

MODIFICATIONS CORPORELLES À LA MÉNopause : IMPACT DES THÉRAPEUTIQUES

F. VAN DEN BRÛLE (1), U. GASPARD (2)

RÉSUMÉ : La prise de poids constitue un sujet de préoccupation pour les patientes atteignant la périménopause. Il semble que l'âge constitue le facteur important au cours de la prise de poids, alors que la ménopause intervient plutôt au cours du développement d'une obésité de type androïde. Le respect de mesures hygiéno-diététiques permet de réduire, voire d'empêcher ces phénomènes. Enfin, la substitution hormonale n'induit pas d'excès de poids; elle contribue, au contraire, à réduire l'accumulation adipeuse tronculaire, et à améliorer le profil de risques des patientes ménopausées, selon la nature et le profil métabolique des molécules utilisées.

BODY MASS CHANGES AT MENOPAUSE : IMPACT OF THERAPEUTIC STRATEGIES

SUMMARY : Weight gain constitutes a worry for perimenopausal patients. Current understanding of the problem indicates that age constitutes the most important factor, whereas menopause contributes to the development of android obesity. Hygienodietetic counseling allows to reduce or even prevent these problems. Finally, hormone replacement therapy does not induce weight gain : it rather contributes to reduce central adipose deposition and improves the risk profile of menopausal patients, in relation to the nature and metabolic profile of the prescribed molecules.

KEYWORDS : Menopause – Weight gain – Therapeutic choice – Steroids

INTRODUCTION

La consultation de gynécologie est souvent l'occasion, pour la patiente, de poser au praticien des questions quant à son équilibre pondéral, et d'exposer ses craintes de prise de poids vis-à-vis des thérapeutiques proposées.

La fréquence élevée de l'excès de poids, outre son importance du point de vue de la silhouette et de la vision de soi, constitue un facteur de risque important pour différentes maladies, dont les maladies cardio-vasculaires et le cancer du sein. En outre, on sait que le tissu adipeux est une source de synthèse d'œstrogènes, par aromatisation des androgènes circulants, ce qui pourrait expliquer au moins en partie le risque de cancer mammaire accru chez les patientes présentant un excès de poids.

Il est connu que les femmes présentent une prise de poids ainsi qu'une redistribution de leur masse graisseuse aux environs de la cinquantaine. D'autre part, chez ces patientes, la mortalité globale peut être mise en relation directe avec le poids corporel. En particulier, le risque de maladie coronarienne augmente avec l'index de masse corporelle. Enfin, on connaît l'association de l'excès pondéral avec diverses anomalies métaboliques (abaissement du cholestérol HDL, élévation de l'apoB, hypertriglycémie, ...) délétères pour le profil de risque cardio-vasculaire.

Dans le présent article, nous passerons en revue les connaissances actuelles relatifs aux différents problèmes concernant la prise de poids à la ménopause ainsi que l'influence des hormones de substitution utilisées pour gérer les complications à court et long terme de l'hypoœstrogénie.

NOTIONS D'ÉVALUATION DE LA MASSE CORPORELLE

Idéalement, les variations de poids devraient être précisées selon qu'elles entreprennent la

masse grasse ou la masse musculaire (dite maigre), qu'il existe une rétention hydrosaline, et en fonction des parties du corps principalement affectées.

Il existe plusieurs types d'obésité (fig. 1) : premièrement, un excès global de graisse; deuxièmement, l'obésité androïde, où il existe un excès de graisse tronculaire sous-cutanée; troisièmement, l'excès de graisse au niveau des viscères; et quatrièmement, l'obésité de type gynoïde, avec un excès de tissu adipeux au niveau de la région glutéofémorale. Les obésités abdominales sous-cutanée et viscérale ne sont pas toujours distinguées entre elles dans les études publiées.

Pour répondre à ces questions, il existe différentes techniques d'évaluation de la composition corporelle. Certaines sont simples mais imprécises, dont des techniques anthropométriques et des mesures d'impédance bioélectrique.

