



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة والحياة



DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES**

Présenté par

**Mlle. GHENIM Zahia**

Et

**Mlle. BOUBEKEUR Farida**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

**THÈME**

**Impact sur le dosage de l'HbA1c des paramètres hormonaux  
à la ménopause (FSH-LH) chez les diabétiques de type 2**

Soutenu le 22/06/2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	M. DAHMOUNI Said	M.C.A	U. Mostaganem
Encadrant	M.AIT SAADA Djamel	Professeur	U. Mostaganem
Co-Encadrant	Mme. AIT CHABANE Ouiza	M.C.A	U. Mostaganem
Examineur	Mme. REBAI Ouafa	Professeur	U. Mostaganem
Invité	M. ADNANE Hassen	Médecin en Biologie médicale	Laboratoire d'analyses médicales -Docteur ADNANE H- Mostaganem

*Thème réalisé au niveau du Laboratoire d'analyses médicales-Docteur ADNANE H- Mostaganem.*

Année universitaire 2024/2025

# Table des matières

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Résumé**

**Introduction..... 01**

**Partie 1. Etude bibliographique**

**Chapitre I : Généralités sur le Diabète de type 2**

1. Définition.....	03
2. Aspect épidémiologique .....	03
2.1.Au plan mondial .....	03
2.2.En Algérie.....	04
3. Classification .....	05
3.1.Diabète de type 1 .....	05
3.2.Diabète de type 2 .....	05
3.3.Diabète gestationnel .....	06
4. Diagnostic.....	06
5. Pancréas.....	07
5.1.1. Pancréas exocrine .....	08
5.1.2. Pancréas endocrine .....	08
6. Insuline .....	09
6.1.Sécrétion d'insuline .....	09
7. Diabète de type 2 .....	10
7.1.Définition.....	10
7.2.Physiopathologie .....	11
7.2.1. Anomalies de la sécrétion d'insuline.....	11
7.2.2. Insulinorésistance .....	11
7.3.Symptômes .....	12
7.4.Complication .....	12

7.4.1. Complication aiguës .....	12
7.4.1.1. Acidocétose diabétique.....	12
7.4.1.2. Hypoglycémie .....	13
7.4.1.3. Coma Hypersmolaire.....	13
7.4.2. Complication chronique .....	13
7.4.2.1. Microangiopathies .....	13
7.4.2.2. Macroangiopathies .....	14
7.4.3. Autres complication .....	14
7.5. Facteurs de risque .....	15
7.5.1. Age .....	15
7.5.2. Facteurs génétiques .....	15
7.5.3. Obésité.....	15
7.5.4. L'inactivité physique .....	15
7.5.5. Alimentation.....	15
7.6. Prise en charge thérapeutique.....	16
7.6.1. Traitement hygiéno-diabétique associé à un physique.....	16
7.6.2. Médicaments antidiabétiques oraux .....	17
7.6.2.1. Chlorhydrate de Métformine .....	17
7.6.2.2. Sulfonylurées.....	17
7.6.2.3. Les Glinides.....	17
7.6.2.4. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.....	17
7.6.2.5. Inhibiteurs de la DPP-4 .....	18
7.6.2.6. Inhibiteurs de SGLT-2 .....	18
7.6.3. Insulinothérapie .....	19

## **Chapitre II : L'hémoglobine glyquée**

1. L'hémoglobine.....	20
1.1. Définition .....	20
1.2. Structure .....	20
1.3. Types .....	21
2. L'hémoglobine glyquée .....	21
2.1. Définition.....	21
2.2. Formation de l'HbA1c.....	22
2.3. Phase pré-analytique.....	23

2.4.Méthodes de dosage .....	24
2.4.1. Méthodes basées sur la modification de la structure .....	24
2.4.1.1.Chromatographie d'affinité .....	24
2.4.1.2.Méthodes immunologique .....	24
2.4.2. Méthodes basées sur la modification de la charge .....	25
2.4.2.1.Chromatographie d'échange d'ions .....	25
2.4.2.2.Electrophorèse .....	25
2.5.Standardisation de dosage .....	26
2.6.Intérêt du dosage de l'HbA1c.....	26
2.7.Corrélation entre HbA1c et la glycémie.....	27
2.8.Variations pathologiques .....	27
2.9.Interférences analytiques .....	28
2.9.1. Hémoglobine anormales.....	28
2.9.2. HbA1c labile.....	28
2.9.3. Hb carbamylée.....	28
2.10. Avantages et limites d'utilisation de l'HbA1c.....	28

### **Chapitre III : La ménopause**

1. Définition.....	30
2. Le cycle de reproduction de la femme .....	30
2.1.Ovaires.....	30
2.2.Synthèse du cycle de reproduction de la femme .....	31
2.2.1. Cycle ovarien.....	31
2.2.1.1.Phase folliculaire .....	31
2.2.1.2.Phase d'ovulation .....	31
2.2.1.3.Phase lutéale .....	31
2.2.2. Cycle utérin .....	32
2.2.2.1.Phase menstruelle .....	32
2.2.2.2.Phase proliférative .....	32
2.2.2.3.Phase sécrétoire .....	33
3. Physiologie de la ménopause .....	33
3.1.Capitale folliculaire .....	33
3.2.Phases de la ménopause .....	34
3.2.1. Péri-ménopause .....	34

3.2.2. Post-ménopause.....	34
4. Régulation hormonale de la ménopause.....	35
4.1.GnRH.....	35
4.2.FSH.....	35
4.3.LH.....	36
4.4.Œstrogènes .....	36
4.5.Progestérone .....	36
5. Types de la ménopause.....	37
6. Conséquences de la ménopause .....	38
6.1.A court terme .....	38
6.1.1. Manifestation vasomotrices.....	38
6.1.2. Troubles du sommeil et de l'humeur.....	38
6.1.3. Syndrome génito-urinaire.....	39
6.2.Along terme .....	39
6.2.1. Syndrome métabolique.....	39
6.2.2. Maladie cardiovasculaires .....	39
6.2.3. Les troubles cognitifs .....	40
7. Traitements de la ménopause .....	40
7.1.Règles hygiéno-diabétiques.....	40
7.2.Traitements non hormonaux.....	40
7.3.Phytoestrogènes.....	41
7.4.Traitements hormonaux de la ménopause .....	41
7.4.1. Traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du DT2 .....	41
<b>Conclusion bibliographique .....</b>	<b>43</b>

## **Partie 2. Méthodologie expérimentale**

1. Objectifs .....	45
2. Critères d'inclusion .....	45
3. Critères d'exclusion.....	46
4. Prélèvement sanguin.....	47
5. Traitement des échantillons sanguins avant l'analyse.....	48
5.1.Traitement des échantillons dans les tubes héparines .....	48
5.2.Traitement des échantillons dans les tubes EDTA .....	49
6. Mesures et contrôles.....	49

6.1. Dosage de l'Hémoglobine glyquée .....	49
6.1.1. Principe.....	49
6.1.2. Mode opératoire .....	50
6.1.3. Préparation des échantillons .....	50
6.1.4. Installation sur l'automate .....	50
6.1.5. Lancement et déroulement de l'analyse .....	51
6.1.6. Sécurité et maintenance .....	51
6.1.7. Valeurs de référence .....	52
6.2. Dosage de la glycémie.....	52
6.2.1. Principe.....	52
6.2.2. Mode opératoire .....	53
6.2.3. Valeurs de référence .....	54
6.3. Dosage de la FSH et de la LH .....	55
6.3.1. Principe.....	55
6.3.2. Mode opératoire .....	56
6.3.3. Valeurs de référence .....	56
7. Traitement statistique .....	57

### **Partie 3. Résultats et Discussion**

1. Résultats .....	59
1.1. Âge de la population.....	59
1.2. HbA1c .....	59
1.3. Glycémie .....	60
1.4. FSH.....	61
1.5. LH.....	62
1.6. Corrélation et régression entre les variables mesurés .....	63
2. Discussion .....	66

<b>Conclusion générale</b> .....	69
----------------------------------	----

<b>Références bibliographiques</b> .....	71
--	----

# Remerciements

*Avant tout, nous exprimons notre infinie gratitude à Dieu le tout-puissant le tout miséricordieux pour nous avoir accordé le courage, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.*

*Nos vifs remerciements s'adressent tout d'abord à notre promoteur **Mr. Ait Saada Djamal** professeur à l'université de Mostaganem, d'avoir accepté de nous encadrer et de nous avoir proposé ce sujet attrait à notre domaine de formation en Biochimie appliquée et qui nous énormément bénéficié tout au long du stage pratique de son expérience avec surtout ses conseils avisés et sa correction minutieuse qui ont énormément contribué à l'élaboration de ce document ; nous vous exprimons notre sincère reconnaissance. Ce fut un grand honneur pour nous d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien moral. Votre professionnalisme dans ce que vous faites est un exemple à suivre et une source de motivation pour nous.*

*Nous exprimons, aussi, notre sincère considération à **Mme AIT CHABANE Ouiza** en qualité de coencadreur ; ses conseils et orientations ont été très bénéfiques pour l'aboutissement de ce mémoire.*

*Nos remerciements sont, éventuellement, prodigués à **Mr. DAHMOUNI Said MCA** à l'université de Mostaganem d'avoir accepté de présider la soutenance de notre mémoire de fin d'études, ainsi que **Mme REBAI Ouafa** Professeur à l'université de Mostaganem et **M. ADNANE Hassen** Médecin spécialiste en Biologie Médicale et responsable du Laboratoire d'analyses Médicales- ADNANE-Mostaganem d'avoir accepté de juger ce travail ; leurs remarques constructives et orientation seront sans doute d'un grand intérêt pour nous et la continuité en perspective de l'étude entamée au plan recherche développement.*

*Un merci tout particulier est adressé dans une même ligne de conduit à Monsieur le **Dr. Adnane Hassan** pour son accueil chaleureux et d'avoir accepté notre intégration dans son laboratoire d'analyses médicales afin de réaliser la partie pratique de notre mémoire de fin d'études ; ses aides techniques très précieuses et ses encouragements constants ont été très bénéfiques durant notre période de stage.*

*Nous remercions, également, de tout cœur, tous les biologistes exerçant au laboratoire d'analyse médicales du Dr. Adnan pour leurs aides très précieuses, leur soutien permanent et leurs gentilles inoubliables.*

*Enfin, nos sincères remerciements vont droit à tous nos enseignants qui ont contribué depuis le cycle primaire à ce jour à notre formation.*

# *Dédicaces*

*Du fond de mon cœur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts*

*À mes parents*

*À la mémoire de mon cher père, qui m'a apporté un soutien inestimable tout au long de sa vie. Malgré son absence, son souvenir et sa place dans mon cœur resteront à jamais. Que Dieu lui accorde Sa miséricorde et l'accueille dans Son vaste Paradis."*

*À la plus chère personne dans ma vie, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, à toi chère maman Madame BOUBEKEUR Houria, qu'Allah te protège et te donne une longue vie.*

*À mon cher frère et à mes sœurs, pour leur soutien moral*

*À nos familles, nos proches et à ceux qui continuent à ce jour de nous donner de l'amour et de la vivacité en particulier ma chère amie Mlle BOUBEKEUR Farida*

*À toutes nos amies pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Puisse dieu vous comble de bonheur, de santé et de réussite.*

*À tous ceux qu'on aime et à toute personne sans distinction qui nous ont prodigué des encouragements et s'est donné la peine de nous soutenir durant cette année d'étude.*

***Mlle GHENIM Zahia***

# *Dédicaces*

*Je commence tout d'abord à rendre grâce et hommage à Dieu, pour m'avoir donné la force nécessaire pour mener à bien et accomplir mes études de graduation.*

*Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions, je  
Dédie ce modeste mémoire :*

*A ma très chère mère Madame BOUBEKEUR Fatima pour ses sacrifices, ses aides, ses conseils avisés et sa patience.*

*A mon très cher père Monsieur BOUBEKEUR Touati pour tous ce qu'il a fait pour moi durant toute mon enfance et les années d'étude.*

*A mes frères et ma sœur Mme Rachida, pour tout l'amour qu'ils m'apportent chaque jour et pour leur soutien indéfectible.*

*À ma chère amie d'enfance Mlle GHENIM Zahia, que dieu la protège.*

*A mon rapporteur et à tous mes chers professeurs qui ont contribué à ma formation, ainsi qu' à tous mes amies et collègues.*

***Mlle BOUBEKEUR Farida***

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AA** : Acides Aminés.

**ACD** : Anticoagulant Citrate Dextran.

**ADA** : American Diabetes Association.

**ADP** : Adénosine Diphosphate.

**AGE** : Advanced Glycation End- products.

**ATP** : Adénosine Triphosphate.

**CLBP** : Chromatographie Liquide Basse Pression.

**CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance.

**DCCT** : Diabete Control and Complications Trial.

**DT1** : Diabète Type 1.

**DT2** : Diabète Type 2.

**EDTA** : Ethylène Diamine tétra acétate.

**FID** : Fédération Internationale du Diabète.

**FSH** : Folliculle Stimulating Hormone.

**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**Hb** : Hémoglobine.

**HbA1c / A1c** : Hémoglobine glyquée.

**HbF** : Hémoglobine Fœtale.

**IEC** : International Expert Committee.

**IFCC** : International Federation of Clinical Chemistry.

**IMC** : Indice de Masse Corporelle.

**LH** : Luteinizing Hormone.

**NGSP** : National Glycohemoglobin Standarization Program.

**THM** : Traitement Hormonal Ménopause.

**WHO** : World Health Organization.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Prévalence actuelle et prévisionnelle du diabète chez l'adulte .....	04
<b>Figure 2.</b> Schéma des mécanismes du diabète de type 1 et 2 .....	06
<b>Figure 3.</b> Le pancréas .....	08
<b>Figure 4.</b> Mécanismes cellulaires de la sécrétion d'insuline dans la cellule bêta pancréatique .....	10
<b>Figure 5.</b> Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire) .....	12
<b>Figure 6.</b> Différents sites d'action des antidiabétiques oraux.....	18
<b>Figure 7.</b> Structure d'une molécule d'hémoglobine .....	20
<b>Figure 8.</b> Structure 3D de l'hémoglobine glyquée .....	22
<b>Figure 9.</b> Les différentes étapes de la glycation non enzymatique des protéines .....	23
<b>Figure 10.</b> Structure histologique de l'ovaire .....	30
<b>Figure 11.</b> Phases du cycle ovarien .....	32
<b>Figure 12.</b> Phases du cycle utérin .....	33
<b>Figure 13.</b> Variation du pool folliculaire au cours de la vie de la femme .....	34
<b>Figure 14.</b> Les phases de la ménopause par rapport aux menstruations.....	35
<b>Figure 15.</b> Contrôle de l'axe gonadotrope chez la femme.....	37
<b>Figure 16.</b> Modifications hormonales avant et après la ménopause.....	37
<b>Figure 17.</b> Rôle protecteur des estrogènes du diabète de type 2 .....	42
<b>Figure 18.</b> Analyseur HbA1c automatisé HLC-723GX .....	52
<b>Figure 19.</b> Analyseur C111.....	55
<b>Figure 20.</b> L'analyseur Cobas e 411 .....	57
<b>Figure 21.</b> Matrice de corrélation entre les variables mesurées chez les patientes diabétiques de type 2 selon les stades physiologiques de la ménopause.....	63

## LISE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Critères de diagnostic du diabète.....	07
<b>Tableau 2.</b> Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique .....	22
<b>Tableau 3.</b> Corrélation entre l'hémoglobine glyquée et le taux de la glycémie moyenne .....	27
<b>Tableau 4.</b> Âge de la population des diabétiques de type 2 recrutée selon les stades physiologiques.....	59
<b>Tableau 5.</b> Impact des stades physiologiques sur les variations du niveau sanguin d'HbA1c (%) chez les femmes diabétiques de type 2.....	60
<b>Tableau 6.</b> Effet des stades physiologiques liés à la ménopause sur les variations de la glycémie (g/l) chez les patientes diabétique de type 2. ....	61
<b>Tableau 7.</b> Variations des teneurs plasmatiques en FSH (mUI/mL) chez les femmes diabétiques de type 2 en fonction des stades physiologiques de la ménopause. ....	62
<b>Tableau 8.</b> Variations des teneurs plasmatiques en LH (mUI/mL) chez les femmes diabétiques de type 2 selon les stades physiologiques de la ménopause.....	63

## **Résumé :**

Dans cette étude, 120 femmes âgées de 33 à 56 ans, toutes atteintes de diabète de type 2 depuis plus d'un an, ont été sélectionnées selon des critères stricts. L'objectif était d'évaluer l'effet des différentes phases de la ménopause sur la glycémie et les hormones. Les participantes ont été réparties en quatre groupes : avant ménopause, pré-ménopause, ménopause et post-ménopause. Cette répartition a été validée par des dosages hormonaux (FSH et LH), et pour les femmes post-ménopausées, par l'absence de règles depuis au moins 12 mois. Toutes les femmes avaient également un dosage récent de l'HbA1c, permettant de mesurer de façon fiable leur équilibre glycémique.

Les résultats montrent une augmentation progressive de l'HbA1c ( $p < 0.01$ ), passant de 5,6 % avant la ménopause à 8,0 % en pré-ménopause, puis atteignant 8,1 % en post-ménopause, accompagnée d'une élévation ( $p < 0.01$ ) de la glycémie à jeun de 0,92 g/L (avant ménopause) à 1,68 g/L (durant la ménopause). En parallèle, les taux de FSH et de LH s'élèvent significativement ( $p < 0.01$ ) après l'entrée en ménopause, atteignant respectivement 166,6 mUI/mL et 72,9 mUI/mL en post-ménopause. Ces évolutions traduisent un déséquilibre métabolique croissant au fil de la transition hormonale. L'analyse statistique révèle une corrélation modérée mais significative entre les variations hormonales et les marqueurs du contrôle glycémique, soulignant l'influence des changements endocriniens sur la gestion du diabète de type 2 chez la femme.

**Mots clés :** Diabète de type 2, ménopause, glycémie, hormones, HbA1c, métabolisme.

## **Abstract:**

In this study, 120 women aged 33 to 56 years, all with type 2 diabetes for more than one year, were selected according to strict criteria. The objective was to evaluate the effect of different phases of menopause on blood glucose and hormones. Participants were divided into four groups: pre-menopause, peri-menopause, menopause, and post-menopause. This classification was validated by hormonal assays (FSH and LH), and for post-menopausal women, by the absence of menstruation for at least 12 months. All women also had a recent HbA1c measurement, allowing reliable assessment of their glycemic control.

The results show a progressive increase in HbA1c ( $p < 0.01$ ), rising from 5.6% before menopause to 8.0% in peri-menopause, then reaching 8.1% in post-menopause, accompanied by an elevation ( $p < 0.01$ ) in fasting blood glucose from 0.92 g/L (before menopause) to 1.68 g/L (during menopause). In parallel, FSH and LH levels increased significantly ( $p < 0.01$ ) after entering menopause, reaching 166.6 mIU/mL and 72.9 mIU/mL respectively in post-menopause. These changes reflect a growing metabolic imbalance throughout the hormonal transition. Statistical analysis reveals a moderate but significant correlation between hormonal variations and glycemic control markers, highlighting the influence of endocrine changes on type 2 diabetes management in women.

**Keywords:** Type 2 diabetes, menopause, blood glucose, hormones, HbA1c, metabolism.

## الملخص

في هذه الدراسة، تم اختيار 120 امرأة تتراوح اعمارهن بين 33 و 56 سنة، جميعهن مصابات بداء السكري من النوع الثاني منذ اكثر من سنة واحدة، وفقا لمعايير صارمة. كان الهدف هو تقييم تأثير المراحل المختلفة لانقطاع الطمث على مستوى السكر في الدم و الهرمونات. ثم تقسيم المشاركات الي اربع مجموعات : قبل انقطاع الطمث، مرحلة ما قبل انقطاع الطمث، انقطاع الطمث و ما بعد انقطاع الطمث. تم التحقق من هذا التقسيم من خلال قياسات هرمونية (LH و FSH)، و بالنسبة للنساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث، من خلال غياب الحيض لمدة 12 شهرا على الأقل. كانت جميع النساء لديهن أيضا قياس حديث للهيموجلوبين السكري (HbA1c) مما يسمح بقياس موثوق لتوازن السكر في الدم لديهن.

