



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
Mémoire de fin d'études

Présenté par

**Bouchachi Lamis Aichouche**

**Bouchebbat Souaad**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

THÈME

**Effet du jeun de ramadan chez les femmes  
diabétiques ménopausées sous thérapie aux  
metformine**

Soutenue publiquement le

DEVANT LE JURY

Président :	<i>Mme. AIT CHABANE</i>	<i>MCB</i>	<i>U. Mostaganem</i>
	<i>OUIZA</i>		
Examineur :	<i>M. BEKADA DJAMEL</i>	<i>MCA</i>	<i>U. Mostaganem</i>
Encadreur :	<i>M.AIT SAADA DJAMAL</i>	<i>MCA</i>	<i>U. Mostaganem</i>

## *Remerciements:*

*Ce travail n'aurait pas pu aboutir à des résultats satisfaisants sans l'aide et les encouragements de plusieurs personnes que nous remercions.*

*Nous remercions également tous d'abord le Bon Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

*On tient tout particulièrement à remercier « **Monsieur Ait Saada.D** », notre encadreur, qui n'a pas ménagé le moindre effort pour nous assister dans le choix du thème et la réalisation du présent mémoire, l'expression de notre profonde gratitude quant à sa patience, le temps et l'attention qu'il nous a consacré.*

*Nous volons, également remercions: les responsables de laboratoire d'analyses médicales « **Arjou Chica** » Tidjdid et le responsable de laboratoire « **M. Bounour** » de l'hôpital de « **17 Août** » Sidi Lakhdar de la wilaya Mostaganem.*

*On remercie aussi chaleureusement tous les enseignants du Master «**Biochimie appliquée** »*

*Nous remercions également les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail, et qui ont bien voulu nous honorer par leur présence.*

*Finalement, Toute notre gratitude pour ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*Dédicace :*

*J'offre ce travail à ma famille et surtout mes chéres parents : Al 'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié*

*Pour me voir réussir, à toi mon père*

*A maman pour son amour, et qu'elle m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance, son sacrifice et sa tendresse*

*Qui m'ont aide à être ce que je suis, avec tant d'amour et d'affection.*

*A mon grand père Que Dieu lui fasse miséricorde*

*A mon grand père adoré*

*Et mes grands-mères*

*A mes chères sœurs*

*A ma **Zemzem** mon neveu **AMIR***

*A mes chères amies*

*A mon binôme :**Bouchebbat Souaad***

*A tous ceux que j'aime et qui m'aiment*

*A tous ceux que ma réussite leur tient à cœur*

**«LAMIS AÏCHOUCHE »**

## ***Dédicace***

*Merci dieu le tout miséricordieux, ton amour et tes grâces à mon égard m'ont*

*Donné la persévérance et le courage pour accomplir ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail*

*A Mes chers parents,*

*Pour leurs efforts et leurs sacrifices durant toute ma vie, leurs encouragements*

*Et soutiens pour persévérer jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Qu'ils  
retrouvent dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance.....*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon frère « **Khaled** »*

*Pour l'encouragement et l'aide qu'il ma toujours accordé.*

*A mes sœurs « **Chaima** », « **Hassiba** », « **Malak** » pour*

*L'amour qu'elles mes réservent*

*Je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.*

*A man cher binôme « **Bouchachi Lamis Aichouche** » et à toute*

*Sa famille a mes amis,...*

*Au nom de l'amitié qui nous réunit,*

*Et au nom de nos souvenirs inoubliables*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*« **Souaad** »*

## *Table des matières*

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction .....01

### **Partie 1. Bibliographique**

#### **Chapitre I : Diabète de type 2**

1. Définition :	04
2. Epidémiologie du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (ouest algérien) :	04
3. Physiopathologie du diabète de type 2 :	05
3.1. Insulinorésistance :	06
3.2. Anomalies de l'insulino-sécrétion :	07
3.3. Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques :	09
4. Complications :	10
4.1. Complications macro-vasculaires :	10
4.2. Complications micro-vasculaires :	10
4.3. Complications métaboliques aiguës :	11
5. Diagnostic du diabète de type 2 :	11
5.1. Faut-il dépister le diabète de type 2 :	11
5.2. De quels tests disposons-nous ?	14
5.3. Peut-on se contenter de valeurs aléatoires souvent postprandiales ?	14
5.4. Peut-on utiliser un lecteur de glycémie capillaire ?	15
5.5. Faut-il utiliser le test oral de tolérance au glucose (OGTT : Oral Glucose Tolérance Test) ?	16
5.6. Peut-il utiliser l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ?	16
5.7. Comment et qui dépister ?	17
6. Traitement du diabète de type 2 :	18
6.1. Objectifs du traitement :	18
6.2. Aspects du traitement :	19
6.3. Traitement non pharmacologique :	19
6.3.1. Activité physique :	19
6.3.2. Alimentation :	19
6.4. Traitement pharmacologique :	21

## **Chapitre II : Le jeûne de ramadan**

1. Modalités et types du jeûne : .....	23
2. Moins de jeûne : .....	24
3. Physiologie de jeûne : .....	24
4. Effets du jeûne chez les patients diabétiques : .....	24
5. Risque de la pratique du jeûne chez diabétique : .....	25
5.1. Hypoglycémie : .....	25
5.2. Hyperglycémie : .....	26
5.3. Acidocétose : .....	26
5.4. Déshydratation et thrombose : .....	27
5.5. Coma hyper osmolaire : .....	27

## **Chapitre III : La ménopause**

1. Définition : .....	28
2. Physiologie féminine et ménopause : .....	28
2.1. Anatomie de l'appareil génital féminin et physiologie du cycle menstruel : .....	28
3. A quel âge intervient l'arrêt du cycle menstruel ?.....	29
4. Types et phases de la ménopause : .....	30
4.1. Phase de la ménopause : .....	30
4.1.1. Phases du cycle menstruel : .....	31
4.1.1.1. Cycle ovarien : .....	32
4.1.1.2. Cycle utérin : .....	33
4.2. Types de la ménopause :.....	34
5. Changements biologiques : .....	34
5.1. Conséquences sur l'organisme et le mental : .....	34
5.2. Changement hormonal : .....	35
5.2.1. Mécanismes hormonaux : .....	35
5.2.2. Manifestations physiques liées au changement hormonal : .....	36
5.3. Problèmes de santé en postménopause : .....	38

## **Partie 2. Méthodologie**

1. Objectifs : .....	40
2. Critères d'inclusion : .....	40
3. Critères d'exclusion : .....	40
4. Prélèvements sanguins : .....	40
5. Mesures et contrôles : .....	41
5.1. Glycémie : .....	41
5.1.1. Principe : .....	41
5.1.2. Réactifs : .....	41
5.1.3. Préparation : .....	42
5.1.4. Conservation et stabilité : .....	42

5.1.5. Indices de détérioration des réactifs :	42
5.1.6. Matériel supplémentaires :	42
5.1.7. Echantillons :	42
5.1.8. Procédure :	42
5.1.9. Contrôle de qualité :	43
5.1.10. Caractéristiques de la méthode :	43
5.1.11. Interférences :	44
5.2. Cobas HbA1c test :	44
5.2.1. Principe :	44
5.2.2. Réactifs :	44
5.2.3. Préparation :	45
5.2.4. Conservation et stabilité :	45
5.2.5. Prélèvement et préparation des échantillons :	45
5.2.6. Volume de l'échantillon :	46
5.2.7. Stabilité de l'échantillon sur le disque :	46
5.2.8. Contrôle de qualité :	46
5.3. Cobas Lipid Panel (chol- trigl- HDL-LDL) :	46
5.3.1. Principe :	46
5.3.2. LDL (calculées) :	47
5.3.3. Ratio cholestérol total/HDL et cholestérol non-HDL :	48
5.3.4. Réactifs :	48
5.3.5. Préparation :	48
5.3.6. Prélèvement et préparation des échantillons :	48
5.3.7. Volume de l'échantillon :	49
5.3.8. Contrôle de qualité :	49
5.4. Chimie des urines :	49
5.4.1. Qu'est ce qu'une bandelette urinaire ?	49
5.4.2. Les paramètres lus à la bandelette sont :	49
5.4.3. Les résultats sont semi quantitatifs, ils sont exprimés :	50
5.4.4. L'analyse urinaire permet de détecter certains désordres de l'organisme diabétique :	50
5.4.5. Résultats :	50
5.4.6. Préparation :	50
5.4.7. Technique d'analyse :	51
5.4.8. Lecture et interprétation :	51
5.4.9. Erreurs à éviter :	51
6. Traitement statistique :	52

### **Partie 3. Résultats et discussion**

1. Résultats :	55
1.1. Paramètres biochimiques sanaguins.	55
1.2. Chimie des urines	57
2. Discussion :	58

Conclusion : .....61

Références bibliographiques

Résumé

*Liste des abréviations :*

<b>ADA :</b>	American Diabetes Association
<b>ADF :</b>	Alternate Day Fasting
<b>ADO :</b>	Anti Diabétiques Oraux
<b>AGL :</b>	Acide Gras Libre
<b>AVC :</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CR :</b>	Caloric Restriction
<b>DCCT :</b>	Diabetes Control and Coplication Trial
<b>DID :</b>	Diabète InsulinoDépendant
<b>DNID :</b>	Diabète Non InsulinoDépendant
<b>DR :</b>	Dietary Restriction
<b>DT1 :</b>	Diabète Type 1
<b>DT2 :</b>	Diabète Type 2
<b>FRCV :</b>	Facteurs de Risque Cardio-vasculaires
<b>FSH :</b>	Follicule Stimulating Hormone
<b>g/l :</b>	Gramme par litre
<b>GnRH :</b>	Gonadotropin-Releasing Hormone
<b>h :</b>	Heures
<b>HbA1c :</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL :</b>	High Density Lipoproteins
<b>HTA :</b>	Hypertension Artérielle
<b>IF :</b>	Intermittent Fasting
<b>IMC=BMI :</b>	I ndice de Masse Corporelle
<b>IR :</b>	Insulino-résistance
<b>IRS :</b>	Insulin Receptor Substrate
<b>LDL :</b>	Law Density Lipoproteins
<b>LH :</b>	Luteinizing Hormone
<b>mmol/l :</b>	Millimole par litre
<b>OGTT :</b>	Oral Glucose Tolérance Test
<b>UKPDS :</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VLDL :</b>	Very Law Density Lipoproteins

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 01.</b>	Estimation et prévalence du diabète en 2015	<b>05</b>
<b>Tableau 02.</b>	Critères d'évaluation pour le dépistage d'une maladie	<b>12</b>
<b>Tableau 03.</b>	Critères diagnostiques du diabète selon l'American Diabetes Association (ADA) proposés en 1997 et revus en 2003	<b>15</b>
<b>Tableau 04.</b>	Facteurs de risque prédisposant au diabète de type 2	<b>18</b>
<b>Tableau 05.</b>	Antihyperglycémie oraux pour le traitement du diabète de type 2	<b>21</b>

## *Liste des figures*

<b>Figure 01 :</b>	Mécanisme de signalisation de l'insuline	<b>07</b>
<b>Figure 02 :</b>	Sécrétion d'insuline en post-prandial	<b>08</b>
<b>Figure 03 :</b>	Coupe frontale et sagittale de l'appareil reproducteur	<b>29</b>
<b>Figures 04 :</b>	Evolution du follicule au cours de l'ovogenèse	<b>32</b>
<b>Figure 05 :</b>	Cycle menstruel	<b>34</b>
<b>Figure 06 :</b>	Les conséquences sur l'organisme et le mental	<b>35</b>
<b>Figure 07 :</b>	Evolution du taux des hormones en fonction de l'âge	<b>36</b>
<b>Figure 08 :</b>	Représentation schématique de la zone de neutralité thermique (ZNT) et du mécanisme d'apparition des bouffées de chaleur (BdC)	<b>37</b>

## **Introduction :**

*Le diabète est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Parmi les 382 millions de sujets diabétiques actuellement dénombrés dans le monde ; beaucoup de patients musulman diabétiques choisissent de jeûner durant le Ramadan, malgré les recommandations de s'abstenir de jeune. Le patient diabétique s'expose, ainsi au cours du jeûne, à différentes complications aiguës telles que l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, l'acidocétose, la déshydratation associées à des complications thromboemboliques et le coma-hyperosmolaire.*

*Plusieurs des femmes atteintes des maladies métaboliques (diabète de type 2) sont ménopausées et observent durant cette période une baisse de fabrication hormonale (œstrogène et progestérone) secrétés par les ovaires. La réduction de la production de ces hormones (œstrogène et progestérone) a une incidence directe sur la glycémie, si importante pour le diabète. En effet, ces hormones influent sur la réaction des cellules à l'insuline. Selon les femmes, ces perturbations glycémiques sont plus ou moins fréquentes et de grande ampleur. Elles doivent alors faire face à plus d'hyperglycémies lors de la péri-ménopause en particulier car leurs règles sont instables. Face à ces variations, les femmes doivent réévaluer leur traitement et l'adapter aux variations de leur glycémie.*

*L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'impact du jeûne de ramadan chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées. Pour cela, nous avons choisi douze patientes pratiquant le jeune de Ramadan. Au cours de cette étude certains paramètres sont analysés notamment la glycémie, l'hémoglobine glyquée, cholestérol totale, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycéride et chimie des urines.*

*Ce travail est structuré et organisé en trois parties :*

- *Une étude bibliographique traitant du diabète de type 2, de la ménopause et le jeun de ramadan,*
- *La méthodologie, décrivant le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale ;*
- *La discussion des résultats obtenue achevée par une conclusion, recommandations et perspectives recherche développement à entreprendre à l'avenir.*

# *Partie 1 : Bibliographique*

# *Chapitre I : Diabète de type 2*

### Chapitre I : Diabète de type 2

#### 1. Définition :

*Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90% de tous les cas (Davis et al., 2010 ; Shah et al., 2015).*

*Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs éléments dont l'expression dépend de facteurs environnementaux tels que la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides ainsi que la sédentarité (Menon et Ribeiro, 2011).*

*Il se caractérise par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, sachant que l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques peuvent dominer à un degré variable (Grimaldi, 2000).*

*L'insulino-déficiência responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans, d'hypersécrétion insulinaire (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino résistance des tissus périphériques (Ndjoumbi, 2009). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DNID est l'insulino résistance. Cette insulino résistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants.*

*Toutefois, on ne connaît pas encore les gènes impliqués. Le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogénèse (Arriéta et al., 2003). Tout ceci concourt à augmenter la glycémie (Grimaldi, 2000).*

*Parmi les principaux facteurs cliniques en cause dans l'insulino résistance, on distingue l'obésité, la répartition abdominale sous cutanée et encore viscérale des graisses, la sédentarité, quant à elle, multiplie le risque de diabète en augmentant les deux type (Menon et Ribeiro, 2011).*

#### 2. Epidémiologie du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen :

*Le diabète dans le monde est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies. Ainsi, en Algérie, la prévalence de cette maladie est*

augmentation dans les populations urbaines et rurales. L'étude menée dans la région de Tlemcen sur un échantillon de 7656 individus a révélé une prévalence du diabète de type 2 « initialement appelé DNID » de 10,5 % et du type 1 (appelé insulino-dépendant : DID) de 3,7 %. La prévalence de diabète globale est alors de 14,2 % ; les hommes (20,4 %) étant plus touchés que les femmes (10,7 %). Cette prévalence globale est de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural. Plus de 50 % des diabétiques ont au moins un membre de leur famille atteint de la maladie. Un taux d'obésité mesuré par l'indice de masse corporelle a été constaté chez les deux sexes et dans les deux milieux. Ainsi, 65,7 % des hommes et plus de la moitié des femmes souffrent d'obésité en milieu urbain et 60 % de la population diabétique présentent au moins une complication dégénérative. La mise en place d'une politique de dépistage, de traitement et surtout de prévention est indispensable (Salah et al., 2007).

Tableau 1. Estimation et prévalence du diabète en 2015 (FID, 2015)

Pays	Diabète (20-79) prévalence nationale (%) [intervalle d'incertitude]	Diabète âge ajusté (20-79) prévalence comparative (%) [intervalle d'incertitude]	Adultes diabétiques (20-79) pour 1000 [intervalle d'incertitude]
Algérie	6.8 [4.7-9.5]	7.5 [5.1-10.3]	1679.5 [1157.6-2359.5]
Bahrain	15.6 [14.3-17.3]	19.6 [17.9-21.6]	154.3 [141.3-170.4]
Egypte	14.9 [7.2-17.1]	16.7 [8.1-19.2]	7809.7 [3759.2-8972.4]
Iraqe	7.2 [4.9-9.5]	9.3 [6.6-12.0]	1261.9 [857.5-1665.0]

La prévalence du diabète est significativement supérieure dans les zones urbaines que dans les zones rurales. 20-50% des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiqués (Malek et al., 2001).

### 3. Physiopathologie du diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est caractérisé par deux anomalies essentielles : les troubles de la sécrétion insulinaire et l'insulino-résistance des tissus périphériques. L'une ou l'autre de ces anomalies pouvant s'exprimer à des degrés variables selon les individus et au cours de la maladie (HAS, 2013).

