 229 (3): 570-81. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.3.570>. Ren, Songyang, Lisa Nguyen, Shaoxing Wu, Carlos Encinas, John S. Adams, et Martin Hewison. 2005. « Alternative Splicing of Vitamin D-24-Hydroxylase ». *Journal of Biological Chemistry* 280 (21): 20604-11. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414522200>.
- Rinck I (2011).Vécu des bouffées de chaleur en 2011 chez les femmes ménopausées. Nancy: Henri Poincaré, 251 p.
- Robinson, J.O(1969). « Symptoms and the Discovery of High Blood Pressure ». *Journal of Psychosomatic Research* 13 (2): 157-61. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(69\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0022-3999(69)90057-9).

Références bibliographiques

- Roux S (2013).« RANKL, RANK et l'ostéoprotégérine: un système fondamental dans la résorption osseuse ». Disponible sur : < <http://www.santor.net/pdf/rhumato/map/rankl-rankosteo.pdf> > (consulté le 22 avril .
- Rozenbaum H(1998).La périménopause. Paris : ESKA,. 141 p.
- Salle, Bernard (2012). « Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D ». Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 196 (4-5): 1011-15. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31761-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31761-3).
- Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, et Marie Courbebaisse(2013). « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves ». La Presse Médicale 42 (10): 1343-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.010>.
- Souberbielle, Jean-Claude(2014). « Actualités sur la vitamine D ». OCL 21 (3): D304. <https://doi.org/10.1051/ocl/2013059>.
- Shimada, Takashi, Itaru Urakawa, Yuji Yamazaki, Hisashi Hasegawa, Rieko Hino, Takashi Yoneya, Yasuhiro Takeuchi, Toshiro Fujita, Seiji Fukumoto, et Takeyoshi Yamashita(2004). « FGF-23 Transgenic Mice Demonstrate Hypophosphatemic Rickets with Reduced Expression of Sodium Phosphate Cotransporter Type IIa ». Biochemical and Biophysical Research Communications 314 (2): 409-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.102>. p403-414
- The ESHRE Capri Workshop Group (2011). Perimenopausal risk factors and future health. Human Reproduction Update, 17(5), 706-717. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr020>
- Thomasset, M., C. O. Parkes, et P. Cuisinier-Gleizes(1982). « Rat Calcium-Binding Proteins: Distribution, Development, and Vitamin D Dependence ». American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 243 (6): E483-88. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.6.E483>.
- Vidailhet, M(1992). « Intoxications et hypersensibilité à la vitamine D ». Journal de Pédiatrie et de Puériculture 5 (4): 199-203. [https://doi.org/10.1016/S0987-7983\(05\)80313-5](https://doi.org/10.1016/S0987-7983(05)80313-5).
- Walrand, Stéphane(2014). « Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge ». Cahiers de Nutrition et de Diététique 49 (6): 273-78. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.09.003>.
- Weaver, C. M., C. M. Gordon, K. F. Janz, H. J. Kalkwarf, J. M. Lappe, R. Lewis, M. O'Karma, T. C. Wallace, et B. S. Zemel(2016). « The National Osteoporosis Foundation's
- Wendum J(1997). Guide encyclopédique de la ménopause. Paris : Frison-Roche, 263 p.ISBN : 2876712628 9782876712621.
- Zerwekh, J. E (2008). Blood biomarkers of vitamin D status. The American Journal of Clinical Nutrition, 87(4), 1087S–1091S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1087s .
- Zold E, Barta Z, Bodolay E(2011). Vitamin D deficiency and connective tissue disease. Vitam Horm; 86:261–286. This study provides a review of associations

Références bibliographiques

between vitamin D and immune function, autoimmunity and some connective tissue disease, up to and including published research to 2010

Annexes



Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Review

Vitamin D and menopause—A narrative review



Elisabeth Lerchbaum*

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 May 2014
Accepted 5 June 2014

Keywords:
Vitamin D
Menopause
Cardiovascular disease
Musculoskeletal disease
Obesity

ABSTRACT

There is accumulating evidence that vitamin D (VD) has important effects besides its well-known role in calcium and bone metabolism. Hypovitaminosis D is associated with cardiovascular disease, the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, cancer as well as with increased mortality. Further, VD deficiency is related to depression and impaired cognitive function. Increasing age and elevated body fat mass contribute to an increased risk of VD deficiency. Further, some studies report a relationship between VD and estrogen metabolism.

