



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Benbernou Hosni Yousra

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie appliquée

THÈME

**Contribution à l'étude comparative du bilan
biologique chez la femme diabétique de type 2
avant et après la ménopause.**

Soutenue publiquement le 14/07/2019

DEVANT LE JURY

Président :	Mme. AIT CHABANE OUIZA	MCB	U. Mostaganem
Encadreur :	M. AIT SAADA DJAMEL	MCA	U. Mostaganem
Examineur :	M. BEKADA DJAMEL EDDINE	MCB	U. Mostaganem

*Thème réalisé au Centre de diabétologie, au Laboratoire privée Adnan et
au Laboratoire privé Ardjou Chifaa.*

Remerciements

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant et le tout miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience pour accomplir ce modeste travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon encadreur, «M. Ait Saada.D», qui a guidé judicieusement ce travail de recherche et m'a aidé tout le long de cette étude par ses orientations et ses précieux conseils,

Je remercie « Mme Ait Chabane.O », de l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury.

Je tiens à remercier «M. Bekada.D », qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail

Mes remerciements vont également à «Mme. Silamene.N », docteur exerçant au centre de diabétologie Mostaganem, ainsi que «M. Adnan » et «M. Idris Pacha » de m'avoir accepté au sein de leurs honorables structures.

Enfin, j'adresse mes vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes très chers, respectueux et magnifiques parents qui m'ont protégé et soutenu depuis mon premier cri de vie et qui m'ont aidé à réaliser mon rêve, que Dieu les protège et leur prête santé et longue vie.

A ma sœur, que j'aime.

A ma meilleure amie et mes copines de la promo Biochimie Appliquée.

A moi-même.

A toutes les personnes qui m'ont encouragé ou aidé tout au long de mes études.

Liste des figures

Figure 1 : Classification du diabète selon l’OMS (2016).

Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 1 (*Revue francophone des laboratoires* 2018).

Figure 3 : Projections mondiales de l’épidémie de diabète: 2010-2030 (Chen et al, 2011).

Figure 4 : Rôle des acides gras dans le développement du diabète type 2 (Monnier, 2014).

Figure 5 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau et al, 2016).

Figure 6 : Représentation schématique des relations hypothalamo-hypophysaires ovariennes (O’Neill & Eden, 2017).

Figure 7 : Rôle protecteur des œstrogènes du diabète type 2 (Handgraaf, 2018).

Liste des tableaux

Tableau 1. Variations des paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques ménopausées et non ménopausées.

Liste des abréviations

ADO : Antidiabétiques Oraux.

AMH : Hormone anti-Müllerienne.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

CPA: Cellule présentatrice d'antigène.

DNID : Diabète non Insulinodépendant.

DT1 : Diabète Type 1.

DT2 : Diabète Type2.

F.S.H: Follicule Stimulating Hormone.

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone.

HbA1C: Hémoglobine Glyquée.

HDL : lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein).

HERS : Haute Ecole Robert Schuman.

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Oral.

HTA : Hypertension Artérielle.

IC : Incidents de diabète.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

LH : Hormone lutéinisante.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONS : Office National des Statistiques.

TG : Triglycérides.

THM : Traitement Hormonal Ménopause.

THS: Traitement Hormonal Substitutif.

WHI: Women's Health Initiative.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 1

Partie 1. Etude bibliographique

Chapitre I: Généralités sur le diabète de type2.

1. Définition du diabète :..... 4

2. Classification :..... 5

2.1. Diabète de type 1 : 5

Diabète de type 2 : 7

3.1. Définition :..... 7

3.2. Prévalence de diabète de type 2 :..... 7

3.2.1. Mondiale :..... 7

3.2.2. En Algérie :..... 8

4. Physiopathologie du diabète type 2 :..... 9

4.1. Insulino-résistance :..... 9

4.2. Troubles de l'insulino-sécrétion : 11

5. Facteurs à risques :..... 12

5.1. Age et sexe : 12

5.2. Obésité : 12

5.3. Facteurs génétique : 13

5.4. Hypertension artérielle :..... 13

5.5. Tabagisme..... 14

6. Complications du diabète type2 :..... 14

6.1. Les complications métaboliques : 14

6.2. Complications dégénératives chroniques : 15

7. Diagnostic et suivi du diabète type 2 : 16

8. Thérapie du diabète type 2 : 18

8.1. Traitement insulino- sensibilisateurs : Les biguanides (metformine) : 19

8.2. Traitements insulino-sécréteurs :..... 20

8.2.1. Insulinosécréteurs à risque d'hypoglycémie :	20
8.2.2. Insulinosécréteurs sans risque d'hypoglycémie : le système des incrétines	21
8.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases :	21
8.4. L'insulinothérapie dans le DT2	22
8.5. Nouvelles approches de traitements	22
8.5.1. Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon ?	22
8.5.2. Vers un traitement plus ciblé grâce aux œstrogènes	23

Chapitre II: La ménopause.

1. Définition :	24
2. Physiologie de la ménopause :	24
2.1. La péri-ménopause :	24
2.2. La ménopause :	25
3. Diagnostic de la ménopause :	26
3.1. Les signes cliniques :	26
3.2. Examens biologique :	27
4. Risque de la ménopause :	27
4.1. Ostéoporose post-ménopausique :	27
4.2. Athérosclérose coronarienne :	27
4.3. Diabète type 2 :	27
5. Traitement hormonal de la ménopause :	28
5.1. Mode d'action :	28
5.2. Contre indication :	29
5.3. Bénéfices :	29
5.3.1. Le traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du diabète de type2 :	29
5.4. Risques:	31
5.4.1. Cancers	31
5.4.2. Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique :	31
5.4.3. Le risque vasculaire artériel :	31

Etude expérimentale

Partie 2. Matériel et méthode

1. Objectifs :	34
2. Population :	34

3. Matériel et méthode	34
3.1. Questionnaires	34
3.2. Prélèvements sanguins.....	35
3.3 Prélèvement urinaire.....	36
3.4. Dosage des différents paramètres biologiques.....	36
3.4.1. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1)	36
3.4.2. Dosage du bilan biochimique	37
3.4.3. Dosage de la microAlbumine.....	37
3.4.3. Dosage du bilan hormonal	37
3.5. Traitement statistique.....	38

Partie 3. Résultats et discussion

1. Résultat.....	40
1.1. Indice de masse corporelle.....	41
1.2. Glycémie.....	41
1.3. HbA1c	41
1.4. Teneurs plasmatiques en Cholestérol total, Cholestérol-HDL et cholestérol-LDL	41
1.5. Triglycérides :	42
1.6. FSH et LH	42
1.7. Œstradiol	42
1.8. Urée et Créatinine	42
1.9. MicroAlbuminurie.....	42
2. Discussion	43
Conclusion générale	47
Bibliographie	48

Annexes

Résumé

Introduction

Le terme « diabète » désigne un groupe de maladies métaboliques hétérogènes caractérisées par un état d'hyperglycémie chronique (**Monnier, 2019**).

Le diabète sucré de type 2 (DT2), une maladie multifactorielle complexe affectant le métabolisme du sucre, des lipides et des protéines, a toujours été un problème de santé mondial ayant des effets négatifs sur la mortalité (**Wang et al., 2019**), il est issu d'un défaut sécrétoire progressif de l'insuline apparaissant au fond de la résistance à l'insuline, souvent associé à l'obésité. Le diabète provoque des décès prématurés, une augmentation du nombre d'hospitalisations pour maladies cardiovasculaires, maladies rénales chroniques, cécité et amputations des membres inférieurs (**Stuenkel., 2017**).

La ménopause est une période physiologique importante pour la femme (**Toth et al., 2000**). caractérisée par des changements hormonaux importants (**Gourine et al., 2017**), elle marque la fin de la fertilité de la femme et a une influence cruciale sur la santé de la femme (**Toth et al., 2000**).

La ménopause est une transition importante pour les femmes car elle entraîne des changements majeurs dans la répartition de la graisse corporelle, les hormones sexuelles et le profil métabolique, qui contribuent ensemble à des maladies métaboliques, notamment la dyslipidémie, le diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires (CVD) (**jiang et al., 2019**).

Pour toutes ces raisons, les études fondamentales sur la ménopause se multiplient dans le monde entier. L'industrie pharmaceutique investit dans la mise au point de traitement substitutifs et les congrès médicaux et internationaux sur ce sujet sont de plus en plus fréquents et fréquentés. La biologie est de plus en plus sollicitée pour explorer les étapes de la ménopause (**Terrent et Solari, 2012**).

La ménopause joue un rôle sur le contrôle du diabète et la femme diabétique pourrait devoir modifier son traitement durant cette période de la vie pour plusieurs raisons : d'abord, plusieurs changements reliés à la ménopause et à l'âge se produisent durant cette période, comme une augmentation de la masse adipeuse, une diminution de la

masse musculaire ainsi qu'une redistribution intra-abdominale de la graisse (plus grande tendance à accumuler du gras au niveau de l'abdomen). De plus, la perte d'hormones qui survient lors de la ménopause, plus précisément de l'œstrogène et de la progestérone, peut faire varier la sensibilité à l'insuline. Conséquemment, cette baisse des hormones sexuelles peut provoquer des fluctuations inattendues de la glycémie et compliquer le contrôle du diabète.

Afin de démontrer « l'association entre le diabète de type 2 et la ménopause » faisant l'objectif de notre travail, une étude comparative a été effectuée touchant les teneurs sériques de la glycémie, HbA1c, lipides, urée, créatinine, microAlbumine et les différentes hormones sexuelles féminines (FSH, LH et œstradiol) chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2 comparées aux femmes témoins non ménopausées dans le centre ville de Mostaganem.

Le manuscrit est scindé en 03 parties :

- Une 1ere partie est orienté à l'étude bibliographique qui décrit d'une manière succincte l'essentiel des connaissances sur le diabète de type 2 et la ménopause chez la femme.
- Une seconde partie comporte le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale.
- Une dernière étude, enfin, a été consacrée à la discussion des résultats expérimentaux obtenus, achevée par une conclusion et perspectives à entreprendre de cas de cette étude.

Etude
Bibliographique

1. Définition du diabète :

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (Augmentation du taux de Glucose au niveau sanguin) en rapport avec un dysfonctionnement métabolique se situant soit au niveau de sécrétion du Glucose soit liée à une altération anatomopathologique du pancréas endocrine responsable de la sécrétion insulinaire par les cellules Béta de Langerhans. L'insuline de structure protéique, constituée de 52 acides aminés, sa fonction hormonale lui réfère d'être régulatrice du taux de Glucose sanguin en transportant ce dernier au niveau cellulaire qui sera à la base du fonctionnement de la physiologie (**Guérin-Dubourg., 2014**).

Selon **Blickle., 2014**, Le diagnostic de diabète sera indiqué en fonction de la variabilité glucosique sanguine en se basant sur des différents protocoles qui ont aboutie à trois méthodes mettant en évidence cette pathologie métabiologique :

La mise en évidence d'une glycémie casuelle ≥ 2 g/l en présence de la triade→ symptomatique : polyurie, polydipsie, amaigrissement ;

L'existence d'une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), confirmée par un second prélèvement effectué à quelques jours ou semaines d'intervalle ;

Une glycémie 2 heures après charge orale de 75 g en glucose supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l), qui devrait en principe être confirmée à distance par un prélèvement glycémique effectué à jeun ou un deuxième test d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Il existe un diagnostic différentiel avec le diabète insipide et le diabète rénal, et au cours desquelles la glycémie est normal. Le diabète insipide est la conséquence d'un déficit en hormone antidiurétique entraînant un manque de réabsorption de l'eau au niveau du tube rénal se traduisant par une polyurie et une polydipsie chronique. Le second est considéré par le diabète rénal qui est à l'origine d'une diminution du seuil rénal du glucose se caractérisant par une glycosurie (**Maunand., 2002**).

2. Classification :

La grande majorité des cas de diabète se répartissent en deux catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Les autres cas de diabète sont le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse (Cosson., 2010).

Selon l'OMS (2016), il existe quatre types de diabète, le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et autres formes de diabète.

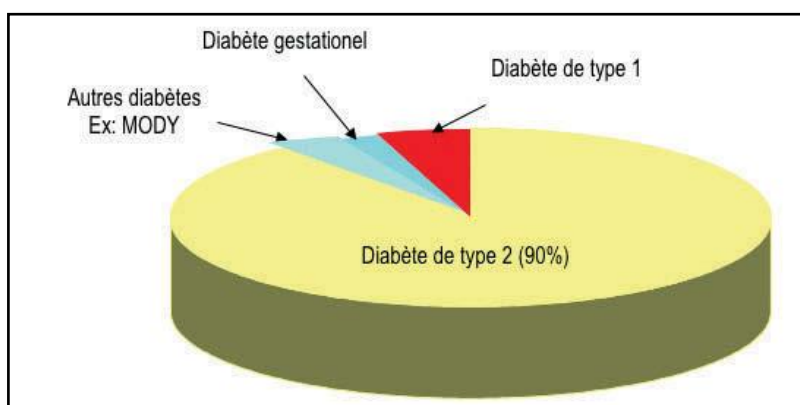


Figure 1. Classification du diabète (selon l'OMS, 2016).

2.1. Diabète de type 1 :

Le diabète type 1 (D1) est la conséquence de la destruction des cellules beta des ilots de Langherans par un mécanisme auto-immun. Il s'agit donc d'une maladie auto-immune. Le D1 est découvert précocement du fait de l'insulinopénie précoce et de sa traduction clinique généralement évidente sous forme de syndrome cardinal ou, plus rarement, de la céto-acidose diabétique (Fischer *et al.*, 2017).

Le diabète de type 1 (D1) représente moins de 10 % des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulinopénie absolue résultante de la destruction progressive des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, Insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie entraînant progressivement l'insulite et l'insulinopénie (Tenenbaum1 *et al.*, 2018).

L'hyperperméabilité intestinale pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules bêta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4⁺ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite (figure 2) (Tenenbaum1 *et al.*, 2018).