Les variations du poids corporel vis-à-vis de la taille sont habituellement rapportées par l'étude de l'index de masse corporelle (IMC, en anglais BMI, body mass index), calculé par le rapport du poids (en kilogrammes) sur le carré de la taille (en mètres). Au-delà de 25 kg/m², on parle de surcharge pondérale, et d'obésité à partir de 30 kg/m².

Afin d'évaluer la répartition des tissus adipeux, on évalue également le rapport taille/hanches (RTH, en anglais WHR, Waist/Hip Ratio). On parle de distribution centrale à partir d'un RTH supérieur à 0,9 pour les femmes et de 1 pour les hommes.

D'autres techniques sont plus précises mais plus difficiles à mettre en oeuvre. Par exemple, il est possible d'évaluer la quantité de dépôts adipeux sous-cutanés et viscéraux, intra-abdominaux par CT scan à l'aide d'une coupe au niveau L4-L5. Il est possible de réaliser le même type de détermination par résonance magnétique nucléaire. Des faibles variations du tissu graisseux intra-abdominal peuvent être définies par échographie.

(1) Chercheur Qualifié du FNRS, (2) Chef de Service, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman Liège.

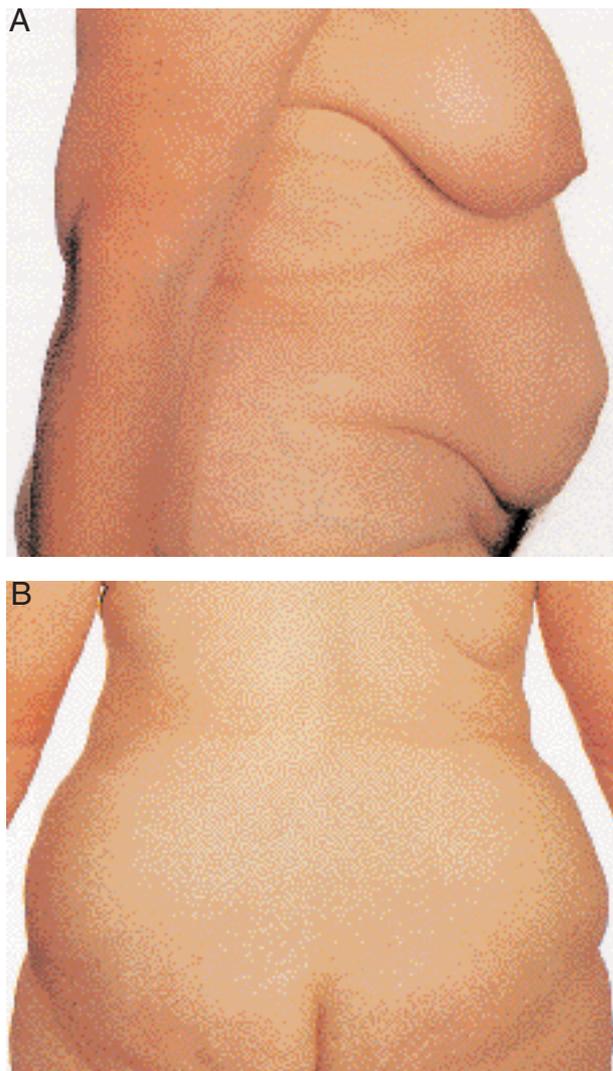


Fig. 1. Types d'obésité. L'obésité androïde se caractérise par une accumulation adipeuse au niveau de la ceinture abdominale (A), alors que l'obésité de type gynoïde se présente comme une accumulation graisseuse au niveau glutéofémoral (B).

L'absorptiométrie biénergétique (DEXA: dual energy X-ray absorptiometry) permet l'étude de la composition énergétique du corps entier ou de certaines de ses régions. Elle consiste à balayer le corps à l'aide d'un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie, et de mesurer leur atténuation spécifique selon les tissus traversés. Cette technique permet une évaluation précise des masses osseuse, grasse et maigre, dans la totalité corporelle et dans diverses régions, comme les bras, le tronc et les membres inférieurs.