تظهر النتائج زيادة تدريجية في الهيموجلوبين السكري (HbA1c) ( $p < 0.01$ ) حيث ارتفع من 5.6% قبل انقطاع الطمث الى 8.0% في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث، ثم وصلت الى 8.1% بعد انقطاع الطمث مصحوبة بارتفاع ( $p < 0.01$ ) في جلوكوز دم الصائم من 0.92 جم/لتر (قبل انقطاع الطمث) الى 1.68 جم/لتر (اثناء انقطاع الطمث). و في الوقت نفسه ارتفعت بشكل ملحوظ مستويات الهرموني LH و FSH ( $P < 0.01$ ) بعد دخول مرحلة انقطاع الطمث، لتصل الى 166.6 وحدة دولية/مل لتر و 72.9 وحدة دولية/مل لتر في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث. تعكس هذه التغيرات اختلالا ايضا متزايد على مدار مرحلة التحول الهرموني. كشف التحليل الاحصائي عن وجود ارتباط متوسط و لكنه مهم بين التغيرات الهرمونية ومؤشرات التحكم في نسبة السكر في الدم. مما يؤكد ان تغيرات الغدد الصماء لها تأثير على إدارة داء السكري من النوع الثاني لدى النساء.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري من النوع 2 ، انقطاع الطمث، نسبة السكر في الدم، الهرمونات، الهيموجلوبين السكري، الايض.

## Introduction

Le diabète de type 2 représente une pandémie majeure touchant plus de 462 millions de personnes mondialement, avec une prévalence estimée à 6,28% qui pourrait atteindre 7,7% d'ici 2030 (**Khan et al., 2020**). Cette maladie métabolique chronique se caractérise par une hyperglycémie persistante résultant d'une double anomalie physiopathologique : d'une part, une résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline et, d'autre part, une dysfonction progressive des cellules  $\beta$  pancréatiques conduisant à un déficit relatif en insuline (**DeFronzo et al., 2015**).

Le suivi régulier de l'équilibre glycémique constitue la pierre angulaire de la prise en charge des patients diabétiques. L'hémoglobine glyquée s'est imposée comme le biomarqueur de référence pour évaluer le contrôle glycémique à moyen terme. Cette protéine résulte d'une réaction non enzymatique entre l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes et le glucose sanguin, processus connu sous le nom de glycation (**Sherwani et al., 2016**). Sa demi-vie correspondant à celle des globules rouges (environ 120 jours), l'HbA1c reflète la glycémie moyenne des trois derniers mois, offrant ainsi une vision intégrée de l'équilibre métabolique du patient.

La ménopause constitue une transition physiologique majeure dans la vie d'une femme, marquant la fin de la période reproductive. Cette étape s'accompagne de bouleversements hormonaux considérables, principalement caractérisés par une diminution progressive de la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone, ainsi qu'une élévation compensatoire des gonadotrophines hypophysaires - l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) (**Takahashi et Johnson, 2015**).

Les modifications hormonales associées à la ménopause exercent une influence significative sur le métabolisme glucidique: les œstrogènes jouent un rôle protecteur contre l'insulinorésistance, et leur carence peut contribuer à l'aggravation du déséquilibre glycémique (**Slopien et al., 2018**). Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les femmes après la ménopause (**Mauvais-Jarvis et al., 2017**).

Par ailleurs, il est bien établi que l'élévation des taux de FSH et LH observée à la ménopause pourrait également exercer des effets directs sur le métabolisme glucidique. Des travaux récents suggèrent à ce propos que la FSH, au-delà de son rôle dans la régulation de la fonction reproductive, pourrait influencer le métabolisme énergétique, la composition corporelle et potentiellement la sensibilité à l'insuline (**Wang et al., 2021**).

La compréhension des interactions entre les hormones de la ménopause et le métabolisme glucidique pourrait contribuer à l'élaboration de stratégies thérapeutiques personnalisées pour les femmes diabétiques ménopausées. Le traitement hormonal de la ménopause fait l'objet de controverses depuis plusieurs décennies, mais son impact potentiel sur l'équilibre glycémique et l'HbA1c mérite d'être exploré dans une perspective de médecine de précision. Une méta-analyse récente réalisée par **Salpeter et al. (2006)** a suggéré que l'hormonothérapie pourrait réduire l'incidence du DT2 chez les femmes ménopausées, soulignant l'importance des interactions hormonales chez la population étudiée.

Cette étude transversale a donc pour objectif principal d'analyser l'influence des changements hormonaux associés à la ménopause sur le contrôle glycémique chez des femmes algériennes atteintes de DT2, âgées de 33 à 56 ans. Elle s'intéresse particulièrement aux variations des taux hormonaux de FSH et de LH et à leur impact sur la glycémie à jeun et l'HbA1c, deux marqueurs clés du métabolisme glucidique.

Le manuscrit est scindé en trois parties complémentaires :

- La première partie est consacrée à l'étude bibliographique qui retrace les connaissances globales sur le DT2 et l'importance de mesure de la glycémie et l'HbA1c ainsi que certains paramètres hormonaux dont la FSH et la LH dans le diagnostic et la thérapie de la maladie chez les femmes selon les stades physiologiques liés à la ménopause.
- La méthodologie adoptée dans la deuxième partie repose sur une sélection rigoureuse de 120 patientes réparties selon leur stade ménopausique, avec des critères d'inclusion et d'exclusion stricts afin d'éviter les biais liés à d'autres facteurs hormonaux ou métaboliques. Les analyses biologiques ont été réalisées à partir de prélèvements sanguins standardisés et traités selon des protocoles validés, utilisant des techniques de référence telles que la chromatographie liquide à haute performance pour l'HbA1c, et l'immunodosage par électrochimiluminescence pour les hormones. Le traitement statistique, basé notamment sur l'ANOVA, les tests de Newman-Keuls et l'analyse en composantes principales, renforce la robustesse de l'étude et permet d'identifier avec précision les liens significatifs entre les paramètres hormonaux et métaboliques.
- La troisième partie relate la discussion des résultats en comparaison aux travaux d'autres auteurs et les perspectives de recherche développement à entreprendre dans un future proche dans le cadre de cette étude.

# **PARTIE 1**

## **ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I :**

## **GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2**

## Chapitre I : Généralités sur le Diabète de type 2

### 1. Définition

Le diabète sucré, plus simplement appelé diabète, est une affection grave et de longue durée (ou chronique) qui survient lorsque des niveaux glucose augmentent dans le sang (hyperglycémie) car l'organisme ne peut pas produire d'insuline, ou pas suffisamment, ou ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (**Marcelo et al., 2022**). L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des lésions, des dysfonctionnements et des défaillances à long terme de divers organes, notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Kaya-Dagistanli et Ozturk, 2013**). Ainsi, chez le sujet sain, la glycémie varie au cours du nyctémère entre des limites étroites (le plus souvent, elle sera entre 0.7 et 1g/l à jeun et restera inférieure à 1.4g/l en période postprandiale), alors que, chez le sujet diabétique, ces valeurs dites "normales" sont dépassées (**Merette, 2015**).

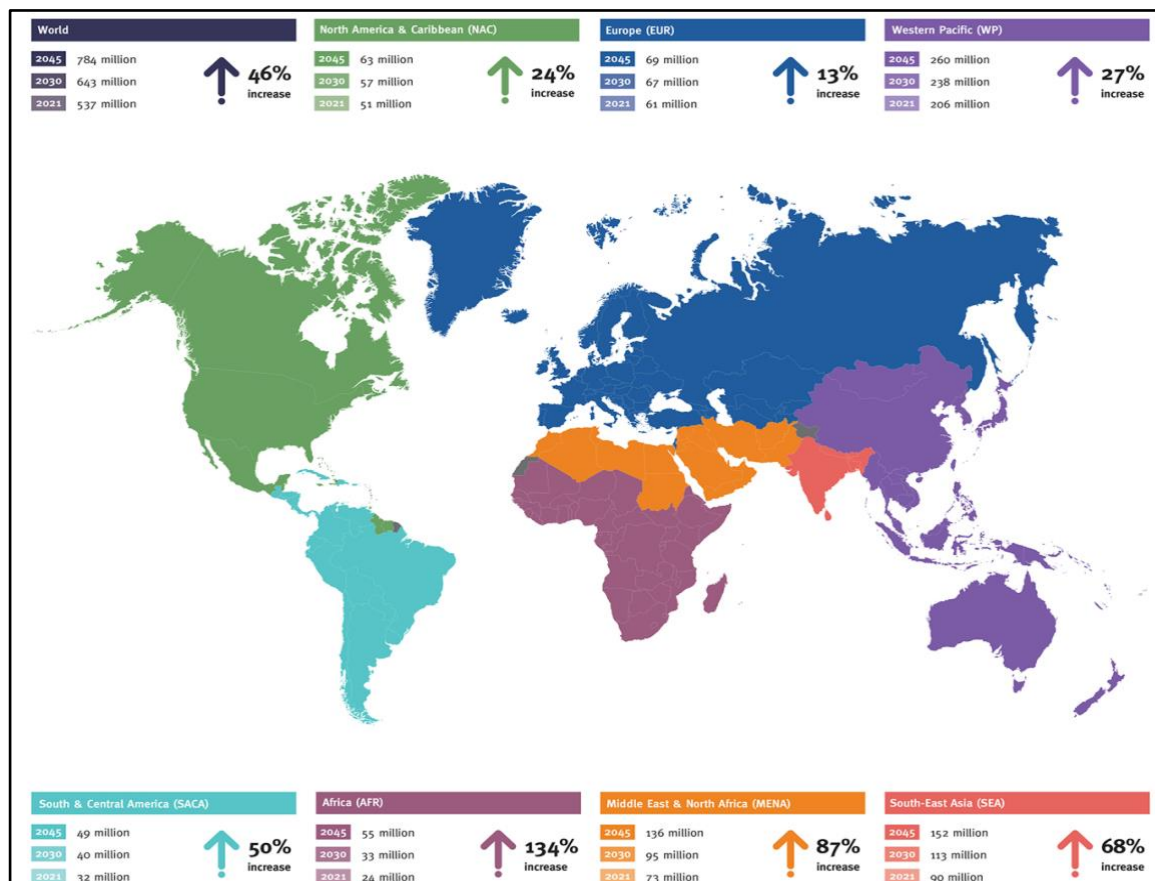
### 2. Aspect épidémiologique

#### 2.1. Au plan Mondial

Au cours des trois dernières décennies, l'épidémie de diabète a quadruplé à cause de la sédentarité, des changements alimentaires et de l'augmentation de l'espérance de vie. En 2021, environ 537 millions d'individus ayant entre 20 et 76 ans sont atteints de diabètes dans le monde (**FID, 2021**).

Environ 79% des diabétiques se concentrent dans les pays à faible ou moyen revenu, principalement en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique oriental. Le nombre de diabétiques en zone rurale est moins élevé, estimé à 176,6 millions, contre 360 millions en zone urbaine en 2021. Pour 2045, on estime qu'il y aura à peu près 190 millions d'individus atteints de diabète chez les populations rurales et 596,5 millions dans les populations urbaines (**Anonyme 1**).

L'extension du diabète est nettement plus rapide dans les populations urbaines. Si cette évolution se poursuit, on prévoit 784 millions de diabétiques d'ici 2045. Le coût du diabète risque donc d'augmenter fortement. On remarque sur la (**Figure 1**) que les régions d'Afrique, du moyen orient ainsi que de l'Asie du sud sont les zones où le diabète est le plus répandu. De plus, ce sont les zones où le diabète évolue le plus rapidement (**FID, 2021 ; WHO, 2023**).



**Figure 1.** Prévalence actuelle et prévisionnelle du diabète chez l'adulte (20-79 ans) (FID, 2021).

## 2.2. En Algérie

La prévalence du diabète en Algérie ne cesse de croître d'année en année. En 2017, on dénombrait déjà plus de 4,5 millions de personnes diabétiques dans le pays. Ce phénomène, en partie aggravé par des facteurs tels que l'anxiété, a connu une progression de 80 % entre 2003 et 2017, atteignant un taux de prévalence de 8,9 % au sein de la population. Cette situation préoccupante appelle à un renforcement des actions de prévention, d'amélioration du diagnostic et de la qualité des soins, afin de limiter les risques liés aux complications cardiovasculaires et aux maladies associées (Belhadj *et al.*, 2019).

En l'espace de dix ans, le nombre de personnes diabétiques a doublé : il est passé de 2,8 millions en 2010 à plus de 5 millions en 2019, selon les données de la Fédération internationale du diabète. Cette augmentation rapide soulève de nombreuses interrogations sur les causes profondes de cette progression alarmante. Parmi les complications les plus graves du diabète, les maladies cardiovasculaires arrivent en tête. Les données préliminaires

montrent que de nombreux patients diabétiques présentent des symptômes d'infarctus du myocarde, révélant souvent un état de prédiabète jusqu'alors ignoré. Le danger est particulièrement élevé pour les personnes dont la maladie est mal soignée ou totalement négligée, en particulier au-delà de 50 ans, où le risque de mortalité augmente significativement. Le diabète est souvent qualifié d'« épidémie silencieuse ». Il est plus facile de se soumettre à des visites médicales régulières que de détecter les premiers signes de la maladie. Longtemps, une grande partie des malades ignoraient qu'ils étaient atteints. Le diagnostic n'est souvent posé qu'à un stade avancé, face à des manifestations graves : coma, troubles visuels, pathologies cardiaques, perte d'acuité ou fatigue oculaire (**Belhadj et al., 2019**).

### 3. Classifications

La classification classique du diabète telle que proposée par l'American Diabetes Association (ADA) en 1997 en type 1, type 2, autres types et diabète sucré gestationnel (DG) est toujours la classification la plus acceptée et adoptée par l'ADA (**ADA<sup>A</sup>, 2014**). Cette classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2) (**Makhlouf et al., 2015**).

#### 3.1. Diabète de type 1

Le DT1 est une maladie caractérisée par la destruction, par voie immunitaire, des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline, entraînant une carence absolue en insuline (**Figure 2**). Les caractéristiques métaboliques, génétiques et immunogénétiques du DT1 sont hétérogènes, les différences liées à l'âge nécessitant une approche personnalisée pour chaque individu. Un risque génétique sous-jacent est présent chez de nombreuses personnes atteintes de la maladie (**Holt et al., 2021**).

#### 3.2. Diabète de type 2

Le DT2 est une maladie chronique métabolique, qui se caractérise par l'association d'une insulino-résistance et d'une carence relative en insuline dont témoigne un excès durable de la concentration de glucose dans le sang, appelé hyperglycémie (**HAS, 2024**). Ce trouble survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (**Figure 2**). Il peut survenir chez les enfants et les adolescents, mais apparaît généralement après 30 ans et est plus fréquent chez les personnes âgées (**Punthakee et al., 2018**).

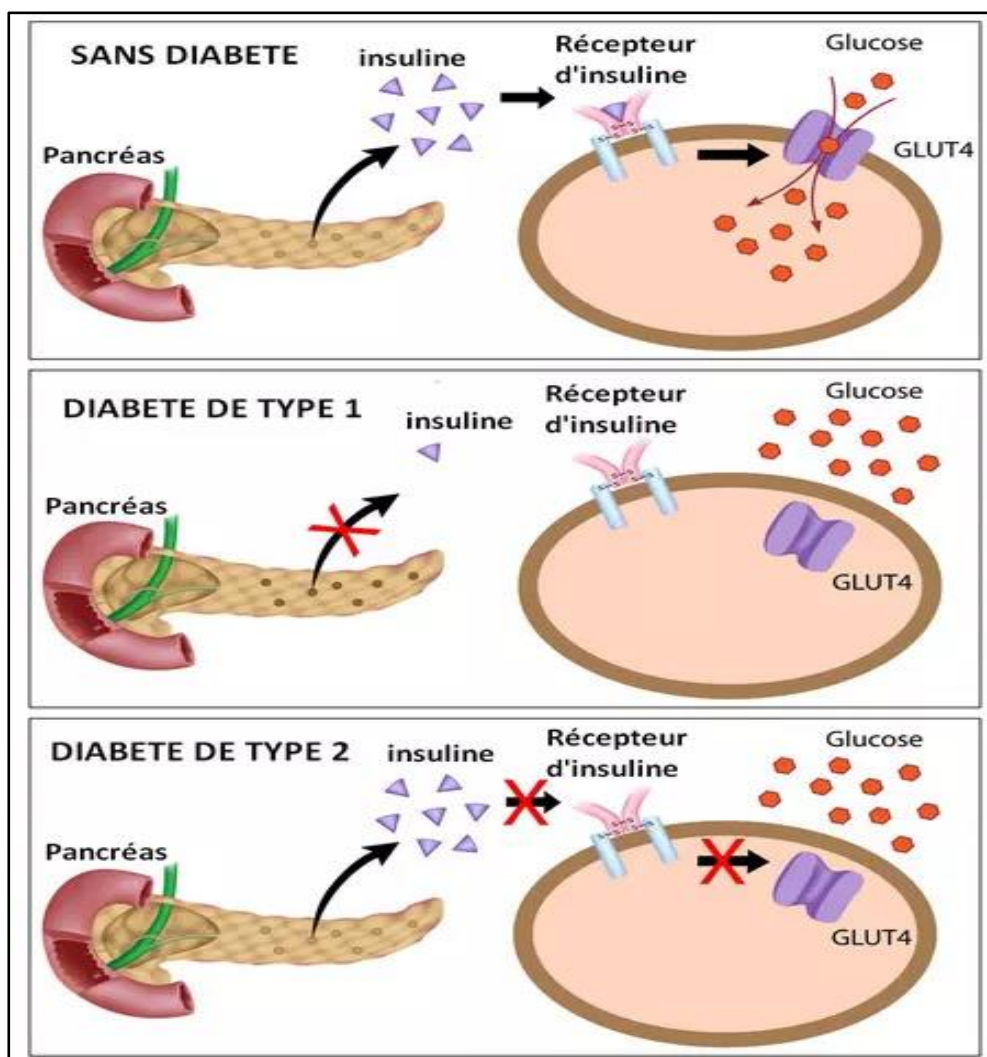


Figure 2. Schéma des mécanismes du diabète de type 1 et 2 (Anonyme 2).

### 3.3. Diabète gestationnel

Le DG est la principale maladie chez les femmes enceintes. Maladie métabolique la plus fréquente, il peut toucher jusqu'à 25 % des femmes pendant la grossesse. La grossesse est une période sensible qui impacte la santé à long terme des femmes enceintes et de leur enfant à naître (Choudhury et Rajeswari, 2021).

## 4. Diagnostic

Le diabète peut être diagnostiqué selon les critères de la glycémie plasmatique, soit par la valeur de la glycémie plasmatique à jeun (FPG), soit par la valeur de la glycémie plasmatique à 2 heures (2-h PG) lors d'un test de tolérance au glucose oral de 75 g (OGTT), ou selon les critères de l'HbA1c (Tableau 1) (IEC, 2021).

**Tableau 1.** Critères de diagnostic du diabète (IEC, 2021).

<b>A1C <math>\geq</math> 6,5 %.</b> Le test doit être réalisé au laboratoire en utilisant une méthode certifiée par le NGSP (National glycohemoglobin standardization program) et standardisée selon l'essai DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).
OU
<b>FPG <math>\geq</math> 126 mg/dL (7,0 mmol/L).</b> Le jeûne est défini comme une absence d'apport calorique pendant au moins 8 heures.
OU
<b>2-h PG <math>\geq</math> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</b> lors d'un OGTT. Le test doit être réalisé conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, en utilisant une charge glucosée équivalente à <b>75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau.</b>
OU
Chez un patient présentant des <b>symptômes classiques d'hyperglycémie ou une crise d'hyperglycémique</b> , une <b>glycémie plasmatique aléatoire <math>\geq</math> 200 mg/dL (11,1 mmol/L).</b>
<b>En l'absence d'hyperglycémie évidente, les critères 1 à 3 doivent être confirmés par un test répété.</b>

## 5. Pancréas

Le pancréas est un organe abdominal profond (**Figure 3**) situé en arrière de l'estomac devant les reins. Ses fonctions endocrine et exocrine font de cet élément une glande amphicrine. Chez l'homme sa taille est d'environ 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g. Il est constitué de lobules dispersés en grappe autour des canaux excréteurs pancréatiques. Ces lobules sont constitués d'acini (98%) d'une unité élémentaire exocrine qui va produire le suc pancréatique et d'îlots cellulaires de Langerhans (2%) sécrétant des hormones. Chaque type cellulaire (alpha, bêta, delta...) est impliqué dans l'élaboration d'une hormone différente (**Lafitte, 2012**).