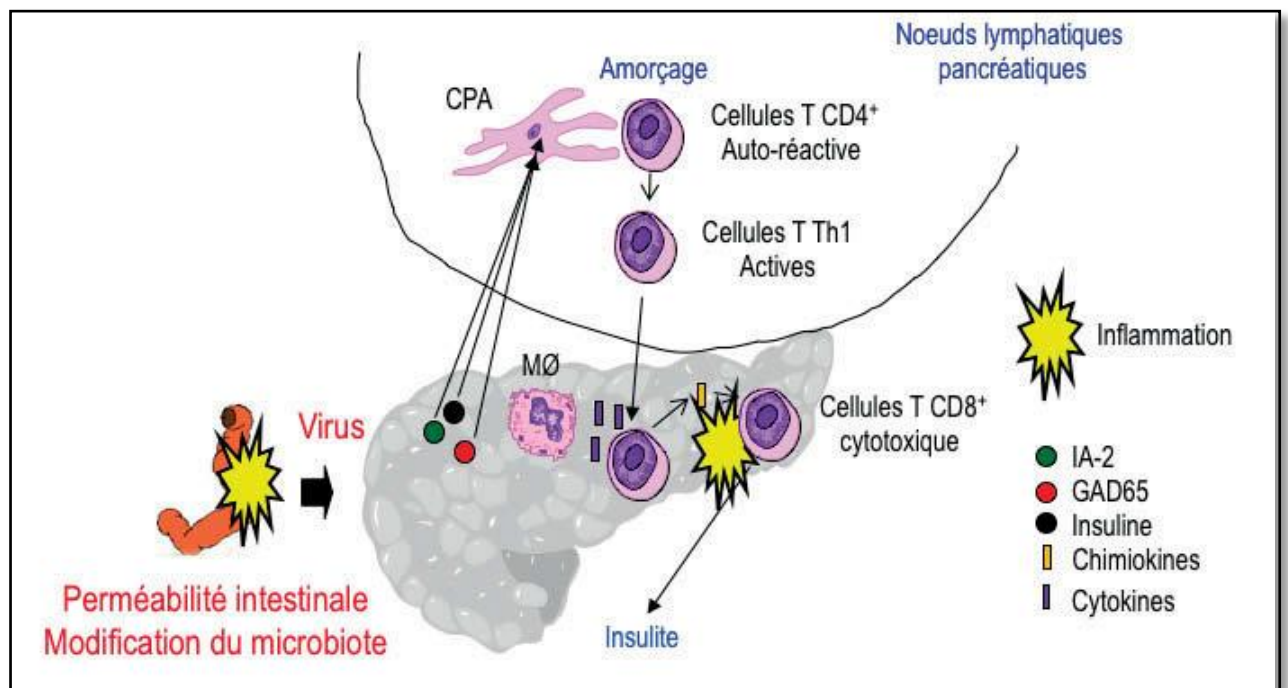


Figure 2. Physiopathologie du diabète de type 1 (Revue francophone des laboratoires., 2018).

2.2. Diabète de type 2 :

L'histoire du diabète de type 2 (DT2) est caractérisée par une détérioration progressive de la qualité de l'homéostasie glucidique au cours du temps (Monier *et al.*, 2016). Il est considéré comme étant une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulinosécrétion (Thomas., 2012). Cette forme de diabète est retrouvée le plus souvent chez des personnes adultes et majoritairement en surpoids (Alexis Guerin., 2014).

2.3. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette définition est indépendante des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. (**Monnier., 2010**).

C'est un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, il regroupe le diabète préexistant méconnu avant la grossesse et les troubles directement lié à la grossesse. Sa prévalence est comprise entre 3 et 6 % des grossesses (**Blumental et al., 2008**). Ce diabète est en relation avec la résistance à l'hyperinsulinémie et ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement (**Trivin et al., 2003**).

Diabète de type 2 :**3.1. Définition :**

Le diabète est défini par deux glycémies à jeun $> 1,26$ g/L ou une glycémie > 2 g/L quel que soit le moment de la journée (**François et al., 2014**).

3.2. Prévalence de diabète de type 2 :**3.2.1. Mondiale :**

Les estimations de l'OMS font état de 250 000 000 diabétiques dans le monde d'ici 2050, dont 90 % de diabétiques de type 2.

Durant les décennies précédentes, le DT2 était relativement rare dans les pays en développement dont la prévalence se situait au dessous de 1% en Chine en 1980. Cependant, des taux plus élevés ont été observés chez les populations asiatiques indiennes et chinoises à Maurice, ainsi que chez les immigrants asiatiques des pays occidentaux prédisaient fortement l'épidémie potentielle de DT2 qui est maintenant apparue en Chine continentale et en Inde (**Chen et al., 2011**).

Par rapport aux pays développés, la proportion de personnes jeunes ou d'âge moyen atteint de DT2 est plus élevée dans les pays en développement. De plus, comme on le croit

généralement, le DT2 n'est pas nécessairement moins répandu dans les zones rurales que dans les zones urbaines. On prévoit que la différence de prévalence entre zones rurales et zones urbaines diminuera en raison de l'urbanisation, de l'exode rural et des changements de mode de vie qui y sont associés. Une étude réalisée en Inde a montré une augmentation significative de la prévalence du diabète sucré dans les zones urbaines avec un taux de 13,9% en 2000 à 18,2% en 2006, par contre dans les zones rurales le taux est de 6,4% en 2000 et de 9,2% en 2006 (Chen *et al.*, 2011).

Parmi les Chinois âgés de 35 à 74 ans, entre 2001-2002 et 2006, la prévalence rurale du diabète sucré a augmenté de 5,3% à 14,2% chez les hommes et de 8,9% à 13,8% chez les femmes, par rapport à une augmentation dans les zones urbaines de 11,3% à 19,2% et chez les femmes de 11,3% à 16,1% (Chen *et al.*, 2011).

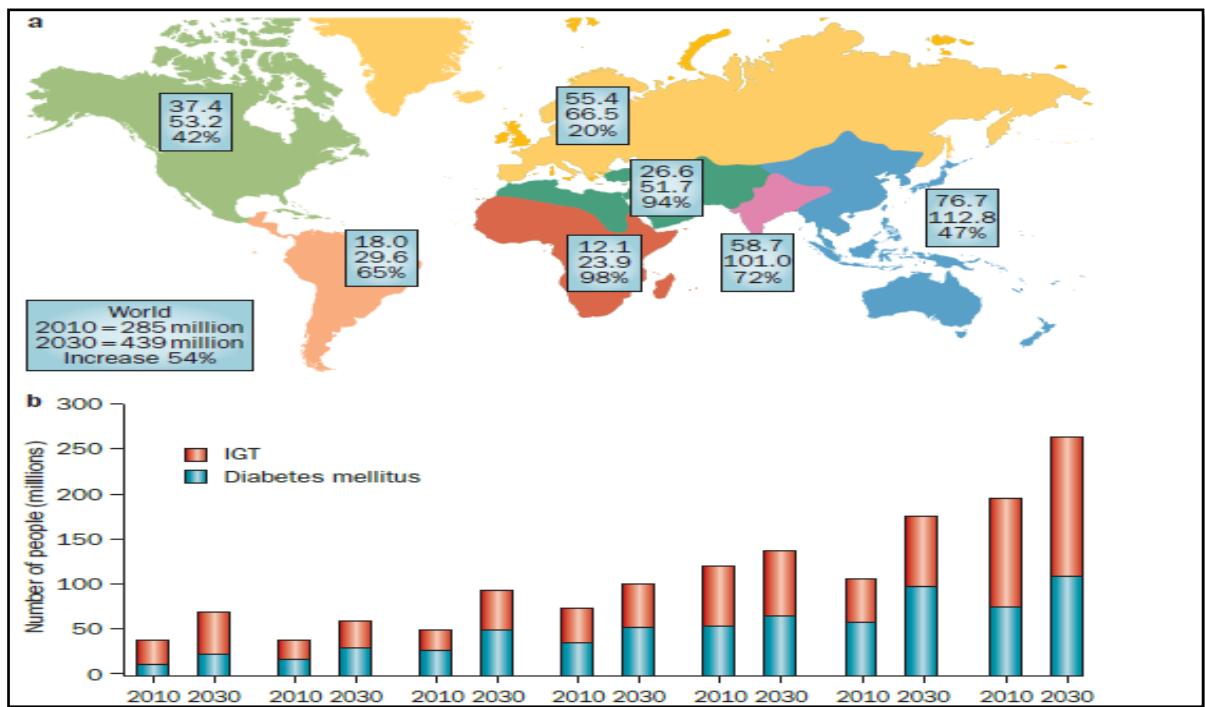


Figure 3 : Projections mondiales de l'épidémie de diabète: 2010-2030 (Chen *et al.*, 2011).

3.2.2. En Algérie :

Une enquête a été réalisée, en 2007-2009 chez des populations adultes entre 30 à 64 ans résidant dans la ville d'Oran, montrant ainsi une prévalence du diabète de type 2 à

10,5 % (IC = 9,4-11,6), et celle de l'IFG à 11,6%, de façon similaire dans les deux sexes (Houti *et al.*, 2016).

Une estimation de la prévalence du diabète de type 2, a été réalisé au niveau du secteur sanitaire de Ain Taya Alger. Le recueil des données s'est déroulé du 17 mars au 11 avril 2007. 1511 individus avec un âge ≥ 20 ans ont été inclus, 33,6 % sont des hommes et 66,4% sont des femmes. La prévalence du diabète est de 10,6% notamment 10,8% chez les hommes, et 10,5% chez les femmes. Cette prévalence augmentait très significativement avec l'âge a ($p < 0,001$). La prévalence de la maladie reste assez faible chez les sujets de moins de 40 ans. Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les prévalences en fonction du sexe (chibane *et al.*, 2008).

4. Physiopathologie du diabète type 2 :

Le diabète de type 2 est probablement une maladie hétérogène qui subira sans doute un démembrement nosographique dans les années à venir. Cependant le point commun à ces diverses formes est l'association à des degrés divers de deux anomalies du métabolisme glucidique, une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule β des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du diabète et dans son aggravation progressive avec le temps (Wémeau *et al.*, 2014).

4.1. Insulino-résistance :

Bien que les mécanismes physiopathologiques du T2D ne soient pas complètement compris, il existe des preuves convaincantes que la résistance à l'insuline joue un rôle majeur dans son développement (Goedeke *et al.*, 2019). Le diabète de type 2 comporte une insulino-résistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, muscle, foie et tissus adipeux. Des travaux déjà anciens, réalisés avec la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, ont montré que chez les patients atteints de diabète de types 2, la captation du glucose par les tissus périphériques, et notamment par le muscle était diminué par comparaison à des sujets non diabétiques pour des concentrations d'insuline identiques (Monnier., 2014).

La fonction métabolique principale de l'insuline est de réguler le métabolisme du glucose en stimulant l'absorption du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux,

en stimulant la synthèse du glycogène dans le muscle squelettique et en supprimant la production de glucose hépatique. De plus, l'insuline stimule la lipogenèse, diminue la lipolyse et augmente le transport des acides aminés dans les cellules. Le phénomène de résistance à l'insuline fait référence à une situation physiologiquement modifiée au cours de laquelle l'interaction de l'insuline avec son récepteur ne parvient pas à déclencher correctement les événements de signalisation et métaboliques en aval (**Balcerczyk et al., 2019**).

Donc en cas IR il existe : Une baisse de la captation du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose (surtout à jeun), une baisse de la captation de glucose et de la glycogénogenèse, et un afflux d'acides gras qui, schématiquement, aboutit à une augmentation des triglycérides et à une baisse du HDL-c (**Fischer et al., 2017**).

Les lipides circulants sont élevés dans le diabète de type 2 et sont également un facteur déterminant de l'insulinorésistance. De nombreux travaux ont défini le rôle des acides gras libres dans le développement de l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Les acides gras libres diminuent la captation musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des acides gras libres, qui stimulent la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique (**figures 4**). Les acides gras libres sont ensuite utilisés par le muscle, où ils diminuent la captation et le métabolisme du glucose, et par le pancréas, où ils altèrent l'insulinosécrétion (concept de «lipotoxicité») (**Monnier., 2014**).

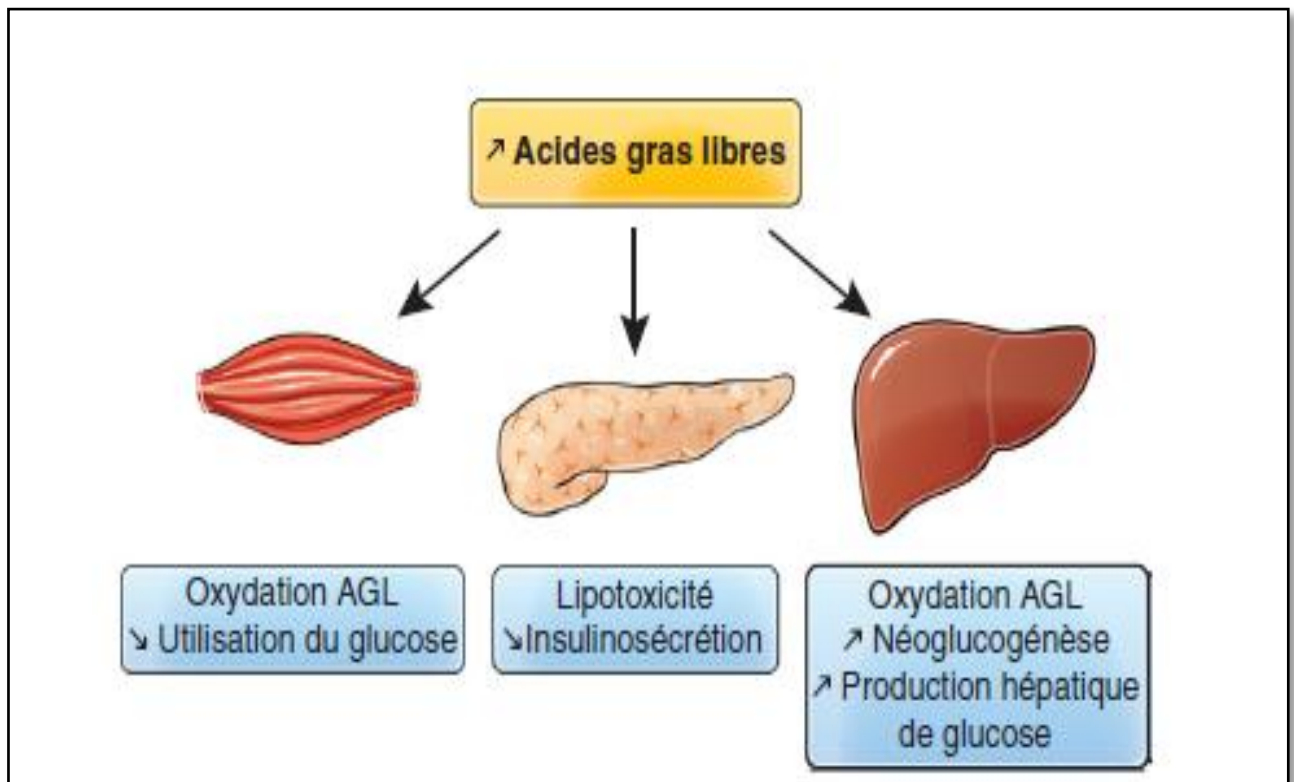


Figure 4 : Rôle des acides gras dans le développement du diabète de type 2
(Monnier, 2014).