CONSÉQUENCES DE L'EXCÈS DE POIDS

Soulignons d'abord que le seul avantage prétendument lié à l'excès pondéral au cours de la ménopause consisterait en un ralentissement de la perte osseuse, bien que ce fait ne soit pas

constaté par tous les groupes. Il est probable que ce seul avantage de l'obésité soit en rapport avec la quantité d'oestrogènes circulants ainsi qu'avec une plus grande intensité de stimulations mécaniques de la charpente osseuse. Cet avantage du surpoids pour diminuer le risque d'ostéoporose peut être cependant également obtenu par la pratique d'une activité physique régulière, qui réduira en même temps le risque cardio-vasculaire.

Par ailleurs, l'excès de poids favorise le développement de nombreuses maladies. Il est souvent associé au syndrome X, réunissant de nombreux facteurs dont l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, le diabète de type 2, l'hyperlipémie, l'hypertension essentielle, l'obésité androïde, et un risque accru de maladies cardiovasculaires.

L'excès de poids augmente le risque cardio-vasculaire, alors que la ménopause elle-même ne constituerait pas un facteur de risque à elle seule. L'obésité constitue un facteur de risque pour l'hypertension et pour les affections cardiovasculaires. Il semble par ailleurs que l'obésité de type androïde constitue un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, par son association avec différents facteurs, dont l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle, l'hyperlipémie et la masculinisation du profil lipidique (augmentation du cholestérol total, diminution du cholestérol HDL et augmentation du cholestérol LDL).

En effet, une masse adipeuse abdominale importante conduit à une libération accrue d'acides gras libres au sein de la circulation porte, ce qui favorise une augmentation de la synthèse des VLDL, une diminution de la clairance hépatique de l'insuline, favorisant un hyperinsulinisme et une insulinorésistance. Tous ces paramètres constituent des facteurs de risque cardio-vasculaires.

L'obésité, particulièrement de type androïde, est considérée comme facteur de risque pour le cancer mammaire, vraisemblablement par l'intermédiaire de l'augmentation des taux sériques d'oestradiol. Il est probable que certains types de tissu adipeux, comme par exemple ceux de la hanche, expriment davantage d'aromatase, permettant une augmentation de production locale d'oestrogènes à partir d'androgènes. Le même type de relation de risque serait observée pour le cancer endométrial.

Enfin, l'obésité favorise également le développement de l'hyperandrogénie. Elle favoriserait aussi le prolapsus et l'incontinence urinaire d'effort.

EVOLUTION DE LA MASSE CORPORELLE CHEZ LA FEMME AU COURS DE LA MÉNOPAUSE

Une prise de poids est fréquente au cours de la pérимénopause. Il semble qu'environ 60 % des patientes présentent une prise de poids de l'ordre de 2,5 à 5 kg lors de la transition ménopausique. La prise de poids concerne à la fois des femmes présentant un excès de poids initial, et celles ayant un poids corporel normal. Une étude rapporte un gain de 2,1 kg sur une période de 5 ans, dans une cohorte de 233 patientes ménopausées. Cependant, soulignons que la prise de poids semble nulle chez les patientes qui étaient déjà sous substitution hormonale au début de l'étude, et qui l'ont poursuivie pendant celle-ci. Ce phénomène a fait l'objet de nombreuses études cliniques.

Les causes couramment invoquées dans cette prise de poids sont les antécédents d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie et le recours à une substitution hormonale postménopausique. La diminution de l'activité physique, la survenue de maladies graves ou d'une dépression, la prise d'antidépresseurs, des événements de la vie qui engendrent un stress important sont aussi associés à la prise de poids postménopausique.

Les études ne placent pas la ménopause elle-même comme facteur étiologique principal de la prise de poids. L'âge constituerait un facteur de prise de poids plus important que la ménopause elle-même. Il est en effet démontré que le poids augmente de 11 à 12 kg dans la population de femmes françaises entre 20 et 65 ans. La prise de poids pourrait être causée à la fois par l'hypocœstrogénie et le vieillissement. Cette prise de poids ne serait pas en rapport avec des altérations de l'axe somatotrope. On observe en outre, chez les patientes franchissant le cap de la ménopause, une augmentation du rapport taille/hanches signant le caractère androïde de l'adiposité.