### 3.1. Insulinorésistance :

*Le diabète de type 2 comporte une insulinorésistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus-cible, muscle, foie et tissu adipeux.*

*La diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulinosécrétion. Tel est le cas de la majorité des sujets obèses (Gerich, 2000).*

- **Mécanismes de l'insulino-résistance :**

*L'insulino-résistance au cours du diabète de type 2 concerne le foie les tissus périphériques insulino-dépendants (muscle squelettique et tissu adipeux). L'insulino-résistance hépatique se traduit par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la PHG pour les raisons sus-décrites (néoglucogenèse excessive peu sensible à l'insuline ; surexpression de la glucose-6-phosphatase). L'insulino-résistance des tissus utilisateurs de glucose se traduit par une moindre capacité de l'hyperinsulinémie à stimuler l'utilisation du glucose en euglycémie. Le principal tissu responsable au déficit d'utilisation du glucose est le muscle squelettique (déficit de 50% par comparaison au sujet normal) (Girard, 1999).*

*Deux voies sont impliquées dans les événements intracellulaires suivant la fixation de l'insuline à son récepteur, et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire : les protéines SHC, qui activent la voie des MAP kinase, aboutissant à la translocation des protéines ERK au noyau et aux effets mitogéniques de l'insuline, et d'autre part les protéines IRS (insulin receptor substrate 1 et 2), dont vont dépendre les effets métaboliques. IRS1 est nécessaire pour la transmission du message insulinique au muscle et au tissu adipeux, les souris transgéniques déficientes en IRS1 sont Insulino-résistances, mais pas diabétiques car elles développent une hyperplasie des cellules  $\beta$  compensatrices. IRS2 intervient au niveau des hépatocytes et des cellules  $\beta$ . Comme les autres protéines, les IRS se renouvellent et sont dégradés par le protéasome : sous l'influence de l'interleukine 6, une dégradation accrue pourrait diminuer l'action de l'insuline. Les IRS, comme le récepteur à l'insuline, sont activées par la phosphorylation de leurs résidus tyrosines, à l'inverse la phosphorylation sur des résidus sérines et thréonine les inactive. Les phosphorylations ou déphosphorylations des IRS (et du domaine intracellulaire du récepteur à l'insuline) peuvent expliquer d'importantes modulations du signal insulinique : des tyrosines phosphatases (PTP1B) et des sérines*

kinases (*c-JUN* kinase, protéines kinases *C* atypiques, *IKK $\beta$* ) réduisent ainsi l'effet de l'insuline (Rigalleau et al., 2007).

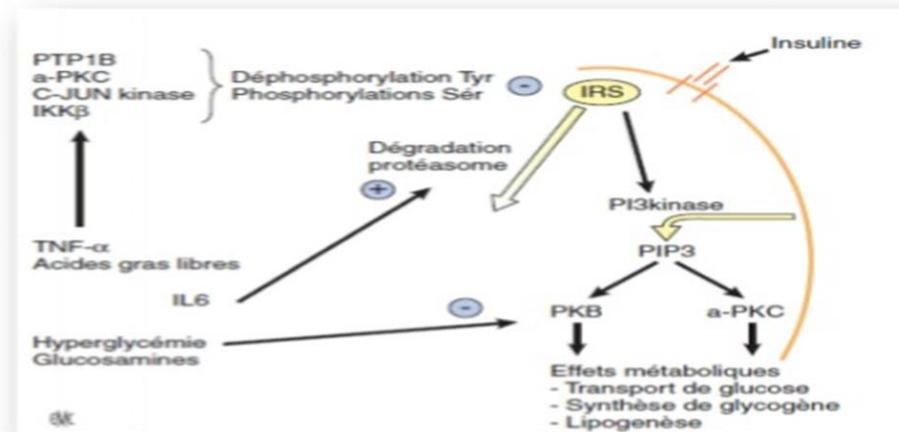


Figure 01. Mécanismes de signalisation de l'insuline (Rigalleau et al., 2007)

### 3.2. Anomalies de l'insulino-sécrétion :

La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas permet chez un individu sain de réguler sa glycémie autour de normale c'est-à-dire 0,8 g/L en dehors des repas et 1,20 g/L en période post-prandiale. Ainsi, la fonction pancréatique cellulaire  $\beta$  s'adapte à la sensibilité périphérique des tissus au glucose afin de prévenir les hyperglycémies. Dans le diabète de type 2, une défaillance des cellules  $\beta$  engendre une production moindre d'insuline qui va entraîner une élévation anormale de la glycémie. La captation du glucose par les tissus périphériques et son utilisation hépatique à des fins de synthèse de glycogène et d'acides gras, vont être diminuées contribuant au maintien du glucose dans le sang et ainsi à l'élévation de la glycémie. Ce défaut de sécrétion d'insuline est expliqué par des anomalies qualitatives et/ou quantitatives dans le fonctionnement des îlots de Langerhans (Halimi, 2003).

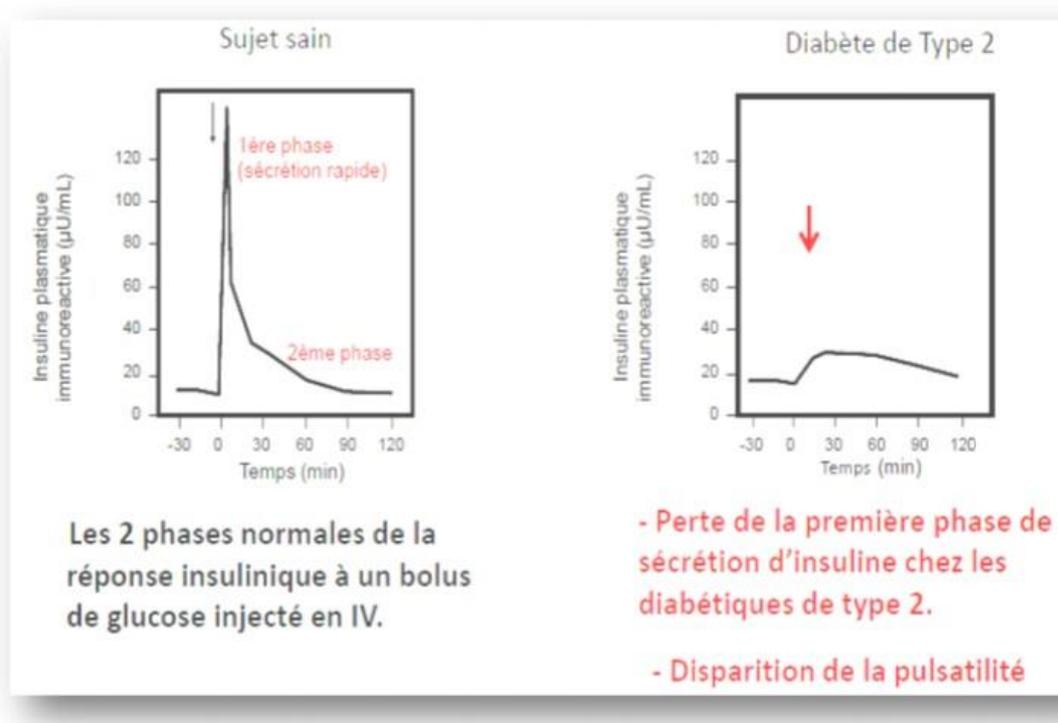
Les anomalies de la sécrétion d'insuline apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie. Elles sont déjà apparentes chez des individus normoglycémiques prédisposés à développer un diabète tels que des apparentés au premier degré de patients diabétiques de type 2 ou, encore, des femmes avec antécédent de diabète gestationnel. En réalité, la sensibilité des cellules  $\beta$  au glucose diminue proportionnellement à l'élévation glycémique avant même que celle-ci ne soit considérée comme pathologique. Au moment du diagnostic de diabète, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50% et continue à décroître par la suite, indépendamment du traitement (Féry & Paquot, 2005).

### a. Anomalies cinétiques et quantitatives :

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule  $\beta$  pancréatique. La réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases (**figure 2**) :

- Une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus ;
- Une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes.

Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement.



**Figure 02.** écrétion d'insuline en post-prandial (Pfeiffer et al., 1981)

Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule  $\beta$  est toujours insuffisante en réponse à des stimiluglucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le DT2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie (Gourdy et al., 2008).

### **b. Anomalies qualitatives :**

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule  $\beta$  pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. chez le sujet normoglycémiques, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Il existe chez tous les patients diabétique de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- La diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%)
- L'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%) (Gourdy et al., 2008).

### **3.3. Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques :**

Une fois enclenché, le diabète de type 2 est à d'origine d'un cercle d'auto-aggravation.

#### **→ Glucotoxicité :**

L'hyperglycémie chronique comme déjà vu précédemment est toxique sur les cellules  $\beta$ . Une fois installée, l'hyperglycémie entraîne une diminution de l'insulino-sécrétion. A cela, vient se rajouter l'insulino-résistance qui s'aggrave avec de temps. Au début de la maladie, l'élévation de la glycémie est compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion. Cette réaction d'hyperinsulinisme réactionnel se poursuit jusqu'à une valeur seuil de glycémie à jeun située entre 1,20 et 1,30 g/L. Au-delà de cette limite, la sécrétion d'insuline s'épuise progressivement. Les cellules  $\beta$  deviennent beaucoup moins sensibles à l'hyperglycémie. Le stade d'insulinodéficiency s'instaure lorsque la glycémie à jeun dépasse les 2 g/L (Clerk et al., 2002).

#### **→ Lipotoxicité :**

Sur le plan métabolique, l'IR est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres (AGL) qui exercent à différents niveaux, en particulier musculaire et hépatique, un effet « toxique », dit « lipotoxicité ». En termes de glycémie, cette lipotoxicité

est associée à une diminution de la captation périphérique de glucose. Le flux portal des AGL favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les AGL et le glucose pour être oxydé : ces AGL sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acetyl-CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des AGL et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour le glycogène synthase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie (**Grimaldi, 2000**).

En termes de lipides, l'apport excessif d'AGL au foie favorise principalement une synthèse des VLDL, riches en triglycérides et Apo-B, couplée secondairement à une diminution des taux de HDL-cholestérol et à une synthèse de particules petites et denses de LDL-cholestérol (**Buysschaert, 2006**).

#### **4. Complications :**

##### **4.1. Complications macro-vasculaires :**

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès et d'handicap parmi les personnes atteintes de diabète. Parmi elles sont associées : l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), l'accident vasculaire cérébral (AVC), la maladie artérielle périphérique et l'insuffisance cardiaque congestive. Chez les personnes atteintes de diabète, une hypertension artérielle, un taux de cholestérol élevé, une glycémie élevée et d'autres facteurs de risque contribuent à augmenter le risque de complications cardiovasculaires (**FID, 2013**).

##### **4.2. Complications micro-vasculaires :**

A la différence des macro-angiopathies, l'atteinte des artères terminales et des capillaires est considérée comme beaucoup plus spécifique du diabète. Son incidence et sa gravité sont corrélées avec la durée d'évolution du diabète et la sévérité de l'hyperglycémie (**Stratton et al., 2000**). Une étude en milieu hospitalier incluant 1000 patients diabétiques, réalisée en Côte d'Ivoire en 1995, a rapporté que 12% des patients diabétiques de type 2 présentaient une rétinopathie, 9% une néphropathie alors que 40% avaient une infection urinaire (**Lokrou & Alléchi, 1995**).

### **4.3. Complications métaboliques aiguës :**

*Les complications aiguës du DT2 sont semblables à celles du DT1. L'hypoglycémie est la principale complication due aux traitements par insuline et/ou par sulfamides hypoglycémisants (Gryer et al., 2003). En Afrique, tous les accidents métaboliques du diabète, notamment les acidocétoses et les comas hyperosmolaires, peuvent s'observer mais ils sont très souvent irrécupérables en raison d'une prise en charge trop tardive, de la fréquence des infections, de l'arrêt du traitement, de la méconnaissance du diabète et du manque d'infrastructures pour une prise en charge adéquate (Pichard et al., 1988 ; Rolfe et al., 1995).*

### **5. Diagnostic du diabète de type 2 :**

*Le diagnostic de diabète est aujourd'hui porté à partir 1,26 g/l (7mmol) de glycémie à jeun (vérifiée à 2 reprises), ou d'une glycémie à 2g : l à n'importe quel moment de la journée (même après un repas). Une glycémie entre 1,10 et 1,25 g/l doit être vérifiée, si elle est confirmée, on parlera d'intolérance au glucose pouvant évoluer vers un diabète de type 2. Il est alors légitime, de mettre en place des mesures de prévention pour réduire l'évolution vers le diabète de type 2 (activité physique, modification qualitative et quantitative de l'alimentation) (Serge, 2003).*

*Les mesures des glycémies capillaires ou de l'Hémoglobine glycosylée ou glyquée « HbA1C » ne sont pas considérées aujourd'hui comme des moyens de dépistage du diabète.*

*Ce sont en revanche d'excellents moyens de surveillance du diabète, glycémie capillaire pour motiver le patient et l'aider à gérer sa maladie et HbA1C : examen trimestriel permettant de connaître rétrospectivement l'équilibre glycémique moyen et de préciser si les objectifs sont atteints (objectif idéal  $\leq 6,5\%$ ) (Serge, 2003).*

#### **5.1. Faut-il dépister le diabète de type 2 :**

*En 1968, Wilson et Jungner ont identifié différents critères qui devraient idéalement être remplis pour toute mesure de dépistage (tableau 2) (Borch et al., 2003 ; Engelgau et al., 2000).*

*Nous allons brièvement passer en revue ces critères par rapport à un dépistage du diabète de type 2 au sein de la population adulte.*

**Tableau 2.** Critères d'évaluation pour le dépistage d'une maladie (Wilson et Jungner, OMS, 1968) (Borch et al., 2003 ; Engelgau et al., 2000).

1. La maladie représente un important problème de santé publique
2. L'histoire naturelle et le pronostic de la maladie en l'absence de traitement doivent être connus
3. Il existe une période latente (préclinique) avant l'apparition symptomatique de la maladie. Un diagnostic doit être possible durant cette phase asymptomatique de la maladie
4. Il existe des méthodes diagnostiques faibles, sans danger et acceptables pour la population à dépister
5. Il existe un traitement efficace et reconnu de la maladie. Ce traitement, s'il est débuté précocement suite à un dépistage, offre un avantage spécifique
6. Les coûts engendrés par le dépistage (dépistage, suivi et traitement précoce) doivent être acceptables
7. Le dépistage devrait être un processus répété et non réalisé simplement une seule fois

Premièrement, le diabète représente effectivement un important problème de santé publique. On estime qu'en 1997, aux Etats-Unis, environ 16 millions de personnes étaient diabétiques dont 5,4 millions n'étaient pas diagnostiquées (Engelgau et al., 2000).

Le diabète de type 2 représente plus de 95 % de tous ces cas. Sa prévalence est estimée actuellement à plus de 8 % de la population adulte (American Diabetes Association, 2004). Le diabète est une cause majeure de morbidité et de mortalité par ses complications micro-vasculaires (cécité, insuffisance rénale terminale, amputation des membres inférieurs) et macro-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC ischémique).

Deuxièmement, en ce qui concerne l'histoire naturelle du diabète, il est bien établi que la durée du diabète et le degré d'hyperglycémie sont corrélés avec l'apparition des complications micro-vasculaires. Pour les complications macro-vasculaires, les facteurs de risque cardio-vasculaires (FRCV) classiques (HTA, dyslipidémie, tabagisme) jouent un rôle plus important que l'hyperglycémie (Turner et al., 1998).

Troisièmement, il existe une phase latente dans l'évolution du diabète comme en témoignent les personnes asymptomatiques qui sont diagnostiquées lors d'enquête épidémiologiques ou lors d'un dépistage par les praticiens (Colagiuri et al., 2004).

De plus, au moment du diagnostic clinique (symptômes d'hyperglycémie), un pourcentage de ces nouveaux diabétiques présente déjà des complications diabétiques comme une rétinopathie (2 à 39 %), une néphropathie (8 à 18 %) ou une neuropathie (5 à 13 %). Sur cette base, différents modèles ont permis d'estimer que la durée de la phase préclinique est de sept à douze ans (Engelgau et al., 2000).

Disposons-nous de méthodes diagnostiques durant cette phase ? La réponse à ce quatrième critère est également affirmative. L'élévation de la glycémie peut être asymptomatique durant des années et la mesure de la glycémie est un test relativement simple et acceptable pour les personnes subissant le dépistage. Les différents aspects des tests diagnostiques sont détaillés plus bas.

Toutes ces conditions étant a priori remplies, elles n'ont de sens que si l'instauration d'un traitement précoce, au stade dépisté de la maladie, offre un réel avantage en termes de prévention des complications. Et c'est là le point le plus discuté du dépistage du diabète de type 2. Il existe aucune étude interventionnelle comparant une stratégie de dépistage par rapport à un diagnostic qui ne serait posé qu'à l'apparition des symptômes classiques de l'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte pondérale). Probablement que la meilleure estimation du bénéfice du contrôle glycémique nous vient de l'étude UKPDS où le groupe recevant un traitement plus intensif de la glycémie avait une hémoglobine glyquée (HbA1c) d'environ 1 % inférieure au groupe traité de façon moins stricte (**Uk Prospective Diabetes Study, 1998**). Cette différence s'est traduite par une réduction significative des complications micro-vasculaires. Dans une autre étude, Sténo-2, une prise en charge intensive de tous les FRCV et de la glycémie a permis une réduction des événements micro-vasculaires et micro-vasculaires par rapport à un groupe contrôle de patients diabétiques traités de manière plus conventionnelle (**Pedersen et Geade, 2003**).

Mais la question reste ouverte de savoir si ces bénéfices peuvent être sans autre extrapolés à des patients asymptomatiques dépistés surtout en ce qui concerne les bénéfices absolus. Néanmoins, les avantages d'un dépistage sélectif semblent raisonnablement évidents dans la mesure où les complications micro-vasculaires sont principalement déterminées par le taux et la durée de l'élévation de la glycémie.