During menopause, the decline of estrogens results in increased bone turnover, a decrease in bone mineral density and elevated fracture risk. Musculoskeletal discomfort might impair quality of life, mood disturbances do frequently occur and the risk of metabolic and cardiovascular disease increases. Moreover, body composition changes including increased fat mass and decreased lean mass, which results in an increased risk of VD deficiency. Conversely, VD deficiency might aggravate discomfort as well as diseases that occur during menopause.

There are precise recommendations regarding a sufficient VD intake in order to prevent bone loss in peri- and postmenopausal women. Considering the fact that VD deficiency and menopause share risk factors beyond bone health such as cardiovascular, metabolic, cognitive and affective disorders, a sufficient VD status should be obtained in all peri- and postmenopausal women. This might be beneficial not only considering bone health but also regarding cognitive, affective, metabolic and cardiovascular health of women.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	4
2. Obesity	4
3. MetS and cardiovascular disease	4
4. VD, musculoskeletal symptoms, and bone	5
5. Climacteric symptoms	5
6. Cancer	6
7. Brain function	6
8. Conclusion	6
Contributors	6
Competing interest	6
Funding	7
Provenance and peer review	7
Acknowledgement	7
References	7

Abbreviations: 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; BMD, bone mineral density; CaD, calcium/vitamin D; β-CTX, beta-crosslaps; HRT, hormone replacement therapy; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; MetS, metabolic syndrome; OC, osteocalcin; PTH, parathyroid hormone; QoL, quality of life; RCT, randomized-controlled trial; SHBG, sexual-hormone binding globulin; VD, vitamin D; VDR, vitamin D receptor; VMS, vasomotor signs; WHI, Women's Health Initiative.

* Correspondence to: Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria. Tel.: +43 316 385 12383; fax: +43 316 385 13428.

E-mail address: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>
0378-5122/© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.



VOLUME 9, ISSUE 1, 2016

VITAMIN D STATUS AND ITS CORRELATION WITH BLOOD PRESSURE IN PREMENOPAUSAL SAUDI WOMEN: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Sarah Al Mazidi¹, Hanan Al Kadi¹, Mohammed Ardawi¹

1 - Princess Noura University, Riyadh, Saudi Arabia
2 - King Abdul-Aziz University, Jeddah, Saudi Arabia

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a major health problem in the Saudi population. A negative association between blood pressure and vitamin D level has been suggested in several clinical and epidemiological studies and evidence for an effect of vitamin D in lowering blood pressure was reported. These findings indicate that 1,25(OH)₂D₃ deficiency may play a role in the pathogenesis of hypertension through its effect on the renin-angiotensin system. We are the first to investigate the correlation between blood pressure or renin concentration and vitamin D status in the Saudi population. METHODS: we included 201 healthy Saudi premenopausal females (20-45 years old). Blood pressure was measured by a standardized method using an automated blood pressure monitor (BPTru). Fasting blood samples were collected from each participant after 30 minutes of rest in the seated position. Serum cholecalciferol, PTH and renin concentration were measured by sandwich chemiluminescence immunoassay method (DiaSorin, Italy). RESULTS: The analysis included 192 subjects who were normotensive (blood pressure <140/90 mmHg). A total of 34% of women had a severe deficiency (vitamin D ≤ 12.5 nmol/L); 41% had moderate deficiency (vitamin D levels between 12.5 - 25 nmol/L); 23% had mild deficiency (vitamin D level ≥ 25 - < 50 nmol/L); and 2% had insufficiency (vitamin D level ≥ 50 - ≤ 75 nmol/L). None had a sufficient level of ≥75 nmol/L. The systolic blood pressure ranged from 79-130.5 mmHg and the diastolic from 48.5-85.5 mmHg. Both systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in women that were in the lower 2 quartiles of vitamin D. However, linear regression analysis adjusting for potential confounders showed that 25(OH)D level was not a predictor of either systolic or diastolic blood pressures. A negative correlation (although not significant) was found between vitamin D level and plasma renin concentration in this study group. CONCLUSION: Vitamin D deficiency was highly prevalent among the study group. Vitamin D was not a predictor of either systolic or diastolic blood pressure. There was a negative correlation between vitamin D level and renin concentration although not statically significant. It is possible that any underlying relationship was obscured by the relatively young age group or due to the narrow blood pressure range of the studied population. A larger sample size including hypertensive subjects may be needed.

UDC CODE & KEYWORDS

UDC: 615.8, 612 ■ Vitamin D ■ Blood pressure ■ Renin hormone

INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is a worldwide health problem (Holick, 2010). Apart from its major role in calcium homeostasis and skeletal development, vitamin D was found to have extra skeletal functions (DeLuca, 2004). Moreover, vitamin D deficiency had been linked to many chronic disorders such as cancer, chronic infections, autoimmune diseases, metabolic and cardiovascular disorders including hypertension (Peterlik and Cross, 2009).