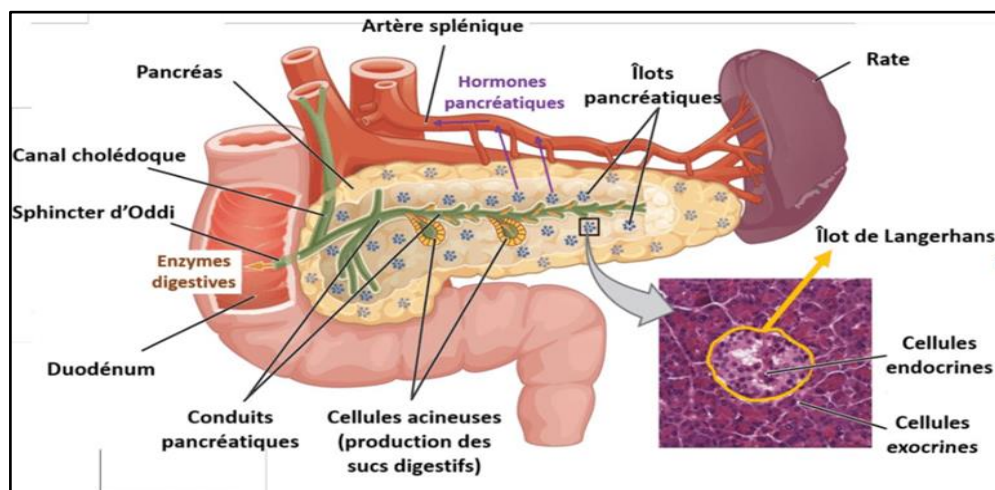


Figure 3. Le pancréas (Roder *et al.*, 2016).

### 5.1. Pancréas exocrine

Le pancréas produit des enzymes pancréatiques indispensables à la digestion des aliments. Elles sont produites par des cellules acineuses et déversées dans des canaux collecteurs, puis circulent jusqu'au canal de Wirsung pour enfin se mélanger à la bile dans le canal cholédoque, au niveau de l'ampoule de Vater, qui lui est relié au duodénum (Voirin, 2024). Les cellules acineuses représentent environ 90% de la part totale des cellules du pancréas. La plupart des cancers du pancréas se développent à partir de ces cellules, on parle donc en général de tumeur exocrine (Voirin, 2024).

### 5.2. Pancréas endocrines

Le compartiment endocrinien du pancréas représente environ 2 % de son volume total. Il est constitué par l'ensemble des îlots de Langerhans, estimés entre 1 et 2 millions. Ces îlots sont disséminés à travers la portion exocrine du pancréas, avec une concentration plus importante dans la région de la queue. Ils se présentent sous forme de petits amas cellulaires entourés d'artérioles et traversés par un réseau dense de capillaires, permettant la collecte et la diffusion des hormones qu'ils produisent (Idelman et Verdeti, 2020).

Chaque îlot de Langerhans contient généralement entre 2 500 et 3 000 cellules, réparties en quatre principaux types :

- **Les cellules B (ou  $\beta$ )** : représentant environ 60 % des cellules de l'îlot, elles sont principalement localisées en son centre. Ces cellules sont responsables de la sécrétion

d'insuline, hormone essentielle à la régulation de la glycémie (**Bessaguet et Desmoulière, 2021**).

- **Les cellules A (ou  $\alpha$ )** : elles constituent entre 15 et 20 % des cellules des îlots. Plus grandes que les cellules B, elles se situent majoritairement en périphérie des îlots et assurent la production de glucagon, une hormone hyperglycémiant (Bessaguet et Desmoulière, 2021).
- **Les cellules D (ou  $\delta$ )** : responsables de la synthèse de la somatostatine, elles représentent 5 à 10 % de la population cellulaire des îlots. Réparties de manière diffuse, elles se retrouvent souvent en périphérie et possèdent des granules de sécrétion plus volumineux que ceux des cellules A et B (Idelman et Verdeti, 2020 ; Bessaguet et Desmoulière, 2021).
- **Les cellules PP** : elles produisent le polypeptide pancréatique et forment également 5 à 10 % des cellules des îlots. Contrairement aux autres types cellulaires, elles sont principalement situées dans la tête du pancréas (Idelman et Verdeti, 2020 ; Bessaguet et Desmoulière, 2021).

## 6. Insuline

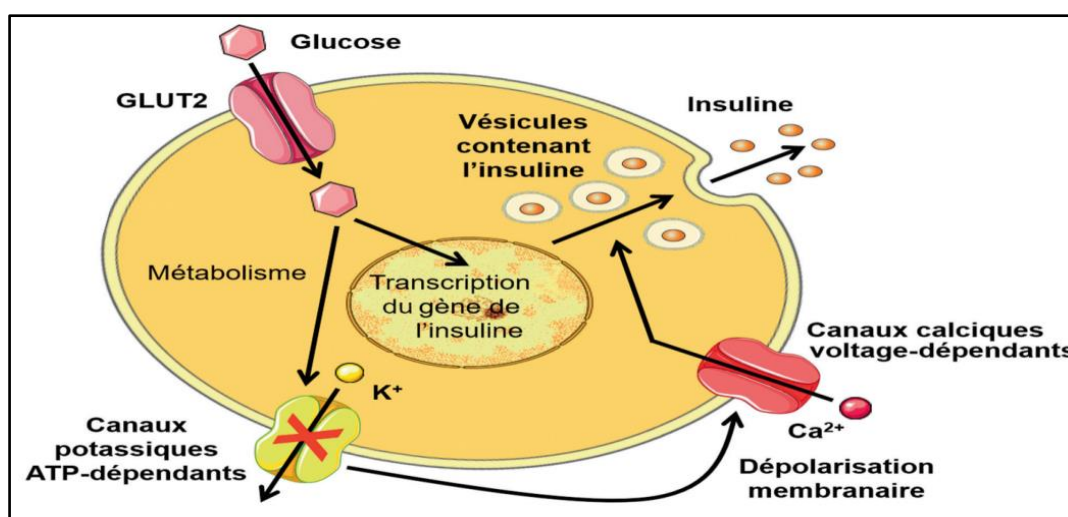
L'insuline est une hormone polypeptidique composée de 2 chaînes, une chaîne A de 21 acides aminés (AA) et une chaîne B de 30 AA, reliées par deux ponts disulfures. Au sein de cette structure, on retrouve également un pont disulfure entre deux AA de la chaîne A (**Daleng, 2021**).

L'insuline une fois produite peut jouer son rôle d'hormone hypoglycémiant. Elle est sécrétée par le corps en réponse à une augmentation de la concentration en glucose dans le sang (**Daleng, 2021**).

### 6.1.Sécrétion de l'insuline

Après un repas, la glycémie augmente rapidement induisant une augmentation de la sécrétion d'insuline. Cette sécrétion est maintenue tant que la glycémie reste élevée. Cependant, la sécrétion est de type biphasique, avec un premier pic obtenu très rapidement correspondant à l'insuline déjà stockée dans les vésicules, et une deuxième phase, en lien avec la libération d'insuline néoformée. Au niveau de la cellule B, le glucose pénètre dans le cytoplasme par un transporteur spécifique appelé glucose transporter de type 2 (GLUT 2). Le glucose est phosphorylé par une kinase puis métabolisé aboutissant à la formation d'une grande quantité

d'adénosine triphosphate (ATP). Cette augmentation d'ATP cytoplasmique induit la fermeture de canaux  $K^+$  sensibles au rapport ATP/adénosine diphosphate (ADP). Cette modification des conductances potassiques favorise la dépolarisation de la membrane plasmique et l'ouverture de canaux calciques potentiel-dépendants. Cette augmentation rapide de la concentration calcique cytoplasmique induit la phosphorylation de plusieurs protéines amenant à la polymérisation des microtubules qui guident les vésicules jusqu'à la membrane plasmique, permettant ainsi la libération d'insuline. Toutes les cellules B du pancréas fonctionnent de façon synchronisée grâce à des jonctions communicantes au sein d'un même îlot. Ceci explique le caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline (**Figure 4**) (**Lacour et Belon., 2015**).



**Figure 4.** Mécanismes cellulaires de la sécrétion d'insuline dans la cellule bêta pancréatique (**Bessaguet et Desmoulière, 2021**).

## 7. Diabète de type 2

### 7.1. Définition

Le DT2 se caractérise par une hyperglycémie, conséquence d'une production d'insuline insuffisante et d'une incapacité de l'organisme à y répondre correctement — une situation désignée sous le terme de résistance à l'insuline. Dans ce contexte, l'insuline devient moins efficace, ce qui pousse l'organisme, dans un premier temps, à en produire davantage pour tenter de réguler le taux de sucre dans le sang. Avec le temps, cette réponse compensatoire s'épuise et une déficience relative de la sécrétion d'insuline peut apparaître. Chez de nombreux patients, ces deux anomalies — résistance à l'insuline et déficit de sécrétion —

coexistent, ce qui rend difficile la détermination du facteur initial à l'origine de l'hyperglycémie (ADA<sup>B</sup>, 2014 ; Davila *et al.*, 2011).

## **7.2. Physiopathologie :**

La physiopathologie du DT2 est représentée par Les deux mécanismes que l'on retrouve principalement sont l'insulinorésistance et l'altération de la sécrétion d'insuline (Couderc, 2021).

### **7.2.1. Anomalies de la sécrétion d'insuline**

Le déficit de la sécrétion d'insuline dans le DT2 est principalement dû à une altération des cellules bêta des îlots de Langerhans. Au moment du diagnostic, ces cellules ont déjà perdu environ 50 % de leur masse fonctionnelle. Cette dégradation progressive est largement attribuée à deux phénomènes : la glucotoxicité (effet délétère d'un excès prolongé de glucose) et la lipotoxicité (accumulation excessive d'acides gras libres). Ces conditions métaboliques entraînent un stress important sur les cellules bêta, favorisant leur apoptose (mort cellulaire programmée) et provoquant ainsi une diminution progressive et irréversible de leur capacité à produire de l'insuline. Ce processus s'étale souvent sur plusieurs décennies avant d'atteindre un stade critique (ADA<sup>A</sup>, 2019 ; FID, 2019).

### **7.2.2. Insulinorésistance**

L'insulinorésistance, caractéristique majeure du DT2, correspond à une diminution de la sensibilité à l'insuline, à la fois au niveau périphérique (notamment musculaire) et hépatique (Figure 5).




- **Insulinorésistance périphérique :**

Elle résulte d'une altération de la liaison de l'insuline à son récepteur (diminution du nombre de récepteurs) et d'un défaut de la transmission du signal post-récepteur, affectant notamment le transport du glucose dans les cellules. Cela réduit la captation du glucose par les tissus insulino-dépendants, favorisant l'hyperglycémie postprandiale. De plus, les acides gras libres sont préférentiellement oxydés dans le muscle, inhibant la glycolyse et réduisant la synthèse de glycogène (Boullenger, 2019).

- **Insulinorésistance hépatique :**

Elle est aggravée par la libération d'acides gras libres par le tissu adipeux viscéral, qui stimule

la synthèse hépatique de triglycérides et la néoglucogenèse, contribuant à l'hyperglycémie à jeun. Cette élévation des acides gras modifie également le seuil de réponse des cellules  $\beta$  à la glycémie, diminuant encore la sécrétion d'insuline (**Boullenger, 2019**).

Type insulino-résistance	Lieu	Conséquences
↓ Insulino-résistance périphérique		- ↗ lipolyse - ↓ captage et utilisation du glucose
		- ↓ clairance des TG - ↓ captage et utilisation du glucose
↓ Insulino-résistance hépatique		- ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

**Figure 5.** Insulino-résistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire) (**Anonyme 3**).

### 7.3.Symptômes

La symptomatologie est modérée voire absente chez nombre de patients. Toutefois, le syndrome polyuro-polydipsique sans amaigrissement étant l'apanage des formes les plus hyperglycémiques. Lors de poussées hyperglycémiques, les symptômes souvent évocateurs sont:

- Prurit vulvaire, balanite et flou visuel.
- Douleurs dans les membres inférieurs surtout au repos ou au coucher.
- Infections cutanées ou muqueuses, bactériennes ou mycosiques, infections urinaires à répétition ou néphropathie (**Halimi, 2003**)

### 7.4.Complications

#### 7.4.1. Complications aiguës

##### 7.4.1.1.Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est rare chez les patients atteints de DT2 et représente le stade ultime d'une déficience en insuline, perturbant gravement le métabolisme général de l'organisme. Cependant, les patients DT2 sont généralement protégés par leur sécrétion résiduelle

d'insuline (**Hermans, 2016**). Elle résulte d'une carence profonde en insuline, entraînant une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse. Le catabolisme des acides gras libres conduit alors à une acidose métabolique en raison d'une production excessive de corps cétoniques (**Roche et al., 2011**).

#### 7.4.1.2. Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie (**Orban et Ichai, 2008**). L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne. Les circonstances favorisant de l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique) (**Blickle, 2014**).

#### 7.4.1.3. Coma Hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire se manifeste par une hyperglycémie sévère sans présence de cétose, entraînant une déshydratation marquée, principalement au niveau intracellulaire. Ce type de complication peut être la première manifestation d'un DT2, ou apparaître au cours de son évolution, notamment chez les personnes âgées. Il survient souvent en contexte de stress aigu sur l'organisme, comme une maladie intercurrente ou la prise de certains médicaments qui accentuent la déshydratation ou augmentent la résistance à l'insuline, tels que les diurétiques ou les corticoïdes (**Blickle, 2014**).

### 7.4.2. Complications chroniques

#### 7.4.2.1. Microangiopathies

Les microangiopathies désignent des lésions touchant les petits vaisseaux sanguins. Dans le contexte du diabète, l'excès de glucose dans le sang pénètre les cellules endothéliales qui tapissent les parois des capillaires. Ce phénomène entraîne un épaissement anormal de la paroi vasculaire, qui devient alors plus perméable. Cette perméabilité accrue permet le passage de protéines et de lipoprotéines, contribuant à l'altération progressive des tissus irrigués par ces microvaisseaux (**Mevel, 2015**).

- **Rétinopathie diabétique (RD)**

La rétinopathie peut être responsable, à terme, chez les sujets DT1 ou 2 d'une baisse de

l'acuité visuelle et, dans certains cas, d'une cécité. En termes d'étiopathogénie, chez le sujet diabétique jeune ou âgé, c'est d'abord l'excès chronique du glucose sanguin qui conditionne les altérations biochimiques des capillaires rétiens conduisant progressivement à leur obstruction (**Buyschaert et al., 2023**).

- **Néphropathie diabétique (ND)**

La néphropathie diabétique représente aujourd'hui la principale cause de maladie rénale chronique à l'échelle mondiale. Environ 75 % des patients sous dialyse sont atteints de diabète (**Moussa et al., 2024 ; Benoit, 2021**).

- **Neuropathie diabétique (DN)**

Le diabète représente la principale cause de neuropathie dans le monde. On estime qu'elle est présente chez 30% des patients diabétiques au moment du diagnostic. Elle se distingue par deux entités qui sont la neuropathie périphérique sensitivomotrice et la neuropathie autonome (**Benoit, 2021**).

#### **7.4.2.2.Macroangiopathies**

A la différence de la microangiopathie, l'atteinte est au niveau des artères, il s'agit des accidents cardiovasculaires (AVC) et neurovasculaire en particulier de type 2. Le diabète intervient comme un mécanisme athérogène aux coté des facteurs majeurs représentés par l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. La coronaropathie représente une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de décès. L'obtention d'un bon contrôle de la glycémie à la phase aiguë de l'infarctus semble associée à une amélioration du pronostic, mais le risque des hyperglycémies dans cette situation a également été souligné. Les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) (**Blickle, 2014**).

#### **7.4.3. Autres complications**

DT2 est souvent associé à d'autres pathologies à risque, telles que la stéatohépatite non alcoolique et le syndrome d'apnée du sommeil. Il peut également entraîner un déclin des fonctions cognitives, des troubles de l'humeur ainsi qu'une perturbation du métabolisme osseux. La majorité de ces complications peuvent être évitées grâce à une prise en charge précoce et rigoureuse, incluant un dépistage systématique et une approche thérapeutique multidisciplinaire et coordonnée (**Schlienger, 2013**).

## 7.5. Facteurs de risque

### 7.5.1. Âge

Les différences d'âge entraînent des changements dans les caractéristiques sociodémographiques et les caractéristiques cliniques ; par conséquent, l'âge peut être une variable importante influençant le rôle des facteurs de risque de diabète et de prédiabète (**Yan et al., 2023**).

### 7.5.2. Facteurs génétiques

Ces dernières années, une trentaine de polymorphismes génétiques associés à cette maladie ont été identifiés dans les populations européennes et ont identifié plus de 400 variants génétiques associés au DT2 (**Cauchi et al., 2010 ; Portha, 2023**).

### 7.5.3. Obésité

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, constitue un facteur de risque majeur pour le développement du DT2. L'hypertrophie du tissu adipeux et en particulier du tissu adipeux viscéral induit la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'acides gras libres en excès, contribuant à une inflammation systémique et à une dérégulation métabolique. Cette inflammation chronique perturbe les voies de signalisation de l'insuline, aggravant ainsi la résistance à l'insuline. D'une façon générale, l'excès de tissu adipeux viscéral est particulièrement impliqué dans l'altération de la sensibilité à l'insuline (**Pointeau et al., 2025**).

### 7.5.4. L'inactivité physique

L'inactivité physique est un facteur aggravant majeur du DT2. De nombreuses études ont démontré que l'exercice régulier améliore le contrôle glycémique ainsi que la capacité aérobie, faisant de l'activité physique une véritable option thérapeutique. Chez les personnes atteintes de DT2, la pratique régulière d'une activité physique, même à domicile, permet de ralentir le déclin de la condition physique et de réduire jusqu'à 50 % les coûts liés aux soins de santé (**Brun et al., 2008**).

### 7.5.5. Alimentation

L'alimentation est également considérée comme un facteur de risque pouvant influencer le

diabète. Des études ont montré qu'un régime pauvre en fibres avec un indice glycémique élevé est positivement associé à un risque plus élevé de DT2. Les acides gras saturés aggravent le développement de la maladie, par contre l'acide linoléique à un effet inverse (**WU *et al.*, 2014**).

## **7.6. Prise en charge thérapeutique**

L'éducation thérapeutique joue un rôle central dans la prise en charge du diabète. Elle vise à aider le patient à développer les compétences nécessaires pour mieux comprendre sa maladie, gérer ses traitements et surveiller efficacement son état de santé au quotidien (**Traoré, 2023**).

Le traitement a pour objectif principal de faire disparaître les symptômes liés à l'hyperglycémie et à la glycosurie — notamment la polyurie, la polydipsie et la polyphagie — tout en prévenant les complications associées au diabète, aux traitements ou à d'éventuelles maladies intercurrentes (inflammatoires, infectieuses, cancéreuses ou hormonales). La stratégie thérapeutique repose avant tout sur l'état de la sécrétion insulinaire, mais elle inclut aussi des mesures hygiéno-diététiques, comme une alimentation adaptée et une activité physique régulière, qu'il s'agisse d'un DT1 ou DT2 (**Klein, 2009**).