*Evoquer les bénéfices du dépistage nous amène à considérer ses risques potentiels. Les tests diagnostiques utilisés n'étant pas invasifs, ils ne comportent pas, en soi, de risque pour la santé autre que l'inconvénient de la prise de sang. Par contre, le fait de communiquer au patient un diagnostic de diabète peut avoir des conséquences négatives, un phénomène connu sous le terme de « labelling » (Mershall, 1996).*

*La personne se sentant à présent « malade » avec une augmentation de son anxiété et une réduction de sa qualité de vie. Le diagnostic de diabète peut avoir des répercussions sociales néfastes (réserves lors de souscription d'assurance complémentaires ou d'assurance vie, difficultés d'emploi). Les risques liés au traitement médicamenteux sont principalement les hypoglycémies et la prise de poids (pour des traitements autres que les biguanides (metformine ou l'acarbose).*

### **5.2. De quels tests disposons-nous ?**

*Le tableau 3 donne les critères diagnostiques du diabète établis en 1997 (revus en 2003) par l'American Diabetes Association (ADA) et sont basés sur les valeurs de glycémie veineuse plasmatique (American Diabetes Association, 2005).*

*Tout résultat anormal devrait être confirmé sur un nouveau prélèvement fait un autre jour (sauf en présence de symptômes clairs d'hyperglycémie avec une valeur de glycémie 11,1mmol/L).*

**La glycémie veineuse plasmatique à jeun est le test recommandé :**

*Ses avantages sont sa standardisation et la simplicité d'obtenir cet examen sur une prise de sang (Engelgau, 2000 ; Barr et al., 2002). L'ADA a abaissé l'ancien seuil diagnostique pour le diabète de 7,8mmol/l à la valeur de 7,0mmol/l pour gagner en sensibilité et mieux correspondre aux valeurs du test oral de tolérance au glucose (OGTT).*

### **5.3. Peut-on se contenter de valeurs aléatoires souvent postprandiales ?**

*Ces mesures évitent de devoir convoquer le patient à jeun. Si la glycémie est 17,0mmol/l, elle permet d'écarter un diabète. Des valeurs plus élevées nécessitent une confirmation standardisée.*

**Tableau 3.** Critères diagnostiques du diabète selon l'American Diabetes Association (ADA) proposés en 1997 et revus en 2003

(glycémie = glycémie veineuse plasmatique) (American Diabetes Association, 2005)

- Le diagnostic de diabète doit être confirmé sur un deuxième prélèvement lors d'un jour différent

Catégories	Test	
	Glycémie à jeun	Glycémie 2heures post 75 g de glucose (OGTT)
<b>Normale</b>	< 5,6mmol/l (< 6,0mmol/l avant 2003)	< 7,8mmol/l
<b>Perturbation de la glycémie à jeun</b>	5,5- 6,9mmol/l	--
<b>Intolérance au glucose</b>	--	7,8-11,0mmol/l
<b>Diabète</b>	≥ 7,0mmol/l	≥11,1mmol/l

#### 5.4. Peut-on utiliser un lecteur de glycémie capillaire ?

Si le praticien est familier avec l'utilisation du lecteur et que son lecteur est correctement calibré, les résultats se sont avérés faibles dans les études (Engelgau, 2000).

Il faut tenir compte du fait que les valeurs de glycémie capillaire sont plus basses que les plasmatiques (6,0mmol/l en capillaire correspondent approximativement au seuil de 7,0mmol/l en glycémie plasmatique veineuse). Dans une étude, un dépistage à l'aide d'une glycémie capillaire avec un seuil fixé à M 6,7mmol/l (si possible à jeun), offrait une bonne sensibilité (84%) et spécificité (88%). Ce test permettant ainsi de sélectionner les patients pour une confirmation par prise de sang veineuse (Rolka et al., 2001).

De nombreux lecteurs donnant des résultats étalonnés sur le plasma permettent une comparaison directe avec les valeurs fournies par le laboratoire (glycémie veineuse plasmatique). La connaissance du type de lecteur est donc nécessaire. Toutefois, en raison du manque de standardisation des mesures capillaires, elles ne sont pas recommandées à grande échelle (Borch et al., 2003).

### **5.5. Faut-il utiliser le test oral de tolérance au glucose (OGTT : Oral Glucose Tolérance Test) ?**

*Ce test est considéré pour des raisons historiques comme le « gold standard ». Il est certes plus sensible que la glycémie à jeun mais il présente des inconvénients qui limitent son utilisation en pratique ambulatoire. L'OGTT est plus contraignant pour les patients (avaler 75g de glucose dissous dans un verre d'eau avec une prise de sang deux heures plus tard), plus coûteux et sa reproductibilité est médiocre (environ 60%). Pour ces raisons, il n'est pas recommandé en pratique quotidienne (Engelgau, 2000 ; Stern et al., 2003).*

### **5.6. Peut-on utiliser l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ?**

*L'utilisation de l'HbA1c est séduisante car elle ne dépend pas de la prise alimentaire immédiate. Certains auteurs recommandent son usage car ce test offre en même temps une indication diagnostique, thérapeutique et pronostique. Dans deux collectifs américains, parmi les patients avec une perturbation de la glycémie à jeun (entre 6,1 et 6,9mmol/l) environ 14% avaient une HbA1c anormale (entre 6,2 et 7,2%) et environ 5% une HbA1c M 7,2% (Davidson et al., 1999).*

*Dans une étude prospective de dépistage, le IMC et HbA1c ont permis de prédire le risque de développer un diabète durant un suivi de trois ans après une glycémie plasmatique initiale 17mmol/l. Le risque de développer un diabète était très faible (0,8/100 personnes-année) pour les sujets avec une HbA1c de départ m 5,5%. Il était augmenté (2,5/100personnes-année) pour une HbA1c entre 5,6% et 6,0% et plus élevé (7,8/100 personnes-année) pour une HbA1c entre 6,1% et 6,9% (Edelman et al., 2004).*

*Le dosage a ses limites (faux négatifs lors de certaines anémies et hémoglobinopathies) et n'est actuellement pas standardisé. Ces limitations font que ce test, bien que souvent utilisé, n'est pas officiellement recommandé à titre diagnostique. Il existe un programme de standardisation (National Glycohemoglobin Standardization program) qui a validé certaines méthodes de dosage (Little et Rohlfing, 2001). Les résultats donnés par ces techniques sont faibles et comparables à ceux utilisés dans les grandes études DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) et UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).*

### 5.7. Comment et qui dépister ?

Les incertitudes que nous avons discutées en début d'article expliquent que les recommandations varient entre les différentes sociétés (**American Diabetes Association, 2005 ; Colagiuri et al., 2004 ; Harris et al., 2003**). Bien que nous manquions d'études spécifiques, quasiment tous les « guidelines » proposent un dépistage sélectif pour des personnes « à risque », avec une glycémie veineuse plasmatique comme test de premier choix en profitant d'une consultation chez le praticien pour un autre motif. Un dépistage négatif devrait être répété après trois à cinq ans, voire plus tôt pour certains patients à haut risque en fonction des résultats du premier dépistage (perturbation de la glycémie à jeun). Le tableau 3 donne différentes caractéristiques des personnes à risque plus élevé de développer un diabète de type 2 permettant de cibler la population à dépister. L'ADA recommande de dépister tous les patients âgés de M 45ans indépendamment de la présence d'autres facteurs de risques (**American Diabetes Association, 2005**).

Il faut garder à l'esprit que plus les patients sont âgés et moins ils pourront profiter des avantages théoriques du dépistage. Aucune société ne s'aventure à donner un âge limite mais le dépistage n'a probablement plus de sens si l'espérance de vie est inférieure à 15 ans (**Feig et al., 2005**).

Une autre population pouvant bénéficier d'un dépistage sont les patients hypertendus, dyslipidémiques ou souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Le dépistage du diabète entre alors dans un cadre thérapeutique (estimation et prise en charge du risque cardiovasculaire globale) (**Harris et al., 2003 ; Feig et al., 2005**).

**Tableau 4.** Facteurs de risque prédisposant au diabète de type 2 (Borch et al., 2003 ; American Diabetes Association, 2004 ; Colagiuri et al., 2004)

<p>La présence de deux ou plus de ces facteurs de risque peut justifier un dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age <math>\geq 45</math>ans</li><li>• Obésité (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li><li>• Anamnèse familiale de diabète de type 2 (parenté de 1<sup>er</sup> degré)</li></ul>
<p>La présence d'un seul de ces facteurs peut justifier un dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age <math>\geq 55</math> ans</li><li>• Antécédents de valeur anormale de glycémie (intolérance au glucose ou perturbation de la glycémie à jeun)</li><li>• Pour les femmes : antécédent de diabète gestationnel, accouchement d'un bébé &gt; 4kg (macrosomie), syndrome des ovaires polykystiques</li></ul>
<p>Autre facteurs de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sédentarité</li><li>• Origine ethnique (asiatique, africaine, Amérique centrale, etc.)</li></ul>

## 6. Traitement du diabète de type 2 :

### 6.1. Objectifs du traitement :

Le but principal du diabète est de maintenir les valeurs de la glycémie à un niveau le plus près possible de la normale pour prévenir les complications. Les objectifs glycémiques doivent être personnalisés selon les recommandations, toutefois, chez la plupart des patients atteints de diabète de type 2, le traitement doit viser un taux d'HbA1c  $\leq 7,0\%$  afin de réduire le risque de complication micro-vasculaires (ACD, 2008). La glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont toutes les deux en corrélation avec le risque de complications et déterminent le taux d'hémoglobine glycosylée (Monnier et al., 2003 ; ACD, 2008).

Ainsi, pour obtenir un taux d'HbA1c  $\leq 7,0\%$ , les personnes atteintes de diabète doivent viser une glycémie à jeun ou préprandiale de 4,0 à 7,0 mmol/L et une glycémie deux heures après un repas de 5,0 à 10,0 mmol/L (ACD, 2008).

De plus, la prise en charge ne se résume pas au contrôle de la glycémie, mais nécessite la corrélation de l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires, indispensable pour la prévention des complications vasculaires à long terme (Gaede et al., 2003).

### **6.2. Aspects du traitement :**

*Les outils de la prise en charge du diabète sont pharmacologiques et non pharmacologiques, ces derniers comprenant l'alimentation et l'exercice physique appropriés (AFSSPS/HAS, 2006).*

*Ces mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en œuvre dès que le diagnostic est posé, voire à titre préventif chez des sujets considérés comme ayant un risque élevé de développer un diabète de type 2 (Pan et al., 1997 ; Tuomilehto et al., 2001).*

*Quand ces mesures ne suffisent pas, le diabète de type 2 est traité au moyen de médicaments : les antidiabétiques oraux ou l'insuline.*

### **6.3. Traitement non pharmacologique :**

#### **6.3.1. Activité physique :**

*Chez les personnes atteintes de diabète, l'activité physique régulière est un élément essentiel du plan de traitement (ACD, 2008). L'activité physique peut aider les femmes diabétiques à atteindre divers objectifs, par exemple améliorer leur santé cardiorespiratoire, augmenter leur vigueur, mieux contrôler leur glycémie, réduire leur insulino-résistance, améliorer leur profil lipidique et maintenir leur poids après une perte de poids (Wing et al., 2001 ; Wing et Hill, 2001 ; Sigal et al., 2006).*

*Son impact sur le diabète est indépendant d'une éventuelle modification du poids, qui est d'ailleurs peu fréquente si le programme n'est pas assorti de mesures diététiques. Ainsi, sur le plan pratique, il est conseillé aux personnes diabétiques de faire des activités physiques régulièrement ou au moins trois jours par semaines pour cumuler au moins 150 minutes d'exercice et ne pas rester inactives plus de deux jours de suite (ACD, 2008).*

#### **6.3.2. Alimentation :**

*Le régime alimentaire est souvent considéré comme la pierre angulaire du traitement du diabète (Franz et al., 1995 ; Meltzer et al., 1998 ; MSSS, 2003) mais la question est complexe et controversée (Meltzer et al., 1998).*

*Des études d'intervention randomisées et des études d'observation de thérapies médico-nutritionnelles du diabète dispensées par des diététistes professionnels (Dt P) ont montré l'amélioration de la glycémie avec une baisse de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) de l'ordre de 1 à 2 unités (Pastors et al., 2002 ; Pastors et al., 2003). Ainsi, l'étude UKPDS d'une durée de trois mois chez 3042 patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2, a montré que sur 2595 patients qui ont suivi la thérapie nutritionnelle (447 n'ont pas continué l'étude), l'hémoglobine glycosylée avait baissé en moyenne de 1,9% (de 8,9 à 7,0%) durant les trois mois (UKPDS, 1990).*

*En 1995, Franz et al., ont mené une étude de six mois sur 179 personnes diabétiques de type 2 dont la durée moyenne du diabète était de quatre ans. Soixante-deux personnes présentant des caractéristiques similaires constituaient un groupe témoin. Les résultats de cette étude ont montré que l'HbA1c avait baissé de 0,9% en six mois (de 8,3 à 7,4%) dans le groupe ayant reçu des conseils de pratiques nutritionnelles contrairement au groupe témoin sans intervention nutritionnelle, dans lequel l'HbA1c est restée inchangée.*

*Les objectifs nutritionnels doivent intégrer la prévention des maladies cardiovasculaires bien au-delà du seul contrôle de la glycémie. Comme il y a peu de données sur la stricte observance d'une prescription alimentaire particulière, la mise en place d'un régime alimentaire doit s'adapter au mode de vie du patient diabétique et tenir compte de son poids, de son activité physique, de ses habitudes alimentaires, de ses interdits éventuels, de ses coutumes culturelles et ethniques et de ses contraintes professionnelles (Mann et al., 2000 ; Franz et al., 2002 ; Pastors et al., 2002 ; Darmon et Darmon, 2008 ; Franz et al., 2010).*

**6.4. Traitement pharmacologique :**

Quand les modifications du mode de vie ne produisent pas un bon contrôle de la glycémie en deux à trois mois, on doit amorcer le traitement pharmacologique.

Six classes pharmacologiques d'antidiabétiques oraux sont disponibles (tableau5) et chacune possède ses avantages et inconvénients spécifiques (Chipkin, 2005 ; Cefalu, 2007).

**Tableau5.** Antihyperglycémie oraux pour le traitement du diabète de type 2(ACD ,2008).

Classe	Nom commercial	Mécanismes d'action	Effets secondaires	Moment optimum de leur prise
Sulfamides	Diabeta, Diamicon	Stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas	Hypoglycémie	Au maximum 30 minutes avant le repas
Glinides	Gluconorm ® (repaglinide)	Stimulation de la sécrétion d'insuline mais leur action est plus court et plus rapide	Hypoglycémie	Près du début du repas.
Biguanides (Metformine)	Glucophage ® Glumeta ®	Réduction de la production de glucose par le foie en freinant la néoglucogenèse; Augmentation de la sensibilité à l'insuline	Problèmes intestinaux et goût métallique	Au moment du repas
Inhibiteurs des alpha glucosidases	Ascarbose ® (glucobay)	Ralentissement de l'absorption des glucides au niveau intestinal.	Ballonnements et flatulences.	Au moment du repas, à la première bouchée
Glitazones	Avandia ® (rosiglitazone) Actos ® (pioglitazone)	Amélioration de la sensibilité à l'insuline	Prise de poids et œdèmes	Au même moment de la journée, habituellement le matin. Il n'est pas nécessaire de les associer à la prise de nourriture.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	Januvia ® (sitagliptine)	Intensification de l'effet des incrétines (hormones intestinales) impliquées dans le contrôle de la glycémie	Rares	Au même moment de la journée, habituellement le matin

Source : ACD, 2008

Les médicaments disponibles ciblent les diverses composantes comme l'insulinorésistance, la sécrétion de l'insuline et/ou l'absorption des glucides alimentaires (Cefalu, 2007 ; Gaborit et Andreelli, 2008).

Par ailleurs, si la médication orale ne suffit pas, on doit envisager d'utiliser de l'insuline (Hirsch, 2005). Celle-ci peut aussi être nécessaire temporairement en cas de maladie ou une grossesse, en période de stress ou d'intervention chirurgicale.

*Le schéma thérapeutique recommande habituellement de choisir la metformine comme médicament initial, quel que soit le niveau de l'indice de masse corporelle, du fait de son rapport bénéfice /risque (ACD, 2008). Cependant, une certaine controverse entoure le choix de l'antihyperglycémiant (y compris l'insuline) qui devrait être administré au départ et des médicaments à lui associer par la suite (Heller, 2004 ; ACD, 2008).*

*Le choix des médicaments d'une classe donnée à privilégier dans certaines situations prête aussi à controverse. Quand des symptômes sont présents chez un patient dont la glycémie et le taux d'HbA1c sont élevés, il faut un médicament qui réduit rapidement la glycémie (p. ex. l'insuline). Toutefois, la façon d'atteindre les objectifs glycémiques pourrait importer moins que le besoin d'atteindre ces objectifs.*

*La baisse de la glycémie et du taux d'HbA1c est associée à une amélioration du devenir du patient, même si les objectifs glycémiques recommandés ne peuvent être atteints (ACD, 2008).*

## Chapitre II : Le jeûne de ramadan

### 1. Modalités et types du jeûne :

La littérature scientifique concernant de manière stricte le jeûne est limitée chez l'homme. Nous avons associé à notre recherche, La littérature de restriction calorique qui permet une comparaison nutritionnelle (poids et composition corporelle) mais pas métabolique ; Dans ce travail, 2 types de jeûne ont ainsi été distingués : la restriction calorique continue et le jeûne intermittent (« **Y a-t-il un bénéfice du jeune chez la personne en bonne santé et chez le sujet malade?** » 2015).

La restriction calorique, «caloric restriction» ou CR varie en durée (2 jours à18 mois) et en intensité (10 à 100% -des besoins journaliers). L'apport calorique peut être amené par un repas unique quotidien laissant place à 23h d'abstention de toute nourriture ou être fractionné en plusieurs petites collations au cours des 12h de la journée, Notons que l'apport alimentaire, même minime, répond aux caractéristiques d'une alimentation équilibrée. Parfois, les auteurs font référence au « dietary restriction » (DR) qui correspond à une restriction de certains aliments et n'est pas toujours associé à une réduction de l'apport énergétique (« **Y a-t-il un bénéfice du jeune chez la personne en bonne santé et chez le sujet malade?** » 2015).