4.2. Troubles de l'insulino-sécrétion :

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinique est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance (Calanna *et al.*, 2013).

Un déficit de l'insulino-sécrétion est lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète (altérations lésionnelles et fonctionnelles des cellules β) (Racine., 2015).

Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus

suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (**Rigalleau et al., 2007 et Kahn. , 2001**).

5. Facteurs à risques :

5.1. Age et sexe :

L'étude menée entre 1998 et 2000 par (**Ricordeau., 2000**) a montré que la prévalence du diabète croît de manière régulière entre 0 à 79 ans, mais que c'est vraiment à partir de 40 ans que sa fréquence dépasse les 1% (0,68% dans la classe d'âge 35-39 ans et 1,27% dans la classe d'âge 40-44 ans puis jusqu'à 13,96% dans la classe d'âge 75-79 ans).

Chez le sujet âgé, il y a une baisse de l'insulino-sécrétion et une augmentation de l'insulino-résistance. Lorsque l'organe a atteint ses limites de production, le diabète se manifeste (**Campagna et al., 2010**).

La plupart des études montrent une nette prédominance féminine du diabète type 2. Cette prédominance féminine est de 12.54 % en Algérie, le service de diabétologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran, a confirmé que les femmes sont les plus exposées au diabète. Les causes principales sont liées à l'obésité qui influe à 70 % sur la santé des femmes et les expose aux complications du diabète ensuite les facteurs liés aux troubles psychiques (**Kourta., 2008**).

5.2. Obésité :

L'OMS admet qu'un IMC dépassant 25 kg/m² expose l'individu tôt ou tard au diabète de type 2.

Selon **Monnier, 2010** ; le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral. L'étude ENTRED, estime que la prévalence du diabète croît avec l'indice de masse corporelle (IMC), 20% des diabétiques sont de corpulence normale (IMC < 25kg/m²), 39% sont en surpoids (25kg/m² < IMC < 29kg/m²) et 41% sont obèses (IMC \geq 30kg/m²) (**Bories., 2012**). Le tour de taille

qui reflète l'obésité viscérale est également un facteur prédictif du risque de développer un diabète (**Girandin., 2007**).

L'obésité favorise l'apparition du diabète parce qu'elle augmente l'insulinorésistance (**Charpentier., 2006**) qui est favorisée par les sécrétions des adipocytes viscéraux : cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β), résistine, acides gras libres, augmentation de la production de leptine et diminution de la sécrétion d'adiponectine. L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire (**Gunewardana., 2014**).

Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie. Le risque absolu élevé de développer un diabète de type 2 associé à l'obésité, elle-même appuyée par le risque génétique souligne l'importance des approches universelles ne se limitant pas seulement au mode de vie (**Langenberg., 2014**).

5.3. Facteurs génétique :

Le diabète de type 2 est une maladie également à prédisposition génétique (**Auberval., 2010**).

Les facteurs de risque génétiques s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque élevée notamment les indiens Pima, les Américains d'origine africaine, les Hispaniques et les Asiatiques des îles Pacifique (**Girandin., 2007**).

Les études menées sur les jumeaux ont été d'un grand intérêt pour prouver le rôle des facteurs génétiques. En effet la probabilité que les deux jumeaux soient atteints de diabète de type 2 était au moins deux fois plus élevée dans le cas des jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) par rapport aux jumeaux dizygotes (faux jumeaux) (**Lo et al., 1991 et Newman et al., 1987**).

5.4. Hypertension artérielle :

De nombreuses études ont montré que l'hypertension artérielle (HTA) est associée à une insulinorésistance accrue. La présence d'une HTA augmente le risque de développer un DT2 mais, dans la cohorte D.E.S.I.R., cette association n'était significative qu'en présence d'une obésité associée. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas très clairs. L'accumulation de la graisse viscérale est un dénominateur commun,

car elle favorise non seulement l'insulinorésistance, mais également l'élévation de la pression artérielle. La dysfonction endothéliale et la raréfaction artériolocapillaire qui coexistent dans l'HTA et le DT2 pourraient jouer un rôle étiopathogénique, en favorisant à la fois le développement de l'HTA et la diminution du captage musculaire du glucose. En pratique clinique, la présence d'une HTA isolée ne constitue pas un facteur de risque puissant de DT2, et sa valeur prédictive demeure limitée, en particulier en l'absence d'obésité (**Bonnet., 2013**).

5.5. Tabagisme

Le tabagisme est fréquemment associé à un mode de vie globalement délétère qui contribue à l'installation des troubles métaboliques. Plusieurs travaux suggèrent que le tabagisme est directement impliqué dans la survenue d'une altération de la sensibilité à l'insuline, trait physiopathologique central du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Cette action délétère du tabac semble combiner des effets chroniques, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral, mais également des effets aigus qui pourraient découler des phénomènes de dysfonction endothéliale (**Wei et al., 2015**).

Le tabagisme provoque une insulino-résistance chez les sujet sains comme chez les patients diabétiques avec pour une conséquence une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les fumeurs et aggravation des complications macro-vasculaires chez les patients diabétiques (**Chastang., 2009**).

6. Complications du diabète type2 :

Parmi les complications métaboliques souvent rencontrées chez les diabétiques de type 2 :

6.1. Les complications métaboliques :

➤ Le coma acido-cétosique

C'est le témoin d'une carence en insuline. Il convient de rechercher des corps cétoniques dans les urines dès que la glycémie > 2,5 g/L (**Pillon et al., 2014**).

➤ Le coma hyperosmolaire

Il correspond à la décompensation classique du sujet âgé diabétique de type 2 ou inaugurale du diabète, lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou

insuffisamment compensée (inaccessibilité aux boissons). Ce coma induit 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé. Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu (**Pillon et al., 2014**).

➤ **Les hypoglycémies**

Elles surviennent notamment en cas de traitement par insuline ou sulfamides hypoglycémisants. La symptomatologie est variable selon les patients (**Pillon et al., 2014**).

➤ **L'acidose lactique :**

C'est une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient dans certains cas précis bien connus (et qui sont une indication à l'arrêt des biguanides) dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé (**Fischer-Ghanassia et al., 2015**).

6.2. Complications dégénératives chroniques :

Le diabétique peut être touché par plusieurs complications dégénératives dont :

- **Néphropathie :** Le diabète de type 2 est aujourd'hui la première cause de maladie rénale conduisant à des stades avancés de détérioration de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Dans le diabète de type 2, la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée entre 20 et 40 % selon l'ancienneté des études et les ethnies étudiées, mais l'incidence dépend aussi de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète (**Monnier et Colette., 2017**).
- **Neuropathie :** La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète. La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif, ce qui devrait faire plutôt parler des neuropathies diabétiques. Des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués. Cependant, l'hyperglycémie chronique joue certainement un rôle central à la fois dans l'atteinte nerveuse périphérique et autonome (**Monnier., 2019**).

- **Rétinopathie** : La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Sa prévalence précise est mal connue. Selon les données d'ENTRED, 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un oeil. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et, à un moindre degré, lipidique (**Schlienger., 2013**)

- **Risque cardiovasculaire** : Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité des patients diabétiques avant le cancer et en particulier chez les femmes. En effet, les patients diabétiques de type 2 ont un risque augmenté d'un facteur 2 à 4 de maladies cardiovasculaires par rapport à la population non diabétique d'âge équivalent. Ce surrisque est d'autant plus marqué si le patient cumule différents facteurs de risque : hypertension, tabagisme, LDL-cholestérol élevé, HDL-cholestérol bas, atteinte des organes cibles, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Une prise en charge intensive et globale de ces patients à haut risque cardiovasculaire est donc nécessaire, ce qui signifie de prendre en compte les différents facteurs de risque et d'avoir une stratégie thérapeutique globale, multiple, et qui ne soit pas uniquement focalisée sur le traitement de l'hyperglycémie (**Monnier et Colette., 2017**).

7. Diagnostic et suivi du diabète type 2 :

Le diabète de type 2 est souvent diagnostiqué avec du retard et, dans 20 % à 50 % des cas, des complications microvasculaires ou macrovasculaires sont présentes au moment du diagnostic (**Harper et al., 2013**).

Patient de plus de 50 ans, en surpoids androïde (c'est-à-dire une surcharge pondérale essentiellement abdominale), avec des antécédents familiaux de diabète, souvent avec de l'hypertension, une dyslipidémie, sédentaire... (**Méga Guide STAGES IFSI., 2015**)

Le diabète de type 2 est caractérisé par une glycémie à jeun ou postprandiale ou encore par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dépassant les seuils définis par l'OMS et repris par la Haute Autorité de santé (HAS) : Glycémie $> 1,26$ g/L après un jeûne de huit heures, vérifiée à deux reprises **ou** présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L **ou** une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L deux heures après une charge orale de 75 g de glucose (Critères de l'Organisation mondiale de la santé) (**David et Boinet., 2018**).

Selon le **Méga Guide STAGES IFSI., 2015**, le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c est nécessaire pour suivre l'équilibre du diabète.

Si l'HbA1c est $\leq 7\%$: cas général des diabétiques de type 2 ; $\leq 6,5\%$: sujets avec un diabète nouvellement diagnostiqué, sans antécédents cardiovasculaires et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans ; $\leq 8\%$: patients diabétiques de type 2 avec une espérance de vie inférieure à cinq ans ou présentant des complications macrovasculaires évoluées ou un diabète depuis plus de dix ans mal équilibré et personne âgée fragile et entre 8 et 9 % : personne âgée (75 ans ou plus) dépendante (**David et Boinet., 2018**).

La quantité de HbA1c est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. L'accumulation d'HbA1c dans les globules rouges reflète donc le taux moyen de glucose auquel ces cellules ont été exposées pendant leur existence, soit environ 3 mois. La contribution de chacun de ces 120 jours sur la valeur de l'HbA1c est différente, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le dosage contribue à 50% du résultat alors que celle des jours 90 à 120 contribue seulement à 10%. Il est donc raisonnable de doser l'HbA1c tous les 3 mois. L'HbA1c est donc un reflet cumulatif de la glycémie moyenne des quatre à six semaines (jusqu'à trois mois) qui précèdent le dosage et est utilisé en pratique courante pour évaluer de façon rétrospective l'efficacité du traitement (**Gariani., 2011**).

Le suivi biologique est également primordial : l'HbA1c systématiquement, quatre fois par an ; la glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique chez les patients concernés), une fois par an ; le bilan lipidique (cholestérol total [CT], HDLc, triglycérides, calcul de lipoprotéines de basse densité [LDLc]), une fois par an ; la

recherche de microalbuminurie, une fois par an ; la créatininémie à jeun, une fois par an ; le calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault¹), une fois par an (Pillon *et al.*, 2014).

8. Thérapie du diabète type 2 :

Bien que le traitement pharmacologique soit indispensable dans la prise en charge de la majorité des états diabétiques, la plupart des recommandations reconnaissent que les mesures hygiéno diététiques restent l'une des bases de la thérapeutique du diabète, qu'il s'agisse d'un type 1 ou d'un type 2 (Monnier., 2019). Il est indispensable de faire retrouver au patient un poids «idéal» avec un régime hypo énergétique. La répartition glucidique doit être surveillée (très souvent, 3 repas d'apports glucidiques équivalents sont réalisés) (Comité d'experts en diabétologie., 2015).

Selon Schlienger, (2016) ; la diététique et l'activité physique sont des traitements à part entière du diabète de type 2, qui agissent sur les principaux mécanismes physiopathologiques. Prescrits à la phase initiale du diabète sous couvert d'une éducation thérapeutique du patient, ces traitements ont une efficacité prouvée, et permettent souvent de différer la mise en route d'un traitement pharmacologique. Contrairement aux molécules hypoglycémiantes, la diétothérapie et l'activité physique, dont l'action est synergique, ont des effets bénéfiques à la fois sur l'équilibre glycémique et sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale. Toutes deux améliorent l'insulino-sensibilité et le profil lipidique, et réduisent l'hyperglycémie postprandiale. La diétothérapie est particulièrement indiquée pour lutter contre le surpoids et l'obésité, alors que l'activité physique réduit l'adiposité viscérale. Au total, le bénéfice sur l'HbA1c est de l'ordre de -0,6 % avec l'un et l'autre de ces traitements lorsqu'ils sont prescrits de façon adéquate. Ils sont à poursuivre tout au long de l'histoire du diabète, quels que soient les traitements médicamenteux ou les complications.

Les médicaments antidiabétiques sont : soit des médicaments insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques (sulfamides hypoglycémiantes, glinides, agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) ; soit des médicaments visant à limiter les apports en glucose, en diminuant sa production hépatique (metformine) ou en inhibant l'absorption intestinale des glucides (inhibiteurs des

α -glucosidases). Ces médicaments ADO sont tous indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2, parallèlement à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces. (Barau *et al.*, 2016). Ils peuvent être associés entre eux, mais il ne faut pas associer deux molécules d'une même classe; leur mode d'action découle de la physiopathologie du DT2 puisqu'ils agissent en dehors des IAG, sur les 2 troubles métaboliques impliqués (IR et troubles d'insulinosécrétion) (Fischer *et al.*, 2017). La metformine est le médicament de première intention en monothérapie, l'association de la metformine à un sulfamide étant la bithérapie à privilégier en cas d'échec. La survenue d'hypoglycémies avec les sulfamides hypoglycémiantes et le répaglinide constitue l'effet indésirable principal à prendre en compte. L'autosurveillance glycémique peut permettre de prévenir et détecter d'éventuelles hypoglycémies chez les patients traités par ces molécules (Barau *et al.*, 2016).