### **7.6.1. Traitement hygiéno-diabétique associé à un exercice physique**

Les règles hygiéno-diététiques constituent la première approche thérapeutique du diabète. Même si, à un stade plus avancé, un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, ces mesures doivent impérativement être poursuivies tout au long de la prise en charge (**Couderc, 2021**). L'objectif des mesures d'hygiène de vie est multiple : elles visent à maintenir un bon équilibre métabolique, à limiter l'apparition de complications, et à favoriser l'adhésion du patient au suivi thérapeutique sur le long terme. L'activité physique fait partie intégrante de cette stratégie. Elle doit être prescrite et ajustée par un professionnel de santé, qui prendra en compte les bénéfices potentiels, les éventuels risques, la motivation du patient, ainsi que les objectifs à atteindre. Une reprise de l'activité physique doit toujours se faire avec prudence, après un avis médical (**Fischer-Ghanassia, 2017**).

L'exercice physique présente de nombreux avantages. Il réduit l'incidence du DT2 chez les personnes à risque, améliore la sensibilité à l'insuline et les paramètres métaboliques. Il agit également sur la tension artérielle à l'effort. De plus, il augmente la masse maigre tout en diminuant la masse grasse, même en l'absence de perte de poids significative si aucune

mesure diététique n'est associée (**Raverot, 2019**).

## **7.6.2. Médicaments antidiabétiques oraux**

### **7.6.2.1. Chlorhydrate de Métformine**

La Chlorhydrate de Métformine, un biguanide excrété par le rein, est une molécule antidiabétique utilisée depuis de nombreuses années, étant actuellement considérée comme le premier choix en monothérapie selon les guidelines des sociétés européenne et américaine du diabète, publiées en 2012 (**Nobécourt *et al.*, 2010**). Il diminue la résistance à l'insuline et n'induit pas d'hypoglycémies. Elle augmente l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (foie et muscle squelettique) et diminue la production hépatique de glucose (**Figure 6**) (**Lafaurie et Montastruc, 2019**).

### **7.6.2.2. Sulfonyles (sulfamides hypoglycémiantes). Ex : Gliclazide**

Les sulfamides ont été recommandés comme traitement de deuxième intention après la metformine en raison des données probantes corroborant un meilleur contrôle de la glycémie et un faible coût (**Barry *et al.*, 2017 ; Lindblad et Allan, 2017**). Cette classe de molécules se fixe sur des canaux potassiques ATP-dépendant fixation à récepteurs aux sulfonyles (SUR) et active leur fermeture, ce qui stimule la libération de l'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. L'augmentation de la production d'insuline permet une meilleure régulation de la glycémie (**Lasalle, 2015**).

### **7.6.2.3. Les Glinides. Ex : Répaglinide**

C'est une famille apparentée aux sulfonyles. Ils ont la même action sur la même cible, les canaux potassiques ATP-dépendant des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, mais ne possèdent pas de fonction sulfamide (**Lasalle, 2015**).

### **7.6.2.4. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. Ex : Acarbose**

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, comme l'acarbose, agissent en ralentissant l'absorption des glucides au niveau intestinal, ce qui permet de limiter les pics d'hyperglycémie post prandiale (**Prince, 2017**). Ce type de traitement est particulièrement utile chez les patients présentant une élévation importante de la glycémie après les repas. Cependant, son utilisation reste limitée en pratique clinique en raison de la survenue fréquente d'effets indésirables digestifs, tels que ballonnements ou flatulences (**Belhadj, 2014**).

### 7.6.2.5. Inhibiteurs de la DPP-4. Ex : Sitagliptine

Les inhibiteurs de la peptidase-4 (DPP-4), tels que la sitagliptine, agissent en bloquant l'enzyme responsable de la dégradation du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), prolongeant ainsi l'effet de cette hormone incrétine. Cette action permet une diminution de l'HbA1c comprise entre 0,6 et 0,9 point (Lasalle, 2015). Ces traitements présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie et de ne pas modifier le poids corporel. Toutefois, un risque potentiel d'infections respiratoires a été évoqué, car la DPP-4 est également exprimée à la surface de certaines cellules du système immunitaire, et son inhibition pourrait perturber certaines fonctions immunitaires (Lasalle, 2015).

### 7.6.2.6. Inhibiteurs de SGLT-2. Ex : Canagliflozine

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) représentent une avancée dans le contrôle glycémique, offrant une approche plus physiologique. Ces médicaments agissent en favorisant l'excrétion du glucose par les reins, en bloquant sa réabsorption dans les tubules rénaux. Cela conduit à une élimination du glucose de l'organisme, ce qui a des effets bénéfiques sur l'équilibre calorique, l'osmolalité plasmatique et le métabolisme des lipides. Ainsi, les inhibiteurs du SGLT-2 permettent un contrôle glycémique comparable à celui d'autres agents hypoglycémifiants, tout en réduisant simultanément le poids corporel, la tension artérielle et le taux de cholestérol (Epstein *et al.*, 2013).

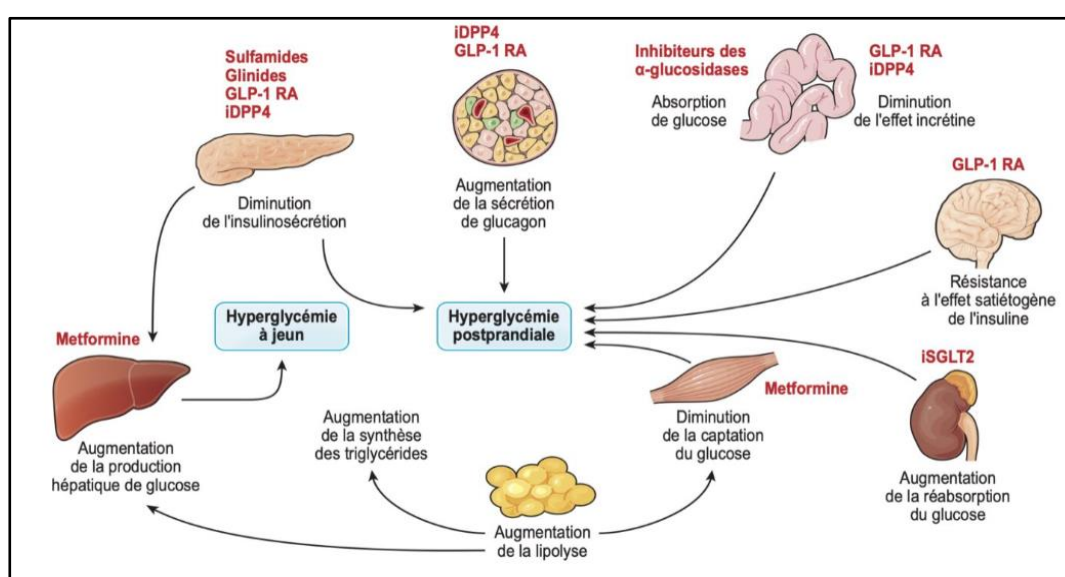


Figure 6. Différents sites d'action des antidiabétiques oraux (Anonyme 3).

### **7.6.3. Insulinothérapie**

L'insulinothérapie peut être envisagée lorsque les traitements antidiabétiques oraux ne suffisent plus à contrôler la glycémie. Cependant, l'introduction de l'insuline est souvent retardée en raison des réticences des patients et des médecins. Une approche simple et efficace pour initier ce traitement consiste à administrer une dose de base d'insuline, tout en continuant la majorité des médicaments antidiabétiques oraux (à l'exception des thiazolidinediones). Par la suite, des injections d'insuline prandiale sont introduites et certains médicaments oraux sont progressivement arrêtés (**St-Jean, 2010**).

**CHAPITRE II :**  
**L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HBA1C)**

## Chapitre II : L'Hémoglobine Glyquée (HbA1c)

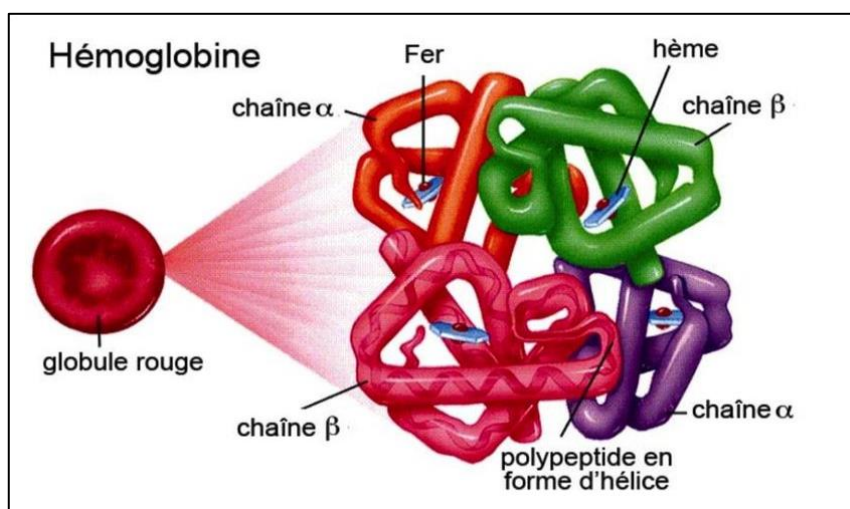
### 1. L'hémoglobine

#### 1.1. Définition

Les hémoglobines (Hb) sont des hémoprotéines chargées du transport de l'oxygène (O<sub>2</sub>). Ces protéines, ou les gènes qui les codent, semblent être présents chez l'ensemble des organismes vivants. Chez l'être humain, comme chez les autres vertébrés, l'Hb est présente en forte concentration dans les globules rouges, avec environ 640 millions de molécules par cellule, constituant ainsi leur principal composant. Malgré leur diversité, les Hb partagent des structures moléculaires très similaires, témoignant d'un haut degré de conservation au cours de l'évolution (**Jorge et al., 2016**).

#### 1.2. Structure

L'Hb est la protéine des hématies. Elle est formée de deux parties : une protéique la globine et une non protéique : l'hème (**Figure 7**). Les quatre chaînes de globines présentes dans l'Hb sont réparties en deux types différents : 2 font partie de la famille alpha, codées par un cluster de gène présent sur le chromosome 16 et deux de la famille bêta, codées par un cluster de gène présent sur le chromosome 11. Les chaînes d'hémoglobines sont retenues dans les hématies par les protéines de la membrane et du cytosquelette. Ces protéines leur donnent les propriétés physiques de déformabilité nécessaires pour traverser les capillaires dont le diamètre est inférieur à la taille des hématies. L'Hb permet également par les atomes de fer présents sur les molécules d'hèmes de fixer et de transporter l'oxygène (**Bizot, 2018**).



**Figure 7.** Structure d'une molécule d'hémoglobine (**Anonyme 4**).

### 1.3.Types

Il existe plusieurs formes différentes d'hémoglobine normale dans le sang humain. Le pourcentage de prévalence de chaque type d'hémoglobine dépend du stade de développement.

- **L'hémoglobine fœtale (HbF)**

Pendant la grossesse, le fœtus produit principalement de l'HbF. L'HbF comprend deux sous-unités alpha et deux sous-unités gamma-globine. L'HbF a une affinité pour l'oxygène plus forte que l'HbA, ce qui permet à l'oxygène de circuler de la maternelle au fœtus à travers le placenta. La production d'HbF chute considérablement après la naissance, atteint des niveaux bas, proches de ceux de l'adulte au bout de deux ans et représente finalement 2 à 3 % de l'Hb chez les adultes (**Harewood et Azevedo, 2023**).

- **L'HbA**

La forme adulte la plus courante de l'Hb, comprend deux sous-unités alpha et deux sous-unités bêta-globine. À l'inverse de l'HbF, la production d'HbA explose après la naissance et représente finalement 95 à 98 % de l'Hb chez l'adulte (**Harewood et Azevedo, 2023**).

- **L'HbA2**

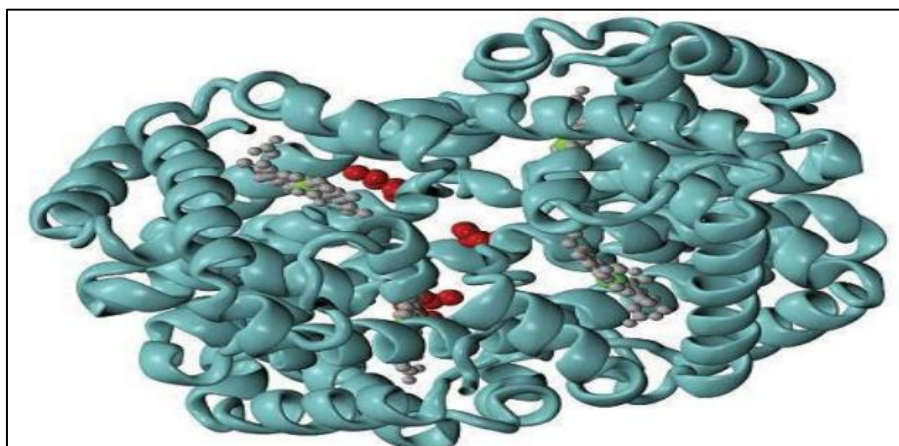
L'HbA2 est une forme minoritaire d'hémoglobine présente chez l'adulte. Elle est composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes delta, et représente environ 1 à 3 % de l'Hb totale de l'adulte (**Harewood et Azevedo, 2023**).

## 2. L'hémoglobine glyquée

### 2.1.Définition

L'HbA1c est l'indicateur le plus couramment utilisé pour évaluer le contrôle glycémique moyen. Elle reflète le pourcentage de molécules d'hémoglobine ayant fixé du glucose. Plus la concentration de glucose sanguin est élevée au cours des deux à trois derniers mois, plus le taux d'HbA1c sera important (**Figure 8**) (**Little, 2019**). Ce test est principalement utilisé pour surveiller la glycémie moyenne chez les personnes diabétiques et peut également servir au diagnostic du diabète lorsque les valeurs sont élevées (**ADA<sup>B</sup>, 2019**).

L'HbA1c représente normalement 4 % de l'Hb totale chez les sujets non diabétiques (**Tableau 2**). Chez les patients diabétiques, cette proportion peut s'élever à 15% ou plus selon le degré de contrôle glycémique. (**ADA, 2024**).



**Figure 8.** Structure 3D de l'hémoglobine glyquée (Leblanc, 2013).

**Tableau 2.** Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique (Monnier et Collete, 2017).

Hémoglobine	% de l'Hb totale	Structure
<b>HBA0</b>	<b>90%</b>	Deux chaînes protéiques $\alpha$ et $\beta$ non glyquées
<b>HbA1c</b>	<b>4%</b>	Glucose fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1a1</b>	<b>0,2%</b>	Fructose -1.6- diphosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1a2</b>	<b>0,2%</b>	Glucose -6- phosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé a situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1b</b>	<b>0,5%</b>	Acide pyruvique fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>Hb glyquées diverses</b>	<b>1 à 1,5%</b>	Hb glyquées sur différents AA des chaîne $\alpha$ et $\beta$ de l'HbA.
<b>HbA2</b>	<b>2,5%</b>	Deux chaînes protéiques $\alpha$ $\delta$ non glyquées.
<b>hbf</b>	<b>0,5%</b>	Deux chaîne $\alpha$ et $\gamma$ non glyquées

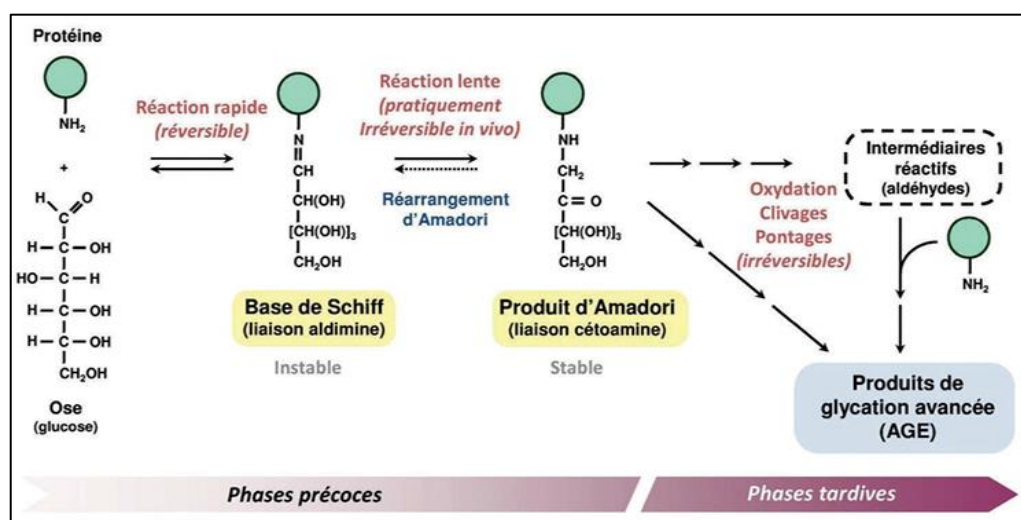
## 2.2. Formation de l'HbA1c

L'HbA1c est synthétisée par la glycation non enzymatique, caractérisée par la liaison du glucose à l'extrémité N-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'Hb (Camara, 2014).

La réaction de glycation consiste en la fixation non enzymatique d'oses simples ou leurs dérivés (par exemple, phosphorylés) sur les groupements aminés des protéines. Il s'agit d'un mécanisme complexe comprenant plusieurs étapes, avec des phases précoces et tardives (figure 9).

Les étapes précoces débutent par la formation d'une base de Schiff suite à l'interaction entre l'ose et un groupement aminé de la protéine. La liaison aldimine formée, qui est caractéristique de la base de Schiff, est très instable et peut être facilement hydrolysée, libérant ainsi l'ose. Cependant, elle peut aussi subir un réarrangement moléculaire appelé réarrangement d'Amadori, qui aboutit à la formation d'une liaison cétoamine plus résistante. Les produits formés suite à ce réarrangement sont appelés « produits d'Amadori » et constituent des intermédiaires stables de la réaction de glycation. Le plus connu d'entre eux est l'HbA1c, dont l'utilisation comme biomarqueur pour le suivi des patients atteints de diabète (Jaisson et Gillery, 2019).

Plus tardivement, les produits d'Amadori subissent des modifications supplémentaires de type oxydation, clivages, pontages, qui vont conduire à la formation d'un groupe hétérogène de composés appelés « produits de glycation avancée » ou « Advanced Glycation End-products » (AGE) (Jaisson et Gillery, 2019).



**Figure 9.** Les différentes étapes de la glycation non enzymatique des protéines (Jaisson et Gillery, 2019).

### 2.3.Phase pré-analytique

Le prélèvement se fait sur du sang veineux au pli du coude. Le dosage est réalisé sur le sang total. L'anticoagulant le plus utilisé est l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA). D'autres anticoagulants peuvent également être utilisés, tels que l'héparine, les fluorures ou encore l'Anticoagulant Citrate Dextran (ACD). Selon la méthode utilisée, il est parfois nécessaire de réaliser un prétraitement consistant à provoquer une hémolyse et à éliminer les fractions labiles de l'HbA1c. L'échantillon peut être conservé 4 à 5 jours à 4°C ou 7 jours à cette

température après hémolyse. Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun et le prélèvement peut être fait à n'importe quel moment de la journée (**Zendjabil, 2015**).

## **2.4.Méthodes de dosage**

Ces méthodes peuvent être classées en deux catégories, selon qu'elles se basent sur une modification de la charge ou une modification de la structure.

### **2.4.1. Méthodes basées sur la modification de la structure**

#### **2.4.1.1.Chromatographie d'affinité**

Les groupements 1-2 cis-diol des hexoses fixés sur l'Hb interagissent avec l'acide phénylboronique immobilisé sur une matrice d'agarose, formant un complexe spécifique. Une première solution tampon permet d'éluer la fraction non glyquée, tandis qu'une seconde solution, contenant du sorbitol ou de l'acide citrique, élue la fraction glyquée fixée à la colonne. Cette méthode peut être influencée par la concentration du ligand, qui varie d'un lot de colonne à l'autre. Elle ne mesure que les hémoglobines normales ou anormales ayant fixé de manière irréversible le glucose, sans interférence de la fraction labile. Ni la température, ni les hémoglobines carbamylées ou acétylées n'affectent les résultats (**Qiraouani-Boucetta, 2015**).