Seuls les articles concernant une restriction de l'apport énergétique ont été inclus dans l'analyse. Les principales études humaines de CR sont l'étude CALERIE, l'étude de la Biosphère ou celle du Minnesota. Des modèles de famine, de prisonnier de guerre ou de grève de la faim sont aussi analysés dans ce travail malgré le manque de données précises sur l'apport énergétique quotidien : ils sont considérés comme témoin des conséquences de restriction calorique à long terme. Lors du jeûne intermittent, « Alternate Day Fasting » ou ADF, un jour de jeûne, où l'accès à la nourriture est restreint ou supprimé, s'alterne avec un jour de nourriture ad libitum. L'alternance dure le plus souvent entre 12h et 24h .Ce type de jeûne n'est pas forcément associé à une diminution globale de l'apport énergétique. D'autres formes de jeûne intermittent, incluent 2à4 jours de jeûne alternés avec 2 à4 jours ad libitum .Bien que l'on retrouve parfois le terme IF (intermittent fasting) dans la littérature, nous garderons l'appellation ADF pour désigner l'ensemble de ces

jeûnes intermittents. Les deux modalités d'ADF chez l'humain en santé ayant le plus souvent fait l'objet d'analyses scientifiques sont le ramadan islamique et le jeûne des Grecques Orthodoxes chrétiens (« *Y a-t-il un bénéfice du jeûne chez la personne en bonne santé et chez le sujet malade?* » 2015).

### 2. Mois de jeûne :

Le jeûne est une pratique religieuse des religions monothéistes (Islam, Christianisme, et Judaïsme)(Azizi Fereidoun, 2002). modalité et la durée du jeûne sont variables selon la religion Ramadan, le 4ème des cinq piliers de l'islam et le neuvième mois du calendrier lunaire, est le mois du jeûne des musulmans ; durant lequel les personnes en bonne santé doivent s'abstenir de nourritures et de boissons de l'aube au coucher du soleil, soit en moyenne 12-14 heures (Mammeri et Cherahili, 2018).

### 3. Physiologie de jeûne :

Une journée de jeûne peut être partagée en 03 périodes distinctes et successives. La première phase débute après le dernier repas, c'est la période absorptive, au cours de laquelle, le glucose est la source majeure d'énergie, elle s'étend approximativement sur 4 heures à partir de per se repas. Puis vient la phase post-absorptive, elle s'étale sur 12 heures environ, la glycémie au cours de cette phase est maintenue par l'hydrolyse du glycogène hépatique. Une troisième phase qui s'enclenche par la mise en route de la néoglucogenèse et se prolonge jusqu'à 48 heures après le repas et ; au-delà, commence le jeûne prolongé. Durant le Jeûne (mois de Ramadan), le sommeil est souvent altéré typiquement, le sommeil est interrompu avant l'aube pour permettre le repas avant le début du jeûne. Beaucoup de sujets se recouchent ensuite et certains dorment à nouveau l'après midi. Après l'Iftar, une fois le soleil couché, beaucoup de musulmans restent éveillés tard dans la nuit (Hassanein et al., 2017). Cette privation de sommeil peut avoir des conséquences au niveau de la tolérance glucidique et de l'insulino résistance. De plus, des modifications du rythme circadien de la cortisol ainsi que des changements dans la température corporelle ont été observés durant le jeûne(Ajabnoor et al., 2014). Tout ceci peut donc contribuer à aggraver encore l'instabilité glycémique au cours de la période du Ramadan (Mammeri et Cherahili, 2018).

### 4. Effets du jeûne chez les patients diabétiques :

Peu d'études ont été publiées sur les effets du jeûne et sa tolérance chez les sujets diabétiques. Les principaux résultats de la vaste étude internationale EPIDIAR montrent que,

durant le mois du Ramadan, près de 43 % des diabétiques de type 1 et 79 % des diabétiques de type 2 ont observé au moins 15 jours de jeûne. Moins de la moitié de ces patients adaptaient leur traitement aux changements liés à la modification des repas ; enfin, l'incidence des hypoglycémies sévères était multipliée par 4,7 dans le DT1 et par 7,5 dans celui de type 2. L'Association américaine du diabète (ADA) et le colloque international sur Diabète et Ramadan (Casablanca, Maroc, 1995) ont identifié des groupes de patients qui sont particulièrement à risque de complications en cas de jeûne (Al-Arouj et al., 2005).

Une étude a été menée en vue de mesurer les marqueurs anthropométriques et métaboliques chez 120 patients atteints de DT2 dont le diabète était contrôlé la veille du Ramadan, puis aux 15<sup>ème</sup> et 29<sup>ème</sup> jours du Ramadan et 15 jours après la fin du Ramadan, après leur avoir fourni des instructions sur l'alimentation et des agents d'ajustements par voie orale. Ils ont conclu que le jeûne intermittent n'avait pas eu d'effets notables sur la consommation d'énergie, l'IMC, la tension artérielle ou la fonction rénale. Ces auteurs ont observé certaines fluctuations dans les niveaux de lipides, de créatinine, d'acide urique, de protéines totales, de bilirubine et d'électrolytes. Dans une étude observationnelle portant sur 17 personnes utilisant un système de surveillance continue du glucose sur 72 heures, il s'est produit une réduction significative des incidents hyperglycémiques ( $p=0,04$ ) et aucun changement dans les incidents hypoglycémiques durant le Ramadan ( $p=0,21$ ). Même si la taille de l'échantillon était petite, les auteurs ont conclu que le jeûne du Ramadan était sécuritaire pour les patients dont le DT2 était bien contrôlé et qui se conformaient à leur pharmacothérapie (Tiboura, 2017).

### 5. Risque de la pratique du jeûne chez le diabétique :

Le Ramadan consistant à jeûner toute la journée et à prendre le repas après le coucher du soleil, il existe un risque d'hypoglycémie durant la journée et un risque d'hyperglycémie (Weiss, 2009).

Ainsi, les conséquences du Ramadan chez le sujet diabétique sont les risques d'acidocétose, déshydratation et thrombose ; coma hyper-osmolaire (Tiboura, 2017).

#### 5.1 Hypoglycémie :

En ce qui concerne le risque d'hypoglycémie, il est près de cinq fois plus élevé pour les patients DT1 et plus de sept fois chez les patients DT2. De plus, ce risque est le plus souvent sous-estimé car il ne requiert pas toujours une intervention médicale. Les facteurs favorisant

les hypoglycémies sont le nombre d'heures jeûnées, l'oubli du repas avant l'aube(Suhoor) et l'absence d'adaptation des médications, en particulier celle exposant à un risque accru d'hypoglycémie comme les sulfamides hypoglycémiant (SU)(**Ra et Zargar, 2017**).

### 5.2 Hyperglycémie :

L'étude EPIDIAR a montré que les épisodes d'hyperglycémie sévère, nécessitant une hospitalisation, sont 5 fois plus fréquents chez les diabétiques de type 2 pendant Ramadan qu'en dehors (5 évènements/100 patients/mois vs 1/100 patients/mois). Chez les diabétiques de type 1, l'incidence des épisodes d'hyperglycémie sévère avec ou sans cétose acidose passe de 5 à 17 évènements/100 patients/mois, soit une multiplication par un facteur supérieur à 3. La cause de ces épisodes de décompensation semble dépendre de plusieurs facteurs. Le premier est une réduction excessive et non justifiée des doses d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux. Le deuxième facteur est un non adhérence aux consignes diététiques, caractérisée en général par une augmentation des apports en calories et en sucres rapides(**Bakhotmah, 2011; Al-Arouj et al., 2010**).

### 5.3 Acidocétose :

L'acidocétose diabétique est favorisée par un mauvais contrôle de la glycémie au cours de l'Iftâr, la réduction excessive des doses d'insuline, une maladie aiguë ou une infection (**Ra et Zargar, 2017**).

cette complication s'observe essentiellement chez les sujets DT1 et est exceptionnelle dans le DT2 une étude prospective observationnelle, menée récemment dans plusieurs pays, a comparé l'incidence de l'acidocétose diabétique durant le mois du Ramadan, le mois qui le précède et le mois suivant (DKAR international)(**Abdelgadir et al., 2016**).

Cette étude à montré une proportion plus importante d'acidocétoses diabétiques durant le mois du Ramadan en comparaison avec le mois précédent. Le mois suivant, la proportion d'admission pour acidocétose diabétique était plus haute que la moyenne mensuelle. Tous les patients admis pour acidocétose pendant le Ramadan étaient DT1, la cause la plus courante étant la mauvaise observance au traitement. Près d'un tiers de ces patients n'avaient pas reçu de programme d'éducation structuré sur la gestion du diabète. Les durées des séjours hospitaliers étaient comparables entre les différents mois(**Tiboura, 2017**).

### **5.4 Déshydratation et thrombose :**

*Le Ramadan est un moment plus propice à la déshydratation chez les patients diabétique du fait d'une absence totale de boisson pendant plusieurs heures. Ceci est d'autant plus vrai que le patient vit dans un pays avec un climat humide, chaud et qu'il pratique une activité physique. De plus, l'hyperglycémie aggrave le phénomène de déshydratation de par la diurèse osmotique qu'elle entraîne (Al-Arouj et al., 2005).*

*Les patients diabétiques présentent une hypercoagulabilité en raison d'une augmentation des facteurs de coagulation et une diminution de la fibrinolyse. Ceci associée à l'augmentations de la viscosité sanguine secondaire à la déshydratation, favorise l'apparition de thrombose(Tiboura, 2017).*

### **5.5 Coma hyper osmolaire :**

*Le coma hyper-osmolaire représente 5 à 10 % des comas métaboliques des diabétiques. Il se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 m mol/l due à une hyperglycémie majeure (supérieure à 33 mmol/l et souvent 44 m mol) et à une hyper natrémie. La cétose est absente ou discrète chez les patients (Tiboura, 2017).*

## **Chapitre III : La ménopause**

### **1. Définitions :**

*Etymologiquement, le terme ménopause vient du Grec mênos, mois et pausis, cessation. La ménopause se définit par l'arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne (Beliard, 2015).*

*La périménopause ou période climatérique englobe la période précédant la ménopause, quand apparaissent les signes cliniques et biologiques annonçant la ménopause et l'année qui suit les dernières règles (Beliard, 2015).*

*Pour désigner la même période qui précède l'arrêt des règles, le terme « préménopause » est le plus couramment employé par nos patientes et en vulgarisation mais médicalement, il convient d'employer le terme de « périménopause » (Beliard, 2015).*

*La postménopause ou ménopause confirmée est la période qui suit la périménopause et se poursuit jusqu'à la fin de l'existence (Beliard, 2015).*

### **2. PHYSIOLOGIE FEMININE ET MENOPAUSE :**

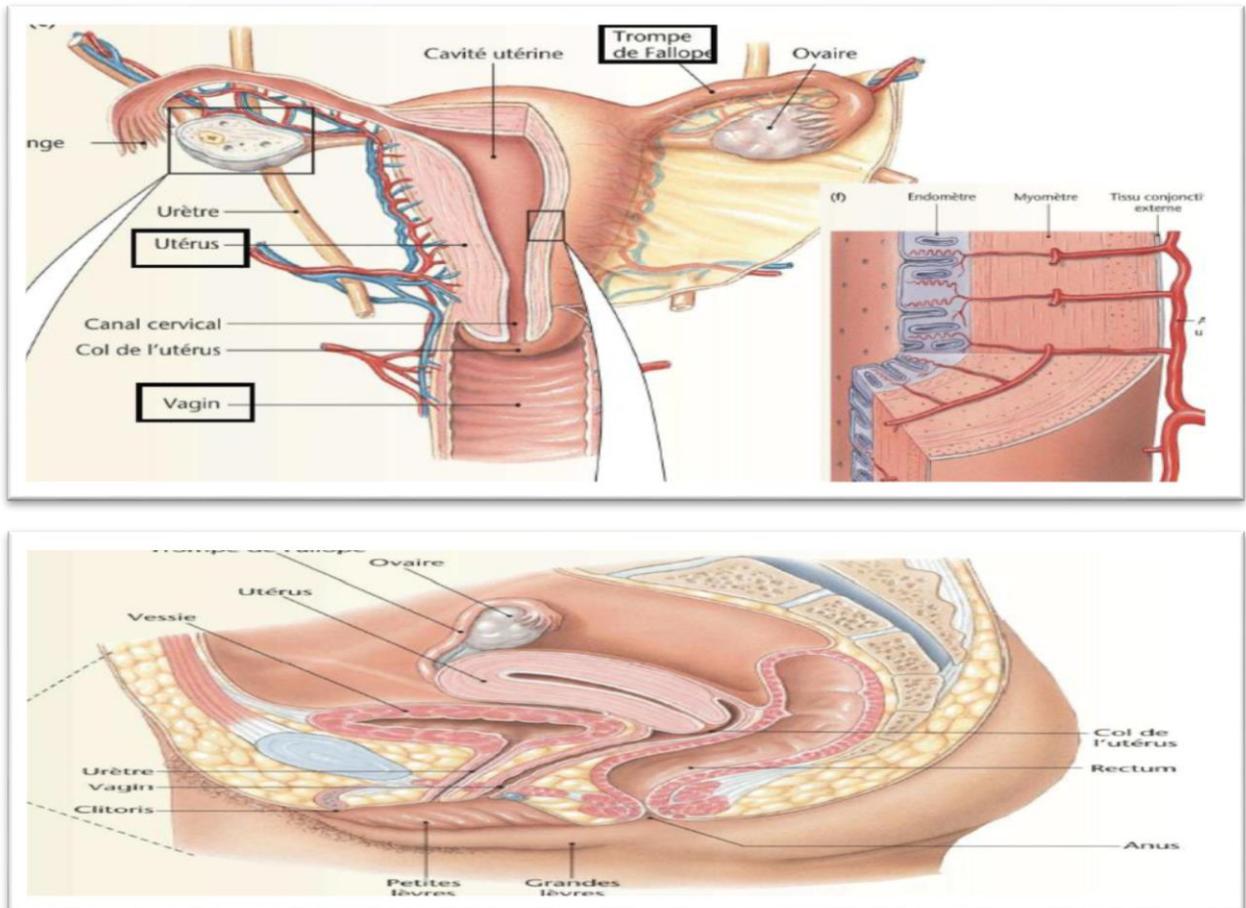
*La connaissance de la régulation normale du fonctionnement gonadique pendant la période de vie reproductive permet de mieux comprendre les perturbations engendrées lors de la ménopause. C'est pourquoi nous allons aborder, dans cette deuxième partie, quelques rappels de physiologie féminine (Tronquoy, 2015).*

#### **2.1 Anatomie de l'appareil génital féminin et physiologie du cycle Menstruel :**

*L'appareil génital féminin peut se décomposer en deux parties (Silverthorn, 2007) :*

*- l'appareil génital externe, composé des petites et des grandes lèvres, formant la vulve.*

- l'appareil génital interne, constitué du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (Tronquoy, 2015).



**Figure 03.** Coupe frontale et sagittale de l'appareil reproducteur féminin (Silverthorn, 2007) .

### 3. À quel âge intervient l'arrêt du cycle menstruel?

L'âge de la ménopause varie d'une femme à l'autre, puisqu'il dépend du stock d'ovaires détenu par chacune au départ. Globalement, l'arrêt des règles intervient autour de la cinquantaine, entre 45 et 55 ans. En France, la ménopause intervient en moyenne entre 50 et 52 ans. Le moment précis n'est pas forcément aisé à établir, des règles sporadiques pouvant survenir. Pas de vérité absolue en matière de cycles féminins. Certaines femmes

peuvent être ménopausées avant 40 ans (ménopause précoce), d'autres après 57 ans (ménopause tardive) (Calderari, 2018).

*Le côté diagnostique, un an d'aménorrhée suffit à considérer la ménopause comme finie. En cas de doute sur l'avènement effectif de la ménopause, le médecin peut procéder à un test de progestérone.*

*Dans le cas de la ménopause dite prématurée, plusieurs facteurs peuvent être en cause :*

- *Un choc émotionnel lié à un deuil, un viol, une catastrophe naturelle...*
- *L'hérédité ;*
- *Le tabagisme qui entraîne une diminution du taux d'œstrogènes dans le sang ;*
- *Une déficience du système ovarien ou une ablation des ovaires.*
- *Traitement comme la chimiothérapie ou radiothérapie.*

#### **4. Types et phases de la ménopause :**

##### **4.1 Phases de la ménopause :**

*La ménopause se présente sous différentes formes et ampleurs. Une femme remarque à peine que quelque chose a changé dans son corps, une autre est constamment gênée par cette nouvelle phase de la vie. Vous passez généralement par 3 phases de la ménopause. Pour chaque femme, celles-ci progressent à un rythme différent. Dans la première phase, la préménopause, la quantité d'hormones féminines (œstrogène et progestérone) dans le corps diminue lentement. Les menstruations changent en conséquence et peuvent même initialement se produire plus souvent et plus sévèrement (a).*

*Enfin, les intervalles s'allongent et les menstruations disparaissent. Lorsque vos dernières règles remontent à plus de 12 mois, la deuxième phase est arrivée: la ménopause. Cette phase ne dure qu'un jour (a).*

##### **a) Phase 1: Pré-ménopause/Péri ménopause :**

*Dans cette première phase, les changements se produisent progressivement dans votre corps. Au début, ils sont si subtils que vous les remarquez à peine. Sautes d'humeur, fatigue,*

*douleurs musculaires, ... au début, vous ne les liez généralement pas à la ménopause. Beaucoup de femmes ne font le lien que lorsque la gêne transitoire la plus célèbre émerge :*

*Les bouffées de chaleur redoutées. Ce n'est que lorsque les femmes y sont confrontées qu'elles réalisent vraiment qu'elles sont en phase de pré-ménopause. Ces symptômes proviennent d'un taux d'hormones fluctuant : la quantité d'oestrogène commence à diminuer et le taux de progestérone diminue. Vos hormones se déséquilibrent et la pré-ménopause s'installe. Parce qu'il est si graduel, ce processus peut avoir été en cours dans votre corps pendant des années avant que vous ne remarquiez quoi que ce soit. Pour certaines femmes, cela commence à 35 ans. En moyenne, la plupart des femmes autour de 46 ans remarquent qu'elles sont en préménopause (ou ménopause) (a).*

### **b) Phase 2: Ménopause :**

*Cette phase dure exactement 1 jour. C'est le jour de votre dernière menstruation. Vous ne pouvez donc pas déterminer la ménopause à ce moment-là. La ménopause ne peut être diagnostiquée que lorsque vos règles remontent à plus de 12 mois. Puisque vous n'avez plus de règles, vous n'êtes plus fertile. Lorsque vous entrez en ménopause, chaque femme est différente. Pour certaines, la transition commence tôt (à partir de 40 ans), pour d'autres beaucoup plus tard. Pour une femme, la transition prendra très peu de temps et pour d'autres, cela peut prendre jusqu'à dix ans !*