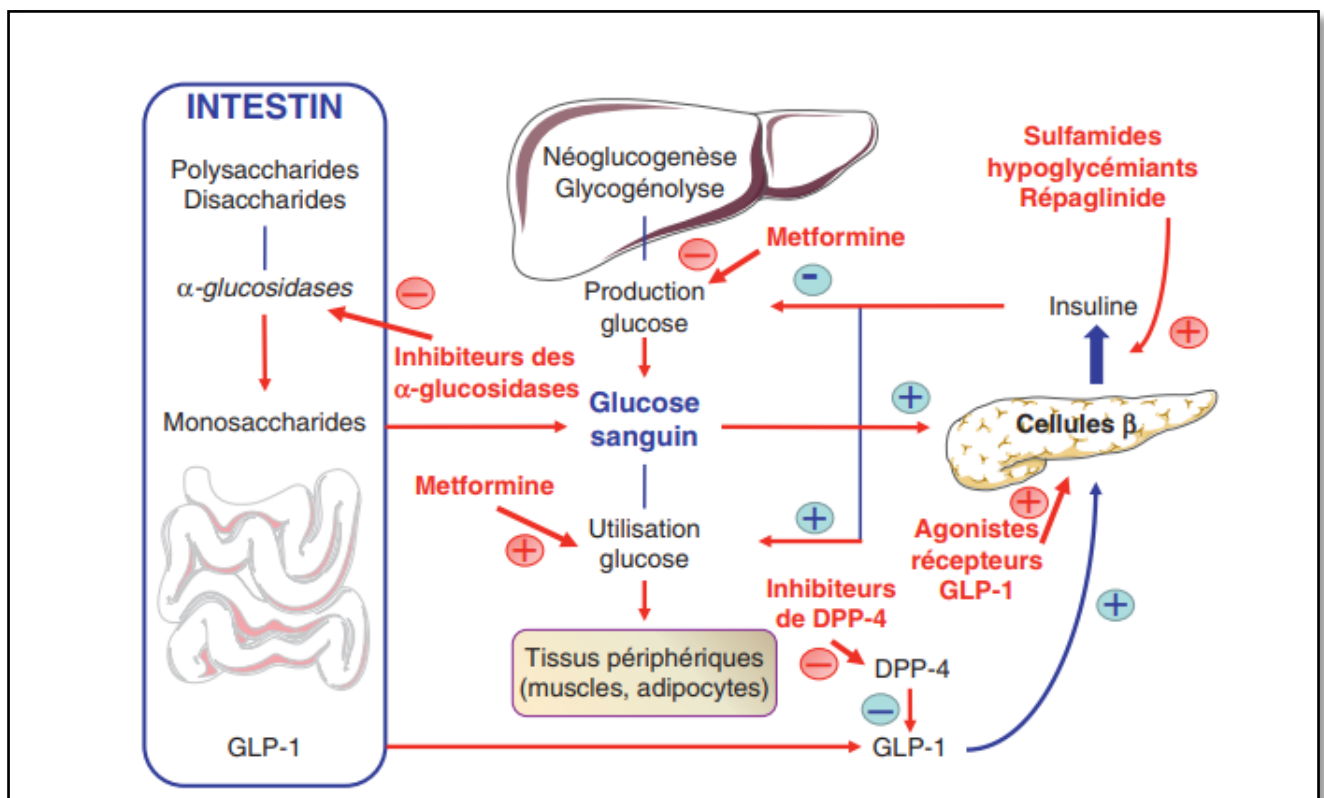


Figure 5 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau *et al.*, 2016).

8.1. Traitement insulino- sensibilisateurs : Les biguanides (metformine) :

Les biguanides utilisés comme hypoglycémiantes sont originaires d'une plante herbacée, la galéga (*Galega officinalis*), cette plante contient un alcaloïde à la structure

guanidique, la galégine, capable d'abaisser la glycémie. C'est donc à partir de cette molécule qu'a été obtenue la metformine (Faure., 2017). Son site d'activité est essentiellement le foie, la metformine inhibe la production hépatique de glucose en freinant le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale (figure 5) (Wémeau et al., 2014). Elle augmente l'activité de l'AMPK (*AMP-dependent Protein Kinase*), une enzyme clef de la régulation du métabolisme énergétique. L'activation de l'AMPK entraîne, d'une part, une diminution de la production hépatique de glucose par l'inhibition de la néoglucogenèse et, d'autre part, la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les muscles squelettiques (Barau et al., 2016).

8.2. Traitements insulino-sécréteurs :

8.2.1. Insulinosécréteurs à risque d'hypoglycémie :

- **Les sulfamides hypoglycémisants :** Les sulfamides agissent sur un récepteur membranaire spécifique (SUR-1 : *sulfonylurea receptor*) qui est la sous-unité régulatrice d'un canal potassique ATP-dépendant présent dans les cellules β et impliqué dans la relation fonctionnelle entre le message glucose et la sécrétion d'insuline (Wémeau et al., 2014). Leur mode d'action consiste à stimuler l'insulinosécrétion en amplifiant la réponse sécrétoire à une glycémie donnée (fixation sur les récepteurs des canaux K^+ de la cellule beta pendant 20heures) ; cela signifie que la présence d'un pancréas fonctionnel est indispensable à leurs action et qu'ils deviennent inutiles en cas de déficit sévère d'insulinosécrétion (Fischer et al., 2017)

- **Les glinides :** L'action des glinides, molécules plus récentes, est très proche de celle des sulfamides. Le seul représentant de la classe actuellement sur le marché est le répaglinide (Faure., 2017). Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais il se fixe également sur la protéine SUR, sur un site distinct de celui des sulfamides. Il entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β . La dépolarisation cellulaire qui en résulte est à l'origine de la sécrétion d'insuline (Barau et al., 2016).

8.2.2. Insulinosécréteurs sans risque d'hypoglycémie : le système des incrétines

- **Les inhibiteurs des DPP-4 :** Ce sont des molécules inhibitrices de l'enzyme DPP-4 qui inactive le GLP-1. Ces médicaments ont l'avantage de n'entraîner ni prise de poids ni hypoglycémie (**figure 5**). Leur utilisation requiert toutefois des précautions en cas d'insuffisance rénale. Des études récentes ont montré que cette molécule(en monothérapie) est efficace et bien tolérée chez les patients diabétiques de type 2 naïfs de tout antidiabétique et âgés de plus de 65 ans. Les gliptines sont aussi disponibles en association avec la metformine. Elles sont utilisées en deuxième intention et en bithérapie avec la metformine chez les patients ne répondant pas à une monothérapie. Une utilisation en trithérapie, avec la metformine et les sulfamides, est possible. Les gliptines peuvent aussi être associées à l'insuline (**Archambeaud et Fougere., 2017**).

- **Les agonistes du GLP-1 :** Les agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) regroupent plusieurs types de molécules. Des différences pharmacologiques majeures existent entre ces molécules en fonction de leur demi-vie, de leur mode de diffusion et de leur mécanisme de protection contre la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4), enzyme qui inactive le GLP-1. Dans l'ensemble, toutes ces molécules contrôlent la glycémie, mais par des mécanismes physiologiques différents qui conduisent à une réponse insulinaire variable (**Burcelin & Bertolini., 2013**). Elles stimulent la sécrétion d'insuline en activant le récepteur GLP-1 des cellules β pancréatiques d'une façon dépendante de la glycémie et présentent une stabilité accrue voire une résistance vis-à-vis de l'action des DPP-4 (**Barau et al., 2016**). Ces molécules ont également des disparités d'action sur le cerveau, la vidange gastrique, la protection contre l'apoptose, le stress cellulaire et le système cardiovasculaire. Ces spécificités font que leur utilisation ciblée pourrait être l'un des moyens de mieux personnaliser le traitement du DT2 (**Burcelin & Bertolini., 2013**).

8.3. Inhibiteurs des alpha-glucosidases :

L'acarbose qui est un pseudo-tétracosaccharide d'origine microbienne qui inhibe de façon compétitive et réversible la liaison des oligosaccharides aux alphaglucosidases

intestinales (Faure., 2017) a été le premier inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales commercialisé pour le traitement du DT2 (Scheen., 2015).

Ces médicaments agissent spécifiquement dans le tractus intestinal, en inhibant les enzymes alpha-glucosidases qui coupent les disaccharides en monosaccharides. Par cet effet, les inhibiteurs des alpha-glucosidases réduisent l'hyperglycémie post-prandiale, tout en épargnant la sécrétion insulinique en réponse au repas. D'une façon générale, l'efficacité en termes de réduction du taux d'HbA1c est cependant assez limitée (Scheen., 2015).

8.4. L'insulinothérapie dans le DT2

En règle générale on passe à l'insulinothérapie quand l'HbA1c reste entre 7 et 8 % (bientôt nouvelle unité 53 à 64 millimoles d'HbA1c par mole d'HbA1c totale) sous traitement antidiabétique oral aux doses maximales tolérées. Les objectifs généraux visent à ramener la glycémie post prandiale en dessous de 1,6 g/L (9 mmol/L) en tenant compte du contexte clinique, ramener HbA1c en dessous de 7%, ramener la glycémie préprandiale en dessous de 1,26 g/L (Lagrange., 2014).

8.5. Nouvelles approches de traitements

8.5.1. Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon ?

Le rôle du glucagon dans la physiopathologie des diabètes, et surtout du diabète de type 2 (DT2), a été longtemps sous-estimé. Réduire les effets du glucagon, en particulier sur le foie, peut constituer une voie thérapeutique majeure, du DT2 surtout, dans lequel les taux de glucagon sont supranormaux et non freinés en postprandial. Des antagonistes du glucagon et de son récepteur (anticorps monoclonaux, oligonucléotides antisens, et petites molécules) constituent une approche thérapeutique innovante prometteuse du DT2. Ils normalisent l'hyperglycémie chez les animaux diabétiques, sans induire d'hypoglycémie. Une étude clinique récente (Phase 2b) menée avec un agoniste du récepteur du glucagon, le LY2409021, vient, pour la première fois, de montrer les possibilités thérapeutiques offertes par certains représentants de cette classe dans le traitement des diabétiques de type 2. La sécurité du LY2409021 reste incertaine, effets hépatiques, pression artérielle, lipides, selon des données plus récentes, ainsi que le risque d'un développement hyperplasique non

contrôlé des cellules des îlots de Langerhans. Cette classe doit impérativement faire l'objet d'études de sécurité à long terme (**Halimi et Girard., 2018**).

8.5.2. Vers un traitement plus ciblé grâce aux œstrogènes :

Les œstrogènes ont une influence sur l'ensemble du métabolisme impliqué dans la régulation de la glycémie, agissant aussi bien sur les cellules pancréatiques productrices du GLP1 que sur des cellules de l'intestin dites L, dont la principale fonction est également de produire du GLP1 (**figure 7**). Dans leur étude, les chercheurs genevois ont aussi pu déchiffrer les mécanismes cellulaires fins: il existe en effet trois récepteurs aux œstrogènes, dont un seul est principalement impliqué dans cet effet protecteur. Il serait donc possible de développer une molécule n'activant que le récepteur intéressant, avec un effet beaucoup plus ciblé. «On pourrait ainsi imaginer un traitement qui s'adresserait également aux hommes car dépourvu des effets secondaires d'une hormonothérapie un peu trop puissante», conclut **Sandra Handgraaf (2018)**.

1. Définition :

La ménopause est un phénomène naturel défini par la disparition des règles (aménorrhéé) depuis au moins un an, associée dans environ 50-70% des cas à un syndrome climatérique (bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, douleurs articulaires...). La majorité des symptômes sont liés à une carence oestrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien (Young, 2016) principalement de deux hormones qui régissent la vie génitale et sexuelle de la femme : La « Progestérone » et les « Œstrogènes » (Alain et al., 2005). C'est une étape physiologique du vieillissement normal de la femme. Elle survient en moyenne à 50 ans (Courbiere et Carcopino., 2016). Il est question de ménopause précoce avant 45 ans et d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) avant 40 ans. Il n'est en général pas utile de confirmer biologiquement une ménopause physiologique vers l'âge de 50 ans (David et Boinet., 2018).

Rappelons que l'ovaire contient à la naissance un stock défini de follicules primordiaux, qui correspond à la réserve ovarienne folliculaire. La ménopause est due à l'épuisement du stock des follicules primordiaux des ovaires, survenant au terme de la vie génitale de la femme suite à des cycles ovulatoires et à des phénomènes d'atrésie folliculaire (Courbiere et Carcopino., 2016).

L'augmentation de la durée de vie des femmes (de nos jours, la femme vivant plus de 30 ans après sa ménopause), crée une situation nouvelle avec une augmentation croissante du nombre de femmes ménopausées. C'est ainsi qu'en Algérie et selon les projections de l'ONS pour 2020, la population féminine de plus de 50 ans représentera plus de 4 million de femmes soit 10% de la population. La tranche des 50-60 ans représentera 2 millions de femmes (Arbouche., 2007).

2. Physiologie de la ménopause :

2.1. La péri-ménopause :

La ménopause ne s'installe pas brutalement. Elle est généralement précédée par une période de perturbation du cycle qui est la périménopause qui dure environ une dizaine d'année (Courbiere et Carcopino, 2016). Elle correspond à la diminution progressive mais inéluctable de la fonction exocrine ovarienne (les ovulations sont de plus en plus

rare), alors que la fonction endocrine persiste, mais de manière incomplète et dissociée (**Lettombe et al., 2012**).

Au début de la périménopause, les intervalles menstruels commencent à varier de 7 jours ou plus au cours de cycles consécutifs. En outre, les niveaux de FSH, qui varient d'augmenter, sont accompagnés de changements. Les taux d'AMH et d'inhibine-B restent faibles. La phase tardive de la transition ménopausique survient 1 à 3 ans avant la fin des règles et se caractérise par un allongement des intervalles menstruels de plus de 60 jours. Les niveaux de FSH sont augmentés (≥ 25 UI / L) avec un faible taux d'AMH, un nombre de follicules antraux (AFC) et un taux d'inhibine-B. Des symptômes vasomoteurs sont régulièrement rapportés (**Bacon., 2017**).