Cette technique a été adaptée à des systèmes automatisés : après l'hémolyse de l'échantillon sanguin, l'HbA1c est fixée à un réactif d'affinité poly-anionique, puis le complexe est capté par une matrice cationique. La détection repose sur une inhibition de la fluorescence d'un fluorophore par l'hème. Les résultats sont ensuite corrigés à l'aide d'une courbe d'étalonnage préalablement standardisée selon une méthode de chromatographie liquide haute performance (CLHP). Ces dispositifs, qui mesurent l'HbA1c totale, fournissent des résultats corrigés et exprimés en HbA1c (**Razzouki, 2016**).

#### **2.4.1.2.Méthodes immunologiques**

Les anticorps monoclonaux ou poly clonaux anti-HbA1c utilisés sont spécifiques à la liaison du glucose avec l'extrémité N terminale de la chaîne  $\beta$ . Différents systèmes sont commercialisés:

- Techniques immunoturbidimétriques en phase homogène adaptée à différents analyseurs de biochimie. Après hémolyse manuelle le pourcentage d'HbA1c est calculé par rapport à l'Hb totale dosée en parallèle.

- Technique d'immunoinhibition sur analyseur (BAYER DCA 2000 ou DCA Vantage).
- Technique ELISA sur microplaques avec des anticorps monoclonaux.

La spécificité de ces méthodes dépend de l'épitope reconnu qu'il convient de connaître pour déterminer leurs limites d'utilisation. Les fractions d'Hb labiles ou modifiées ne sont pas dosées, mais les hémoglobines anormales et leurs dérivées glyquées peuvent ou non être pris en compte en fonction de la séquence glyquée reconnue et de sa longueur. En cas de présence d'une HbF ou d'une Hb anormale, la glycation de ces formes n'étant pas reconnue, il s'en suit des résultats par défaut puisque le dosage de l'Hb totale inclut des formes non glyquées. Ce type de méthode ne permet pas d'identifier les hémoglobines anormales (**Chicha et El Kebir, 2019**).

## 2.4.2. Méthodes basées sur la modification de la charge

### 2.4.2.1. Chromatographie d'échange d'ions

Utilisation de résines d'échange cationique faible et de tampons de force ionique et/ou pH différents. Plusieurs supports chromatographiques existent :

- **Minicolonne** : ces méthodes présentent des aléas méthodologiques très importants, d'où des difficultés de standardisation.
- **Chromatographie liquide haute performance (CLHP)** : la séparation est améliorée et l'automatisation est quasi complète mais cette méthode nécessite un lourd investissement en matériel.
- **Chromatographie liquide basse pression (CLBP)** : cette méthode est plus facile à utiliser et moins coûteuse que les systèmes CLHP. Ces méthodes sont très sensibles aux conditions techniques (température, pH, dilution de l'échantillon, force ionique, taille de la colonne) (**Camara, 2014**).

### 2.4.2.2. Electrophorèse

Parmi les techniques électrophorétiques, seule l'électrophorèse capillaire, commercialisée par les laboratoires Sebia, utilisant un gel d'agarose, est couramment retenue. Cette méthode permet une quantification densitométrique des différentes fractions d'hémoglobine. Elle est simple à mettre en œuvre et permet l'analyse simultanée de plusieurs échantillons. De plus, elle est efficace pour détecter la majorité des hémoglobines anormales. Toutefois, les techniques basées sur la modification de la charge électrique des molécules sont

particulièrement sensibles aux conditions opératoires, notamment au pH et à la température (Razzouki, 2016).

### 2.5. Standardisation de dosage

Devant le grand nombre de techniques de dosage disponibles (> 100), une standardisation des méthodes de dosage a été proposée en deux étapes successives. La première a été proposée par le NGSP. Elle est fondée sur la comparaison des différentes méthodes de dosage par rapport à une CLHP échangeuse de cations. Son but est de standardiser les résultats de tous les laboratoires par rapport à ceux du DCCT et d'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'Hb totale. Les normales sont : 4- 6 %. En 2011, 112 laboratoires obtenaient la certification NGSP. Une nouvelle méthode de dosage plus spécifique couplant la CLHP à l'électrophorèse capillaire (ou à la spectrométrie de masse) a été proposée par l'International federation of clinical chemistry (IFCC). Le paramètre mesuré est l'hexapeptide N-terminal des chaînes de la globine, clivé par une enzyme : l'endoprotéinase Glu-C. Les hexapeptides glyqués sont séparés des non-glyqués par une technique CLHP. Les peptides sont ensuite quantifiés par une technique de spectrométrie de masse ou une électrophorèse capillaire. L'HbA1c est mesurée comme un ratio d'hexapeptide glyqué sur les hexapeptides non glyqués. Les résultats sont exprimés en mmol d'HbA1c/mol d'Hb. Les normales sont : 20 – 42 mmol/mol. Les deux standards sont liés par l'équation de régression suivante (Hay-Lombardie et Bigot-Corbel, 2018) :

$$\text{NGSP \%} = (0,0915 \times \text{IFCC mmol/mol}) + 2,15 \text{ IFCC mmol/mol} = (10,93 \times \text{NGSP \%}) - 23,50.$$

### 2.6. Intérêt du dosage de l'HbA1c

La mesure de l'HbA1c permet :

- L'obtention facile d'une mesure de la glycémie moyenne.
- La prédiction du risque de complications (macrovasculaires et surtout microvasculaires).
- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique (et du risque d'hypoglycémie).
- La fixation des objectifs thérapeutiques.

Malgré certaines limitations, la mesure de l'HbA1c reste le moyen le plus simple et le plus fiable actuellement pour obtenir un reflet de la glycémie moyenne (Procopiou, 2006).

## 2.7. Corrélation entre HbA1c et la glycémie

Les premiers travaux montrant un lien entre l'augmentation de l'HbA1c et le diabète ont été publiés dans les années 70. Sur la base de l'analyse des résultats de l'étude DCCT, on a pu établir une corrélation entre le taux moyen de glycémie et la valeur de l'HbA1c (**Tableau 3**), une approximation peut être obtenue en utilisant la formule suivante : Glycémie moyenne (mmol/l) = 2 x HbA1c (%) - 6,0.

Cette corrélation n'est valable que pour des méthodes de dosages donnant des résultats « alignés » sur la méthode utilisée dans l'étude DCCT. Il est important pour le praticien de connaître cette relation, car elle permet d'évaluer si les glycémies mesurées, chez un patient donné, sont congruentes avec sa valeur d'HbA1c. Dans le cas contraire, il devra rechercher l'étiologie de la discordance (**Procopiu, 2006**).

**Tableau 3.** Corrélation entre l'hémoglobine glyquée et le taux de la glycémie moyenne (**Procopiu, 2006**).

Valeur HbA1c (%)	Glycémie plasmatique moyenne (mmol/l)
6	7.5
7	9.5
8	11.5
9	13.5
10	15.5
11	17.5
12	19.5

## 2.8. Variations pathologiques

L'HbA glyquée est indépendante des variations journalières de la glycémie et n'est pas affectée par le jeûne, l'exercice physique, ni par l'ingestion récente de sucres. Elle augmente modérément avec l'âge (+0.6 de Hb totale entre 20 et 70 ans) Certaines situations pathologiques peuvent conduire à des résultats erronés. Les causes de l'erreur non liées à la méthode de dosage sont des modifications de la demi-vie des globules rouges et du métabolisme de l'HbA1c. Les hémolyses, les hémorragies, les anomalies quantitatives de

l'Hb (thalassémies), les traitements stimulant l'érythropoïèse diminuent l'HbA1c, à l'inverse, une carence martiale sévère entraîne un vieillissement prolongé des globules rouges et donc une augmentation de l'HbA1c (Biomnis, 2012).

## **2.9. Interférences analytiques**

### **2.9.1. Hémoglobines anormales**

Ce sont des anomalies génétiques autosomales récessives, le plus souvent dues à des mutations sur une des chaînes de globine (plus de 1000 variantes d'Hb sont actuellement décrits) (Biomnis, 2012). Les variantes les plus fréquentes sont l'Hbs (plutôt d'origine africaine), l'Hbe (sud-est asiatique), l'Hbc (Afrique) et les Hb de type d (Asie et Afrique). La présence d'un variant à l'état homozygote entraîne l'absence d'Hb et donc d'HbA1c. La présence d'un variant est le plus souvent asymptomatique, donc inconnu et les interférences analytiques diffèrent selon le type de variant présent et selon la méthode de dosage (Wajcman et Galactéros, 2005).

### **2.9.2. HbA1c labile**

Elle est formée par la liaison instable d'un glucose à la valine N-terminale ou des deux chaînes globine de l'Hb. Elle est le reflet de situations hyperglycémiques récentes. C'est une fraction très instable puisque l'HbA1c labile peut rapidement revenir à un état « HbA0 » après relargage du glucose. Elle interfère surtout avec les techniques en HPLC car son élution est proche de celle de l'HbA1c et sa séparation est parfois incomplète (à évaluer par le biologiste). Elle n'interfère pas avec les techniques immunologiques ou de chromatographie d'affinité (Biomnis, 2012).

### **2.9.3. Hb carbamylée**

La carbamylation de l'Hb se produit chez les patients insuffisants rénaux par fixation d'acide isodynamique provenant du catabolisme de l'urée à la valine N-terminale de l'une ou des deux chaînes  $\beta$  globine de l'Hb. Cette interférence existe avec les techniques de HPLC, car son élution est proche de celle de l'HbA1c et entraîne une séparation parfois incomplète. L'Hb carbamylée n'interfère pas avec les techniques immunologiques ou chromatographies d'affinité (Biomnis, 2012).

## **2.10. Avantages et limites d'utilisation de l'HbA1c**

L'HbA1c présente plusieurs avantages par rapport à la glycémie à jeun et au test de tolérance

au glucose (TTG). Elle ne nécessite ni mise à jeun, ni réalisation d'un TTG. Elle offre également une bonne stabilité pré-analytique, une faible variabilité biologique intra-individuelle, et n'est pas influencée par l'alimentation de la veille ni par l'activité physique. De plus, elle peut être dosée à tout moment de la journée.

Cependant, l'utilisation de l'HbA1c comporte aussi certaines limites et inconvénients, qui peuvent être regroupés en deux grandes catégories :

- **Facteurs environnementaux et situations cliniques particulières :**

La mesure de l'HbA1c est plus onéreuse que celle de la glycémie à jeun. De plus, sa valeur n'est pas toujours corrélée à la glycémie instantanée du patient. L'origine ethnique peut également influencer les résultats : plusieurs études ont rapporté des valeurs d'HbA1c plus élevées chez les personnes d'origine afro-américaine comparées aux personnes caucasiennes, même après ajustement pour les facteurs glycémiques (**Nathan *et al.*, 2008 ; Herman *et al.*, 2007 ; Kirk *et al.*, 2006**). Certaines situations pathologiques ou thérapeutiques peuvent fausser les résultats, entraînant une surestimation de l'HbA1c. C'est le cas par exemple dans : l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme, l'hypertriglycéridémie, l'hyperbilirubinémie, la prise répétée de vitamine C, de salicylés ou d'opiacés. À l'inverse, une transfusion récente ou un traitement stimulant l'érythropoïèse, en renouvelant la population d'érythrocytes, peuvent entraîner une baisse artificielle de l'HbA1c (**Gariani *et al.*, 2011**).

- **Facteurs liés aux globules rouges et à l'hémoglobine :**

Toute situation diminuant la durée de vie des globules rouges — telles que les anémies hémolytiques ou les hémorragies aiguës ou chroniques — abaisse l'HbA1c indépendamment de la glycémie réelle. Inversement, des conditions qui prolongent la survie des érythrocytes, comme une splénectomie ou une anémie aplasique, peuvent entraîner une élévation de l'HbA1c sans lien avec l'hyperglycémie. La carence en fer, première cause d'anémie dans le monde (affectant plus de 20 % des femmes en âge de procréer), peut également fausser les résultats : elle rend l'Hb plus susceptible à la glycation, ce qui peut conduire à une surestimation de l'HbA1c. Enfin, les anomalies structurelles de l'Hb (hémoglobinopathies) et les thalassémies peuvent également altérer les valeurs mesurées, les élevant ou les abaissant en fonction du type de variant hémoglobinique et de la méthode de dosage utilisée (**Coban *et al.*, 2004 ; Procopiou, 2006**).

# **CHAPITRE III :**

## **LA MÉNOPAUSE**

## Chapitre III : La ménopause

### 1. Définition

La ménopause ou climactère est un processus physiologique normal qui marque la fin des années de procréation. La transition ménopausique est généralement définie comme le temps entre le début de l'irrégularité menstruelle et 12 mois après la dernière période menstruelle. Cette phase de la vie post-reproductive implique un processus biopsychosocial dans lequel la plupart des femmes subissent des changements physiologiques qui peuvent être influencés par de nombreux facteurs ethniques, psychologiques, sociaux et culturels (O'Neill et Eden, 2020) mais aussi des changements hormonaux associés à des symptômes qui détériorent la qualité de vie, et à des changements métaboliques qui augmentent le risque de maladies chroniques (Blümel *et al.*, 2014). Entre autres, la ménopause est précédée d'une longue période de transition, à partir de l'âge de 40 ans, au cours de laquelle les premiers changements biologiques se produisent, dont la perte de la fonction folliculaire ovarienne (Carter et Merriam, 2023).

### 2. Le cycle de reproduction de la femme

#### 2.1. Ovaires

Les ovaires sont des glandes sexuelles féminines se trouvant dans la cavité péritonéale dont l'unité fonctionnelle est le follicule ovarien. Cette unité morphologique de l'ovaire permet de réaliser une double fonction exocrine et endocrine. La fonction exocrine consiste à assurer la production de gamètes, qui sont les ovocytes permettant la reproduction féminine tandis que la fonction endocrine comprend la synthèse des hormones sexuelles féminines tels que les œstrogènes et la progestérone. Les ovaires sont constitués d'un épithélium, d'une albuginée, d'une région corticale contenant les follicules ovariens et d'une région médullaire (Figure 10) (Mohadjeri, 2024 ; Alimi, 2017).

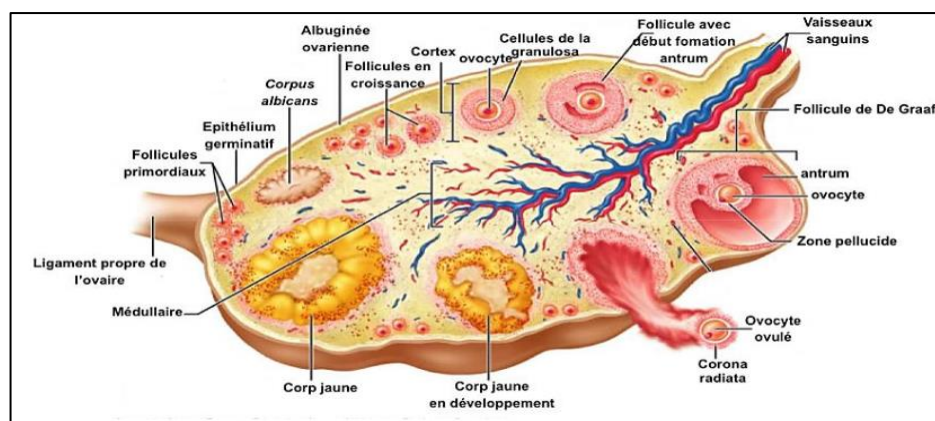


Figure 10. Structure histologique de l'ovaire (Marieb et Hoehn, 2010).

## 2.2.Synthèse du cycle de reproduction de la femme

De la puberté à la ménopause, la femme se voit s'écouler, tous les mois, un écoulement sanglant appelé « les règles » résultant de l'élimination de la couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre (Munoz, 2011). Le cycle menstruel est composé de deux sous cycles : un pour les ovaires nommé « le cycle ovarien » et l'autre pour l'utérus appelé « le cycle utérin » accompagné d'un ensemble d'événements hormonaux (D'alberto, 2019).

### 2.2.1. Cycle ovarien :

C'est l'ensemble des modifications cycliques de l'ovaire qui permettent de produire des ovules et des hormones. Il se déroule parallèlement au cycle menstruel et se divise en trois phases : phase folliculaire, phase ovulatoire et phase lutéale (Figure 11) (Forêt, 2018).

#### 2.2.1.1.Phase folliculaire :

La phase folliculaire est la phase pré-ovulatoire. C'est la phase dont la durée est la plus variable du cycle. Elle s'étend du 1er au 14<sup>ème</sup> jour du cycle ponctuée par l'ovulation. Cette phase permet la maturation et la croissance d'un certain nombre de follicule suite à la stimulation par la FSH libérée par l'hypophyse. Les follicules primordiaux se différencient en follicules cavitaires. A partir du 6<sup>ème</sup> jour, seul follicule appelé le follicule dominant poursuit sa maturation jusqu'au stade de follicule de « De Graaf ». Les autres follicules dégèneront (Martorell, 2021).

#### 2.2.1.2.Phase d'ovulation :

L'ovulation se manifeste par l'expulsion de l'ovocyte du follicule suite à la stimulation par la LH également secrétée par l'hypophyse. L'ovocyte est happé par les trompes et entame sa migration vers l'utérus (Grimaldi, 2020).

#### 2.2.1.3.Phase lutéale :

La phase lutéale est la phase post-ovulatoire. C'est la phase dont la durée est fixe. Elle s'étend du 14<sup>ème</sup> jour du cycle ponctuée par l'ovulation. Cette phase permet la formation du corps jaune à partir du follicule résiduel éclaté. Ce dernier secrète la progestérone, une hormone qui a pour fonction principale de préparer la gestation et en absence de fécondation, le corps jaune régresse à partir du 22<sup>ème</sup> jour et devient atrésique (Bächtold *et al.*, 2021).

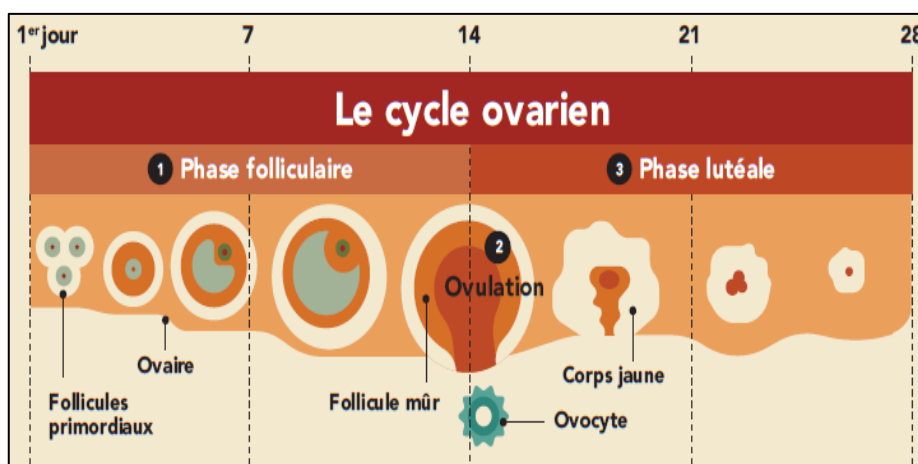


Figure 11. Phases du cycle ovarien (Grimaldi, 2020).

### 2.2.2. Cycle utérin :

Le cycle utérin, nommé aussi « cycle menstruel », correspond à l'ensemble des modifications subies par l'endomètre utérin en réponse aux variations des concentrations sanguines des hormones ovariennes et les différentes phases du cycle ovarien. Il comprend trois phases : la phase menstruelle, la phase proliférative et la phase sécrétoire (Figure 12) (Perche *et al.*, 2015).

#### 2.2.2.1. Phase menstruelle :

Elle débute au premier jour des règles et dure entre quatre et cinq jours. Elle est caractérisée par le détachement de la couche fonctionnelle de l'endomètre (desquamation) de la couche basale en provoquant des saignements (Favot-Laforge *et al.*, 2020). Ce flux sanguin survient car la carence en œstrogènes et en progestérones stimule la libération de prostaglandines qui induisent la constriction des artères spiralées et la morte des cellules d'où un rétrécissement de l'épaisseur de l'endomètre (Sherwood, 2015).