### **c) Phase 3: Post-ménopause :**

*Vous ne produisez plus d'ovules fertiles en postménopause. La production d'hormones dans les ovaires s'arrête également. D'autres organes prennent désormais en charge cette tâche. Tant que l'équilibre hormonal de votre corps n'est pas rétabli, les symptômes de la ménopause peuvent persister (a).*

#### **4.1.1 Phases du cycle menstruel :**

*Depuis la puberté jusqu'à la ménopause, l'ovaire produit à la fois des gamètes et des hormones. Le but de cette production est de créer les conditions nécessaires aux différents stades de la reproduction :*

*Implantation embryonnaire, développement fœtal, naissance et allaitement (Silverthorn, 2007 ; Ader et al., 2003).*

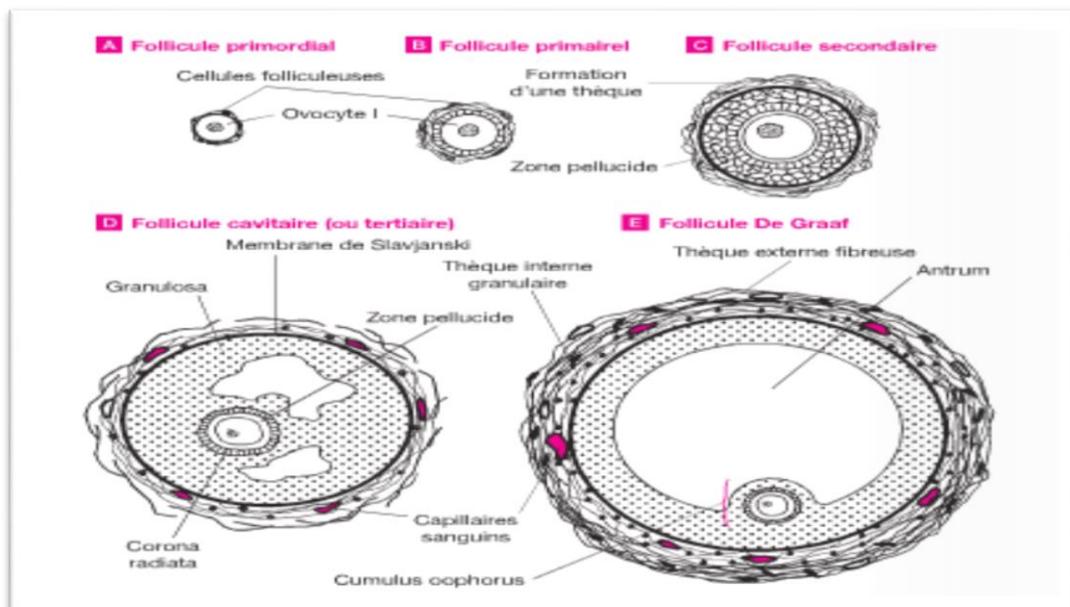
Au cours de la période d'activité génitale, l'activité des ovaires est cyclique et discontinue. Un cycle menstruel dure en moyenne 28 jours (de 24 à 35 jours parfois) et, à chaque cycle, un ovocyte est produit. Le cycle se décompose en plusieurs phases, en fonction de l'évolution des follicules ovariens, mais également de l'évolution de la paroi utérine (Tronquoy, 2015).

### 4.1.1.1 Cycle ovarien :

#### a) Phase folliculaire :

Il s'agit de la 1ère phase du cycle ovarien, durant laquelle entre 5 et 15 follicules primaires vont croître.

Elle dure entre 10 et 14 jours et débute le 1er jour des règles pour s'achever au pic ovulatoire. Lors de cette phase, l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'œstradiol vont permettre la croissance et le recrutement d'un seul follicule dominant. L'augmentation du taux d'œstradiol va induire la sécrétion d'Hormone Lutéo-Stimulante (LH) et aboutir ainsi au pic ovulatoire. Lors de cette phase, l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'oestradiol vont permettre la croissance et le recrutement d'un seul follicule dominant. L'augmentation du taux d'oestradiol va induire la sécrétion d'Hormone Lutéo-Stimulante (LH) et aboutir ainsi au pic ovulatoire (Tronquoy, 2015).



**Figure 04.** Evolution du follicule au cours de l'ovogénèse (Tronquoy, 2015).

### **b) Phase lutéale :**

*Il s'agit de la phase post-ovulatoire, durant laquelle le follicule rompu va se transformer en corps jaune. Ce corps jaune va sécréter des hormones (progestérone principalement, et faible quantité d'œstrogènes), sous l'action de la LH, pour permettre de favoriser une grossesse éventuelle. Si la grossesse n'a pas lieu, le corps jaune cesse son activité au bout de 10 jours environ, et le cycle ovarien recommence. Durant cette phase, le taux de progestérone est élevé les 3 premiers jours qui suivent l'ovulation, et les taux de LH et de FSH restent bas, du fait d'un rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone, l'œstradiol, et les inhibins. En l'absence de nidation, la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes va diminuer et va provoquer une hémorragie de privation, ce sont les règles (Tronquoy, 2015).*

### **4.1.1.2 Cycle utérin :**

*Sous le contrôle des hormones synthétisées par les ovaires, la paroi de l'endomètre va suivre son cycle (Tronquoy, 2015).*

#### **a) Menstruations :**

*Le début de la phase folliculaire dans l'ovaire correspond au saignement menstruel de l'utérus. Les menstruations durent en moyenne 5 jours (Tronquoy, 2015).*

#### **b) Phase proliférative :**

*La dernière partie de la phase folliculaire de l'ovaire correspond à la phase proliférative de l'utérus. L'endomètre se développe et ajoute une couche cellulaire en surface pour préparer la grossesse (Tronquoy, 2015).*

#### **c) La phase sécrétoire :**

*Après l'ovulation, les hormones du corps jaune vont convertir l'endomètre épaissi en une structure sécrétrice. La phase lutéale du cycle ovarien correspond à la phase sécrétoire de l'utérus. Si aucune grossesse n'a lieu, les couches sécrétrices en surface de l'endomètre sont éliminées pendant les menstruations, et un nouveau cycle utérin débute (Tronquoy, 2015).*

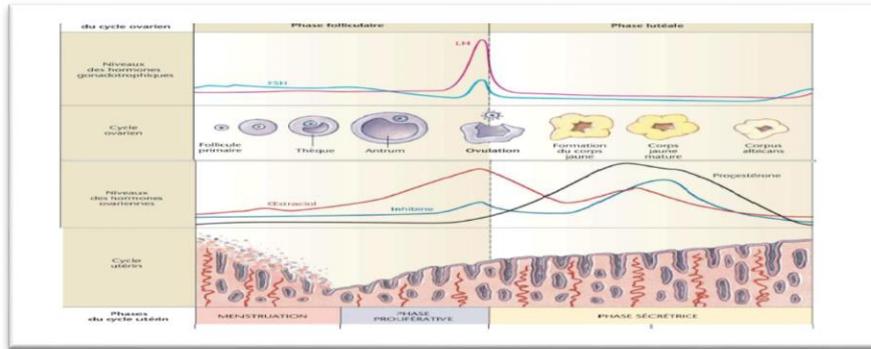


Figure 05. Cycle menstruel (Silverthorn, 2007)

#### 4.2 Types de la ménopause :

Il existe 2 types de ménopauses :

- **Ménopause naturelle** spontanée,
- **Ménopause artificielle**: Bien que la plupart des femmes entrent naturellement dans la ménopause, il y a aussi des femmes qui ne le font pas. Cela peut se faire par chirurgie (ex. Ablation des ovaires), chimiothérapie ou radiothérapie. Dans ce cas, on parle d'une ménopause «artificielle» qui s'accompagne souvent de gênes sévères.

Lorsqu'une femme passe par la ménopause à un âge précoce, le risque de maladie cardiaque et d'ostéoporose peut augmenter parce qu'elle produit des œstrogènes depuis moins de temps.

- Il existe aussi des états ménopausiques transitoires induits par chimiothérapie ou traitements par analogues du LH-RH.

#### 5. Changements biologiques :

##### 5.1 Conséquences sur l'organisme et le mental :

Le processus physiologique de la ménopause entraîne une série de changements à la fois physiques, physiologiques et psychologiques, durant les phases de périménopause, de ménopause et de postménopause. La chute brutale des œstrogènes s'accompagne la plupart du temps de désagréments, difficiles à supporter au quotidien. Changements d'humeur, nervosité, voire dépression, la ménopause joue aussi sur le moral (a).



**Figure 06.** Conséquences des processus physiologique de la ménopause sur l'organisme et le mental des patientes (a).

### 5.2.1 Mécanismes hormonaux :

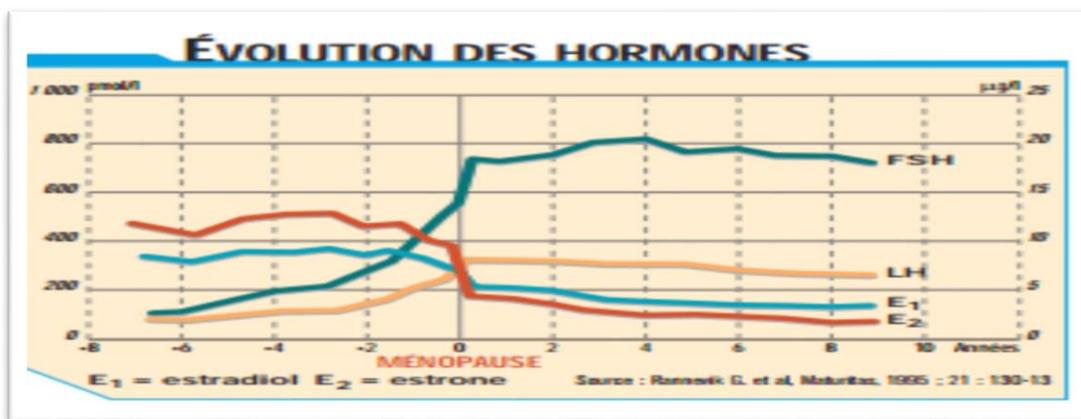
Comme nous l'avons vu précédemment, la ménopause se définit donc a posteriori, après douze mois d'aménorrhée consécutifs. Il s'agit d'un phénomène physiologique naturel, mais il peut aussi être pathologique ou même iatrogène, suite à certaines chimiothérapies par exemple. La ménopause se confirme lorsque le stock folliculaire est critique et que plus aucun follicule n'arrive à maturation. Néanmoins, la sécrétion des hormones sexuelles n'est pas nulle chez la femme ménopausée (Lopès et Trémollières, 2004; Ouzounian et Christin-Maitre, 2005; Baffet et al., 2012).

Tout ceci va avoir des répercussions sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec notamment une carence en estradiol biologiquement visible, et un taux de LH qui augmente progressivement. Une stimulation de la sécrétion de GnRH est également observée du fait de la levée du rétrocontrôle négatif exercé par les cellules de la granulosa sur l'hypothalamus, via l'inhibine B et l'estradiol dont les taux sont diminués. De par l'élévation de l'amplitude et de la fréquence pulsatile de GnRH, la synthèse des gonadotrophines, à savoir de FSH et en particulier de LH va être majorée, atteignant des taux multipliés par 10 pour la FSH, et par 3 pour la LH, par rapport à ceux de la femme en activité génitale. Là encore, le rétrocontrôle négatif des hormones ovariennes n'existe plus (Tronquoy, 2015).

Le taux de  $17\beta$ -estradiol chute significativement jusqu'à atteindre un taux inférieur à celui retrouvé chez un homme du même âge. La progestérone va descendre à un taux de 1  $\mu\text{g/dL}$ . L'ovulation n'ayant plus lieu, il n'y a plus de corps jaune pour synthétiser la progestérone, son origine est alors surtout surrénalienne (Tronquoy., 2015).

Les cellules de la thèque et de la corticosurrénale vont continuer de sécréter des androgènes, spécialement le  $\Delta 4$ -androstènedione, qui va se transformer, par aromatisation dans le tissu graisseux périphérique, la peau, ou le foie, en estrone. L'activité de l'aromatase responsable de cette transformation va augmenter lors de la ménopause, et permettre de compenser la diminution des androgènes ovariens et surrénaliens (Tronquoy, 2015).

L'estrone, même s'il s'agit un oestrogène faible, va être partiellement converti en  $17\beta$ -estradiol dans certains tissus (sein, utérus) par l'intermédiaire d'une sulfatase et de la  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. Ces mécanismes permettent d'expliquer la persistance d'une imprégnation oestrogénique chez la femme ménopausée (Tronquoy, 2015).



**Figure07.** Evolution du taux des hormones en fonction de l'âge (Tronquoy, 2015).

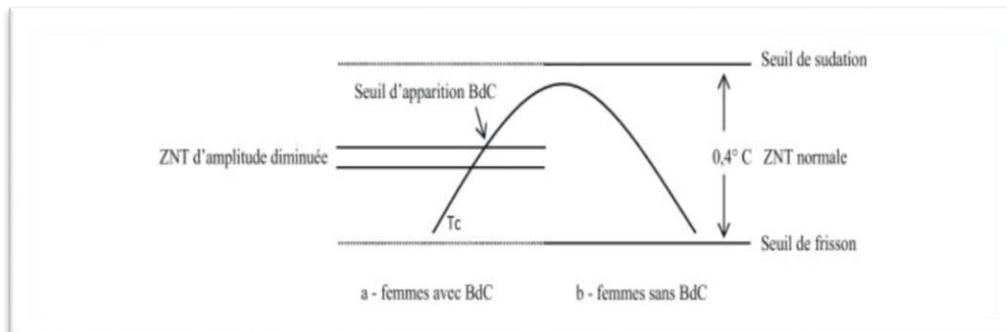
### 5.2.2 Manifestations physiques liées au changement hormonal :

Les manifestations physiques liées à la périménopause et aux changements hormonaux sont nombreuses. Si les bouffées de chaleur représentent le symptôme le plus souvent associé, il en existe bien d'autres. Toutes les femmes ne sont pas concernées par l'ensemble de ces manifestations et ne le vivent pas avec la même intensité. La ménopause s'établit progressivement durant la période dite de périménopause, qui peut durer plusieurs années (a).

Cette phase de préparation et de transition se traduit par des symptômes pouvant être réellement invalidants au quotidien :

- Bouffées de chaleur vasomotrices et suées :

Il s'agit du symptôme le plus souvent évoqué par les femmes ménopausées, 75% d'entre elles en souffriraient. Les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur débutant au niveau du visage et du cou puis atteignant le thorax et les épaules. Elles peuvent parfois être accompagnées de troubles vasomoteurs à type de rougeur de la face et des sueurs intenses et inconfortables vont le plus souvent s'ensuivre (Boutet, 2012).



**Figure08.** Représentation schématique de la zone de neutralité thermique (ZNT) et du mécanisme d'apparition des bouffées de chaleur (BdC) (Boutet, 2012).

Ce phénomène est bref mais intense et apparaît le plus souvent la nuit, pouvant alors entraîner des insomnies. Il peut aussi être diurne et affecter les activités en cours à ce moment-là. Il a un impact sur la qualité de vie des femmes et est pesant pour elles.

Le mécanisme de ce trouble reste mal compris ; il s'agirait d'un dysfonctionnement de la thermorégulation au niveau du système nerveux central, du système vasculaire périphérique et de la température corporelle centrale.

L'objectif de la thermorégulation est de maintenir la température intérieure du corps entre deux limites permettant l'intégrité corporelle. Ces limites sont représentées par deux seuils qui caractérisent la zone de neutralité thermique (ZNT). Le seuil supérieur est celui de l'apparition des sueurs qui permettent la dissipation de la chaleur et le seuil inférieur correspond à celui de l'apparition des frissons (Tronquoy, 2015).

Du fait du dérèglement de ce processus, ces seuils seraient modifiés et des sensations de chaleur débutant à la face vont apparaître et s'étendre au reste du corps. Une hypersudation et des palpitations vont accompagner la sensation de chaleur (Tronquoy, 2015).