Des études plus détaillées démontrent que la ménopause est associée à une prise de poids, une perte de masse maigre, une diminution du métabolisme basal et à l'exercice et une accumulation centrale du tissu adipeux.

La redistribution du tissu graisseux dans l'abdomen serait en rapport direct avec la ménopause, alors que la prise de poids globale serait plus en rapport avec l'âge de la patiente. Ceci est cependant discuté par certains auteurs. Cette distribution centrale du tissu adipeux est associée à une résistance à l'insuline, et peut être en outre favorisée par la consommation d'alcool.

MÉCANISMES DE PRISE DE POIDS CHEZ LA FEMME

Il semble que le métabolisme de base soit plus bas chez la femme que chez l'homme.

Cette diminution est encore plus marquée après la ménopause, en relation avec une perte de masse maigre ainsi qu'avec la ration calorique journalière accrue, par ailleurs souvent sous-estimée.

De nombreux médiateurs ont été impliqués au cours du développement de l'obésité; leur description exhaustive sort du cadre de cette revue. Dans ce manuscrit, nous détaillerons certains paramètres importants pour la prise de poids chez les patientes ménopausées, et rappellerons le métabolisme des stéroïdes au niveau de l'adipocyte.

Physiologie de l'adipocyte (fig. 2)

Au niveau de l'adipocyte, la synthèse de triglycérides est assurée par diverses enzymes dont la plus importante semble être la lipoprotéine lipase (LPL). La LPL est sécrétée au niveau des capillaires du tissu adipeux et permet l'hydrolyse des triglycérides circulants. Les acides gras libérés sont captés par les adipocytes et transformés à nouveau en triglycérides. L'insuline stimule la synthèse et la sécrétion de LPL.

La dégradation des triglycérides est assurée par la voie de la lipolyse. La régulation de la lipolyse est essentiellement sous le contrôle du système adrénérgique. Cette régulation semble complexe, avec un effet lipolytique lors de la stimulation du système β -adrénérgique, et un effet antilipolytique en cas de stimulation α -adrénérgique. La lipolyse est aussi contrôlée par les glucocorticoïdes et l'insuline.

On distingue différents types de tissus adipeux, dont le tissu sous-cutané des régions fémorales exerçant une fonction de réserve de graisse, de celui des régions abdominales sous-cutanées et surtout profondes, plus sensibles aux hormones lipolytiques.

Ces différences régionales du métabolisme du tissu adipeux varient selon les périodes de la vie ovarienne. En effet, durant la vie reproductive, le tissu adipeux fémoral est caractérisé par une forte activité de la LPL et une lipolyse peu sensible aux catécholamines pendant le cycle menstruel. Il existerait également une différence de métabolisme adipeux régional entre les patientes préménopausées et postménopausées. En effet, avant la ménopause, l'activité de la LPL est plus intense dans les tissus adipeux sous-cutanés que dans les tissus adipeux profonds. En postménopause, ces deux valeurs ont tendance à s'égaliser. La lipolyse des tissus adipeux profonds serait plus sensible aux hormones lipolytiques chez les femmes ménopausées que chez les femmes en période de reproduction.

Des travaux chez l'animal ont montré que l'activité lipolytique est diminuée dans les adipocytes paramétrieux de rates ovariectomisées. Il a été suggéré que les stéroïdes sexuels agissent directement sur l'activité LPL, qui participe à la régulation de la réserve en triglycérides dans l'adipocyte, puisque les récepteurs aux œstrogènes y semblent faiblement exprimés. Il est possible que les récepteurs aux glucocorticoïdes qui sont abondants à ce niveau, puissent jouer un rôle intermédiaire important dans ce processus.

Chez la femme, l'administration d'œstrogènes en postménopause restaure l'activité LPL au niveau adipocytaire.

Par ailleurs, il semble que l'action des œstrogènes sur l'activité LPL soit dépendante du type de tissu adipeux : ainsi, ils augmentent l'activité LPL et, donc, l'accumulation lipidique au sein des adipocytes de la région glutéofémorale, alors qu'ils exercent un effet inhibiteur sur l'activité LPL de la graisse abdominale, expliquant ainsi la physiologie de la répartition de masse grasse des caractères sexuels induite par les œstrogènes. Les progestatifs androgéniques, comme la noréthistérone, diminuent l'activité LPL glutéofémorale et restaurent l'activité LPL de la graisse abdominale qui était inhibée par les œstrogènes, expliquant ainsi l'effet de type androgénique des progestatifs 19-nortestostérone sur la répartition de la graisse abdominale.