#### 2.2.2.2. Phase proliférative :

Elle commence le sixième jusqu'au quatorzième jour. Elle est caractérisée par la production accrue d'œstrogènes par le follicule ovarien dominant ce qui entrainera la prolifération des cellules de la couche basale de l'endomètre permettant ainsi la reconstruction et la vascularisation de la couche fonctionnelle de même que le développement des glandes utérines. L'épaisseur de l'endomètre double pour atteindre approximativement 4 à 10 mm (Brunner *et al.*, 2011). Les œstrogènes diminuent également la viscosité de la glaire cervicale et favorise le passage de spermatozoïdes au moment de l'ovulation qui survient habituellement au jour 14 d'un cycle de 28 jours (Derrickson et Tortora, 2018).

### 2.2.2.3. Phase sécrétoire :

Cette phase débute autour du 15<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel et se poursuit jusqu'à la fin de celui-ci. Elle est caractérisée par une sécrétion accrue de progestérone et d'œstrogènes par le corps jaune, formé après l'ovulation. Sous l'effet de ces hormones, l'endomètre (muqueuse utérine) continue de s'épaissir, doublant voire triplant son volume. Les glandes utérines mûrissent, les artères se spiralent, et les vaisseaux sanguins se multiplient, créant un environnement optimal pour une éventuelle nidation de l'embryon (Langman et Sadler, 2018).

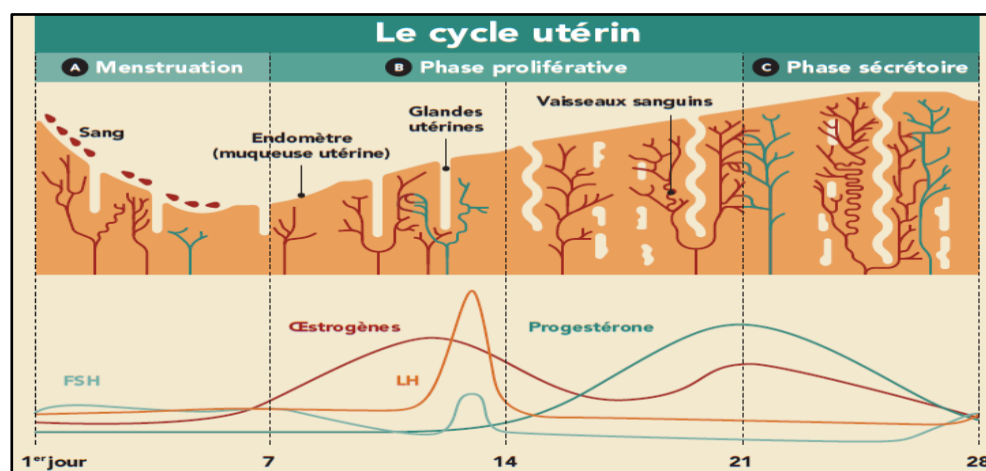


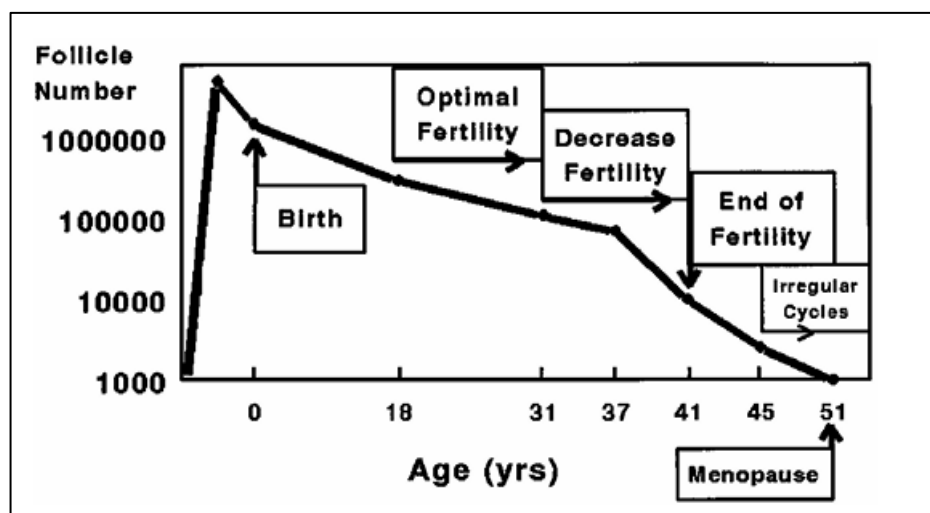
Figure 12. Phases du cycle utérin (Grimaldi, 2020).

## 3. Physiologie de la ménopause

### 3.1. Capital folliculaire

Le capital folliculaire, correspondant au stock d'ovocytes de la femme en devenir, est défini dès le stade de fœtus. Les follicules sont 6 à 7 millions à la 20<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utéro ; à la naissance 80% sont perdus, aboutissant au chiffre de 2 millions. La décroissance se poursuit durant l'enfance, à la puberté le stock est de 300 000. A chaque ovulation c'est environ 1000 ovocytes qui disparaissent par apoptose. La ménopause survient quand le stock arrive à environ 1000 follicules (Figure 13) (Bellanger, 2021).

La diminution du nombre de follicules est génétiquement définie, donc l'âge de la ménopause n'est pas influencé par la prise d'une pilule contraceptive, ni la stimulation ovarienne, ni l'âge des premières règles ou le nombre de grossesses. En revanche, il a été observé que la consommation de tabac avance l'âge de la ménopause d'un ou deux ans (Bellanger, 2021).



**Figure 13.** Variation du pool folliculaire au cours de la vie de la femme (te Velde *et al.*, 1998).

### 3.2. Phases de la ménopause

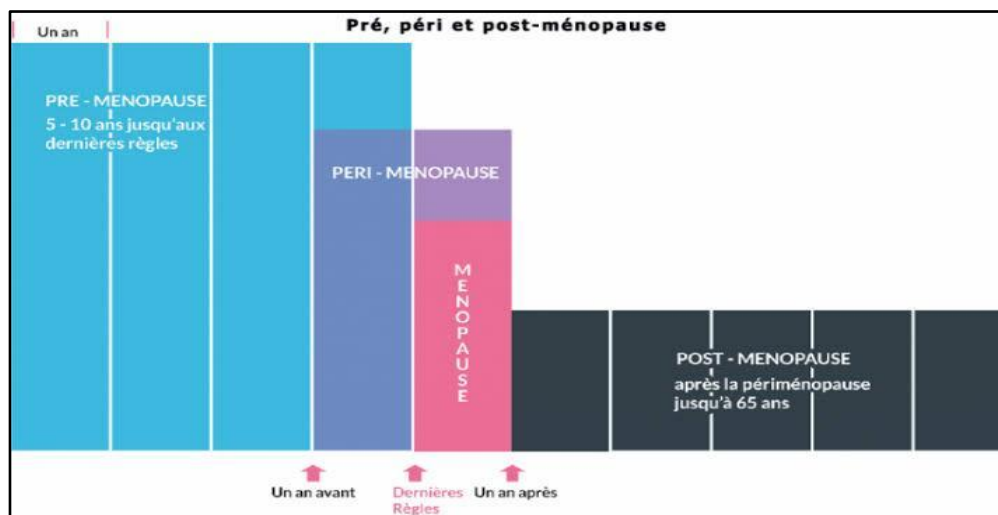
#### 3.2.1. Péri-ménopause

La péri-ménopause ou la transition ménopausique est la période qui englobe la pré-ménopause et qui se termine un an après les dernières menstruations. Elle comprend des modifications des caractéristiques endocriniennes, biologiques et cliniques liées à la carence en œstrogènes (Jia et Wang, 2021). La péri-ménopause peut durer de quelques mois à 10 ans. Elle est caractérisée par un déclin progressif de la production d'œstrogènes, une irrégularité du cycle menstruel et des symptômes du climatère (Figure 14) (Joffe *et al.*, 2020).

#### 3.2.2. Post-ménopause

La post-ménopause ou ménopause confirmée correspond à la période de la vie de la femme qui se déroule après l'arrêt définitif des menstruations. Cette période représente un arrêt définitif du fonctionnement des ovaires, il n'y a donc plus de sécrétions hormonales ovariennes (Rozenbaum, 1997).

L'ovaire post-ménopausique est d'un volume inférieur à celui de l'ovaire en activité. Le cortex, aminci suite à l'épuisement de la réserve ovarienne, est composé de cellules du stroma arrangées en faisceaux plus ou moins tourbillonnants. Contrairement au cortex, le volume de la zone médullaire est augmenté, principalement en raison de l'accumulation de corps jaune au stade ultime de leur involution (corpora albicans) (Gougeon, 2014).



**Figure 14.** Les phases de la ménopause par rapport aux menstruations (Kieffer et Ziane, 2017).

## 4. Régulation hormonale de la ménopause

### 4.1. GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)

La GnRH, sécrétée par l'hypothalamus de manière pulsatile, constitue le chef d'orchestre de l'axe reproducteur féminin. Pendant la ménopause, la diminution du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes et la progestérone entraîne une augmentation de la fréquence et potentiellement de l'amplitude des pulses de GnRH (Rance, 2009). Cette hyperactivation hypothalamique est responsable de la stimulation accrue de l'hypophyse antérieure, conduisant à l'élévation caractéristique des gonadotrophines observée chez les femmes ménopausées (Figure 15). Les modifications de la sécrétion de GnRH sont également impliquées dans la genèse des bouffées de chaleur, symptôme cardinal de la ménopause, par le biais de ses interactions avec les centres thermorégulateurs hypothalamiques (Freedman, 2014).

### 4.2. FSH (Hormone Folliculo-Stimulante)

La FSH représente le marqueur biologique le plus sensible et précoce de la transition ménopausique (Figure 16). Son élévation progressive, particulièrement marquée en phase folliculaire précoce du cycle, peut être observée dès la péri-ménopause, même lorsque les cycles menstruels restent réguliers (Burger *et al.*, 2007). Lors de la ménopause confirmée, les taux de FSH peuvent être multipliés par 10 à 15 par rapport aux valeurs pré-ménopausiques. Cette élévation massive résulte de la double carence en inhibine B (produite par les follicules

ovariens) et en œstrogènes, levant ainsi le rétrocontrôle négatif exercé sur l'hypophyse antérieure. La FSH reste élevée pendant plusieurs années post-ménopause avant de diminuer progressivement avec l'âge (**Santoro et al., 2021**).

#### 4.3.LH (Hormone Lutéinisante)

La LH présente une élévation moins dramatique que la FSH lors de la ménopause, avec une multiplication par 3 à 5 de ses valeurs pré-ménopausiques. Cette différence s'explique par la sensibilité moindre de la LH au rétrocontrôle exercé par les œstrogènes comparativement à la FSH (**Santoro et al., 2021**). L'augmentation de la LH est généralement plus tardive dans la transition ménopausique et reste relativement stable en post-ménopause. Bien que moins utilisée comme marqueur diagnostique que la FSH, l'élévation de la LH contribue néanmoins à confirmer le statut ménopausique et reflète la tentative de l'organisme de stimuler des ovaires devenus non-répondants. Le rapport LH/FSH, habituellement proche de 1 en période reproductive, devient inférieur à 1 après la ménopause (**Burger et al., 2007**).

#### 4.4.Œstrogènes

Les œstrogènes, principalement l'estradiol (E2), subissent la chute hormonale la plus spectaculaire de la ménopause, avec une diminution de 85 à 90% par rapport aux niveaux pré-ménopausiques (**Burger et al., 2007**). Cette carence œstrogénique résulte de l'épuisement du stock folliculaire ovarien et de la cessation de l'ovulation. En post-ménopause, la production d'œstrogènes devient principalement extraglandulaire, par conversion périphérique des androgènes (androstènedione et testostérone) en estrone dans les tissus adipeux, musculaires et osseux grâce à l'enzyme aromatasase. Cette production périphérique, bien que limitée, explique pourquoi les femmes obèses peuvent présenter des taux d'estrone plus élevés. La carence œstrogénique est responsable de la majorité des symptômes ménopausiques : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, ostéoporose, modifications cardiovasculaires et métaboliques (**Davis et al., 2012**).

#### 4.5.Progestérone

La progestérone subit une disparition quasi-complète lors de la ménopause, ses taux chutant à moins de 5pg/mL, soit des valeurs similaires à celles observées en phase folliculaire précoce chez la femme en période reproductive (**Prior, 1998**). Cette carence résulte directement de l'absence d'ovulation et donc de formation de corps jaune, seule source significative de

progestérone. La diminution de la progestérone précède souvent celle des œstrogènes, débutant dès la péri-ménopause avec l'apparition de cycles anovulatoires. Cette carence en progestérone contribue aux troubles du sommeil, à l'irritabilité et aux modifications de l'humeur observées en péri-ménopause. En l'absence de progestérone, l'endomètre n'est plus protégé contre les effets prolifératifs des œstrogènes, ce qui explique la nécessité d'associer un progestatif au traitement œstrogénique chez les femmes non hystérectomisées (Baber *et al.*, 2016).

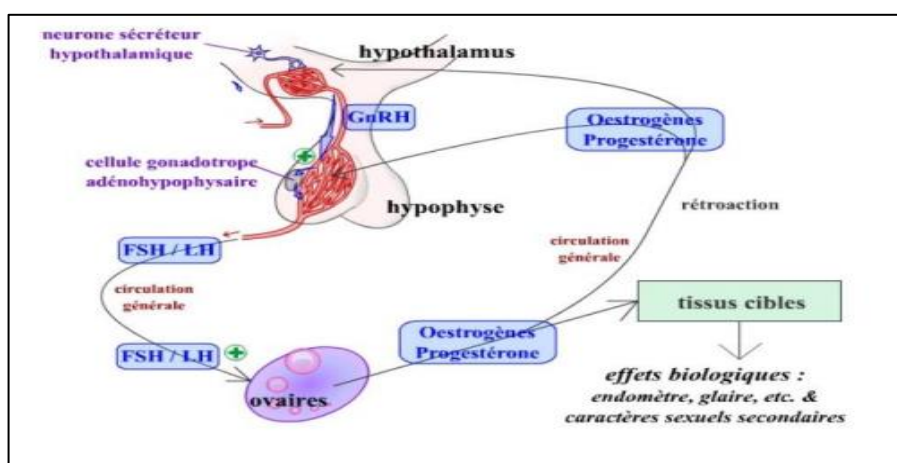


Figure 15. Contrôle de l'axe gonadotrope chez la femme (Bensalah *et al.*, 2020).

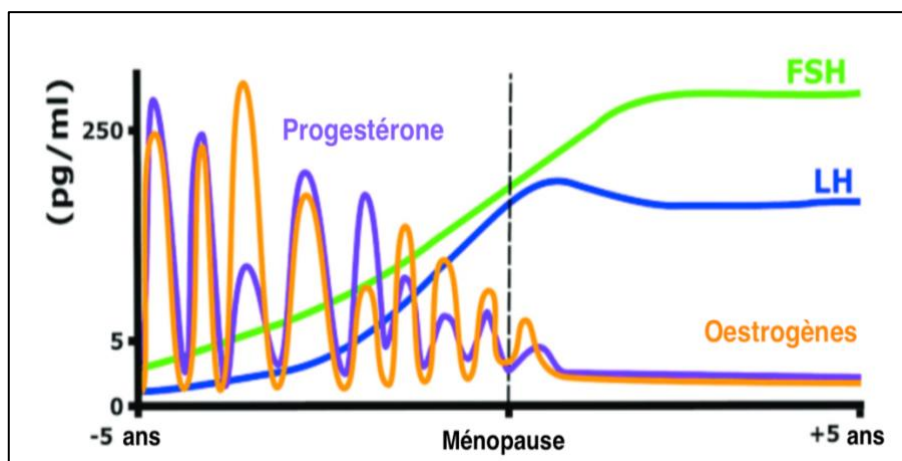


Figure 16. Modifications hormonales avant et après la ménopause (Chidi-Ogbolu et Baar, 2019).

## 5. Types de la ménopause

Il existe plusieurs types de ménopause :

- **La ménopause naturelle spontanée** lors de l'arrêt définitif de l'activité ovarienne

consécutives à l'épuisement du capital folliculaire. La fonction endocrine cesse. Elle signe aussi la fin de la période de fertilité.

- **La ménopause tardive** lorsqu'elle survient à 55 ans ou plus. Certains risques notamment carcinologiques peuvent être en relation avec une sécrétion hormonale oestrogénique prolongée et imposent un suivi plus spécifique.
- **La ménopause précoce**, aussi appelée insuffisance ovarienne prématurée (IOP) lorsqu'elle survient avant 40 ans.
- **La ménopause chirurgicale** lors de l'ablation des ovaires. S'il y a une hystérectomie conservant un ou deux ovaires, l'aménorrhée ne signifie pas ménopause car la production endocrine ovarienne persiste.
- **La ménopause iatrogène** par traitement ovariotoxique. Certains traitements, notamment oncologiques par chimiothérapie peuvent avoir une influence ponctuelle et transitoire notamment chez les femmes jeunes (comme par exemple la cyclophosphamide, la cisplatine, le chlorambucil...). La reprise d'une activité ovarienne peut reprendre à l'arrêt du traitement (**Racah-Tebeka et Plu-Bureau 2019**).

## 6. Conséquences de la ménopause

### 6.1. A court terme

#### 6.1.1. Manifestations vasomotrices :

Il s'agit du symptôme le plus fréquent. Il correspond à des bouffées de chaleur et des crises sudorales diurnes et/ou nocturnes. Leurs fréquences sont variables, et durent en général moins de 5 minutes. Les bouffées de chaleurs d'intensité modérée à sévère seraient maximales durant les deux années précédant la ménopause pour se poursuivre en moyenne 5 ans après le début de la ménopause (**Freeman et al., 2014**).

#### 6.1.2. Troubles du sommeil et de l'humeur :

Les femmes en transition de ménopause se plaignent généralement d'une mauvaise qualité de sommeil, d'un sommeil insuffisant, de réveils nocturnes et d'apnée. Les troubles du sommeil affectent jusqu'à 60% des femmes ménopausées (**Quincy, 2013**) et sont souvent attribués aux bouffées de chaleurs et aux sueurs nocturnes. Néanmoins, ils peuvent être indépendants du syndrome climatérique. Il a été démontré un lien entre les troubles du sommeil et les changements des niveaux d'hormones (FSH et œstradiol) (**Kravitz et Joffe, 2011**).

### 6.1.3. Syndrome génito-urinaire :

Il regroupe les symptômes vulvo-vaginaux, sexuels et urinaires. Le plus fréquent est la sécheresse vaginale associée ou non à des dyspareunies, qui tend à se majorer dans les années post-ménopausiques (**Sturdee et Panay, 2010**). Avec la perte d'œstrogènes le vagin se raccourcit et se rétrécit en raison de la perte d'élasticité et de l'amincissement de ses parois. La surface vaginale devient friable pouvant entraîner des ulcérations et des saignements en cas de traumatisme mineur ou au cours d'un simple rapport sexuel. Au niveau des voies urinaires basses il existe une atrophie de l'épithélium urétral liée à une diminution de la sensibilité de son muscle lisse et de la quantité de collagène, responsable du syndrome urétral incluant : nycturie, impériosités mictionnelles et pollakiurie (**Calleja-Agius et Brincat, 2015**).

### 6.2.A long terme

#### 6.2.1. Le syndrome métabolique:

les femmes ménopausées sont plus exposées au syndrome métabolique que les hommes à hauteur de 37,17% en raison du syndrome des ovaires polykystiques, de la gestation et de la transition ménopausique (**Hallajzadeh et al., 2018**). Un certain nombre d'événements liés à la ménopause, notamment la prise de poids, les changements de mode de vie et l'ajustement endocrinien, peuvent être liés à la prévalence du syndrome métabolique, qui semble plus fréquent chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur (**Chedraui et Pérez-López, 2019**). L'existence d'un épisode dépressif majeur au cours de la vie ou d'un épisode dépressif majeur actuel au début de l'étude a été associée à un risque plus élevé de développer le syndrome métabolique au cours de la période de suivi. Même les troubles du sommeil ont été associés au syndrome métabolique en raison des altérations circadiennes et des réarrangements neuroendocriniens (**El Khoudary et Thurston, 2018**).