2.2. La ménopause :

L'endocrinologie de la transition ménopausique est complexe et varie considérablement d'une femme à l'autre. La diminution du nombre de follicules ovariens (due à l'atrésie ou à l'ovulation) est à la base du vieillissement de la reproduction et se produit tout au long de la vie. La rétroaction complexe entre l'ovaire et l'axe épithalamique hypothalamique reste un défi pour comprendre l'endocrinologie du vieillissement de la reproduction. Les gonadotrophines stimulent la production ovarienne d'œstradiol et de progestérone et des inhibines, en particulier l'inhibine B, qui régule négativement la sécrétion de gonadotrophines. L'hormone anti-mullérienne (ou substance inhibitrice mullérienne) est un produit ovarien important qui n'est pas impliqué dans ce système de rétroaction négative en boucle fermée (**O'Neill & Eden., 2017**).

L'élévation des taux endogènes de GnRH et la perte du rétrocontrôle par les hormones ovariennes vont donc provoquer une multiplication par 10 du taux de FSH et par 3 du taux de LH, par rapport à ceux de la femme en période d'activité génitale. Les taux de 17β -œstradiol, quant à eux, chutent de façon importante, jusqu'à atteindre des taux inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme de même âge. De même, la progestérone chute à une valeur de 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ dont l'origine est principalement surrénalienne (**Lettombe et al., 2012**).

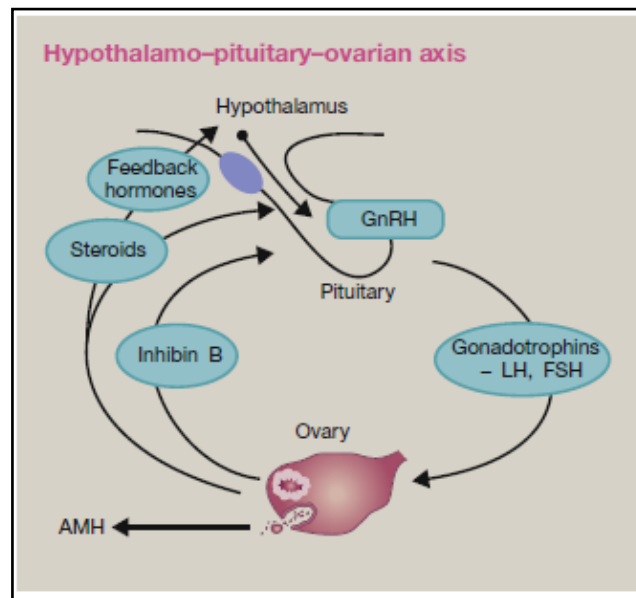


Figure 6 : Représentation schématique des relations hypothalamo-hypophysaires ovariennes (O'Neill & Eden, 2017).

3. Diagnostic de la ménopause :

3.1. Les signes cliniques :

Le diagnostic de la ménopause est établi rétrospectivement après 1 an sans menstruation associé le plus souvent à des bouffées de chaleur survenant autour de l'âge de 50 ans (Minet., 2015).

La modification des menstruations est la manifestation la plus fréquente de la périménopause et concerne 70 à 90% des femmes pendant cette période. Elle est liée aux 17 variations hormonales qui ont lieu en périménopause. Les cycles peuvent se raccourcir ou s'allonger, une aménorrhée plus ou moins longue peut survenir (Minet., 2015).

Le mécanisme de rinçage est incomplètement compris et difficile à étudier, mais il implique une perturbation du centre de régulation de la température (thermostat) situé au centre du cerveau. La diminution des taux d'œstrogènes au cours de la période climatérique, et probablement des niveaux fluctuants d'estrogènes en particulier, modifie la sensibilité de ce centre, de sorte qu'il déclenche des mécanismes inappropriés pour réduire la température corporelle en augmentant soudainement le flux sanguin vers la peau, ce qui produit la sensation de chaleur et provoque la transpiration (Sturdee., 2017).

3.2. Examens biologique :

Aucun dosage hormonal n'est nécessaire à ce diagnostic. Cependant différents examens permettent de confirmer le diagnostic de la ménopause avant les 12 mois d'aménorrhée pour les femmes souffrant de symptômes climateriques importants (**Minet., 2015**).

Dosage du cholestérol, des triglycérides et la glycémie. Test à la progestérone (aide au diagnostic) : possible en cas d'aménorrhée datant de moins de 12 mois ; s'il est négatif (absence d'hémorragie de privation après la prise de progestérone pendant 10 jours), il confirme l'hypo-ostéogénie, donc la ménopause. Les dosages hormonaux ne se justifient qu'en cas de difficultés diagnostic : Fsh élevé : > 30 UI/L et Œstradiol effondré : < 10 pg/mL (**Prudhomme et al., 2007**).

4. Risque de la ménopause :**4.1. Ostéoporose post-ménopausique :**

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution de la masse minérale et des altérations de la micro-architecture et exposant à un risque accru de fracture (**Hédon et al., 2016**)

Elle constitue la complication la plus grave de la carence oestrogénique responsable d'une accélération brutale de la perte osseuse. Elle se manifeste 7 à 10 ans après l'arrêt des règles (**Body et al., 2015**).

4.2. Athérosclérose coronarienne :

La <protection vasculaire > de la femme disparaît à la ménopause. Progressivement, le risque vasculaire des femmes ménopausées rejoint celui des hommes du même âge (**Courbiere et Carcopino., 2016**). Ceci est dû à la carence oestrogénique et la modification du métabolisme lipidique font croître le risque vasculaire. Le risque d'athérosclérose coronarienne augmente et le risque d'accident cardio-vasculaire aussi (**Solveig Menu., 2015**).

4.3. Diabète type 2 :

Selon **Dessapt & Gourdy, 2012** ; la ménopause favorise la constitution d'une obésité androïde et l'installation d'une insulino-résistance, conférant un risque accru de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

Après avoir suivi des femmes pendant 11 ans, l'Intervention européenne sur la recherche sur le cancer (EPIC) a montré que la ménopause avant l'âge de 40 ans était associée à un risque de DT2 supérieur de 32%. Une autre étude observationnelle menée en Chine a montré que la ménopause avant l'âge de 45 ans était associée à un risque de DT2 supérieur de 20% par rapport à l'âge moyen de la ménopause (**Radoslaw et al., 2018**).

Une étude menée de 1993 à 2014 a suivi 150 007 femmes de la Women's Health Initiative, vaste étude prospective de divers problèmes de santé, dont l'incidence du diabète en rapport avec les troubles vasomoteurs caractéristiques de la ménopause. La conclusion des auteurs est que les troubles vasomoteurs de la ménopause sont associés avec une augmentation du risque de diabète, particulièrement chez les femmes qui rapportent des sueurs nocturnes et des symptômes caractéristiques de la postménopause (**M et J.-M., 2018**).

Les troubles vasomoteurs de la ménopause sont principalement les bouffées de chaleur – hot flashes – et les sueurs nocturnes – night sweats. Selon l'étude d'une équipe de l'Ecole de santé publique de l'Université de Washington à Seattle par **Kristen E. Gray et coll., 2017**, ils seraient associés à un risque de diabète. Les données sur ce point étaient limitées : ces auteurs ont confirmé l'augmentation du risque de diabète chez les femmes affectées pour estimer le poids de cette association (**M et J.-M., 2018**).

5. Traitement hormonal de la ménopause :

Le traitement hormonal substitutif ou traitement hormonal de la ménopause (THM) est le traitement le plus efficace des symptômes de la ménopause (**Conard., 2015**) et des symptômes climatiques et permet une amélioration de la qualité de vie de la plupart des patientes ménopausées (**Sonigo et al., 2012**).

5.1. Mode d'action :

Le THM associe un œstrogène naturel (œstradiol ou valérate d'œstradiol, afin de compenser la carence responsable des symptômes) à un progestatif (afin de contrôler le risque de cancer de l'endomètre lié à une exposition prolongée aux œstrogènes seuls). En cas d'hystérectomie, le traitement comporte uniquement un œstrogène (**Gilles et al., 2018**).

5.2. Contre indication :

Le THS est contre-indiqué en cas d'antécédents de cancer du sein ou de l'endomètre, d'hémorragie génitale non explorée, de tumeur hypophysaire, de lupus, de porphyrie, d'insuffisance rénale et hépatique. Il est déconseillé en cas d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de maladie veineuse thromboembolique. Il n'est pas recommandé chez les femmes à haut risque cardiovasculaire (diabète, artériopathie, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie sévère). En cas d'hypertension isolée, un THS peut être prescrit à condition que celle-ci soit correctement équilibrée et que le traitement soit poursuivi (**Faure., 2016**).

5.3. Bénéfices :**5.3.1. Le traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du diabète de type 2 :**

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux, accumulés au cours des dernières décennies, plaide en faveur d'un effet bénéfique des oestrogènes sur le métabolisme glucidique, et plus précisément vis-à-vis du risque de survenue du diabète de type 2. Cependant, les mécanismes responsables de cet effet métabolique bénéfique restent encore flous. Il est parfaitement admis que la ménopause marque un tournant significatif vis-à-vis du risque de diabète de type 2, en particulier en amplifiant l'exposition à divers facteurs de risque, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral. L'influence du traitement hormonal de la ménopause (THM) sur le métabolisme glucidique est donc une préoccupation ancienne, mais il aura fallu attendre les résultats des grands essais d'intervention pour affirmer les bénéfices associés à cette substitution hormonale (**Gourday., 2012**).

Les études américaines HERS et WHI ont rapporté une réduction significative de la résistance à l'action de l'insuline et de l'incidence du diabète de type 2 (—35 % et —21 % respectivement) chez les femmes ménopausées soumises au THM estro-progestatif par comparaison à un placebo (**Dessapt & Gourdy., 2012**).

L'implication spécifique des estrogènes et de leur voie de signalisation dans la régulation de l'action de l'insuline et du métabolisme glucidique a été clairement démontrée chez l'homme et dans de nombreux modèles animaux. Via l'activation de leur récepteur, les estrogènes préviennent en effet le développement d'un excès d'adiposité, en

particulier viscérale, améliore la sensibilité à l'insuline, mais exercent également un effet bénéfique au niveau du pancréas endocrine (**figure 7**). En effet, ces hormones amplifient la sécrétion d'insuline, et des données expérimentales récentes suggèrent qu'elles pourraient préserver la masse des cellules pancréatiques face aux phénomènes de lipotoxicité et glucotoxicité (**Dessapt & Gourdy., 2012**).

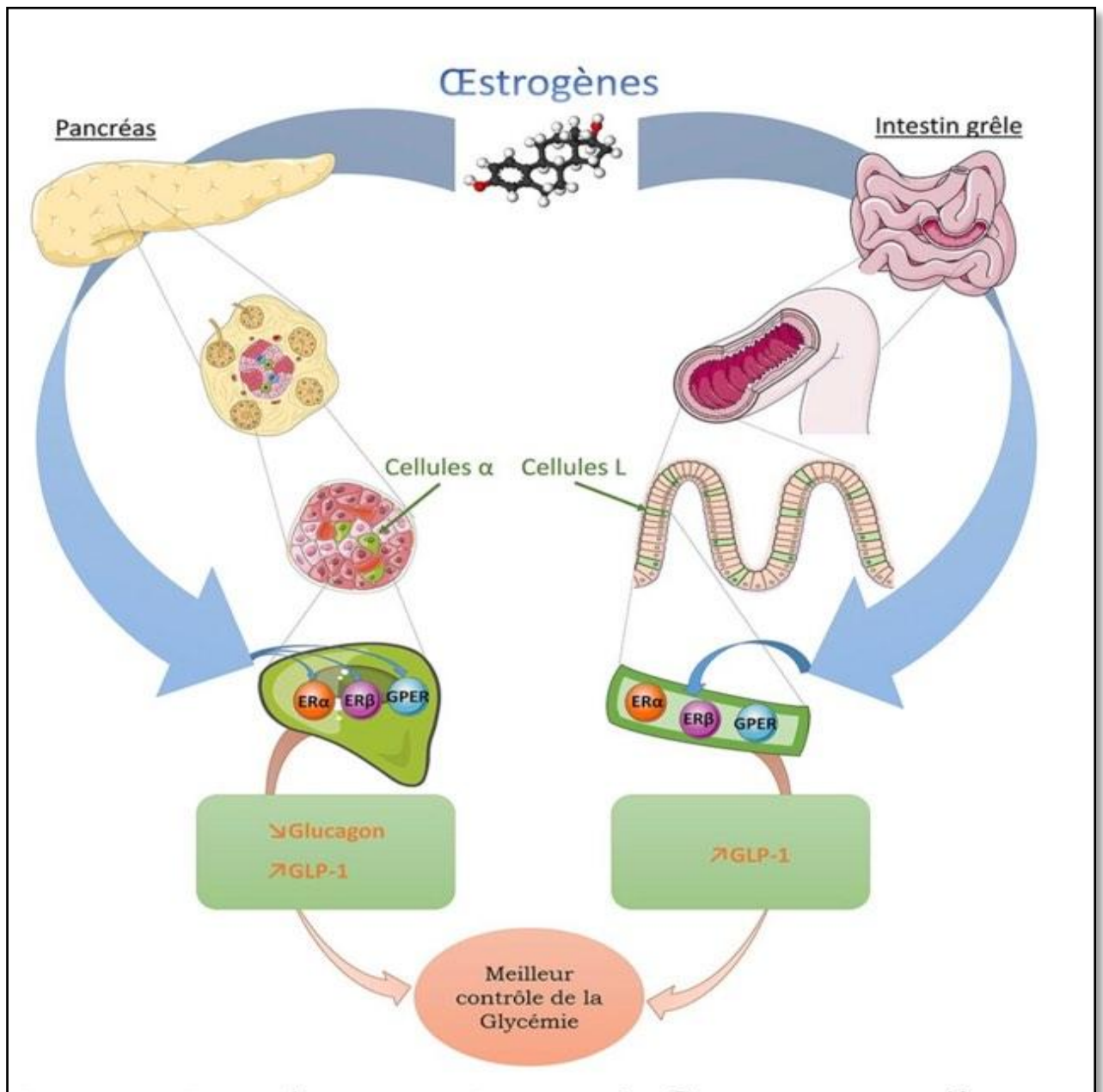


Figure 7 : Rôle protecteur des œstrogènes du diabète type 2 (**Handgraaf, 2018**).