- *Les sueurs nocturnes : provoquant des réveils inopinés en sueur au milieu de la nuit, c'est une autre conséquence de la ménopause qui vient perturber le sommeil.*
- *La prise de poids est une autre plainte importante rapportée par la patiente ménopausée. Elle est liée la plupart du temps à une augmentation de l'apport alimentaire en glucides et en lipides, alors que l'activité physique baisse. Bien souvent, c'est le changement de silhouette qui est le plus mal perçu. Cependant, l'augmentation d'adiposité abdominale est liée à l'hypoestrogénie. En effet, la carence en estrogènes va induire une redistribution des graisses à tendance androïde (Tronquoy, 2015).*
- *Les céphalées : tout comme le syndrome prémenstruel, la ménopause peut générer des maux de tête intenses.*
- *Troubles du sommeil : les changements hormonaux ont un effet néfaste sur le sommeil. Les nuits sont plus courtes, fractionnées et le sommeil moins réparateur. Les insomnies sont propices aux ressassements et favorisent l'anxiété. Le corps récupère moins bien et la fatigue s'installe (asthénie).*

### **5.3 Problèmes de santé en postménopause :**

*Une fois la ménopause définitivement installée, des problèmes de santé sont susceptibles d'apparaître. Ces problèmes peuvent affecter la vie sexuelle comme la sécheresse vaginale provoquant une dyspareunie (vives douleurs au moment des rapports sexuels) ou encore une baisse de la libido. La vaginite non infectieuse peut également se déclarer. Autres soucis fréquents : des troubles génito-urinaires tels que les fuites urinaires, les cystites aiguës ou à répétition ou encore un prolapsus génito-urinaire.*

*Le risque de développer une ostéoporose est accrue après la ménopause et touche une femme sur quatre. En effet, les tissus osseux se fragilisent, ce qui augmente les risques de fracture au niveau du poignet, du col du fémur par exemple ou encore le tassement vertébral. En l'absence de l'effet protecteur des hormones, des problèmes cardiovasculaires peuvent être diagnostiqués, favorisés par le tabac et le surpoids (a).*

*Certains désagréments modifient aussi l'apparence physique. Du fait de la baisse hormonale, la qualité de la peau est altérée, elle devient moins souple et plus sèche. La peau du visage peut tirailler et nécessite alors une hydratation intense (a).*

## *Partie 2 : Méthodologie*

### Partie 2 : Méthodologie

#### 1. Objectifs :

*Cette étude vise à suivre l'effet du jeun de Ramadan sur les variations de certains paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées.*

#### 2. Critères d'inclusion :

*L'étude a eu lieu au laboratoire d'analyses médicales « arjou Chifa » tidjdit relevant du secteur de santé de la wilaya de Mostaganem. Tous les sujets recrutés dans cette étude après interrogatoire ont eu lieu durant et après le mois de Ramadan et/au cours de la période allant du 13/04/2021 au 13/05/2021.*

*Les sujets inclus dans cette étude au nombre de douze ont présenté les critères d'inclusion suivants :*

- ✓ *Femmes diabétiques ménopausées ;*
- ✓ *Age compris entre 50 et 85 ans ;*
- ✓ *Sous traitement à la métformine ;*
- ✓ *d'IMC=  $\pm$  30 kg/m.*

#### 3. Critères d'exclusion :

*Les principaux critères d'exclusion des sujets de l'étude retenus sont comme suit:*

- ✓ *Femmes non ménopausées ;*
- ✓ *Tous les sujets suivant une thérapie outre que la metformine ;*
- ✓ *Toutes personnes ayant un âge de moins de 50 ans.*

#### 4. Prélèvements sanguins :

*Le sang a été prélevé au niveau de la veine du bras et la technique consiste à :*

- *Entourer le bras d'un garrot ou d'une bande élastique pour exercer une pression dans la région et faire saillir la veine;*
- *Nettoyer et désinfecter la peau;*
- *Insérer ensuite une aiguille dans une veine et prélever une petite quantité de sang. Le prélèvement est recueilli dans un tube héparinés (héparinate de lithium) dont l'étiquette porte le nom et d'autres renseignements qui identifient la patiente;*
- *Enlever enfin le garrot et retirer l'aiguille tout en appliquant une pression dans la région où on a inséré l'aiguille jusqu'à ce que le saignement cesse.*

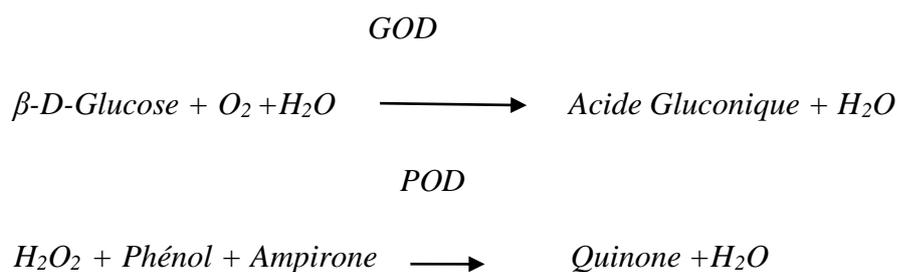
**5. Mesures et contrôles :**

**5.1. Glycémie :**

Le glucose est le principal sucre dans l'organisme. C'est lui qui distribue de l'énergie aux cellules. Sa concentration demeure globalement constante même si les apports alimentaires et les dépenses énergétiques varient. La valeur normale chez l'adulte se situe entre 0,6 et 1,10 g/l ; chez le nouveau-né entre 0,2 et 0,8 g/l. La glycémie varie en fonction des individus, de leur alimentation, de leurs capacités hormonales et de la quantité d'insuline circulante.

**5.1.1. Principe :**

Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromo génique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase (POD) :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé (Kaplín A et al, 1984).

**5.1.2. Réactifs :**

<b>R1 Tampon</b>	TRIS PH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
<b>R2 Enzymes</b>	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4-Aminophénazone (4-AF)	2,6 U/L
<b>Glucose CAL</b>	Patron primaire de détection du glucose	100 mg/dL

### 5.1.3. Préparation :

Réactif de travail (RT) : Dissoudre ( → ) le contenu d'une capsule d'enzymes R2 dans un flacon de tampon R1.

Fermer et mélanger doucement jusqu'à dissoudre le contenu. Stabilité : 1 mois au réfrigérateur (2-8°C) ou 7 jours à température ambiante (15-25°C).

### 5.1.4. Conservation et stabilité :

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Il est conseillé de ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

### 5.1.5. Indices de détérioration des réactifs :

- Présence de particules et turbidité.
- Absorption du blanc à 505 nm  $\geq 0,10$ .

### 5.1.6. Matériel supplémentaire :

- Spectrophotomètre ou analyseur pour lectures à 505 nm
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage
- Equipement classique de laboratoire

### 5.1.7. Echantillons :

Stabilité : le glucose dans le sérum ou le plasma est stable 3 jours à 2-8°C.

Sérum ou plasma, sans hémolyse (Kaplin et al, 1984) ni LCR.

Le sérum doit être séparé dès que possible du caillot.

### 5.1.8. Procédure :

#### 1. Conditions de test :

Longueur d'ondes : ..... 505 nm (490-550)

Cuvette : ..... 1 cm d'éclairage

Température : ..... 37°C/15-25°C

#### 2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée

#### 3. Pipeter dans une cuvette

	<i>Blanc</i>	<i>Etalon</i>	<i>échantillon</i>
<i>RT (ml)</i>	1,0	1,0	1,0
<i>Etalon (µl)</i>	--	10	--
<i>Echantillon (µl)</i>	--	--	10

4. *Mélanger et incuber pendant exactement 10 minutes à 37°C ou 20 min à température ambiante (15-25°C)*
5. *Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.*

**5.1.9. Contrôle de qualité :**

*Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées.*

*Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur.*

*Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.*

**5.1.10. Caractéristiques de la méthode :**

**Gamme de mesures :** *Depuis la limite de détection 0,000 mg/dl jusqu'à la limite de la linéarité 500 mg/dl.*

*Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer ½ avec du CINA 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.*

**Précision :**

	<i>Intra-série (n=20)</i>	
<i>Moyenne (mg/dl)</i>	91,9	249
<i>SD</i>	0,49	1,28
<i>CV(%)</i>	0,54	0,52

	<i>Intra-série (n=20)</i>	
	93,2	250
	1,35	2,78
	1,45	1,11

*Sensibilité analytique :  $1 \text{ mg/dl} = 0,0331A$ .*

*Exactitude : Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).*

*Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants :*

*Coefficient de corrélation  $(r)^2 : 0,99812$ .*

*Equation de la Courbe de régression :  $y=1,1405x - 2,5580$ .*

*Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.*

### **5.1.11. Interférences**

*Aucune interférence n'a été relevée avec : l'hémoglobine jusqu'à 4 g/L, la bilirubine jusqu'à 20 mg/L, la créatinine jusqu'à 100 mg/L, le galactose jusqu'à 1 g/L.*

*Différentes drogues ont été décrites, ainsi que des substances pouvant interférer dans la détermination du glucose (Trinder A, 1969 et Young DS, 1995).*

## **5.2. Cobas HbA1c Test :**

### **5.2.1. Principe :**

*L'échantillon de sang est dilué et mélangé avec un tampon TRIS pour libérer l'hémoglobine des érythrocytes. Une fraction de l'échantillon migre dans une chambre de réaction où elle est mélangée avec du laurylsulfate de sodium (LSS). Il en résulte un complexe LSS-hémoglobine. La concentration en hémoglobine totale est calculée en mesurant le complexe LSS-hémoglobine à une longueur d'onde de 525 nm. Dans une autre fraction de l'échantillon, l'hémoglobine A1c (HbA1c) est d'abord dénaturée en présence de ferricyanure de potassium et de sucrose laurate. L'HbA1c dénaturée se lie à l'anticorps anti-HbA1c fixé sur la particule de latex. La réaction d'inhibition de l'agglutination au latex a lieu sous l'action d'un agglutinateur contenant un antigène synthétique qui se lie avec l'anticorps anti-HbA1c. La concentration en HbA1c est calculée en mesurant la réaction d'inhibition de l'agglutination au latex à une longueur d'onde de 625 nm. La valeur d'hémoglobine A1c en % est le produit du ratio HbA1c/hémoglobine totale*

### **5.2.2. Réactifs :**

*Le test nécessite:*

- Tampon de dilution: TRIS (hydroxyméthyl) aminométhane: 0.94 mg
- Hémolyse des érythrocytes: Laurylsulfate de sodium: 0.15 mg
- Chlorure de sodium: 0.21 mg
- Dénaturation: Ferricyanure de potassium: 60 µg; sucrose laurate: 40 µg Conjugué anticorps anti-HbA1c-latex: 85 µg
- Agglutination: Conjugué glycopeptide-globuline 2 µg

### **5.2.3. Préparation :**

Ouvrir le sachet d'emballage en le déchirant avec précaution au niveau de l'entaille prévue à cet effet. Le disque doit être éliminé: si le sachet est endommagé ou ouvert, si le disque est endommagé, si le dessiccateur est absent du sachet ou si celui-ci contient des particules de dessiccateur ou autres souillures, surtout au niveau de la zone d'application du sang. Utiliser cobas HbA1c Control de la même façon qu'un échantillon de sang.

### **5.2.4. Conservation et stabilité :**

Conservation entre 2 et 30 °C jusqu'à la date de péremption imprimée sur le sachet. Ne pas congeler. En cas de conservation au réfrigérateur, laisser reposer le test à température ambiante dans le sachet clos au moins 20 minutes avant emploi. Une fois le sachet ouvert, le test doit être réalisé dans les 20 minutes. Protéger le disque des rayons solaires. Ne pas conserver les sachets ouverts au réfrigérateur.

### **5.2.5. Prélèvement et préparation des échantillons :**

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés. Utiliser uniquement du sang capillaire frais ou du sang total veineux recueilli sur héparinate de lithium, sur EDTA dipotassique ou tripotassique. N'utiliser aucun autre anticoagulant ou additif. La zone d'application de l'échantillon est clairement marquée sur le disque. Utiliser une pipette standard ou un compte-gouttes pour appliquer l'échantillon (sang veineux ou matériau de contrôle). Le disque s'autoremplit. Ne pas forcer l'échantillon à pénétrer dans le disque. Ne pas utiliser de seringues. S'assurer que le sang n'entre pas en contact avec d'autres parties du disque que la zone d'application et le volet.

### 5.2.6. Volume de l'échantillon: 2 $\mu$ L

### 5.2.7. Stabilité de l'échantillon sur le disque :

Le disque doit être inséré dans l'appareil immédiatement, dans un délai  $\leq 60$  secondes après l'application de l'échantillon. Se conformer aux instructions figurant dans le manuel d'utilisation.

### 5.2.8. Contrôle de qualité :

Pour le contrôle de qualité, utiliser cobas HbA1c Control. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies. Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

## 5.3. Cobas Lipid Panel (CHOL-TRIGL-HDL-LDL):

### 5.3.1. Principe :

Les érythrocytes du sang total capillaire et veineux sont séparés du plasma par centrifugation. Au cours de l'étape suivante, l'échantillon de plasma est dilué à l'aide d'une solution de phosphate tamponnée. Le test HDL utilise une méthode de précipitation avec du  $Mg^{2+}$  et de l'acide phosphotungstique comme réactif de précipitation. A l'exception du cholestérol HDL, les constituants de l'échantillon sont précipités et éliminés. Le système cobas b 101 détermine le cholestérol total et le cholestérol HDL par une méthode enzymatique. Les esters du cholestérol contenus dans l'échantillon sont hydrolysés en cholestérol et en acides gras. En présence de cholestérol déshydrogénase, le cholestérol et le  $NAD^+$  génèrent de la cholesténone et du NADH. Le WST-8 est réduit en dérivé coloré formazan par diaphorase et le NADH par oxydo-réduction. L'intensité de la coloration du formazan est mesurée à une longueur d'onde spécifique de 460 nm et est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL et en cholestérol total de l'échantillon.

Cholestérol estérase

Esters du cholestérol  $\longrightarrow$  Cholestérol + acides gras

### *Cholestérol déshydrogénase*



### *Diaphorase*



Le test des triglycérides est une méthode enzymatique. Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase en glycérol et en acides gras. En présence de glycérol déshydrogénase, le glycérol et le  $\text{NAD}^+$  génèrent du dihydroxyacétone et du  $\text{NADH}$ . Le WST-8 est réduit en dérivé coloré formazan par diaphorase et le  $\text{NADH}$  par oxydo-réduction. L'intensité de la coloration du formazan est proportionnelle à la concentration en triglycérides et mesurée à 460 nm.

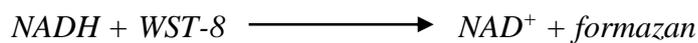
### *Lipoprotéine-lipase*



### *Glycérol déshydrogénase*



### *Diaphorase*



### **5.3.2. LDL (calculées) :**

Si la concentration en triglycérides est  $< 400 \text{ mg/dL}$  ( $4.52 \text{ mmol/L}$ ), le cholestérol LDL est calculé à partir de la formule de Friedewald.  $\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/5$  (mesure en  $\text{mg/dl}$ ) 8 Si la concentration en triglycérides est  $= 400 \text{ mg/dl}$  ( $4.52 \text{ mmol/L}$ ), le résultat de cholestérol LDL ne peut pas être calculé et n'est pas rendu par l'appareil. La formule ne peut pas non plus être utilisée pour les patients non à jeun et les patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type III (dysbétalipoprotéinémie).

### **5.3.3. Ratio cholestérol total/HDL et cholestérol non-HDL :**

*L'appareil cobas b 101 calcule le ratio CT/HDL, de même que le cholestérol non-HDL (non-HDL) à partir des valeurs mesurées. Si les valeurs mesurées ne sont pas disponibles, le ratio CT/HDL ou les valeurs de cholestérol nonHDL ne sont pas rendus par l'appareil.*

### **5.3.4. Réactifs :**

*Un test contient:*

*Tampon de dilution: dihydrogène phosphate de potassium 57 µg, hydrogénophosphate dipotassique 0.3 mg, chlorure de potassium 2.2 mg, azide de sodium 42 µg (= 0.02 %).*

*Agent de précipitation: sulfate de magnésium heptahydraté 48 µg, sodium phosphotungstate n-hydrate 24 µg Lipoprotéine-lipase 0.096 U, cholestérol estérase 0.5 U, diaphorase 0.77 U, nicotinamide adénine dinucléotide 51 µg, sel de tétratrazolum 38 µg, glycérol déshydrogénase 0.75 U, cholestérol déshydrogénase 0.84 U.*

### **5.3.5. Préparation :**

*Ouvrir le sachet d'emballage en le déchirant avec précaution au niveau de l'entaille prévue à cet effet. Le disque doit être éliminé: si le sachet est endommagé ou ouvert, si le disque est endommagé, si le dessiccatif est absent du sachet ou si celui-ci contient des particules de dessiccatif ou autres souillures, surtout au niveau de la zone d'application du sang. Utiliser cobas Lipid Control de la même façon qu'un échantillon de sang.*

### **5.3.6. Prélèvement et préparation des échantillons :**

*Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés. Utiliser du sang capillaire frais, du sang total veineux recueilli sur EDTA dipotassique ou tripotassique, ou du plasma. N'utiliser aucun autre anticoagulant ou additif. Ne pas congeler. Il est recommandé d'utiliser les échantillons recueillis sur EDTA dans un délai de 2 heures pour que l'erreur systématique soit < 3 % pour le cholestérol total et < 5 % pour le cholestérol HDL conformément aux objectifs du NCEP. S'assurer que l'endroit de la piqûre est propre et sec et exempt de graisses. La zone d'application de l'échantillon est clairement marquée sur le disque. Utiliser une pipette standard ou un compte-gouttes pour appliquer l'échantillon (sang veineux ou matériau de*

contrôle). Le disque s'autoremplit. Ne pas forcer l'échantillon à pénétrer dans le disque. Ne pas utiliser de seringues. S'assurer que le sang n'entre pas en contact avec d'autres parties du disque que la zone d'application et le volet.

### **5.3.7. Volume de l'échantillon: 19 $\mu$ L**

### **5.3.8. Contrôle de qualité :**

Pour le contrôle de qualité, utiliser la solution cobas Lipid Control. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies. Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

## **5.4. Chimie des urines:**

### **5.4.1. Qu'est ce qu'une bandelette urinaire ?**

Une bandelette urinaire est une tige en plastique que l'on trempe dans l'urine sur laquelle sont fixées des plages réactives de chimie sèche. Chaque plage réactive a fait l'objet d'un dépôt de brevet.

La présence d'un paramètre positif au sein de l'urine se révèle par une modification de la couleur de la plage réactive correspondant à ce paramètre. Les bandelettes peuvent être lues à l'oeil nu ou avec un lecteur de bandelette urinaire qui lit et imprime automatiquement les résultats(*giorgio.,2018*).

### **5.4.2. Les paramètres lus à la bandelette sont :**

- Leucocytes ;
- Nitrites ;
- Protéines ;
- PH ;
- Sang ;
- Densité ;
- Corps cétoniques ;
- Glucose ;
- Bilirubine ;
- Urobilinogène ( *giorgio ,2018*).

### 5.4.3. Les résultats sont semi quantitatifs, et sont exprimés :

- Soit en négatif ;
- Soit en positif ;
- Soit en échelle de valeurs( **giorgio., 2018**).

### 5.4.4. L'analyse urinaire permet de détecter certains désordres de l'organisme chez le diabétique :

- La présence de glucose (sang) dans les urines doit faire rechercher un diabète.
- Un manque ou une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme entraîne une élévation de la glycémie (taux de sucre dans le sang).
- L'excédent de sucre dans le sang est alors éliminé par le rein dans l'urine.
- La présence de corps cétoniques associés au glucose dans l'urine est le signe d'un diabète nécessitant un traitement en urgence( **giorgio ,2018**).