#### 6.2.2. Maladies cardiovasculaires :

Le risque de maladies cardiovasculaires augmente de manière significative après la ménopause, principalement en raison de la baisse des niveaux d'œstrogènes. Avant cette étape, les femmes présentent généralement un risque cardiovasculaire plus faible que les hommes, mais une fois la ménopause survenue, cette protection diminue. En fait, les femmes sont souvent confrontées à des maladies coronariennes et à l'athérosclérose environ 10 ans plus tard que les hommes, ce qui peut être directement lié à la diminution des concentrations d'hormones ovariennes durant la transition ménopausique et au-delà (**Newson, 2018**).

### 6.2.3. Les troubles cognitifs:

Le risque accru de maladie d'Alzheimer à apparition tardive chez les femmes suggère des changements physiopathologiques qui peuvent être médiés par les problèmes endocriniens de la transition ménopausique, qui est spécifique à la femme et liée à l'âge, également considéré comme trouble à long terme (**Morgan et al., 2018**). L'estradiol peut jouer un rôle important dans les performances cognitives car les œstrogènes ciblent le système nerveux central, comme l'hippocampe et le cortex préfrontal, qui assurent la médiation de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail ; les œstrogènes modulent la synthèse, la libération et le métabolisme de divers neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine et acétylcholine) et d'une large gamme de neuropeptides ( $\beta$ -endorphine et neurostéroïdes), et peuvent influencer l'excitabilité électrique, la fonction et les caractéristiques morphologiques des synapses (**Monteleone et al., 2018**).

## 7. Traitements de la ménopause

### 7.1. Règles hygiéno-diététiques

Chez toutes les femmes ménopausées, la première démarche consiste à adopter des règles hygiéno-diététiques. À cette période, la sarcopénie s'accélère, rendant nécessaire une activité physique régulière, telle que 30 minutes de marche rapide par jour (**Afssa, 2016**). En cas de surpoids, une réduction modérée de l'apport calorique est préconisée, tout en maintenant un apport protéique adéquat (entre 0,8 et 1,2 g/kg/jour, réparti en trois repas).

La résistance à l'insuline augmentant avec l'âge, il est conseillé d'opter pour des glucides complexes à faible index glycémique. Pour préserver la santé osseuse, un apport quotidien de 1200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D est recommandé (**O'Connor et al., 2016**).

### 7.2. Traitements non hormonaux

Les traitements non hormonaux ne présentent pas de contre-indications majeures et sont principalement utilisés comme thérapies d'appoint, voire à effet placebo, pour soulager les symptômes tels que les bouffées de chaleur. Des substances comme la bêta-alanine ou la paroxypropione sont bien tolérées. Le véralipride, bien qu'efficace sur les troubles fonctionnels par action centrale, peut induire une hyperprolactinémie (**Sellahi, 2007**).

### 7.3. Phytoestrogènes

Le plus connu est l'isoflavone contenue dans le soja mais aussi retrouvée dans le trèfle rouge et l'actée à grappes noires. D'autres type de phyto-œstrogènes (comme la 8-prénylnaringénine) sont retrouvés dans le houblon et les graines de lin. Ils sont disponibles sans ordonnance. Devant une gêne moins importante du syndrome climatérique chez les femmes japonaises, il a été suggéré une possible action bénéfique de l'alimentation à base de soja (**Setchell, 2017**).

### 7.4. Traitements hormonaux de la ménopause

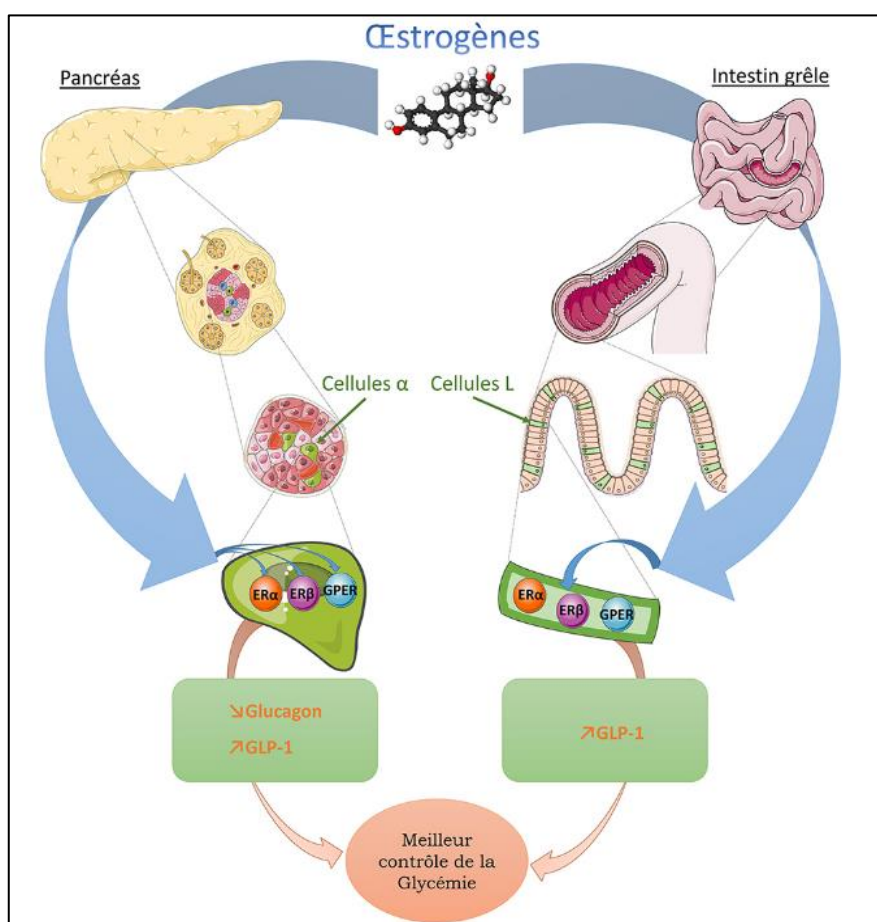
Le principe du Traitements hormonaux de la ménopause (THM) est d'administrer des œstrogènes, dans le but d'être le plus proche de la physiologie ovarienne antérieure à la ménopause. Les doses sont différentes des doses administrées dans le cadre d'une contraception œstro-progestative utilisant des stéroïdes de synthèse bien plus puissants avec pour but de bloquer les cycles menstruels (**Bellanger, 2021**).

#### 7.4.1. 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 DT2. 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 DT2, en particulier en amplifiant l'exposition à divers facteurs de risque, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral. L'influence du 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 Haute Ecole Robert Schuman (HERS) et Women's Health Initiative (WHI) ont rapporté une réduction significative de la résistance à l'action de l'insuline et de l'incidence du DT2 (35 % et 21 % respectivement) chez les femmes ménopausées soumises au THM estro-progestatif par comparaison à un placebo (**Dessapt et Gourdy., 2012**).

L'implication spécifique des œstrogènes 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 œstrogènes préviennent en effet le développement d'un excès d'adiposité, en particulier viscérale, améliorent la sensibilité à l'insuline, mais exercent également un effet bénéfique au niveau du pancréas endocrine (**Figure 17**). 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 et Gourdy., 2012**).



**Figure 17.** Rôle protecteur des œstrogènes du diabète de type 2 (**Handgraaf et Philippe., 2018**).

## **Conclusion bibliographique**

Le diabète de type 2 (DT2) représente aujourd'hui une pathologie métabolique chronique parmi les plus répandues dans le monde, notamment dans les pays à revenu intermédiaire comme l'Algérie. Il est caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'une insulino-résistance périphérique (au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux) et d'un défaut progressif de sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Cette maladie évolue lentement et silencieusement, avec un diagnostic souvent tardif, une morbidité importante liée à ses complications macrovasculaires (infarctus, AVC) et microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie).

Dans le suivi du DT2, l'HbA1c est devenue un outil incontournable. Elle reflète la moyenne des concentrations de glucose sanguin sur les deux à trois derniers mois. Cette mesure est basée sur le processus de glycation non enzymatique de l'Hb dans les globules rouges. Plus la glycémie est élevée, plus le pourcentage d'HbA1c augmente. Un taux d'HbA1c  $\geq 6,5$  % est aujourd'hui reconnu comme critère diagnostique du diabète. Ce biomarqueur est d'autant plus utile qu'il n'est pas influencé par l'alimentation ou le jeûne, contrairement aux dosages de glycémie ponctuels. Toutefois, certaines conditions comme l'anémie, les hémoglobinopathies, ou l'insuffisance rénale peuvent interférer avec son interprétation.

Par ailleurs, la ménopause constitue une étape physiologique majeure dans la vie de la femme, marquée par la cessation définitive des règles après 12 mois d'aménorrhée sans cause pathologique. Ce phénomène est le reflet de l'épuisement folliculaire ovarien, avec une chute progressive des hormones ovariennes, principalement les œstrogènes et la progestérone. En réponse à cette carence, les niveaux des hormones FSH et LH, sécrétées par l'hypophyse, s'élèvent significativement. Ce déséquilibre hormonal n'est pas sans conséquences : il est associé à des symptômes à court terme (bouffées de chaleur, troubles du sommeil, sécheresse vaginale) mais aussi à long terme, tels que l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, et surtout une altération du métabolisme glucidique.

En effet, plusieurs études ont démontré que la carence œstrogénique post-ménopausique favorise l'insulino-résistance, le gain de poids (notamment viscéral) et la dyslipidémie, augmentant ainsi le risque de DT2 chez les femmes ménopausées. Il existe donc une relation bidirectionnelle entre ces trois unités : le déséquilibre hormonal de la ménopause peut

aggraver un terrain diabétique ou précipiter son apparition, tandis que le diabète peut influencer l'expression des troubles climatiques.

Une approche intégrée, combinant suivi endocrinien (FSH, LH, œstrogènes), surveillance glycémique (HbA1c) et prise en charge personnalisée, est indispensable pour améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées à risque métabolique. La prévention, l'éducation thérapeutique, et un mode de vie sain constituent les piliers d'un accompagnement efficace face à cette triple dynamique.

**PARTIE 2**  
**MÉTHODOLOGIE EXPÉRIMENTALE**

## Méthodologie expérimentale

### 1. Objectifs

La présente étude, de type transversale, a pour objectif d'analyser de manière approfondie l'influence des changements physiologiques associés à la ménopause — en distinguant les phases de pré-ménopause et de post-ménopause — sur le contrôle glycémique chez les femmes algériennes atteintes de DT2, âgées de 33 à 56 ans. Dans ce contexte, l'étude s'attache à évaluer l'impact des variations hormonales endogènes, notamment des taux plasmatiques des hormones gonadotropes hypophysaires : la FSH et la LH, dont les concentrations augmentent significativement en post-ménopause, marquant l'arrêt de l'activité ovarienne. Ces perturbations hormonales pourraient influencer de manière indirecte le métabolisme glucidique et donc, la stabilité de la glycémie.

Par ailleurs, l'étude explore la relation entre ces variations hormonales et les taux de glycémie à jeun, ainsi que leur corrélation avec les niveaux d'HbA1c, un biomarqueur clé reflétant l'équilibre glycémique moyen sur une période de deux à trois mois. En examinant ces paramètres métaboliques en fonction du statut ménopausique, l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer les difficultés de régulation glycémique observées à cette étape de la vie.

Enfin, l'étude vise à identifier les éventuels ajustements thérapeutiques nécessaires — qu'il s'agisse de modifications des doses d'antidiabétiques oraux, d'introduction de nouvelles classes thérapeutiques, ou de recours à l'insulinothérapie — afin d'adapter la prise en charge du diabète à cette période de transition hormonale, souvent marquée par une instabilité métabolique accrue. Une telle approche personnalisée pourrait contribuer à améliorer significativement l'efficacité des traitements et la qualité de vie des patientes concernées.

### 2. Critères d'inclusion

Dans le cadre de cette étude, 120 femmes atteintes de DT2 relevant de la Wilaya de Mostaganem ont été sélectionnées au laboratoire du docteur ADNANE Hassen durant la période allant du mois février au mois de Mai 2025 sur la base de critères d'inclusion stricts, dans le but d'assurer la qualité et la fiabilité des données recueillies. Les participantes ont été réparties en quatre groupes, selon leur stade physiologique en lien avec la ménopause : avant ménopause, pré-ménopause, ménopause et post-ménopause. Cette classification permet d'examiner de manière précise comment les différentes phases hormonales de la vie reproductive influencent le contrôle glycémique chez la femme diabétique.

Les femmes incluses dans l'étude étaient âgées de 33 à 56 ans, une tranche d'âge correspondant à la période typique des bouleversements hormonaux liés à la ménopause. Par ailleurs, toutes étaient diagnostiquées avec un DT2 depuis au moins un an, ce qui garantit une certaine stabilité de la maladie et évite les fluctuations métaboliques liées à un diagnostic récent.

Pour que les données soient comparables, il était également exigé que chaque participante ait effectué un dosage récent de l'HbA1c, mesuré dans les trois mois précédant l'étude, afin d'obtenir une image fidèle de leur équilibre glycémique à long terme.

La participation à l'étude s'est faite sur la base d'un consentement éclairé, recueilli auprès de chaque patiente, conformément aux principes éthiques en vigueur dans la recherche biomédicale.

Concernant les femmes classées en post-ménopause, un critère précis a été appliqué : l'absence totale de menstruations depuis au moins 12 mois, conformément aux définitions cliniques reconnues. Enfin, la mesure des taux hormonaux de FSH et LH était une condition indispensable à l'inclusion, ces deux hormones hypophysaires étant des marqueurs clés pour confirmer le stade hormonal de chaque participante, et pour analyser leur impact potentiel sur le métabolisme glucidique et l'évolution du diabète.

### **3. Critères d'exclusion**

Afin de garantir la fiabilité des résultats et d'éviter toute confusion dans l'interprétation des données, certaines patientes ont été exclues de l'étude en fonction de critères bien précis. Tout d'abord, les femmes suivant un traitement hormonal substitutif (THS) n'ont pas été retenues, car ce type de traitement altère les niveaux hormonaux de manière artificielle, rendant difficile l'évaluation de l'impact naturel de la ménopause sur le métabolisme glucidique.

De même, les patientes souffrant de troubles hormonaux connus, tels que des dysfonctionnements thyroïdiens ou le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ont été exclues. Ces pathologies peuvent perturber l'équilibre hormonal général et fausser les taux de FSH et LH, deux indicateurs centraux dans notre étude, en plus d'avoir un effet propre sur le métabolisme du glucose.

Par ailleurs, les femmes présentant une anémie sévère ou atteintes de maladies pouvant interférer avec la mesure de l'HbA1c, comme certaines hémoglobinopathies, n'ont pas été incluses. La mesure de l'HbA1c étant un paramètre clé de cette étude, il était essentiel de s'assurer de sa fiabilité.

Comme l'objectif portait exclusivement sur le DT2, les femmes atteintes d'autres formes de diabète, notamment le diabète de type 1 ou gestationnel, ont été écartées, en raison de leurs caractéristiques cliniques et thérapeutiques très différentes.

Les participantes ayant des antécédents de cancer hormonodépendant ont également été exclues, par souci de sécurité mais aussi pour éviter que les traitements associés n'influencent les taux hormonaux analysés.

En outre, les femmes prenant des médicaments susceptibles de modifier les taux de FSH et LH, tels que les agonistes ou antagonistes de la GnRH, ont été exclues, afin de préserver l'objectivité des résultats hormonaux.

L'étude a aussi écarté les dossiers incomplets ainsi que les patientes non coopérantes, car une bonne qualité de données et une participation active étaient indispensables pour garantir la rigueur méthodologique.

Enfin, les femmes obèses n'ont pas été incluses dans l'échantillon, car l'obésité peut influencer à la fois les fonctions hormonales et le métabolisme glucidique, introduisant ainsi un facteur de confusion supplémentaire dans l'analyse des liens entre ménopause, contrôle glycémique et équilibre hormonal.

#### **4. Prélèvement sanguin**

Dans le cadre de cette étude, le prélèvement sanguin a été réalisé selon un protocole rigoureux, respectant à la fois les normes de sécurité et les bonnes pratiques cliniques, afin d'assurer la fiabilité des analyses biologiques et le confort des patientes.

Avant toute intervention, il est primordial de vérifier l'identité de la patiente à l'aide d'un document officiel et de s'assurer de la correspondance avec la prescription médicale, afin d'éviter toute erreur d'identification ou de prélèvement.

Les participantes étaient à jeun depuis au moins 12 heures, une condition indispensable pour garantir des résultats fiables, notamment pour la glycémie et les dosages hormonaux, qui peuvent être influencés par l'apport alimentaire.

Une fois cette vérification faite, la patiente était installée dans une position confortable, généralement assise, pour favoriser une bonne circulation sanguine et limiter les risques de malaise pendant ou après la ponction. Un garrot était posé brièvement, pendant moins d'une minute, afin de faciliter le repérage de la veine, tout en évitant une compression excessive susceptible d'altérer les résultats biologiques.

La veine du pli du coude, souvent la plus accessible, était généralement choisie pour la ponction. Avant l'insertion de l'aiguille, la zone de ponction était largement désinfectée avec une solution antiseptique, puis laissée à sécher naturellement, afin de réduire tout risque d'infection.

La ponction veineuse était alors réalisée avec précaution, en respectant l'ordre de remplissage des tubes pour éviter toute contamination croisée entre les échantillons. Le tube hépariné (bouchon vert) était prélevé en premier pour les analyses de glycémie, FSH et LH, suivi du tube EDTA (bouchon violet) destiné à la mesure de l'HbA1c.

Chaque tube devait être rempli jusqu'au trait de jauge, garantissant un volume suffisant pour les analyses prévues. Une fois les prélèvements effectués, les tubes étaient homogénéisés par 8 à 10 retournements lents, afin d'assurer un bon mélange avec les anticoagulants présents et d'éviter la formation de caillots.

L'aiguille était ensuite retirée avec précaution, et une compresse stérile était immédiatement appliquée sur le point de ponction pour stopper le saignement. Un pansement était ensuite posé pour protéger la zone.

Le matériel usagé (aiguille, compresses, gants) était éliminé dans un conteneur DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux), conformément aux protocoles de sécurité en vigueur.

Enfin, tous les tubes étaient étiquetés immédiatement en présence de la patiente, en précisant clairement son nom, la date et l'heure du prélèvement, afin d'éviter toute confusion ultérieure. Une vérification finale de l'absence de saignement ou de malaise clôturait la procédure, garantissant à la fois la sécurité de la patiente et la qualité du prélèvement.

## **5. Traitement des échantillons sanguins avant analyse**

Une fois les prélèvements effectués, les échantillons sanguins sont traités selon le type de tube utilisé, afin de préparer correctement le sang pour les analyses biologiques prévues.

### **5.1. Traitement des échantillons dans les tubes héparinés**

Les tubes contenant de l'héparine (bouchon vert) sont d'abord centrifugés à 4000 tours par minute pendant 7 minutes. Cette opération permet de séparer le plasma des autres composants du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes). Ce plasma, qui contient les éléments solubles nécessaires aux dosages (comme la glycémie, la FSH et la LH), est ensuite prélevé avec précaution pour éviter toute contamination par les cellules sanguines.

## **5.2. Traitement des échantillons dans les tubes EDTA**

Les tubes EDTA (bouchon violet), quant à eux, ne nécessitent aucune centrifugation. Le sang total y est conservé tel quel grâce à l'effet anticoagulant de l'EDTA, qui empêche la coagulation. Ces échantillons sont directement utilisés pour des analyses spécifiques comme le dosage de l'HbA1c, qui nécessite du sang complet pour une mesure fiable.

## **6. Mesures et contrôles**

### **6.1 Dosage de l'Hémoglobine Glyquée**

#### **6.1.1 Principe**

L'HbA1c est formée à partir d'un processus non enzymatique appelé glycation, dans lequel le glucose présent dans le sang se fixe de manière irréversible à la chaîne bêta de l'HbA, la protéine contenue dans les globules rouges (érythrocytes). Ce phénomène se produit tout au long de la durée de vie des globules rouges, soit environ 120 jours. Par conséquent, la quantité d'HbA1c accumulée dans le sang est directement proportionnelle à la concentration moyenne de glucose dans le plasma sur une période de 2 à 3 mois.