5.4. Risques

5.4.1. Cancers

L'ensemble des études d'observation ou d'interventions montrent une augmentation du risque de cancer du sein sous THM, quelle que soit la voie d'administration des œstrogènes, de manière durée-dépendante (**Sonigo *et al.*, 2012**). Une diminution rapide de l'incidence de cancers du sein parmi les femmes de plus de 50 ans a été observée dès la première année suivant la diminution de l'utilisation des THM, en France et ailleurs (**Lasserre & Fournier., 2016**).

La prise de THM semble associée à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire aussi bien pour les associations estroprogestatives que pour les œstrogènes seuls. En effet, une métaanalyse de 17 études épidémiologiques prospectives, incluant 12 110 femmes ménopausées ayant développé un cancer de l'ovaire, a montré une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes exposées à un THM de l'ordre de 40 %, quelle que soit la durée d'utilisation ou l'âge à l'initiation du traitement (**Lasserre & Fournier., 2016**).

5.4.2. Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique :

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) reste le traitement le plus efficace pour corriger les troubles fonctionnels de la ménopause, mais il expose à des effets adverses et notamment à une augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique. Cette augmentation du risque thrombotique est bien établie chez les femmes utilisant des œstrogènes oraux seuls ou combinés à un progestatif. L'élévation du risque est particulièrement marquée en début de traitement, mais elle est rapidement réversible après l'arrêt du THM et les anciennes utilisatrices ont un risque similaire à celui des femmes n'ayant jamais utilisé de THM (**Scarabin., 2011**).

5.4.3. Le risque vasculaire artériel :

En ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, toutes les études sont cohérentes : les œstrogènes par voie orale augmentent ce risque. Une seule étude cas témoins récente, de faible effectif, a analysé les risques d'AVC liés à l'utilisation d'œstrogène par voie cutanée. Elle suggère la neutralité des œstrogènes par voie

transdermique utilisés à faible dose. Nous ne disposons pas de données évaluant l'impact éventuel des différents progestatifs (**Sonigo *et al.*, 2012**).

Etude
Expérimentale

1. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est d'établir une étude comparative de quelques paramètres biologiques chez des patientes diabétiques de type 2 ménopausées et non ménopausées âgées entre 30 et 80 ans à partir des prélèvements par ponction veineuse récoltés au niveau du centre de diabétologie de Salamandre Mostaganem, et ceci en utilisant les différentes méthodes d'investigation biologique qui seront réalisées au niveau du laboratoire Arjou Chfaa de Tijdit et le laboratoire Adnan au centre ville de Mostaganem –Algérie.

2. Population :

La présente étude a été réalisée sur une période de 3 mois comprise entre le 10 mars et le 11 juin 2019 chez des patients atteintes de diabète de type 2 ménopausées et non ménopausées. Elle a nécessité l'implication de deux échantillons dont le premier est composé de 13 patientes diabétiques ménopausées et 13 patientes non ménopausées, dont l'âge a varié entre 30 et 80 ans ; et un 2ème échantillon composé de 30 femme diabétiques ménopausées et non ménopausées respectivement avec la même tranche d'âge.

L'investigation a été basée sur la consultation des fiches techniques des malades afin de connaître surtout l'âge, le sexe, et des paramètres cliniques tels que le poids et la tension artérielle.

En revanche, dans cette étude ont été éliminés les diabétiques de types 1, les femmes enceintes ainsi que certaines pathologies qui peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec certaines maladies telles que une endocrinopathie (thyroïdie, maladie de Kuching...) ou des maladies intercurrentes (hémopathie, cancer, ou infection virale...) pour ne pas fausser les résultats de l'analyse biologique.

3. Matériel et méthode

3.1. Questionnaires

Un questionnaire comprenant les informations nécessaires a été établi et distribué aux malades impliqués dans l'étude.

Les renseignements nécessaires à relever chez les patientes ont porté sur :

- L'âge ;
- Les données anthropométriques (la tension artérielle ; poids ; taille) ;
- L'ancienneté de diabète chez les malades ;
- Le diagnostic clinique de la ménopause ayant été confirmé ensuite grâce aux résultats d'analyse des hormones FSH et Œstradiol ;
- L'ancienneté de la ménopause ;
- Les complications cardiovasculaires accompagnant la maladie telles que (HTA, AOMI, IDM, AVC, et CPI) ;
- Et les antécédents familiaux comme les maladies cardiovasculaires diabète et la goutte.

3.2. Prélèvements sanguins

Pour effectuer le prélèvement sanguin il faut que :

- ✓ Les sujets doivent être à jeun (jeun de 12 heures).
- ✓ Le patient doit être confortablement installé. Demander au patient de poser son bras sur un accoudoir ou un support, il doit être tendu et incliné vers le bas.
- ✓ Identification des tubes. Placer les de telle manière à respecter l'ordre de remplissage : Tube sec ; citrate de sodium ; héparinate de sodium ; EDTA ; Fluorure.
- ✓ Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot qui doit être positionné approximativement à 10 cm au dessus du site de ponction sans être excessivement serré
- ✓ Sélectionner la veine à piquer en demandant au patient éventuellement de serrer le poing.
- ✓ Le meilleur endroit destiné pour faire un prélèvement veineux est les veines superficielles du pli du coude.
- ✓ Désinfecter la zone de prélèvement avec un coton ou une lingette imbibée d'alcool à 70°, et ne plus la toucher la zone après la désinfection.
- ✓ Introduction de l'aiguille d'un geste sec et contrôlé, puis desserrer le garrot dès que les premières gouttes de sang affluent dans le premier tube.

- ✓ Veiller au bon remplissage des tubes et au respect du rapport sang/anticoagulant.
- ✓ A chaque changement de tube, homogénéiser par plusieurs retournements lents (6 à 8) tous les tubes, enlever l'aiguille puis comprimer la veine avec un coton.
- ✓ Maintenir une pression ferme durant au moins 1 minute pour éviter la formation d'un hématome, puis mettre un pansement et conseiller au patient de le garder 1 ou 2 heures.
- ✓ S'assurer à nouveau que le patient va bien et qu'il ne saigne plus. En cas de malaise causé par l'angoisse, le jeûne... etc, allonger le patient, lui lever les jambes, lui desserrer les vêtements, le faire respirer à fond, et lui donner un sucre.
- ✓ Eliminer le coton, les aiguilles, les gants et tout le matériel usagé dans les poubelles qui sont spécialement destinées à la destruction.
- ✓ NE JAMAIS RECAPUCHONNER une aiguille usagée, en raison du risque de piqûre ! Danger d'infection !

3.3 Prélèvement urinaire

L'urine du matin chez les différentes patientes a été recueillie dans un récipient stérilisé afin de doser la micro-albumine.

3.4. Dosage des différents paramètres biologiques

L'étude a porté sur le dosage des différents paramètres biologiques faisant l'objet de notre étude : HbA1c ; Glycémie ; Profil lipidique (Cholestérol, HFL, LDL, Tryglycérides) ; Urée ; Créatinine ; MicroAlbumine ; FSH; LH et Œstradiol.

3.4.1. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1)

Dans notre travail le dosage de HbA1 a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP), avec l'analyseur HLC-723GX selon les étapes suivantes :

- Utiliser directement les échantillons de sang total prélevés sur anticoagulant ;
- Vérifier que tout les tubes soient bouchés et contiennent au minimum 1 mL de sang ;
- Placer les tubes des prélèvements avec bouchons et les sangs de contrôle si nécessaire, sur les portoirs spécifiques à ces techniques (numérotés de F1 à F10), en prenant soin de laisser le code-barres de chaque tube en face de sa fenêtre de lecture ;

- Pour un échantillon dont le volume est inférieur à 1 ml, déposer au moins 100 μL de sang total dans un tube conique pour contrôle, le boucher et le placer sur un support de maintien des tubes de contrôle sur un portoir ;
- Placer une barrette de dilution neuve sur chaque portoir ;
- Les résultats sont exprimés en %.

3.4.2. Dosage du bilan biochimique

Le sang est prélevé sur un tube hépariné, le plasma recueilli a été centrifugé à 4500 tours/min.

Les dosages de la glycémie, cholestérol, HDL, LDL, triglycérides, urée, et créatinine ont été effectués par l'analyseur Cobas c111.

Les résultats ont été exprimés en g/l pour tous les paramètres sauf la créatinine en mg/l.

3.4.3. Dosage de la microAlbumine

Le dosage consiste à :

- Centrifuger les tubes contenant l'urine à 1800T/min ;
- Préparer 1000 μl de réactif : R1 800 μl + R2 200 μl (Latex avec IgG) ;
- Incuber le mélange pendant 10 minutes à 37°C ;
- Ajouter 7 μl d'urine ;
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre avec l'eau distillé ;
- Faire la lecture directement à une longueur d'onde $\lambda = 540 \text{ nm}$ (530-550) de l'absorbance A1 puis A2 après 2 minutes ;
- Les résultats sont exprimés en mg/24h.

3.4.3. Dosage du bilan hormonal

Le sang prélevé sur le tube hépariné est centrifugé à 5000T /5min. Le dosage de la FSH, LH et l'œstradiol a été effectué par l'analyseur Cobas e 411 qui est basé sur la technologie d'électro chimiluminescence.

Les résultats sont exprimés en mUI/ml pour la FSH et la LH et en pg/ml pour l'œstradiol.

3.5. Traitement statistique

Les résultats sont exprimés en valeurs moyenne, suivies des écarts types correspondants. Les données ont subi une analyse statistique de variance monofactoriel en Bloc et une comparaison des moyennes deux à deux selon le test ne Newman et Keuls (Stat. Box 6-4).

Résultats et Discussion

1. Résultat

Les variations des paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques ménopausées et non ménopausées sont illustrées dans le (Tableau 1).

Tableau 1. Variations des paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques ménopausées et non ménopausées.

Nombre de sujet	Paramètres	Avant ménopause	Après ménopause	Effet du stade physiologique	Normes
n=13	IMC (Kg/m ²)	27.55 ± 2.37	27 ± 2.37	P >0.05	18,5 à 25 Corpulence normale
	Glycémie (g/l)	1.67 ± 0.29	1.70 ± 0.29	P >0.05	0.77-1.10
	HbA1c (%)	7.51 ± 1.01	7.61 ± 1.01	P >0.05	4.2 – 6.2
	Cholestérol (g/l)	0.74 ± 0.20	0.66 ± 0.20	P >0.05	<2.40
	HDL (g/l)	0.38 ± 0.051	0.4 ± 0.051	P >0.05	0.40 – 0.70
	LDL (g/l)	1.01 ± 0.18	1.07 ± 0.18	P >0.05	<1.6
	Triglycéride (g/l)	1.07 ± 0.38	1.36 ± 0.38	P >0.05	0.30 -1.40
	FSH (mUI/ml)	7.21 ^b ± 16.15	65.46 ^a ± 16.15	P <0.01	(Annexe)
	LH (mUI/ml)	7 ^b ± 697.46	424 ^a ± 697.46	P >0.05	(Annexe)
Œstradiol (pg/ml)	84.90 ± 25.2	20.61 ± 25.2	P >0.05	(Annexe)	
n=30	Urée (g/l)	0.31 ± 0.08	0.33 ± 0.08	P >0.05	0.15 -0.50
	Créa (mg/l)	6.84 ± 10.76	6.84 ± 8.81	P >0.05	F : 8 – 5 H : 6 - 12
	MicroAlbumine (mg/24h)	15.7 ^b ± 19.36	33.3 ^a ± 19.36	P <0.05	<30

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies de leurs écarts types, avec un nombre de n=13 et n=30 ; P > 0.05 : effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; P < 0.05 : effet significatif du facteur étudié ; P < 0.01 : effet hautement significatif du facteur étudié. a, b : groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls.

1.1. Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon l'indice de Quételet (poids/taille², Kg/m²). La moyenne de l'IMC enregistré chez les femmes diabétiques non ménopausées est de l'ordre de 27.55 ± 2.37 Kg/m², alors que chez les femmes ménopausées elle est égale à 27 ± 2.37 Kg/m². Il est à noter toute fois une différence non significative d'IMC entre les deux sujets inclus dans l'étude.

1.2. Glycémie

La moyenne de la glycémie chez les femmes diabétiques avant la ménopause était évaluée à 1.67 ± 0.29 g/l contre 1.70 ± 0.29 g/l chez leurs équivalentes ménopausées.

Il est remarqué que la glycémie chez les femmes diabétiques ménopausées est légèrement supérieure d'une manière non significative ($P > 0.05$) à celle des patientes non ménopausées.

1.3. HbA1c

Durant l'étude, il apparait nettement que les niveaux plasmatiques en HbA1c décelés chez les femmes diabétiques à la ménopause sont légèrement ($P > 0.05$) plus élevés qu'avant la ménopause ; 7.61 vs 7.51% en moyenne.

1.4. Teneurs plasmatiques en Cholestérol total, Cholestérol-HDL et cholestérol-LDL

La cholestérolémie observée chez les femmes diabétiques non ménopausées est plus élevée ($P > 0.05$) que chez les femmes ménopausées avec une moyenne 0.74g/l contre 0.20 g/l en moyenne.

Concernant les taux plasmatiques de cholestérol-LDL, les valeurs enregistrées chez les femmes diabétiques à la ménopause 1.07 s'avèrent plus élevés ($P > 0.05$) chez les témoins avant la ménopause.

Enfin, l'ensemble des patientes impliquées dans l'étude accusent des valeurs d'HDL comparables ($P > 0.05$) et variables de 0.35 à 0.4 g/ en moyenne.

1.5. Triglycérides :

Après la ménopause les teneurs en triglycérides plasmatiques accusées chez les femmes diabétiques sont relativement ($P > 0.05$) supérieures à celles des patientes non ménopausées 1.36 vs 1.07g/l.

1.6. FSH et LH

Le taux de FSH (65.46 ± 16.15 mUI/ml) recensé chez les femmes après la ménopause est significativement ($P < 0.01$) plus élevé que celles avant la ménopause (7.21 ± 16.15 mUI/ml).

Le LH de son côté, a connu de grandes variations ($P < 0.01$) après ménopause (424 mUI/ml) qu'avant ménopause pour les cas, contre (7 mUI/ml) chez les patientes

1.7. Œstradiol

La valeur moyenne en œstradiol été de 84.90 ± 25.2 chez les femmes avant la ménopause et de 2.61 ± 25.2 chez les femmes après la ménopause. Toute fois, cette variation des taux d'œstradiol plasmatique chez les deux sujets de l'étude est significative.