### 5.4.5. Résultats :

*Les résultats possibles pour la glycosurie sont comme suit :*

- Négatif ;
- Traces : 1g/l ;
- +: 2,5 g/l ;
- ++: 5 g/l ;
- +++: 10 g/l ;
- ++++: > 20 g/l( **giorgio ,2018**).

### 5.4.6. Préparation :

*Selon la fiche technique de Mauris et Deom (2002) Les consignes à respecter lors de l'analyse consiste :*

#### a) Lors du prélèvement d'échantillon d'urine :

- Faire une bonne toilette génitale.
- Récolter les urines dans un récipient propre (aucune trace de détergent) et identifier le nom du patient.
- Il ne faut pas faire de centrifugation à l'échantillon récupéré.
- Après la miction, traiter l'urine au plus vite (dans les 2 heures) - si conservation au frigo, attendre la remise à température ambiante (~ 30 minutes)

#### b) Bandelettes :

- Ne jamais réutiliser ou couper les bandelettes.

- Ne pas utiliser de bandelettes périmées (la date de péremption est indiquée sur l'emballage).

c) Emballage des bandelettes :

- Conserver à sec (< 30 °C) et dans l'emballage d'origine (température de stockage, voir emballage).

- Immédiatement après usage, refermer avec le bouchon pour protéger de l'humidité et de la lumière.

### 5.4.7. Technique d'analyse :

D'après les travaux de **Mauris et Deom (2002)** la technique consiste à :

a) Homogénéiser (mélanger) correctement l'urine en tournant lentement, à plusieurs reprises, le gobelet.

b) Immerger la bandelette 1 seconde (au maximum) dans l'urine en humectant entièrement toutes les zones réactives. Ne jamais verser l'urine avec une pipette sur la bandelette.

c) Egoutter rapidement en passant la tranche de la bandelette sur un papier absorbant afin de supprimer l'excédent d'urine.

d) Enclencher le chronomètre.

### 5.4.8. Lecture et interprétation :

La lecture peut se faire visuellement en comparant la bandelette avec la gamme colorimétrique indiquée sur l'emballage ou à l'aide d'un instrument spécifique.

Après 1 minute, lire les résultats pour les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, l'urobilinogène, la bilirubine et le sang.

Après 2 minutes, lire le résultat pour les leucocytes :

- Noter les résultats avec les unités correspondantes sur le rapport d'analyse.
- L'interprétation des réactions chimiques est très sensible et peut engendrer des « faux positifs ». En particulier des médicaments, un apport alimentaire important en nitrites ou fortement coloré (betterave rouge), des quantités importantes de vitamine C et des traces d'antiseptiques ou de chloréxidine peuvent engendrer des résultats faussement positifs (**Mauris et Deom, 2002**).

### 5.4.9. Erreurs à éviter :

- Inversion d'échantillons de patients
- Analyse d'urines non fraîches - Récipient sale
- Mauvaise homogénéisation de l'échantillon

- Bandelettes périmées - Lecture avec un mauvais éclairage
- Temps de lecture non respecté - Erreur de transcription (*Mauris et Deom., 2002*).

### 6. *Traitement statistique :*

*Les résultats ont subi une analyse de la variance monofactorielle en bloc accompagnée d'une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls. Le logiciel de traitement des données utilisé est le STAT BOX 6.4.*

# Résultats

### 1. Résultats :

#### 1.1. Paramètres biochimiques sanguins :

*Les valeurs de la glycémie enregistrées durant le ramadan chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées et sous thérapie à la metformine sont relativement plus faibles ; mais comparables ( $p>0,05$ ) à ceux décelées 1mois après la période de jeune ; 01,81 vs 01,90 g/l, en moyenne.*

*Toute fois, les médiocres résultats d' HbA1c ont été observées chez les patientes durant le ramadan (06,17%) ; alors que les meilleurs résultats ( $p>0,05$ ) ont été remarqués au cours de la période sans restriction alimentaire (05,46%).*

*Concernant les paramètres lipidiques, les teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides notées chez les sujets expérimentaux au cours du ramadan sont légèrement ( $p>0,05$ ) plus élevées qu'après le mois de jeune ; 01,84 vs 0,09 g/l et 01,28 vs 01,09g/l en moyenne, respectivement. En revanche le taux d'LDL a été relativement amélioré chez les malades ( $p>0,05$ ) au cours du jeun par comparaison à la période sans jeun ( $p>0,05$ ) ; 0,74 vs 0,75g/l, en moyenne. Enfin, les valeurs d'HDL enregistrées chez les patientes après la période d'abstinence alimentaire (0,85 g/l) sont bien supérieures ( $p>0,05$ ) que ceux de la période de jeun de ramadan (0,81 g/l).*

*Quand aux globules blanches leur concentrations sanguine après le ramadan sont significativement plus importants ( $p<0,01$ ) que durant la période de restriction alimentaire ; 12,16 vs 08,37g/l.*

*Toutefois, le nombre de globules rouges chez les sujets expérimentaux n'a pas connu de grandes variations durant les deux périodes de l'étude ( $p>0,05$ ) ; 05,18 vs 04,17 g/l en moyenne (**Tableau 6**).*

**Tableau06.** Effet du jeun de ramadan sur les variations de certains paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées sous thérapie à la metformine.

<i>Mesures</i>	<i>Périodes expérimentales</i>		<i>Effet période</i>	<i>Normes</i>
	<i>Durant le ramadan</i>	<i>Après le ramadan</i>		
<b>Glycémie (g/l)</b> (n=12)	01,81 ± 00,75	01,90 ± 00,75	<b>NS</b>	0,70-01 g/l
<b>HbA1c (%)</b> (n=05)	06,17 ± 00,90	05,46 ± 00,90	<b>NS</b>	04,00-06,00 %
<b>Cholestérol (g/l)</b> (n=05)	01,84 ± 00,04	01,09 ± 00,04	<b>NS</b>	02 g/l
<b>Triglycéride (g/l)</b> (n=05)	01,28 ± 00,23	01,09 ± 00,23	<b>NS</b>	01,50 g/l
<b>HDL (g/l)</b> (n=05)	00,81 ± 00,02	00,85 ± 00,02	<b>NS</b>	0,4-0,6 g/l
<b>LDL (g/d)</b> (n=05)	00,74 ± 00,01	00,75 ± 00,01	<b>NS</b>	01g/l
<b>Globules blanches (µl)</b> (n=12)	08,37 <sup>b</sup> ± 01,93	12,16 <sup>a</sup> ± 01,93	<b>**</b>	04,00-10,00 10 <sup>3</sup> µl
<b>Globules rouge (g/l)</b> (n=12)	05,18 ± 02,07	04,97 ± 02,07	<b>NS</b>	120 g/l

*Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies d'écarts types correspondantes avec un nombre de blocs n variable de 5 à 12 ; NS : effet non significatif du facteur étudié (périodes avec ou sans jeun) ; \* : effet significatif du facteur étudié ; \*\* : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b : groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.*

### 1.2. Chimie des urines :

Les valeurs de la glycosurie enregistrées durant le ramadan chez les femmes diabétique de type 2 ménopausées et sous traitement à la métformine sont relativement plus élevées, que la période normale sans jeun ; 02 vs 01,44 g/l.

Concernant la protéinurie, les teneurs ont relativement diminués chez les patientes durant le jeun a 0,22 g/l ; alors que pendant la période hors jeun la concentration urinaire à atteint 0,44 g/l.

Par ailleurs, durant le ramadan il a été enregistré une faible concentration de sang dans les urines comparativement à la période sans jeun suivant le ramadan 0,78 vs 0,89 g/l.

Enfin le pH des urines n'a pas connu de grandes changements durant ces deux périodes de l'étude ; 06,28 vs 06,06 g/l (**Tableau07**).

**Tableau07.** Variations de la chimie des urines chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées.

Mesures	Durant le ramadan	Après le ramadan	Effet périodes
<b>pH</b> (n=09)	06,28 ± 00,50	06,06 ± 00,50	NS
<b>Glycosurie (g/l)</b> (n=09)	02,00 ± 00,57	01,44 ± 00,57	NS
<b>Protéine (g/l)</b> (n=09)	00,22 ± 00,41	00,44 ± 00,41	NS
<b>sang (g/l)</b> (n=09)	00,78 ± 00,77	00,89 ± 00,77	NS

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies d'écarts types correspondantes avec un nombre de blocs n variable de 5 a 12 ; NS : effet non significatif du facteur étudié (périodes avec ou sans jeun) ; \* : effet significatif du facteur étudié ; \*\* : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b : groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

### 2. Discussion :

*Le ramadan, l'un des cinq piliers de la religion islamique, est un mois sain durant lequel le jeune doit être observé du lever au coucher de soleil. Il correspond au 9<sup>e</sup> mois du calendrier lunaire ; la période de ramadan peut varier chaque année tout comme les heures journalières d'abstinence. Selon le coran le diabète fait partie des situations pouvant permettre l'exemption du jeune étant donné les risques associés. Le jeune est d'ailleurs déconseillé aux personnes atteintes de diabète. Malgré tout, le fait de pratiquer ou non le ramadan demeure un choix personnel (AL-AROUJ et al., 2002).*

*La présente étude contribue à une meilleure identification de l'effet de jeune de ramadan chez les femmes diabétiques ménopausées sous thérapie à la metformin. Pour cela une étude transversale a été menée chez des patientes durant et après le ramadan. L'étude a été effectuée en totale sur 12 femmes diabétiques ménopausées admises au service des laboratoires d'analyses médicales.*

*Apparemment, le jeun de ramadan a amélioré légèrement l'homéostasie glucidique chez les patiente par comparaison à la période normale ; sans restriction alimentaire. Ces réponses, résultent sans doute des différences d'apport en énergie et en glucides alimentaires durant les deux périodes d'essais. A ce propos, plusieurs chercheurs ont rapporté des variations de la glycémie soit avec une augmentation de l'AE (Apport en énergie) quotidien associée à une augmentation de l'apport en sucres simples, ou une diminution de ces apports, ou bien aucune variation significative dans l'apport énergétique (Beltaifa et coll., 2002 ; Ouhdouch et coll., 2011 ; Sadiya et coll., 2011).*

*Azzouz&Boudiba (2015), dans une étude rétrospective concernant 33 patientes diabétiques de type 2 ménopausées, ont comparés le profil et l'équilibre glycémique avant et à la fin du mois de ramadan à l'aide de l'HbA1c et l'autosurveillance glycémique. Ils ont trouvés que l'équilibre glycémique s'est sensiblement amélioré à la fin du mois de ramadan. L'HbA1c passe de 6,99 à 6,50 %. Comme attendu, la glycémie la plus basse est celle de la fin de journée et ces auteurs n'ont pas noté d'hypoglycémie.*

*Un comité international d'experts recommande l'utilisation de l'HbA1C pour le dépistage et le diagnostic du diabète à condition qu'elle soit dosée avec des techniques standardisées (IEC, 2009). Le dosage de l'HbA1c est un élément plus pertinent pour la*

surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique, que la glycémie à jeun qui n'est qu'instantané.

Nos résultats montrent que les niveaux plasmatiques en HbA1c décelés chez les femmes diabétiques après le ramadan sont légèrement ( $P < 0.05$ ) plus faibles que durant le jeun de ramadan ; 06,17vs 05,46, en moyenne.

Une large étude a été conduite dans 6 pays (Indonésie ; Liban ; Jordanie ; Egypte et Algérie) chez 100 femmes diabétiques de types 2 non traités et 232 traités par ADO (**Druais ; F ; 2015**). L'hémoglobine glyquée a été dosée avant le jeun du ramadan, à la fin puis 2 mois plus tard. Aucune variation significative de l'HbA1c n'a été retrouvée. Plusieurs études concluent à une absence de variation significative de l'hémoglobine glyquée entre le début et à la fin du jeun du ramadan (**Druais, 2015**). Malgré une contradiction des résultats ; la comparaison ne peut être interprétable du fait principalement des différences dans les populations d'études et des périodes de dosage de l'HbA1c.

Concernant le cholestérol total plasmatique les valeurs enregistrées chez les femmes diabétiques ménopausées pendant le ramadan étaient inférieures à celles avant le ramadan. La revue de la littérature note que le jeun du ramadan altère de façon significatif le bilan lipidique chez les femmes diabétique de type 2 déjà mal équilibré avant le début du jeun mais il semble avoir peu d'effets chez les patientes bien équilibré avant le ramadan (**Mathieet Amar, 2018**).

L'étude tunisienne a évalué l'impact du jeun observé au cours du ramadan sur les paramètres biologiques et sur les apports nutritionnels de 20 adultes qui ne présentaient aucune maladie métaboliques ni surpoids. L'étude a été réalisée au moyen d'une enquête alimentaire de 5 jours, d'un examen clinique et de mesures biologiques. Le jeun n'a eu aucune influence sur le poids, la tension artérielle, le cholestérol total, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Ils ont notée que la fréquence de repas a était diminuée mais que les apports énergétiques étaient restés stable. La durée moyenne de jeun était de 12 heures. La valeur de l'hémoglobine glyquée dosée 30 jours avant le jeun était de 6.7% et celle dosée 30 jours après la fin de jeun de 6.4 % ; soit une différence non significative (**Druais, 2015**).

Pratiquement, durant les deux périodes de l'étude, les autres paramètres lipidiques plasmatiques à savoir (triglycérides, HDL et LDL) sont restées stables chez les patientes diabétiques, et n'ont connu guère de grand changement significatif.

*Les différentes variations des taux de globules rouges révèlent sans doute l'impact hématologique du jeun chez le diabète de type 2. Les environnements hyperglécémiques chez les diabétiques sont à la base de beaucoup des conséquences dont les altérations de la structure, de la forme et de la fonction des globules rouges (Narayan et al., 2003).*

*Il résulte de cette étude que les femmes diabétiques de type 2 ménopausées sous thérapie à la métformine peuvent pratiquer le jeun de ramadan et semble exercer aucune conséquence néfaste sur l'équilibre métabolique sous réserve que les malades doivent observer une bonne auto surveillance glycémique, lipidique et protéique ainsi qu'une prise médicamenteuse adéquate d'antidiabétiques oraux.*

# *Conclusion générale*

### **Conclusion générale :**

*Le jeûne du mois de ramadan est obligatoire pour tout musulman en bonne santé physique et mentale à partir de l'âge de la puberté. Durant ce mois-ci, le comportement inadéquat du diabétique dans le respect des mesures diététiques et l'observance médicamenteuse peut retentir négativement sur le contrôle métabolique et occasionner des conséquences néfastes sur sa santé.*

*La ménopause est envisagée comme un éventuel problème de santé et peut influencer sensiblement le métabolisme des patientes diabétiques sous l'effet du jeûne.*

*Nos résultats ont montré que les sujets diabétiques présentent des perturbations des paramètres biochimiques et hématologiques, il s'agit d'une diminution de la glycémie à jeun, et augmentation durant le jeûne HbA1c, de cholestérol et triglycérides plasmatiques, et aussi une élévation significative des taux de l'hématie. Ces augmentations jouent un rôle important dans le déséquilibre métabolique chez le diabète de type 2.*

*Si les patientes diabétiques souhaitent jeûner, ils sont dans l'obligation de faire une auto-surveillance rigoureuse de la glycémie, de respecter les règles hygiéno-diététiques, d'adapter la thérapeutique et de rompre le jeûne en cas d'hypo ou d'hyperglycémie ou lors de complications métaboliques sévères.*

*Le ramadan reste une piste intéressante à explorer pour mieux cerner les phénomènes biologiques impliqués dans certaines pathologies comme le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, l'obésité...etc. Elargir l'étude à d'autres catégories de la population permettra sans doute d'avoir plus de discernement sur les bienfaits et les effets néfastes du jeûne de Ramadan.*

## *Références bibliographiques :*

### *A*

- *Abdelgadir, Elamin IE, Mohamed M. Hassanein, Alaaeldin MK Bashier, Sulaf Abdelaziz, Salwa Baki, Asma Chadli, Sara Askaoui, Ines S. Slim, Khadija Hafidh, et Fatheya Alawadi. 2016. « A prospective multi-country observational trial to compare the incidences of diabetic ketoacidosis in the month of Ramadan, the preceding month, and the following month (DKAR international) ». Journal of diabetes & metabolic disorders 15 (1): 1-6.*
- *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé / Haute Autorité de Santé (AFSSPS/HAS) (2006). Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation) : Recommandations de l'AFSSPS/HAS. 2006.*
- *Ajabnoor, Ghada M., Suhad Bahijri, Anwar Borai, Altaf A. Abdulkhaliq, Jumana Y. Al-Aama, et George P. Chrousos. 2014. « Health Impact of Fasting in Saudi Arabia during Ramadan: Association with Disturbed Circadian Rhythm and Metabolic and Sleeping Patterns ». PLOS ONE 9 (5): e96500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096500>.*
- *Al-Arouj, Monira, Radhia Bouguerra, John Buse, Sherif Hafez, Mohamed Hassanein, Mahmoud Ashraf Ibrahim, Famarz Ismail-Beigi, et al. 2005. « Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan ». Diabetes Care 28 (9): 2305-11. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2305>.*
- *Al-Arouj, Monira, Samir Assaad-Khalil, John Buse, Ibtihal Fahdil, Mohamed Fahmy, Sherif Hafez, Mohamed Hassanein, Mahmoud Ashraf Ibrahim, David Kendall, et Suhail Kishawi. 2010. « Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010 ». Diabetes care 33 (8): 1895-1902.*
- *American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005 ; 28 : S37-S42.*
- *American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 (suppl.1) : S11-4.*

- Association Canadienne du Diabète (ACD). "Lignes directrices de pratique clinique pour la prévention et le traitement du diabète au Canada". *Can J Diabetes*. 2008 ; 32 suppl. 1 :S1-S225. Document consulté sur le site <http://www.diabetes.ca/> le 20 janvier 2010.
- Azizi Fereidoun. 2002. « Research in Islamic Fasting and Health ». *Annals of Saudi Medicine* 22 (3-4): 186-91. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.186>.