Subsequent experimental work showed that vitamin D inhibits renin gene expression. Thus, correction of vitamin D deficiency may prevent or reduce the cardiovascular risk associated with hypertension. Therefore, the aims of this study were to 1) investigate the effect of poor vitamin D status on blood pressure level in Saudi women and 2) to determine the association between vitamin D level and plasma renin concentration.

Methods

This is a cross sectional study, including 192 apparently healthy Saudi premenopausal women aged between 20 to 45 years old. Sample size was calculated using the Epi-Info Statistical Package. The study subjects were randomly selected from women attending the center of excellence for osteoporosis research (CEOR) at King Abdulaziz University, for evaluation of bone health during June-July 2010.

Each woman was medically examined and interviewed using a standardized validated questionnaire provided by CEOR to collect information on socioeconomic status, lifestyle, smoking habits, and level of physical activity in leisure time, the use of vitamins and medications, and intake of calcium and vitamin D supplementation.

Informed consent was obtained from all women and the study was approved by the Human Research and Ethics committee at CEOR.

Women with hypertension, diabetes, renal, liver, or thyroid diseases were excluded. Pregnant women, and those on medications that affects bone metabolism such as steroids and antiepileptic medications were also excluded. All women had regular menstrual cycles and were considered premenopausal (confirmed by FSH level) and those with FSH level > 15 IU/L were excluded.

Anthropometric Measurements

Weight in kilograms was measured using a balance beam scale. Women were weighed to the nearest half kilogram while wearing light clothes and without shoes. Height to the nearest centimeter was measured using a stadiometer. Body mass

<http://www.journals.cz>

10





Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Annales de
cardiologie
et d'angéiologie**

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie xxx (2017) xxx–xxx

Original article

Effect of vitamin D on the variability of blood pressure in premenopausal and menopausal hypertensive women in the area of Blida (Algeria)

Effet de la vitamine D sur la variabilité de la pression artérielle chez les femmes hypertendues en préménopause et ménopausées dans la région de Blida (Algérie)

A. Bachir Cherif^{a,*}, M. Temmar^b, S. Bennouar^c, A. Bouamra^d, A. Taleb^a, A. Bouraghda^a,
M.T. Bouafia^a

^a Clinic of Internal Medicine and Cardiology, University Hospital Center of Blida, 9000 Blida, Algeria

^b Cardiology and Angiology Center, 47000 Ghardaia, Algeria

^c Central Laboratory of Biochemistry, University Hospital of Blida, 9000 Blida, Algeria

^d Epidemiology Department, University Hospital of Blida, 9000 Blida, Algeria

Received 20 April 2018; accepted 24 April 2018

Abstract

Objective. – To evaluate the effect of 25 (OH) vitamin D supplementation on blood pressure (BP) variability in hypertensive women in the pre-menopausal and post-menopausal periods.

Materials and methods. – 881 hypertensive women prospectively followed for an interventional study between January 2016 and September 2017, in specialized consultation at the department of internal medicine at the Blida University Hospital (Algeria). Four hundred and thirty nine premenopausal women (group I) and 442 menopausal women (group II). The initial serum 25 (OH) D level for each group was determined by the enzyme immunoassay. In groups I and II, we identified 2 subgroups, A: insufficiency (vit D between 29 and 20 ng/ml) and B: deficiency (vit D less than 20 ng/L). Antihypertensive therapy was supplemented with an additional 200000 IU/month cholecalciferol for the two B subgroups. The variability in BP was calculated as the ratio of mean systolic and diastolic BP during daytime and nighttime, with performing ambulatory BP measurement at baseline, 3, 6, and 12 months of follow-up.

Results. – At inclusion, the level of 25 (OH) D was lower ($P < 0.05$) in subgroups IB (19.3 ± 8.5 ng/ml) and IIB ($18.2 \pm 9, 5$ ng/ml) compared to subgroups IA (28.1 ± 10.7 ng/ml) and IIA (25.2 ± 10.1 ng/ml). After supplementation, the level of 25 (OH) D increased in subgroup IB (38.3 ± 11.9 ng/ml) and in subgroup IIB ($37.3 \pm 10, 5$ ng/ml) and became higher ($P < 0.001$) than in subgroups IA and IIA. Between subgroups IA and IB, at inclusion, there is no difference ($P > 0.05$) in the SBP and DBP variability during the day and at night. After treatment, the variability of the SBP at night became lower ($P < 0.02$) in group IB compared to group IA. In subgroup IIB, daytime variability indices were higher ($P = 0.04$) at inclusion than in group IIA. After treatment, the variability of SBP during the day decreased but remained the highest ($P < 0.05$) in subgroup IIB (14.8 ± 10.8 mmHg) compared to subgroup IB (12.0 ± 8.1 mmHg), as well as to subgroups IIA (10.9 ± 9.8 mmHg) and IA (10 ± 8.1 mmHg). We found a significant correlation of cholecalciferol with the variability of SBP during the day.