Enfin, les œstrogènes diminuent l'activité lipolytique induite par la noradrénaline au niveau de la graisse abdominale.

Effet des stéroïdes sexuels sur le métabolisme de la leptine

Un gène de l'obésité (*ob*) a été cloné en 1994 par clonage différentiel chez la souris. La leptine, produit de l'expression du gène *ob* dans le tissu adipeux, qui est déficiente chez la souris *ob/ob*, est une hormone protéique de 16 kDa produite par l'adipocyte et qui agit au niveau du système nerveux central. Elle y régule le contrôle de la prise alimentaire, en induisant la sensation de satiété. Cette hormone semble jouer un rôle au cours de la régulation du poids corporel mais aussi au cours de la reproduction.

Les taux circulants de leptine sont en relation directe avec la quantité de tissu graisseux corporel, et sont habituellement deux fois plus élevés chez la femme que chez l'homme.

Il semble que les taux sériques de leptine soient diminués après la ménopause, et soient corrélés à la quantité de masse grasse et à l'insulinémie basale.

Les œstrogènes augmentent la production de leptine *in vivo*, alors que la progestérone est sans

effet. Ces résultats sont discutés : en effet, il semble que les taux de leptine sérique soient déterminés chez la femme ménopausée, par la masse grasse, la masse maigre, l'insulinémie basale, mais pas par la substitution hormonale. D'autres études ne montrent pas de corrélation entre la substitution hormonale et les taux de leptine. Enfin, le tamoxifène et le torémifène augmentent également les taux de leptine, alors que la tibolone ne semble pas exercer d'effet.

Une étude récente montre que la diminution de poids sous substitution œstrogénique est corrélée à des taux de leptine accrus.

Des travaux démontrent que l'exercice physique diminue les taux de leptine circulants.

EFFET DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS DE LA MÉNOPAUSE SUR LE POIDS CORPOREL

Les patientes sont souvent concernées par un éventuel effet de la substitution hormonale sur le maintien de leur poids.

Rappelons qu'une œstrogénothérapie à dose trop importante pourra entraîner une rétention hydrosaline responsable d'une légère prise de poids. Elle se manifestera aussi par des céphalées, une mastalgie, un ballonnement abdominal et des lourdeurs des membres inférieurs. Dans ce cas, il suffira de réduire la dose d'œstrogènes pour contrôler ces symptômes gênants.

L'effet de l'œstrogénosubstitution sur le poids corporel a fait l'objet de nombreuses études. Une revue récente de la Cochrane Database of Systematic Reviews, résumant le problème, conclut clairement que le traitement hormonal n'induit pas de prise de poids supplémentaire par rapport à celle observée normalement lors de la transition ménopausique. Au contraire, il semble que l'utilisation d'une substitution hormonale diminue l'accumulation centrale de graisse, facteur de risque cardiovasculaire et de cancer mammaire. Ces résultats sont cependant parfois contestés.

Il semble que la substitution hormonale ne modifie pas le comportement alimentaire.

De nombreuses études utilisant divers schémas de substitution hormonale ont examiné le maintien d'un poids constant. L'effet global est plutôt favorable, et semble dépendre du profil des molécules utilisées.

Par exemple, des associations composées de valérate d'œstradiol ou d'œstrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone n'entraînent pas de gain pondéral notable. Le même maintien du poids initial est observé avec une combinaison d'œstradiol et de dydrogestérone, ou d'œstradiol valérate et d'acétate de cyprotérone, un progestatif à action antiandrogé-

nique, ou de dienogest. Il semble qu'une tolérance métabolique aussi neutre que possible, comme par exemple dans le cas d'une combinaison orale d'œstradiol et de dydrogestérone, puisse jouer un rôle par une diminution de l'insulinorésistance et une augmentation de l'action antilipolytique de l'insuline.