1.8. Urée et Créatinine

L'urémie et la créatinémie chez les deux groupes de l'étude ne varient pas significativement ($P > 0.05$) ; 0.31 vs 0.33g/l) et (6.84 vs 6.84) respectivement.

1.9. MicroAlbuminurie

Les résultats de microAlbumine plasmatique noté chez les femmes diabétiques à la ménopause (33.3 ± 19.36 mg/24h) ont été nettement plus élevées ($P < 0.05$) que chez celles des patientes non ménopausées (15.7 ± 19.36 mg/24h). Le test statistique a montré une différence significative entre les deux populations de l'étude ($P < 0.05$).

2. Discussion

Le diabète de type 2 peut se définir comme une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulino-sécrétion (**Tichet *et al.*, 2008**).

Le diabète de type 2 est une maladie chronique d'évolution lente. Sa physiopathologie débute plusieurs années avant que le diagnostic de diabète soit porté. Le diabète de type 2 dans sa forme « commune » est une maladie chronique souvent héréditaire, hétérogène et surtout multifactorielle qui résulte de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux (**Balkau *et al.*, 2008**).

La ménopause est définie rétrospectivement comme la cessation des règles spontanées pendant 12 mois. Dans le monde, la plupart des femmes entrent dans la ménopause entre 49 et 52 ans (**Takahashi & Johnson., 2015**).

La présente étude vise à identifier l'effet de la ménopause sur les variations des paramètres biologiques chez les femmes atteintes de diabète de type 2; pour cela une étude transversale a été menée chez des patientes avant et après la ménopause. L'étude a été effectuée en totale sur 43 femmes diabétique ménopausée (dont 13 ont été recrutées au niveau du laboratoire privé Adnan et Ardjou Chifaa) et 30 malades provenant du Centre des Diabétiques sise à Salamandre.

Au plan biologique, la ménopause se caractérise par une diminution de l'estradiol plasmatique, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH (**Ribot et Tremollieres, 2004 ; Alain *et al.*, 2005**). Nos résultats récoltés au niveau des laboratoires privée montrent également qu'il y'a une forte augmentation du taux du FSH et de LH chez les femmes diabétiques ménopausées par rapport aux femmes diabétiques non ménopausées. Une diminution hautement significative du taux de l'œstradiol a été aussi observée chez les femmes diabétiques ménopausées par rapport aux à celles non ménopausées.

Les moyennes d'IMC obtenues chez les deux populations (avant et après la ménopause) s'avèrent similaires ($P > 0.05$) et variables de 27 à 27,55 Kg/m².

L'étude rétrospective concernant 114 patientes diabétiques ménopausées hospitalisées menée par (**Lazreg & Latrech., 2017**) au service d'endocrinologie

diabétologie et nutrition du CHU Mohammed VI d'Oujda, durant les années 2014–2016 a confirmé la situation d'excès pondérale accusé souvent chez le diabète de type 2 à ce stade physiologique ; avec un IMC de 29,2 chez les patientes.

Dans une étude réalisée à Blida, les femmes ménopausées étaient aussi en surpoids (l'IMC moyen à $29,1 \pm 5,2$ kg/m²) (**Cherif et al., 2016**).

Les résultats de la glycémie chez la femme ménopausée étaient supérieurs par rapport aux femmes non ménopausées. (**Delpech, 2015**), a expliqué l'hyper glycémie par une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles et tissu adipeux) à l'action de l'insuline (insulinorésistance), une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline.

L'hémoglobine glyquée est un paramètre biologique à surveiller chez les diabétiques. Son taux sanguin évolue en fonction de la pertinence de la maladie (**Gariani., 2011**).

Nos résultats montrent une élévation non significative du taux d'HbA1c chez les femmes diabétiques non ménopausées par rapport aux femmes diabétiques ménopausées.

En 2012, **Bouxiid et ses collaborateurs** pendant leur étude effectuée sur le statut lipidique chez les femmes diabétiques de type 2 ménopausées hospitalisées au service de diabétologie du CHU Hassan II de Fès durant l'année 2010 à 2011, ont obtenu éventuellement une hausse très élevée de l'HbA1c à $9,7 \% \pm 2,2$ chez les patientes.

Lazreg & Latrech., 2017 ; dans une étude rétrospective concernant 114 patientes diabétiques de type 2 ménopausées hospitalisées au service d'endocrinologie diabétologie et nutrition du CHU Mohammed VI d'Oujda, durant les années 2014–2016, ont trouvé une HbA1c moyenne remarquable de $10,65 \pm 2,39\%$.

Concernant le cholestérol total plasmatique les valeurs enregistrées chez les femmes diabétiques ménopausées étaient inférieures à celles des patientes non ménopausées. Cela pourrait être due au nombre de femmes obèses élevées incluses avant la ménopause. Cependant, les taux d'LDL et HDL chez les femmes diabétiques après la ménopause étaient légèrement plus élevée par rapport aux femmes diabétiques avant la ménopause. La triglycéridémie chez les patientes expérimentales n'a pas connu de grandes

variations avant et après la ménopause. La majorité des études transversales menées à ce jour rapportent que, la cholestérolémie totale, la triglycéridémie, la LDLémie moyenne sont relativement plus élevée chez les femmes en post ménopause que chez les femmes ménopausées indépendamment de l'âge (**Trèmollières et al., 1999**). Néanmoins, les valeurs souvent enregistrées chez le diabète de type 2, marquent habituellement une hypoHDLémie et une hypertriglicéridémie (**El Latifi et al., 2011**).

En Tunisie, (**Gaigi et al., 2012**) ont trouvé que les femmes ayant une anomalie lipidique représentent 52,8 % ; alors qu'au Maroc, selon (**Lazreg & Latrech., 2017**) le pourcentage des patientes dyslipidémiques a été estimé à environ 89,4 %.

La dyslipidémie reste fréquente chez la femme ménopausée ; sa prise en charge nécessite la neutralisation des autres facteurs de risque et la promotion d'une hygiène de vie saine.

La microAlbuminurie relevée dans l'étude chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieure à celle des femmes diabétique non ménopausées.

Le diabète est la première cause d'entrée en dialyse en Europe. L'excrétion urinaire d'albumine permet d'une part d'apprécier ce risque rénal, et d'autre part d'apprécier le risque cardio-vasculaire qui s'y rattache (**Roger & Carlier., 2018**). L'insuffisance rénale chronique terminale secondaire au diabète représente un enjeu majeur de santé publique. Le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence du diabète contribuent à l'accroissement du nombre de patients en insuffisance rénale chronique terminale (**Bouattar et al., 2010**). Il est toute fois à signaler, que la microalbuminurie chez les sujets diabétiques semble normale et n'a guerre dépassé les valeurs admises.

D'après les résultats du dosage sanguin de l'étude de la créatinine et de l'urée les valeurs sont presque similaires chez les deux populations de l'étude. Ainsi, l'ensemble des patientes impliquées dans l'étude n'ont présenté aucune anomalie rénale.

D'après **National KidneyFoundation en 2006.**, la fonction rénale est vérifiée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

A coté de l'acide urique, l'urée et la créatinine constituent des indices de l'activité glomérulaire. Le degré de la complication rénale entraine une augmentation des valeurs moyennes de ces biomarqueurs rénaux et sur le plan physiologique cela signifie que

l'activité rénale est altérée (**Bezzaich Et Benguettat., 2017**). La fonction rénale s'avère donc normale chez les patientes avant et apres ménopause ou aucune anomalie n'a été signalée.

Ainsi, l'excès pondéral, l'obésité androïde, les changements diététiques, le manque d'exercice physique, plus fréquents avec l'avancement en âge, concourent à ce que la femme ménopausée présente plus fréquemment une mauvaise tolérance au glucose voire un diabète de type 2 (presque 20% entre 55 et 65 ans). De plus, la déficience oestrogénique peut jouer un rôle dans la décroissance de la sécrétion insulinique pancréatique (**Alain et al., 2005**) chez les patientes ce qui peut augmenter de l'état pathologique de la maladie.

Conclusion

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique due à une insulino-résistance ou un défaut de sécrétion d'insuline.

Phénomène biologique universel, la ménopause est aujourd'hui envisagée à la fois comme un éventuel problème de santé au niveau individuel, par les facteurs de risque et par les facteurs socioéconomiques.

Le diabète de type 2 tout comme la ménopause sont des problèmes physiologiques impliquant des changements hormonaux susceptible d'entraîner des complications métaboliques qui se manifestent cliniquement comme : maladies cardiovasculaires souvent l'athérosclérose, hypertension artérielle, osteo-articulatoire et de la fonction reproductrice.

Le travail qu'a été entrepris a permis de préciser nos connaissances sur certains aspects biochimiques et physiopathologiques du diabète de type 2 et de la ménopause.

La dyslipidémie reste fréquente chez la femme diabétique après la ménopause, sa prise en charge nécessite la neutralisation des autres facteurs de risque et la promotion d'une hygiène de vie saine.

La comparaison des différents paramètres biochimiques et physiopathologiques chez les femmes diabétiques ménopausées avec un groupe de femmes diabétiques non ménopausée a montré l'existence des différences significatives d'autres non significatives.

Les femmes diabétiques après la ménopause présentent un risque de syndrome métabolique, pour prévenir ce dernier il faut avoir une hygiène de vie saine, pratiquer une activité physique et surveiller son alimentation pour éviter l'obésité qui est considérée d'une part la conséquence de la ménopause et d'autre part le plus grand facteur de risque du diabète et du syndrome métabolique.

Ce travail ouvre les possibilités de poursuivre les recherches dans ce domaine en prenant en considération plusieurs facteurs environnementaux et faire des études approfondies sur les différentes phases de la ménopause.

Références bibliographiques

A

Abtroun.F, .S, Aribi.S, Arrar.M, Ayad.F, Bachaoui.M, Belhadj.M, Benfenatki.N, Bensalem.S, Berrah.A, Bouderdas.Z, Boudiba.A, Brouri.M, Chami.A, Cherrak.A, Hadoum.F, Lezzar.E, Malek.R, Mimouni.S, Nadir-Azirou.D, Otmani.F, Roula.D,Semrouni.M, Zekri.S, (2015), GUIDE DE BONNES PRATIQUES EN DIABÉTOLOGIE à l'usage des Praticiens , COMITÉ D'EXPERTS EN DIABÉTOLOGIE. P120

Alain C, Chevalier P, Christin-M S, Clemence Y. (2005). Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45. *JL. Médecine thérapeutique.* 4: 299-301.

Arbouche Lezoul Z. (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique, *Science Médicales., Université d'Alger.,* p 11.

Archambeaud, F., & Fougere, É. (2017). *Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé.* *Actualités Pharmaceutiques,* 56(571), 42–46.

Auberval N, (2010). Thèse de 3 ème cycle .prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Université de Strasbourg, 32 -35.

B

Bachir Cherif, A., Bouamra, A., Taleb, A., Bouraghda, A., Rabia, S., Imouloudene, N., ... Bouafia, M. T. (2016). *Les caractéristiques de l'hypertension artérielle chez la femme ménopausée dans la région de Blida (Algérie).* *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie,* 65(3), 146–151.

Bacon, J. L. (2017). *The Menopausal Transition.* *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America,* 44(2), 285–296.

Balcerczyk, A., Chriett, S., & Pirola, L. (2019). *Insulin Action, Insulin Resistance, and Their Link to Histone Acetylation. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics, 809–830*

Barau, C., Pons, S., Ghaleh, B., & Atkinson, C. (2016). *Médicaments antidiabétiques. Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire, 179–186*

B Balkau, Lange C, Fezeu L, Tichet J, de Lauzon-Guillain B, Czernichow S, et al. *Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR).* *Diabetes Care* 2008;31(10):2056-61.

Bernard Maunand (2002) ; Diabète. l'infirmière en diabétologie. LAMARRE. France, 211

Blickle J-F, (2014). Diabète, nutrition clinique pratique, 2ème édition, Elsevier Masson SAS, P. 189-206.

Blumental, Y., Belghiti, J., & Driessen, M. (2008). *Gynécologie-Obstétrique.* Paris: Estem : diff. De Boeck.

Body.G, Darai.E, Luton.D, Mares.P , (2015), Gynécologie Obstétrique (3e édition), édition Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

Bonnet, F. (2013). *Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. Médecine Des Maladies Métaboliques, 7(1), 53–57.*

BORIES Thomas. (2012) : Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'EURE. Thèse de doctorat en médecine. FRANCE : Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen, 114p.

Bories, T. (2012). *Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure.*

Bouattar, T., Benasila, S., Mattous, M., Ezzaitouni, F., Ouzeddoun, N., Rhou, H., ... Benamar, L. (2010). *L'atteinte rénale chez le diabétique âgé. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 10(55), 43–49.*

Bouhid, H., Bansbaa, S., Ajdi, F., Najdi, A., & Najjari, C. (2012). *P174 Statut lipidique chez la diabétique type 2 ménopausée. Diabetes & Metabolism, 38, A72*

Buffet.C, Vazier.C, (2010), Endocrinologie – diabétologie – nutrition, par, Cahiers des ECN. édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. 464 pages

Burcelin, R., & Bertolini, M. (2013). *Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2. Médecine Des Maladies Métaboliques*, 7(4), 331–339.

C

Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. (2013), Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*; 56:965-972

Campagna A. F. ; Romon I. ; Fosse S. et Roudier C., (2010). Maladies chroniques et traumatismes (prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France). Institut de veille sanitaire (France), 1-12.

Charpentier G., Riveline JP., Dardari D., Varroud-Vial M., (2006). Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? *Drugs* ; 66:273-86.

Chastang N., (2009). Tabac et diabète, chapitre 27, traité de diabétologie, 2ème édition Flammarion médecine-sciences, P. 691-699.

Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2011). *The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), 228–236.

Complications du diabète. (2015). *Méga Guide STAGES IFSI*, 532–535.

Conard, J. (2015). *Traitement hormonal substitutif. Pourquoi ? Qui ? Quand ? Comment ?* *Journal Des Maladies Vasculaires*, 40(2), 78–79.

Cosson E. (2010) [Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*; **39**: S239–50.

Courbiere.B, Carcopino.X, (2016)., Gynécologie Obstétrique (édition 2017),édition Vernazobres-Grego, 99 bd de l'Hopital 75013 PARIS.