Conclusions. – Vitamin D deficiency appears to be a factor of BP variability. Although the variability of the postmenopausal group remains higher than that of the other groups, the correction of the level of 25 (OH) D by the supply of cholecalciferol 200000 IU per month leads to a reduction in the variability of BP in the studied hypertensive women could help to prevent morbimortal complications.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Vitamin D; Deficiency; Insufficiency; Variability; Blood pressure; Premenopausal; Menopausal

Chapter

Behavioral Effects of Vitamin D₃ at Estrogen Deficiency in Females of Different Age

Julia Fedotova

Abstract

The present study was performed to determine the behavioral effects of cholecalciferol treatment at different doses as an adjunctive therapy alone or in a combination with low dose of 17 β -estradiol on anxiety-like behavior of the middle-aged (12–14 months) and old (16–18 months) female rats at 12 weeks after ovariectomy. Vitamin D₃ supplementation individually (as cholecalciferol at doses of 1.0, 2.5 or 5.0 mg/kg/day, s.c.) or in co-administration with 17 β -estradiol (17 β -E₂, 0.5 μ g/ rat, s.c.) were given to the ovariectomized (OVX) rats of different age at 12 weeks after ovariectomy. Anxiety-related state was tested in the elevated plus maze (EPM) and light-dark test (LDT), as well behavioral reactivity was registered in the open field test (OFT). The results of the study indicated that vitamin D₃ supplementation at doses of 1.0 or 5.0 mg/kg/day decreased manifestations of anxiety-like profile in the middle-aged or old OVX rats, respectively. Vitamin D₃ (1.0 mg/kg/day) plus 17 β -E₂ resulted in more profound anxiolytic-like effects in the old OVX rats than effects of both drugs administered alone. Cholecalciferol (1.0 mg/kg/day, s.c.) in the old OVX rats produced elevated estradiol and 25-OH-VD₃ levels for these rats as compared to the old OVX females treated with solvent.

Keywords: vitamin D₃, anxiety, menopause, estradiol, aging, female rats

الملخص

العنوان : تأثير انقطاع الطمث وارتفاع ضغط الدم الشرياني على حالة فيتامين (د)

مؤخراً، أصبح الفيتامين د يحظى بأهمية متزايدة في مجال البحث. فقد أثبت أن لهذا الفيتامين فوائد غير معدودة في الوقاية، العلاج، وفي تنظيم وظائف الجسم.

وفي هذا السياق، قد تُوصَل إلى وجود علاقة وطيدة بين الفيتامين د، سن اليأس، والضغط الدموي. هذا وإن النقص في هذا النوع من الفيتامينات قد يتداخل مع العديد من الحالات الفيزيولوجية، مسبباً ارتفاعاً في الضغط الدموي عند النساء في سن اليأس خاصة اللاتي يعانين من داء السكري والسمنة. وهذا هو الموضوع الذي دُرِس في المقالات التي ذكرناها..

Résumé

Le titre : L'effet de la ménopause et de l'hypertension artérielle sur le statut en vitamine D

Récemment, la vitamine D a évoqué une importance croissante dans la recherche et la littérature scientifique. Notamment, il a été prouvé que cette vitamine possède d'innombrables intérêts préventif, thérapeutique, et dans la régulation. Sans doute, il a été affirmé qu'il existe une corrélation entre la vitamine D, la ménopause, et l'hypertension artérielle.

Dans ce contexte, le travail effectué consiste en une analyse de 4 articles prouvant l'existence de cette corrélation entre ces deux pathologies et la vitamine D.

Mots clés : vitamine D- Ménaopause –Hypertension artérielle

Abstract

Title: The effect of the menopause and the hypertension on vitamin D status

Recently, vitamin D has evoked an increasing importance in research and scientific literature. In particular, it has been proved that this vitamin has innumerable preventive, therapeutic and regulatory interests. Without doubt, it has been affirmed that there is a correlation between vitamin D, menopause, and arterial hypertension

In this context, the work carried out consists of an analysis of 4 articles proving the existence of this correlation between these two pathologies and vitamin D.

Keywords: Viatmin D- Menopause – arterial hypertension