La tibolone est un stéroïde combinant des actions œstrogénique, androgénique et progestérone. Elle empêche la prise de poids de la même manière qu'une combinaison d'œstradiol oral et de dydrogestérone, et empêche la diminution de masse maigre comme une combinaison d'œstradiol transdermique et de dydrogestérone orale. L'accumulation adipeuse tronculaire est empêchée par la combinaison d'œstradiol oral et de dydrogestérone, mais pas par les autres combinaisons. Une autre étude démontre que la tibolone augmente la masse maigre, sans affecter la masse grasse, vraisemblablement à cause de son activité androgénique.

Le raloxifène, un SERM récemment introduit sur le marché dans l'indication de traitement de l'ostéoporose, n'entraîne pas de variation de poids notable au cours des études cliniques pratiquées.

Il semble donc que les traitements hormonaux de la ménopause disponibles n'entraînent pas l'augmentation de poids corporel attendue. Au contraire, ils peuvent participer à prévenir l'obésité tronculaire, selon leur profil métabolique.

AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT LE MAINTIEN DU POIDS

Il est connu depuis longtemps que l'exercice physique et une diète appropriée constituent des facteurs importants pour le maintien d'un poids corporel idéal, et sont recommandés dans ce sens. Alors que l'on tolère actuellement une consommation faible d'alcool, et surtout de vin rouge, afin de réduire le risque cardio-vasculaire, il semble que la consommation d'alcool, même modérée, puisse accroître les taux sériques d'œstradiol et, par là, le risque de cancer mammaire. Il importe beaucoup de motiver les patientes pour la restriction calorique ainsi que pour le maintien d'un niveau suffisant d'exercice physique afin de combattre la diminution de masse maigre.

Il est en effet démontré qu'une perte poids, même minime, diminue le risque de développer les différentes complications de l'obésité, dont le diabète de type 2, l'hypertension, l'hyperlipémie et les maladies cardiovasculaires.

Il est possible que la pratique d'une activité physique réduise le risque de cancer mammaire.

ATTITUDE PRATIQUE POUR LE PRATICIEN

Il importe donc de bien informer nos patientes au niveau des risques de prise de poids à la période ménopausique, et de l'effet des thérapeutiques que l'on peut proposer. On insistera principalement sur les points suivants :

- Respect d'un régime normocalorique équilibré, sans excès lipidique, afin de réduire le risque de cancer du sein et de l'endomètre, le risque cardiovasculaire et d'améliorer d'éventuelles anomalies du profil lipidique.
- Prise en charge des facteurs favorisant la prise de poids (syndrome dépressif, hypothyroïdie, prise de glucocorticoïdes).
- Lutte contre la perte de masse musculaire et la diminution des dépenses énergétiques par la pratique d'un exercice physique régulier.
- Dépistage et, si nécessaire, prise en charge et traitement d'autres facteurs de risque (tabagisme, diabète de type 2, hypertension, ...).
- La substitution œstrogénique n'est pas contre-indiquée chez les patientes obèses.
- Le traitement substitutif ne semble pas induire une prise de poids, contrairement aux idées reçues; au contraire, il pourrait contribuer à maintenir une répartition grasseuse de type féminin.
- La substitution hormonale, contribuant à réduire certains symptômes et risques associés à la ménopause, pourra être proposée chez toute patiente ne présentant pas de contre-indications.
- Il importe d'utiliser des molécules naturelles, comme le 17 β -œstradiol et la progestérone et ses dérivés naturels, afin d'éviter des effets délétères sur le métabolisme. Il faut, en particulier, éviter les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone, qui ont une action anabolisante et favorisent l'insulinorésistance.
- En cas de prise de poids sous substitution œstrogénique, il faut d'abord distinguer la rétention hydrosodée de la prise de poids surtout abdominale. La prise de poids survient souvent dans des circonstances typiques (modification des habitudes alimentaires, diminution d'activité physique, facteurs psychologiques, prise du traitement hormonal). En cas de suspicion du traitement hormonal, diminuer la dose d'œstrogènes et favoriser l'utilisation d'un progestatif naturel.