D

David, C., & Boinet, T. (2018). *Diabète de type 2 non équilibré et haut risque cardiovasculaire. Actualités Pharmaceutiques*, 57(573), 14–17.

DELPECH Roman. Université Toulouse 3 Paul SABATIER .faculté des sciences Pharmaceutique, 2005 P 12.

Dessapt, A.-L., & Gourdy, P. (2012). *Ménopause et risque cardiovasculaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 41(7), F13–F19.

Dr Fischer.P , Dr Ghanassia.E, Baraut.M.C, (2017), Diabete de type 1 de l'enfant et de l'adulte, in endocrinologie diabetologie-nutrition 9^e, éd 99 bd de l'hopital 75013 Paris, 155/174

Dr Fischer.P , Dr Ghanassia.E, Baraut.M.C, (2017), Diabete de type 2 de l'enfant et de l'adulte, in endocrinologie diabetologie-nutrition 9^e, éd 99 bd de l'hopital 75013 Paris, 175/192

E

El Latifi, R., El Mghari, G., & El Ansari, N. (2011). *P176 - Le profil lipidique chez la diabétique ménopausée. Diabetes & Metabolism*, 37(1), A76.

F

Faure, S. (2016). *Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Actualités Pharmaceutiques*, 55(552), 57–61.

Faure, S. (2017). *La metformine, antidiabétique de référence. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1–5.

Faure, S. (2017). *Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 18–20.

Faure, S. (2017). *Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 7–11

G

Gaigi, I., Falfoul, E., Khelifi, N., Gamoudi, A., Jamoussi, H., & Blouza, S. (2012). *Le profil lipidique chez la femme ménopausée. Diabetes & Metabolism*, 38, A124.

Gariani K. Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage Diabète. 2011;298(22):1238–42.

Girardin C, Schwitzgebel V. (2007); Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse*;3:1001-1005.

Goedeke, L., Perry, R. J., & Shulman, G. I. (2019) . *Emerging Pharmacological Targets for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1), 65–87.

Gourday p., (2012), Endocrinopathies de la femme ménopausée, Estrogènes et auto-immunité. 5p.

Gourine, M., Bentadj, K., Mostefa-Kara, S., Cherrak, A., Halimi, S., & Belhadj, M. (2017). *Ménopause, diabète, et risque cardiovasculaire* □ : *étude castémoins. Médecine Des Maladies Métaboliques*, 11(2), 195–199.

Gray Ke, Kristen JG, Le Blan ES, et al, (2017); vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*, Dec 4.

Guérin-Dubourg, A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2: identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).

Gunawardana SC. (2014); Benefits of healthy adipose tissue in the treatment of diabetes. *World J Diabetes*;5(4): 420-430.

H

Halimi, S., & Girard, J. (2018). *Traitement du diabète de type 2. Où en sommes-nous des voies agissant sur le glucagon* ? *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 12(1), 16–21.

Harper, W., Clement, M., Goldenberg, R., Hanna, A., Main, A., Retnakaran, R., ... Yale, J.-F. (2013). *Pharmacothérapie du diabète de type 2. Canadian Journal of Diabetes*, 37, S428–S436.

J

J Tichet, de Lauzon-Guillain B, Czernichow S, et al. (2008). Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches.

K

Kahn SE. (2001); The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*;86:4047-4048.

L

Lagrange, F. (2014). *Bibliothèque. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 49(3), 252.

Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al. (2014); *Gene-Lifestyle Interaction and Type 2 Diabetes: The EPIC InterAct Case-Cohort Study. PLOS Med*;11(5):14p.

Lasserre, A., & Fournier, A. (2016). *Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(7-8), 424–427.

Laura Minet,(2015). *Les troubles de la ménopause : prise en charge et place de l'homéopathie. Sciences pharmaceutiques..* ffdumas-01191832f

Lazreg, Y., & Latrech, H. (2017). *Profil lipidique chez la diabétique de type 2 ménopausée. Annales d'Endocrinologie*, 78(4), 439.

Letombe.B , Catteau-jonnard.S , Robin.G., (2012).Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. 39P

M

M., J.-M. (2018). *Les hot flashes de la ménopause, facteur de risque de diabète ? Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(499), 15.

M.J. Toth, A. Tchernof, C.K. Sites, E.T. Poehlman, (2000) ; Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24 (2) 226–231.

Monier L., Elazrak A., Essekkat N., Rochd D., (2016). Avant propos itinéraire des stratégies thérapeutiques du diabète de type 2. *Médecine des maladies métaboliques*, vol 10, Issu 2, P. 97-100.

Monnier L ,(2010) .Diabétologie .Edition Masson, Italie ,408 .

MONNIER.L ; COLETTE.C ; (2010). Le diabète .Livre. Masson ;éd .France.37-45

Monnier.L, (2014), Diabétologie, 2^e éd Elsever Masson, Issy-les-Moulineaux , Cedex

Monnier.L, (2019), Diabétologie, 3^e éd Elsever Masson, Issy-les-Moulineaux , Cedex. P557

Monnier.L, Collette.C., (2017), Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. 514P

Monnier.L, (2014), Diabétologie, 2e édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex., 432 P

O

O'Neill, S., & Eden, J. (2017). *The pathophysiology of menopausal symptoms. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 27(10), 303–310.*

P

Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). *Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. Actualités Pharmaceutiques, 53(541), 18–22.*

Pillon.F, Tan.K, Jouty.P, Frullani.D, (2014)- *Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie, Actualités pharmaceutiques, 541(22), 18-22*

Prudhomme.C, Jeanmougin.C, Bastian.D, (2007)., édition Maloine, 27, Rue de l'Ecole-De-Médecine_ 75006 Paris.

R

Racine G. (2015). Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4 (Doctoral dissertation).page 28 ,29

RIBOT C., TREMOLLIÈRES F. (2004). *Déterminants de l'activité estrogénique après la ménopause. JL. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction. 2: 75-82.*

Ricordeau P ; Weill A ;Vallier N ; Bourrel R ; Fender P ; Allemand H . (2000) . L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes Metab, 26 (suppl 6). P : 11-24.

Rigalleau V, Lang J, Gin H. (2007) ; Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*. 2007. EMC Endocrinol Nutr;4(3):1-12.

Roger, C., & Carlier, M.-C. (2018). *Albuminurie, microalbuminurie et diabète*. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 44–47.

S

Scarabin, P. Y. (2011). Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique veineux. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 36(2), 98–99.

Scheen, A.-J. (2015). *Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique*. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 9(2), 186–197.

Schlienger, J.-L. (2013). *Complications du diabète de type 2*. *La Presse Médicale*, 42(5), 839–848.

Schlienger, J.-L. (2016). *La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire*. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 10(2), 101–106.

Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Paschou SA, Anagnostis P, Lambrinoudaki I, (2018), Menopause and Diabetes: EMAS Clinical Guide, *Maturitas*

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>

Sonigo, C., Dray, G., & Chabbert-Bufferet, N. (2012). Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 41(7), F3–F12.

Sonigo, C., Dray, G., & Chabbert-Bufferet, N. (2012). *Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques*. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 41(7), F3–F12.

Stuenkel, C. A. (2017). *Menopause, hormone therapy and diabetes. Climacteric*, 20(1), 11–21.

Sturdee, D. W. (2017). *Menopause. International Encyclopedia of Public Health*, 26–34.

T

Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). *Menopause. Medical Clinics of North America*, 99(3), 521–534.

Tenenbaum.M , Bonnefond.A, Froguel.P, Abderrahmani.A, (2018)- Physiopathologie du diabète, *Revue francophone des laboratoires*, 504(2018), 26-32

Terrent S, Solari F. (2012). L'homéostasie métabolique au coeur du vieillissement médecine/science., 28 : 311-315.

Trivin, F., Chevenne, D., & Hautecouverture, M. (2003). *Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. Revue Française des Laboratoires*, 2003(357), 25-29.a

W

Wémeau.J-L, Vialettes.B, Schlienger.J-L, (2014), Le diabète type 2, In : Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, ed.Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux cedex, 227-233

Wémeau .J.-L., Vialettes.B , Schlienger.J.-L, (2014). Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

Wei X, Meng E, Yu S. A., (2015). meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*;107:9-14.

Y

Young.J, (2016), Ménopause et andropose, In ; Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, 3^e ed, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux cedex, 93-2

Young.J, (2016). Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques (3e édition), Collège des enseignants d'encrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, édition Elsevier Masson S

AS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.616 P.

Webographie :

<https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/pratique/situations-particulieres/menopause>

<https://www.kidney.org/>

<https://www.who.int/fr>

Annexe

Questionnaire

Patiente numéro :

Date de découverte du diabète :

Date de découverte de la ménopause :

Suivi du cycle : Pas de cycle Normal Avec des retards

HTA : Oui Non

Maladie cardiovasculaire : Oui Non

Antécédents familiaux : Diabète : Oui Non

Annexe

L'Indice de Masse Corporel

IMC = Poids (kg)/Taille² (m²)

<18 : Maigre

[18-25[: Normo-pondéraux

] 25-30] : Surcharges pondérales

>30 : Obèses

FSH

-Hommes : 1.7 – 12.0

-Femmes :

-Pic ovulatoire : 4.7 – 21.5

-Phase Folliculaire : 3.5 – 12.5

-Phase lutéale : 1.5 à 7.0

-Ménopause : 25 à 135

LH

-Hommes : 1.1 – 8.6

-Femmes :

-Pic ovulatoire : 14-96

-Phase Folliculaire : 14 – 12.6

-Phase lutéale : 1- 11.4

-Ménopause : 8.0 à 59

Œstradiol

-Hommes : 7 - 42

-Femmes :

-Pic ovulatoire : 12 - 166

-Phase Folliculaire : 86 - 498

-Phase lutéale : 43- 214

-Ménopause : <58

Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par des taux élevés de glucose dans le sang. La ménopause se manifeste par l'arrêt du cycle menstruel pendant environ 12 mois, ceci est dû à la chute de la production des hormones sexuelles. En effet, désormais le diabète non insulino dépendant pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à la sédentarisation et au développement de l'obésité.

Afin de déterminer la relation entre le diabète de type 2 et la ménopause, une étude transversale comparative a été menée chez 86 patientes diabétiques de type 2 dont 43 sont ménopausées et 43 non ménopausées.

Différents paramètres biologiques comme la LH, la FSH, l'œstradiol, l'IMC, la glycémie, le cholestérol, l'HDL, l'LDL, les triglycérides, l'urée, et la créatinine ont été mesurés dans le sang chez les patientes et discutés après une étude statistique d'analyse de variance (ANOVA) et une comparaison des moyennes.

Les résultats obtenus ont montré qu'il existe effectivement des différences significatives du taux de FSH et LH après la ménopause chez les patientes diabétiques. D'autres variations non significatives ont été constatées concernant l'HbA1c, la glycémie et le bilan lipidique et la microAlbuminurie. Les résultats du dosage sanguin de l'étude de la créatinine et de l'urée ont montré que les valeurs obtenues étaient presque similaires chez les deux populations de l'étude. Par ailleurs, Les moyennes d'IMC obtenues chez les deux populations (avant et après la ménopause) s'avèrent similaires ($P > 0.05$) et variables de 27 à 27,55 Kg/m².

Mots clés : ménopause, diabète de type 2, métabolisme, paramètres biologiques, IMC.

Abstract

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by high levels of glucose in the blood. Menopause manifests itself by stopping the menstrual cycle for about 12 months, this is due to the drop in sex hormone production. Indeed, non-insulin-dependent diabetes is now a public health problem. Its prevalence is increasing in parallel with ageing, sedentarisation and the development of obesity.

To determine the relationship between type 2 diabetes and menopause, a comparative cross-sectional study was conducted in 86 patients with type 2 diabetes, 43 of whom are menopausal and 43 of whom are not.

Different biological parameters such as LH, FSH, estradiol, IMC, blood glucose, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, urea, and creatinine were measured in the blood of patients and discussed after a statistical analysis of variance (ANOVA) study and comparison of means.

The results obtained showed that there are indeed significant differences in the rate of FSH and LH after menopause in diabetic patients. Other insignificant variations were found for HbA1c, blood glucose and lipid balance and microAlbuminuria. The blood test results from the creatinine and urea study showed that the values obtained were almost similar in the two study populations. In addition, the BMI averages obtained in the two populations (before and after menopause) are similar ($P > 0.05$) and range from 27 to 27.55 Kg/m².

Keywords: menopause, type 2 diabetes, metabolism, biological parameters, IMC.

ملخص

داء السكري من النوع الثاني هو مرض استقلابي مزمن يتسم بارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم. يحدث انقطاع الطمث عن طريق إيقاف الدورة الشهرية لمدة 12 شهراً تقريباً ، نظراً لانخفاض إنتاج الهرمونات الجنسية. في الواقع ، أصبح مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين مشكلة صحية عامة. ويزيد انتشاره مع تقدم العمر ، والانتفاخ وتطور السمنة.

لتحديد العلاقة بين داء السكري من النوع 2 وانقطاع الطمث ، أجريت دراسة مقطعية مقارنة في 86 مريض يعانون من داء السكري من النوع 2 ، بما في ذلك 43 مريضا بعد انقطاع الطمث و 43 مريضا غير مصابين بالسكري.

، HDL ، جلوكوز الدم ، الكوليسترول ، MIC ، استراديول ، FSH ، LH تم قياس العوامل البيولوجية المختلفة مثل ، الدهون الثلاثية ، اليوريا والكرياتينين في دم المرضى وتمت مناقشتها بعد تحليل إحصائي لدراسة التباين LDL ومقارنة المعاني (ANOVA).

بعد انقطاع LH و FSH أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن هناك بالفعل اختلافات كبيرة في مستويات هرمون ، وتوازن نسبة الجلوكوز في الدم HbA1c الطمث لدى مرضى السكري. وقد لوحظت تغييرات أخرى غير مهمة بالنسبة لـ والدهون ، وبيلة ألينية مجهرية. وأظهرت نتائج اختبار الدم من دراسة الكرياتينين واليوريا أن القيم التي تم الحصول عليها كانت مماثلة تقريبا في كلا مجتمع الدراسة. بالإضافة إلى ذلك ، كانت معدلات مؤشر كتلة الجسم لكل من السكان (قبل وبعد وتراوحت من 27 إلى 27.55 كجم / م² ($P > 0.05$) انقطاع الطمث) متشابهة

الكلمات المفتاحية: انقطاع الطمث ، السكري من النوع الثاني ، الأيض