## **B**

- Baffet, Hortense, Brigitte Letombe, Sophie Catteau-Jonard, et Didier Dewailly. 2012. « La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique ». In *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, 257-74. Elsevier.
- Bakhotmah, Balkees Abed. 2011. « The puzzle of self-reported weight gain in a month of fasting (Ramadan) among a cohort of Saudi families in Jeddah, Western Saudi Arabia ». *Nutrition Journal* 10 (1): 1-8.
- Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 263-72.
- Beliard, A. 2015. « De la périménopause à la ménopause, quel intérêt d'un examen biologique », 4.
- Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Glumer C, Sandbaek A. Screening for type 2 diabetes-should it be now ? *Diabet Med* 2003 ; 20 : 175-81.
- Boutet, G. 2012. « Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (4): 241-54. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.02.015>.
- Burtis A et al. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed AACC 1999.
- Buysschaert Martin. *Diabétologie clinique*. Editions De Boeck & Larcier s.a, 2006.

## C

- Calderari, Ludivine. 2018. « Le droit suisse face au désir de concevoir un enfant d'un couple hétérosexuel ayant dépassé l'âge de procréer naturellement ». *ex ante* 2018 (1): 3-17.
- Cefalu, W.T." *Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus : rationale and specific agents.*" *Clin Pharmacol Ther.* 2007 ; 81(5) : 636-649.
- Chipkin, S.R. "How to select and combine oral agents for patients with type 2 diabetes mellitus." *Am J Med.* 2005 ; 118suppl 5A : 4S-13S.
- Clerk LH, Rattigan S, Clerk MK. *Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo.* *Diabetes.* 2002, 51 : 1138-1145.
- Colagiuri S, Hussain Z, Zimmet P, Cameron A, Shaw J. *Screening for type 2 diabetes and impaired glucose metabolism : The Australian experience.* *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 367-71.

## D

- Darmon, M. et Darmon, N. *l'équilibre nutritionnel : concepts de base et nouveaux indicateurs, le SAIN et le LIM.* *Tec et Doc-Lavoisier, éditions médicales internationales, INSERM, Paris.* 2008 : 300.
- Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. *Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin : Potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using criteria.* *JAMA* 1999 ; 281 : 1203-10.
- Davis WA ; Knuiiman MW ; Davis TME. 2010. *An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes the Fremantle Diabetes study intern Med JDOI.* 286 : 40-92.
- Druais, Fanny. 2015. « L'impact du jeûne du ramadan chez des patients diabétiques de type 2 ».

## **E**

- *Edelman D, Olson MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. J Gen Intern Med 2004 ; 19 : 1175-80.*
- *El-Desoky, Abd El-Hamid Abd. 2000. « Application of near infrared spectroscopy for evaluation of liver oxygenation and function ». PhD Thesis, UCL (University College London).*
- *Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2000 ; 23 : 1563-80.*

## **F**

- *Feig DS, Palda VA, Lipscombe L. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications : Updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2005 ; 172 : 177-80.*
- *Féry F, Paquot N. etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Rev Med Liege. 2005 ; 60 :05-6 : 361-368.*
- *FID (fédération internationale du diabète) Atlas du Diabète 2013. Sixième édition.*
- *FID (fédération internationale du diabète) Atlas du diabète 2015. Septième édition. Royaume uni.*
- *Franz, M.J., Monk, A., Barry, B., McClain, K., Weaver, T., Cooper, N., Upham, P., Bergenstal, R. et Mazze, R.S. "Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized, contralled clinical trial." J Am Diet Assoc. 1995 ; 95(9) : 1009-1017.*
- *Franz, M.J., Powers, M. A., Leontos, C., Holzmeister, L.A., Kulkarni, K., Monk, A., Wedel, N. et Gradwell, E." The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults." J Am Diet Assoc. 2010 ; 110(12) : 1852-1889.*

## **G**

- *Gaborit, B. et Andreelli, F." Mécanismes de l'actionantidiabétiques des thiazolidinediones anti-hyperglycemic effects of thiazolidinediones." Nutrition Clinique et Métabolisme. 2008 ; 22(2) : 84-87.*

- Gaede, P.H., Jepsen, P.V., Larsen, J.N., Jensen, G.V., Parving, H.H. et Pedersen, O.B." [The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes]." *Ugeskr Laeger*. 2003 ; 165(26) : 2658-2661.
- Gerich JE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 ; 85 :2113-2115.
- Giorgio, marie thérèse. 2018. « Tests par bandelette urinaire | AtouSante ». 12 février 2018. <https://www.atousante.com/visites-medicales/examens-realises-visites-medicales/examens-urinaires/tests-bandelette-urinaire/#lien3>.
- Girard J. Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *La Revue du Praticien*. 1999 ; 49 : 22-29.
- Gourdy P, Hanair H, Mathis A, Martini J. diabète et ces complications. 2008. En ligne : [http://www.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04\\_DIABETE\\_TYPE2.pdf](http://www.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04_DIABETE_TYPE2.pdf) medecine.
- Grimaldi. 1999-2000. Diabétologie université Paris VI pierre et Marie curie Faculté de Médecine pitié sal petrière. 8-92.

## H

- Halimi S. Le diabète de type 2 ou diabète non insulonodépendant (DNID) (223b) *Corpus Médical- Faculté de Médecine de Grenoble* 2003. En ligne : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>.
- Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes : A review of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 215-29.
- HAS (haute autorité de santé). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. En ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
- Hassanein, Mohamed, Monira Al-Arouj, Osama Hamdy, Wan Mohamad Wan Bebakar, Abdul Jabbar, Abdulrazzaq Al-Madani, Wasim Hanif, et al. 2017. « Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 126 (avril): 303-16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.003>.

- Heller, S. "Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus." *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 ; 65 Suppl 1 : S23-27.
- Hirsch, I.B. " Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus." *Am J Med.* 2005 ; 118 Suppl 5A : 21S-26S.

## **K**

- Kaplan A. *Glucose.* Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1032-1036

## **L**

- Lokrou, A. et Alléchi, C. formes cliniques du diabète sucré en Côte d'Ivoire. Etude typologique de 1000 cas. *Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme.* 1995 ; 36(6) : 557-562.
- Lopès, Patrice, et Florence Trémollières. 2004. *Guide pratique de la ménopause.* Elsevier Masson.

## **M**

- Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Tauabti A, Bendib W, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance in the Setif area (Algeria). *Diabetes Metab.* 2001 ; 27 : 164-171.
- MAMMERI, RIM, et Saada CHERAHILI. 2018. « Evaluation des risques pratique du jeûne de Ramadan pour les Diabétiques ». Algrie: Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana.
- Mann, J.I., Lean, M., Toeller, M., Slama, G., Uusitupa, M., Vessby, B. et EASD, E.A.S.D. "Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus." *Eur J Clin Nutr.* 2000 ; 54(4) : 353-355.
- Marshall KG. Prevention. How much harm ? How much benefit ? 3. Physical, psychological and social harm. *CMAJ* 1996 ; 155 : 169-76.
- Mauris, Anne, et André Deom. 2002. « CSCQ. AUCUNE COPIE DE CE DOCUMENT N'EST AUTORISEE SANS L'ACCORD DU CSCQ. », 2.

- Meltzer, S., Leiter, L., Daneman, D., Gerstein, H.C., Leu, D., Ludwing, S., Yale, J.F., Zinman, B., Antone, I.N., Lillie, D., Dawson, K., Havrankova, J., Madrick, B., tan, M.H., Harris, S., Schutz, B., Begg, I., Belanger, A., Benstead, T., Catellier, C., Begg, L., Dean, H., Dunbar, P., Edwards, L., Ekoe, J.M., Harris, S., Holbrook, A., Hunt, D., Joyce, C., Mahon, J., Marliss, E., McSherry, J., Meneilly, G., Ross, S., Ryan, E.A., Steele, A., Whiteside, C., Wolever, T. et Committees, S.E. "1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada." *CMAJ*. 1998 ; 159(8) : S1-S29.
- Menon E ; Ribeiro C. 2011. *Les comas diabétiques urgence, chapitre 102*.
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). *Guide d'alimentation pour personne diabétique. Diabète Québec. 2003*.
- Monnier L, Lapinski H et Colette C. "Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients- variations with increasing levels of HbA(1c)." *Diabetes care*. 2003 ; 26(3) : 881-885.

## N

- Narayan, KM Venkat, James P. Boyle, Theodore J. Thompson, Stephen W. Sorensen, et David F. Williamson. 2003. « Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States ». *Jama* 290 (14): 1884-90.
- Ndjoumbi Carnie. 2009. *Les patients diabétiques Musulmane Quelle approche culturelle dans les interventions infirmières envalais, Hesso-filière soins infirmier volée 04*.

## O

- Ouzounian, s, et s Christin-Maitre. 2005. *Qu'est-ce que la ménopause? Vol. 4*. <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/quest-ce-que-la-menopause>.

## P

- Pan, X R., Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, J.X., Yang, W.Y., An, Z.X., Hu, Z.X., Lin, J., Xiao, J.Z., Cao, H.B., Liu, P.A., Jiang, X.G., Jiang, Y.Y., Wang, J.P., Zheng, H., Bennett, P.H. et Howard, B.V. " Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with

*impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.* Diabetes Care. 1997 ; 20(4) : 219-544.

- *Pastors, J.G., Franz, M.J., Warshaw, H., Daly, A. et Arnold, M.S.*"How effective is medical nutrition therapy in diabetes care ?" J Am Diet Assoc. 2003 ; 103(7) : 827-831.
- *Pastors, J.G., Warshaw, H., Daly, A., Franz, M. et Kulkami, K.*"The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management." Diabetes Care. 2002 ; 25(3) : 608-613.
- *Pedersen O, Gaede P.* Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes : The Steno-2 study. Metabolism 2003 ; 52 : 19-23.
- *Pfeiffer MA, Halter JB, Porte DJR.* Insuline secretion in diabetes mellitus. Am J Med 1981 ; 70 : 579-588.
- *Pichard E, Berthé G, Traoré HA, Dembélé M.* Les acidocétoses diabétiques au Mali. A propos de vingt cas. Ann. Soc. bel. Méd. trop. 1988 ; 68 : 68-72.

## R

- *Ra, V., et Abdul Hamid Zargar.* 2017. « Diabetes control during Ramadan fasting. » Cleveland Clinic journal of medicine 84 (5): 352-56.
- *Rigalleau V, Lang J, Gin H.* Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition. 2007 ; 01-366-D.
- *Rolfe M, Ephraim GC, Linclon DC, Huddle KR.* Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma as a cause of emergency hyperglycemic admission to Baragwanath hospital. S Afr Usé J. 1995 ; 85(3) : 173-176.
- *Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, et al.* Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. Diabetes Care 2001 ; 24 : 1899-903.

## S

- *Sadiya, Amena, Solafa Ahmed, Hisham Hussain Siddieg, Irish Joy Babas, et Martin Carlsson.* 2011. « Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, body composition, and dietary intake in Emiratis of Ajman (UAE) with metabolic syndrome ». Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy 4: 409.

- Salah Zaoui ; Christian Biémont ; Kaouel Meguenni. 2007. Département de biologie, Faculté des sciences, Université A. Belkaid, 13000 Tlemcen Algérie, Unité mixte de recherche (UMR) 5558, Biométrie et biologie évolutive Université Lyon 1, 69622 Villeurbanne cedex France, Faculté de médecine, Université A. Belkaid, 13000 Tlemcen Algérie.
- Serge Halimi. 2003, corpus médical- Faculté de Médecine de Grenoble. *Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b)*.
- Shah AD ; Langenberg C ; Rapsomaniki E ; et al. 2015. *Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases a cohort study in 1,9 million people*. 385, S86 ; DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)6040](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)6040) : 1-9.
- Shaltout, A. A., M. A. A. Moussa, M. Qabazard, N. Abdella, M. Karvonen, M. Al-Khawari, M. Al-Arouj, A. Al-Nakhi, J. Tuomilehto, et A. El-Gammal. 2002. « Further evidence for the rising incidence of childhood Type 1 diabetes in Kuwait ». *Diabetic medicine* 19 (6): 522-25.
- Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-Sceppa, C. et White, R.D. "Physical activity/exercise and type 2 diabetes : a consensus statement from the American Diabetes Association." *Diabetes Care*. 2006 ; 29(6) : 1433-1438.
- Silverthorn, Dee Unglaub. 2007. « *Physiologie humaine* ».
- Stern MP, Williams K, Haffner SM. *Do we need the oral glucose tolerance test to identify future cases of type 2 diabetes ? Diabetes Care* 2003 ; 26 : 940-1.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. BMJ*. 2000 ; 321(7258) : 405-412.

## **T**

- Tiboura, Ghania. 2017. « *Dyslipidémie du sujet diabétique de type 2 pendant le ramadan: Etude prospective dans la région de sidi-bel-Abbès* ». Algérie: Université DJILLALI LIABES Sidi Bel-Abbès.

- Tietz N W et al. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed AACC 1995.
- Trinder P. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-33.
- Tronquoy, Élodie. 2015. « Les compléments alimentaires de la ménopause ».
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V. et Uusitupa. M. " Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance." *N Engl J Med.* 2001 ; 344(18) : 1343-1350.
- Turner RC, Millins H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823-8.

## U

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- UKPDS. "Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type 2 diabetic patients. UK Prospective Diabetes Study 16." *diabetes.* 1990 ; 39 : 905-912.

## W

- Weiss, Johannes. 2009. « Fasten im Ramadan trotz chronischer Krankheiten ». *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 134 (34/35): p29-30.
- Wing, R.R. et Hill, J.O. "Successful weight loss maintenance." *Annu Rev Nutr.* 2001 ; 21 : 323-341.
- Wing, R.R., Goldstein, M.G., Acton, K. J., Birch, L.L., Jakicic, J.M., Sallis, J.F., Jr., Smith-West, D., Jeffery, R.W. et Surwit, R.S. " Behavioral science research in diabetes : lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity." *Diabetes Care.* 2001 ; 24(1) : 117-123.

# Y

- *Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.*
- *Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001*

*Sites interne.* : (a) [www.havea.com](http://www.havea.com)

**Résumé :**

*Le ramadan représente le mois de l'année où les musulmans sont obligés de s'abstenir de manger, de boire et d'avoir des relations sexuelles du lever au coucher de soleil. Ce mois constitue un excellent modèle de recherche pour l'étude des modifications des habitudes alimentaires et leurs conséquences sur les variations du statut pondéral, ainsi que du métabolisme à jeun chez les personnes diabétiques de type 2. Douze (12) femmes diabétiques, âgées de 54 à plus de 70 ans, sous antidiabétiques oraux à la metformine ont été incluses dans l'étude. Les mesures et contrôles effectués chez les patientes durant le 15<sup>ème</sup> jour de ramadan et 1 mois après le ramadan ont concerné (La glycémie, HbA1c, Triglycérides, Cholestérol, LDL-c, HDL -c et chimie des urines). Les résultats ont subi une analyse de variance mono-factorielle en bloc et une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.*

*Le jeûne de ramadan semble améliorer chez les femmes diabétiques ménopausées de façon non significative la glycémie, mais il s'avère altérer le bilan lipidique plasmatique ainsi que le taux d'HbA1c.*

*Par ailleurs l'expérimentation a révélé que les patients n'ont accusé aucune hypoglycémie ou hyperglycémie et aucune dysfonction rénale prouvent les empêcher de jeuner.*

**Mots clés :** diabète de type 2, metformine, ménopause, ramadan, jeûne, paramètres biochimiques.

**Abstract :**

*Ramadan represents the sacred month of the year when muslims are supposed to refrain from eating, drinkin and having sex from sunrise to sunset. This month provides an excellent research model for studing changes in eating habits and their consequences on change on wheight status as well as fasting metabolism in people with type 2 diabetes. Twelve (12) diabetic women, aged 54 to over 70 years, on oral anti-diabetic with metformine were included in the study. The measurements and controls carried out in patients during the 15th day of ramadan and 1 month after ramadan concerned (glycemia, HbA1c, triglycerides, cholesterol, LDL-c, HDL-c and urine chemistry). The results underwent a single – factor*

*block- factor variance analysis and a comparison of two-point means according to the Newman and Keuls test.*

*The young of ramadan seems to improve blood sugar levels in postmenopausal diabetic women not significantly, but it turns out to alter the plasma lipid balance as well as the level of HbA1c.*

*Moreover, the experiment revealed that the patients showed no hypoglycemia or hyperglycemia and no renal dysfunction proving to prevent them from fasting.*

**Key words :** *type 2 diabetes ; metformine ; menopause ; ramadan ; fasting ; parameetrization biochemical.*

### **ملخص:**

رمضان هو الشهر المقدس من السنة يضطر فيه المسلمون إلى الإمتناع عن الأكل والشرب و ممارسة الجنس من شروق الشمس إلى غروبها وهذا الشهر هو نموذج بحث ممتاز لدراسة التغيرات في عادات الطعام و التأثيرات على التغيرات في الوضع المرجح للأيض عند المصابين بمرض السكري من النوع 2. وقد أدرجت في الدراسة إثني عشرة (12) امرأة من النساء المصابات بمرض السكري تتراوح أعمارهن بين 54 و75 سنة. القياسات والجراءات التي أجريت في المرضى خلال اليوم الخامس عشر من رمضان وشهر واحد بعد رمضان والتي شملت (نسبة السكر في الدم، HbA1c والدهون الثلاثية، الكولسترول، HDL-c و LDL-c و كيمياء البول).

يبدو أن صوم رمضان يحسن مستويات السكر في الدم لدى النساء المصابات بالسكري بعد انقطاع الطمث ليس بشكل كبير، ولكن تبين أنه يغير توازن الدهون في البلازما وكذلك مستوى HbA1c

بالإضافة إلى ذلك كشفت التجربة أن المرضى لم يظهروا أي نقص في سكر الدم أو ارتفاع السكر في الدم، ولا يوجد خلل كلوي يمنعهم من الصيام.

**الكلمات المفتاحية:** مرض السكري النوع 2، الميتفورمين، توقف الطمث، رمضان، الصيام و الضوابط الكيميائية.

# *Chapitre II : Le jeûne de ramadan*

***Chapitre III : La  
ménopause***

# *Partie 3 : Résultats et discussion*

# *Discussion*