CONCLUSION

La transition ménopausique est associée à une prise de poids ainsi qu'à une modification de la répartition du tissu grasseux. Contrairement aux idées fréquemment répandues, la substitution hormonale n'aggrave pas ce phénomène de

prise de poids. Au contraire, elle contribue à réduire l'accumulation centrale de tissu graisseux, et à diminuer divers risques associés à l'excès de poids et à la période postménopausique. L'information correcte des patientes ménopausées pourrait permettre une meilleure observance à la substitution hormonale.

LECTURES CONSEILLÉES

1. Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, et al.— Sociodemographic and nutritional determinants of obesity in Belgium. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, **23**, 1-9.
2. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al.— Body weight and mortality among women. *New Engl J Med*, 1995, **333**, 677-685.
3. Bouchard C, Depres J-P, Mauriège P.— Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev*, 1993, **14**, 72-93.
4. van der Kooy K, Seidell JC.— Techniques for the measurement of visceral fat : a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1993, **17**, 187-196.
5. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J.— Obesity. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 396-407.
6. Despres JP, Lamarche B, Mauriège P, et al.— Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 952-957.
7. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al.— Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*, 1991, **151**, 97-102.
8. Rink JD, Simpson ER, Barnard JJ, Bulun SE.— Cellular characterization of adipose tissue from various body sites of women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 2443-2447.
9. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC.— Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 1992, **55**, 950-954.
10. Heymsfield SB, Gallagher D, Poehlman ET, et al.— Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol*, 1994, **29**, 377-389.
11. Lovejoy JC.— The influence of sex hormones on obesity across the female life span. *J Women Health*, 1998, **7**, 1247-1256.
12. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al.— Climateric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climateric*, 1999, **2**, 37-44.
13. Hamilton MA, Nonas C, Noll S.— The life stages of weight : setting achievable goals appropriate to each woman. *Int J Fertil Women Med*, 2000, **45**, 5-12.
14. Avis NE, Crawford SL.— Menopause and weight. *Menopause*, 2001, **8**, 230-232.
15. Poehlman ET.— Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, **81**, 603-611.
16. Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET.— Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *J Nutr Health Aging*, 2000, **4**, 156-161.
17. Poehlman ET, Tchernof A.— Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis*, 1998, **9**, 799-803.
18. Simkin-Silverman LR, Wing RR.— Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented ? *Postgrad Med*, 2000, **108**, 47-50, 53-56.
19. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET.— Menopause, central body fatness, and insulin resistance : effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis*, 1998, **9**, 503-511.
20. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET.— Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **904**, 502-506.
21. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N, et al.— Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *J Clin Invest*, 1985, **75**, 1973-1976.
22. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstrom LO, Bjorntorp P.— Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism*, 1986, **35**, 792-797.
23. Kissebah AH, Evans D, Peiris A, Wilson CR.— Endocrine characteristics in regional obesity: role of sex steroids. In Vague J, Bjorntorp P, Guy-Grand B, Rebuffe-Scrive M, Vague P, Editors. *Metabolic complications of human obesity*. Amsterdam, Elsevier, 1985, 115-130.
24. Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, et al.— Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res*, 1990, **22**, 345-351.
25. Sabogal JC, Munoz L.— Leptin in obstetrics and gynecology : a review. *Obstet Gynecol Surv*, 2001, **56**, 225-230.
26. Armellini F, Zamboni M, Bosello O.— Hormones and body composition in humans : clinical studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, **24**, S18-21.
27. Norman RJ, Flight IH, Rees MC.— *Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women : weight and body fat distribution*. Cochrane Database Syst Rev, 2000 (2), CD001018.
28. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C.— Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*, 1991, **40**, 1323-1326.
29. Gaspard UJ, Wery OJ, Scheen AJ, et al.— Long-term effects of oral estradiol and dydrogesterone on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Climacteric*, 1999, **2**, 93-100.
30. World Health Organization.— *Obesity : preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. WHO, Geneva, 1998.
31. Gaspard U, Buicu C, Creutz V.— Multiple benefits of physical exercise in menopausal women. *Rev Med Liege*, 2001, **56**, 219-222.
32. Goldstein DJ.— Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992, **16**, 397-415.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F. van den Brûle, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.