Ce paramètre biologique est devenu une référence incontournable dans le suivi à long terme du diabète, car il fournit une image stable et globale du contrôle glycémique, indépendamment des fluctuations journalières de la glycémie qui peuvent être influencées par le stress, l'alimentation ou l'activité physique.

Pour mesurer cette hémoglobine glyquée, la méthode utilisée dans cette étude repose sur la CLHP, plus précisément selon le principe d'échange cationique à haute pression, à l'aide de l'automate HLC-723GX, développé par Tosoh. Cet appareil est reconnu pour sa grande précision, sa rapidité d'analyse et sa capacité à différencier les différentes fractions de l'Hb avec une excellente reproductibilité.

Le principe repose sur la séparation des composants de l'Hb selon leur charge électrique, qui varie en fonction du degré de glycation. Lorsque l'échantillon de sang total est injecté dans la colonne chromatographique contenant une résine échangeuse de cations, les molécules d'hémoglobine (glyquées ou non) interagissent de manière différente avec la résine. L'élution se fait ensuite à l'aide de tampons de pH et de concentrations variables, permettant de faire migrer les différentes fractions d'hémoglobine à des temps distincts.

L'HLC-723GX détecte ensuite ces fractions grâce à un système de détection photométrique (en général à 415 nm), et les représente sous forme de chromatogramme, où chaque pic correspond à un type d'hémoglobine (HbA0, HbA1a, HbA1b, HbA1c, etc.). Le pourcentage de l'HbA1c est calculé en rapport avec l'Hb totale détectée.

Ce système permet :

- une très bonne séparation entre l'HbA1c et les autres variantes d'hémoglobines, même en présence de certaines anomalies,
- une détection rapide et automatique,
- et une standardisation conforme aux recommandations internationales, notamment celles de la NGSP et de l'IFCC.

### **6.1.2 Mode opératoire**

Le dosage de l'HbA1c a été effectué selon une méthode rigoureuse reposant sur la CLHP, reconnue comme méthode de référence pour sa haute précision, sa reproductibilité, et sa conformité aux standards internationaux. Pour cette étude, l'appareil utilisé est le HLC-723GX (**Figure 18**), un analyseur automatique développé par Tosoh, spécifiquement conçu pour quantifier l'HbA1c dans le sang total.

#### **6.1.2.1 Préparation des échantillons**

Les échantillons biologiques nécessaires à l'analyse sont des prélèvements de sang total, effectués dans des tubes EDTA (à bouchon violet) qui contiennent un anticoagulant permettant de conserver les érythrocytes dans leur état natif. Avant toute manipulation, chaque tube est homogénéisé manuellement par 8 à 10 retournements lents afin d'assurer une répartition uniforme des cellules sanguines et d'éviter toute sédimentation pouvant compromettre l'analyse.

Chaque tube doit idéalement contenir au moins 1 mL de sang. Cependant, si le volume est insuffisant, un minimum de 100 µL peut être transféré dans un tube conique secondaire, sans bouchon, puis placé dans un support spécial prévu pour les petits volumes. Cette précaution garantit la fiabilité des mesures même en cas de prélèvement limité.

#### **6.1.2.2 Installation sur l'automate**

Les échantillons sont ensuite installés sur des portoirs numérotés de F1 à F10, fournis avec l'automate. Les tubes sont placés sans bouchon, le code-barres doit être positionné de façon

précise face à la fenêtre optique de lecture du lecteur automatique, afin d'assurer une traçabilité sans erreur.

Le système permet également d'ajouter des échantillons de contrôle qualité (contrôle bas, moyen ou élevé), préparés selon les recommandations du fabricant, pour valider la conformité de l'analyse en cours. Ces tubes de contrôle sont traités de manière identique aux échantillons des patientes.

Chaque portoir est ensuite équipé d'une barrette de dilution neuve, indispensable au bon déroulement de la séparation chromatographique. Ces barrettes sont à usage unique et doivent être manipulées avec des gants stériles pour éviter toute contamination croisée.

### **6.1.2.3. Lancement et déroulement de l'analyse**

Une fois l'ensemble des échantillons et des contrôles installés, le technicien sélectionne le programme de dosage HbA1c sur l'interface de l'HLC-723GX. L'automate procède alors aux étapes suivantes de manière entièrement automatisée :

1. Aspiration de l'échantillon depuis le tube primaire.
2. Lyse des globules rouges pour libérer l'Hb intracellulaire.
3. Injection dans la colonne chromatographique à échange cationique.
4. Séparation des fractions d'hémoglobine (HbA0, HbA1a, HbA1b, HbA1c) selon leur charge.
5. Détection photométrique à 415 nm des différentes fractions.
6. Calcul automatique de la proportion d'HbA1c par rapport à l'Hb totale (**Ris et al., 2017**).

Le résultat est ensuite généré automatiquement et exprimé en pourcentage (%) d'HbA1c. Ces données sont archivées dans le système informatique de l'appareil et peuvent être transférées vers un logiciel de gestion de laboratoire (LIS).

### **6.1.2.4. Sécurité et maintenance**

Tout au long de l'analyse, des précautions strictes sont prises pour garantir la qualité analytique, notamment en évitant les bulles d'air, en vérifiant l'état des réactifs et en respectant les cadences de calibration imposées par le fabricant. À la fin de la série, l'appareil propose automatiquement un cycle de rinçage et de nettoyage, essentiel pour éviter toute contamination résiduelle entre deux séries d'analyse.

### 6.1.3. Valeurs de référence

Les résultats du dosage de l'HbA1c permettent de catégoriser le niveau de contrôle glycémique de la patiente :

- Normal :  $< 6\%$  – taux attendu chez les personnes non diabétiques.
- Excellent équilibre glycémique : entre  $6.5\%$  et  $7\%$  – objectif pour la majorité des patientes diabétiques bien contrôlées.
- Équilibre glycémique médiocre : entre  $7\%$  et  $8\%$  – témoigne d'un contrôle glycémique à améliorer.
- Mauvais équilibre glycémique :  $> 8\%$  – indique un diabète mal contrôlé, nécessitant une réévaluation du traitement et de la prise en charge.



Figure 18. Analyseur HbA1c automatisé HLC-723GX.

## 6.2. Dosage de la glycémie

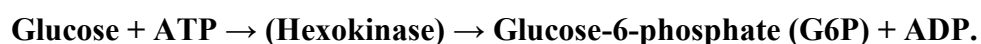
Le dosage de la glycémie est un examen de routine essentiel qui permet d'évaluer la concentration du glucose dans le sang. Voici le protocole détaillé pour réaliser ce dosage sur l'analyseur Cobas C111.

### 6.2.1. Principe

Le dosage de la glycémie est un test biologique fondamental, utilisé aussi bien pour diagnostiquer un diabète que pour évaluer l'efficacité du suivi thérapeutique. Dans cette

étude, la mesure de la concentration de glucose dans le plasma a été réalisée à l'aide de l'analyseur automatique Cobas C111 (Roche Diagnostics) (**Figure 19**), selon une méthode enzymatique de référence basée sur l'activité de l'hexokinase. Cette méthode est particulièrement appréciée en laboratoire clinique pour sa grande spécificité vis-à-vis du glucose, sa précision analytique, ainsi que sa résistance aux interférences provenant d'autres sucres circulants comme le galactose ou le mannose.

Le principe repose sur une série de deux réactions biochimiques couplées. Dans un premier temps, le glucose présent dans l'échantillon est phosphorylé par l'enzyme hexokinase, en présence de l'ATP. Cette réaction produit du glucose-6-phosphate (G6P) et de l'ADP, selon l'équation suivante :



Dans une seconde étape, le G6P formé est oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) en présence de  $\text{NADP}^+$  (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydé). Cette réaction libère du 6-phosphogluconate, du NADPH (forme réduite du  $\text{NADP}^+$ ) et un proton ( $\text{H}^+$ ) :



Le NADPH formé au cours de cette deuxième réaction est un cofacteur réduit qui présente une absorbance maximale à 340 nm. L'analyseur Cobas C111 mesure cette absorbance par spectrophotométrie, et la valeur obtenue est directement proportionnelle à la quantité de glucose initialement présente dans le plasma. Cette quantification indirecte mais très fiable permet d'obtenir des résultats précis à partir d'un petit volume d'échantillon.

Comparée à d'autres méthodes plus anciennes, comme la glucose oxydase, cette technique présente plusieurs avantages notables : elle est moins sensible aux interférences médicamenteuses ou hémolytiques, elle offre une meilleure stabilité des réactifs, et elle est entièrement automatisable sur des analyseurs modernes. Grâce à ces qualités, la méthode enzymatique à l'hexokinase est aujourd'hui largement adoptée comme méthode de référence pour le dosage de la glycémie dans les laboratoires d'analyses médicales.

### 6.2.2. Mode opératoire

Avant de procéder au dosage de la glycémie, il est indispensable de s'assurer que l'analyseur Cobas C111 est en parfait état de fonctionnement. Cela implique une vérification complète de l'état opérationnel de l'appareil : le bon démarrage du système, l'absence d'erreurs techniques et surtout la mise à jour des contrôles qualité internes, qui garantissent la fiabilité des

résultats. Une fois ces vérifications effectuées, on prépare les échantillons biologiques destinés à l'analyse. Dans le cadre de ce test, il s'agit de plasma sanguin prélevé dans un tube hépariné et obtenu après centrifugation. Le plasma doit être clair, sans hémolyse ni contamination visible, afin de ne pas interférer avec la mesure spectrophotométrique.

Les échantillons sont ensuite placés dans les racks de chargement spécialement conçus pour l'analyseur. Il est important de respecter l'ordre et le positionnement des échantillons afin de garantir une correspondance correcte entre les tubes et les identifiants enregistrés. Avant de lancer le test, il est aussi primordial de vérifier la disponibilité, la validité et le bon positionnement des réactifs (notamment le réactif enzymatique à l'hexokinase), qui doivent être à la fois non périmés et correctement reconnus par l'appareil. Une fois cette étape validée, l'opérateur sélectionne le programme correspondant au "Dosage glucose" via l'interface de l'analyseur, puis saisit les identifiants des échantillons dans le système informatique embarqué (généralement à l'aide d'un lecteur de code-barres ou par saisie manuelle).

Après validation des données, l'analyse est lancée automatiquement. L'appareil prend alors en charge les opérations : prélèvement du volume adéquat de plasma, mélange avec les réactifs, déroulement des réactions enzymatiques, mesure spectrophotométrique et calcul des concentrations de glucose. Une fois le cycle terminé, les résultats s'affichent à l'écran sous forme de valeurs chiffrées exprimées en g/L (ou mmol/L ou mg/dL selon le paramétrage). Il convient alors de vérifier la cohérence des résultats, en les comparant aux valeurs physiologiques de référence, mais aussi en s'assurant de leur logique au regard des données cliniques du patient. En cas de valeur douteuse ou hors norme, une répétition du test ou une vérification des conditions pré-analytiques peut être nécessaire.

### 6.2.3 Valeurs de référence

Interprétation	Glycémie (g/L)	Glycémie (mmol/L)
Normale (à jeun)	0,70 – 1,10	3,9 – 6,1
Hyperglycémie modérée (pré-diabète)	1,10 – 1,25	6,1 – 6,9
Diabète (diagnostic confirmé)	≥ 1,26	≥ 7,0
Hypoglycémie	< 0,70	< 3,9



**Figure 19.** Analyseur C111.

### 6.3. Dosage de la FSH et de la LH

Les hormones FSH et LH jouent un rôle fondamental dans la régulation du système reproducteur, tant chez la femme que chez l'homme. Leur dosage en laboratoire permet d'évaluer la fonction gonadique, d'explorer les causes d'infertilité, de suivre les cycles menstruels ou encore de confirmer l'état de ménopause. Dans le cadre de cette étude, ces dosages sont réalisés à l'aide de l'analyseur Cobas E 411 (Roche Diagnostics) (**Figure 20**), un automate spécialisé dans l'immunodosage par électrochimiluminescence (ECLIA).

#### 6.3.1 Principe

La méthode utilisée par le Cobas E 411 repose sur la technologie ECLIA (*ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay*), une technique de référence en immunoanalyse pour sa sensibilité, sa rapidité et sa spécificité. Cette méthode combine deux éléments clés : une réaction immunologique spécifique et une détection par luminescence induite électrochimiquement.

Tout d'abord, l'échantillon de plasma est mis en présence d'anticorps monoclonaux spécifiques de l'hormone à doser (FSH ou LH). Ces anticorps sont couplés à un marqueur luminescent, le ruthénium(II)-tris (bipyridyle), un composé capable d'émettre de la lumière lorsqu'il est soumis à une excitation électrochimique.

Ensuite, des microparticules magnétiques recouvertes de streptavidine sont ajoutées au mélange. Celles-ci capturent les complexes anticorps-hormone formés, via des interactions

biotine-streptavidine. L'ensemble est ensuite attiré vers une électrode par un champ magnétique.

Une fois fixé à l'électrode, un potentiel électrique est appliqué, provoquant l'oxydation du ruthénium et l'émission d'un signal lumineux mesurable. L'intensité de cette lumière est proportionnelle à la concentration de l'hormone présente dans l'échantillon initial. Ce signal est capté et analysé par un photomultiplicateur intégré à l'appareil, permettant une quantification précise de la FSH ou de la LH.

### 6.3.2 Mode opératoire

La méthode d'analyse est entièrement automatisée grâce au Cobas E 411, ce qui réduit les erreurs humaines et améliore la reproductibilité des résultats. Voici les principales étapes du processus :

1. Préparation des échantillons : Le plasma est prélevé et vérifié pour s'assurer qu'il est exempt d'hémolyse ou de caillots. Il est ensuite introduit dans des tubes adaptés.
2. Chargement des échantillons : Les tubes sont placés dans les racks de l'analyseur.
3. Vérification des réactifs : L'opérateur s'assure que les réactifs spécifiques (contenant les anticorps marqués et les microparticules) sont présents, non périmés et correctement installés dans le système.
4. Lancement de l'analyse : Depuis l'interface de l'appareil, le test « FSH » ou « LH » est sélectionné, les identifiants des échantillons sont saisis, puis l'analyse est lancée.
5. Incubation et détection : L'analyseur procède aux étapes d'incubation, de liaison antigène-anticorps, de fixation magnétique, d'excitation électrochimique et de détection lumineuse sans intervention humaine.
6. Affichage des résultats : Les concentrations mesurées sont automatiquement calculées et exprimées en mUI/mL ou UI/L, selon l'hormone analysée.

### 6.3.3 Valeurs de référence

Les taux physiologiques de FSH et LH varient en fonction du sexe, de l'état hormonal et du moment du cycle menstruel chez la femme. Voici les plages de référence habituellement admises :

#### ***FSH (Hormone folliculo-stimulante) :***

- Femmes :

- Phase folliculaire : 3,5 – 12,5 mUI/mL
- Pic ovulatoire : 4,7 – 21,5 mUI/mL
- Phase lutéale : 1,5 – 7,0 mUI/mL
- Ménopause : 25 – 135 mUI/mL
- **Hommes** : 1,7 – 12,0 mUI/mL

**LH (Hormone lutéinisante) :**

- **Femmes** :
  - Phase folliculaire : 2,4 – 12,6 mUI/mL
  - Pic ovulatoire : 14 – 96 mUI/mL
  - Phase lutéale : 1,0 – 11,4 mUI/mL
  - Ménopause : 8 – 59 mUI/mL
- **Hommes** : 1,1 – 8,6 mUI/mL



**Figure 20.** L'analyseur Cobas e 411.

## 7. Traitement statistique

L'analyse statistique des données expérimentales a été réalisée à l'aide du logiciel STAT BOX version 6.4. Les résultats ont été présentés sous forme de moyennes accompagnées de

leur écart-type, ce qui permet de rendre compte de la dispersion et de la fiabilité des mesures obtenues.

Afin d'évaluer l'impact des différents traitements appliqués au cours de l'étude, une analyse de la variance à un facteur (ANOVA) en blocs a été menée. Cette méthode permet de comparer plusieurs groupes entre eux pour déterminer s'il existe des différences significatives. Pour affiner cette analyse, une comparaison des moyennes deux à deux a été réalisée en utilisant le test de Newman et Keuls, ce qui a permis d'identifier précisément quelles conditions se distinguent les unes des autres.

Dans une démarche complémentaire, une analyse en composantes principales (ACP) a été appliquée aux données, afin de simplifier la structure multidimensionnelle des variables et de mettre en évidence les corrélations les plus marquées entre elles. Lorsque des liens forts ont été observés, ils ont fait l'objet de modélisations statistiques par régression simple et multiple, permettant ainsi d'explorer les relations linéaires entre les différentes mesures, qu'elles soient individuelles ou combinées.

Enfin, l'interprétation des résultats s'est basée sur des critères de significativité statistique dont les effets ont été considérés comme significatifs et hautement significatifs à des seuils de probabilités inférieurs à 0,05 ( $p < 0,05$ ) et inférieurs à 0.01 ( $p < 0,1$ ), respectivement.

**PARTIE 3**  
**RÉSULTATS ET DISCUSSION**

## 1. Résultats

### 1.1. Âge de la population

Le **(Tableau 4)** présente l'âge moyen des femmes atteintes de DT2, réparties selon quatre stades physiologiques : avant la ménopause, la pré-ménopause, la ménopause et la post-ménopause. Cette classification permet d'observer l'évolution de l'âge des patientes en fonction de leur statut hormonal, et ainsi d'identifier d'éventuelles tendances liées à l'apparition ou à la progression de la maladie.

Chez les femmes en phase avant la ménopause, l'âge moyen observé est de  $36 \pm 3$  ans, ce qui correspond à une période de stabilité hormonale. À la pré-ménopause, cet âge moyen augmente pour atteindre  $42 \pm 2$  ans, marquant le début des modifications endocriniennes caractéristiques de cette transition. Il s'agit d'une phase souvent discrète sur le plan clinique, mais significative sur le plan physiologique.

Au stade de la ménopause, l'âge moyen des patientes est de  $44 \pm 4$  ans. Ce chiffre, légèrement inférieur à l'âge moyen de la ménopause dans la population générale, pourrait suggérer une tendance à une survenue plus précoce de cette étape chez les femmes diabétiques de type 2. Enfin, en post-ménopause, l'âge moyen atteint  $51 \pm 5$  ans, avec une variabilité plus importante. Cette dispersion reflète sans doute la diversité des trajectoires individuelles à cette période, souvent influencée par des facteurs personnels, médicaux et métaboliques.

**Tableau 4.** Âge de la population des diabétiques de type 2 recrutée selon les stades physiologiques.

	Avant ménopause	Pré- ménopause	Ménopause	Post- ménopause
Âge (Années)	36 ± 03	42 ± 02	44 ± 04	51 ± 05

### 1.2. HbA1c

L'analyse des données présentées dans le **(Tableau 5)** met en évidence l'effet significatif des stades physiologiques liés à la ménopause sur les taux d'HbA1c chez les femmes atteintes de DT2. L'HbA1c, en tant que marqueur du contrôle glycémique à long terme, constitue un indicateur pertinent pour évaluer l'équilibre métabolique dans cette population.

Les résultats montrent une différence hautement significative entre les groupes ( $P < 0,01$ ). Le taux moyen le plus faible est observé chez les femmes avant la ménopause, avec une valeur de

5,60 %  $\pm$  0,70, indiquant un meilleur contrôle glycémique dans ce groupe. Cette moyenne est statistiquement inférieure à celles observées dans les autres stades physiologiques, ce qui souligne une rupture nette à partir du moment où les patientes entrent dans les phases liées à la ménopause.

Dès la pré-ménopause, une élévation marquée de l'HbA1c est constatée (8,00 %  $\pm$  1,45), suivie de valeurs proches en ménopause (7,79 %  $\pm$  1,32) et en post-ménopause (8,11 %  $\pm$  1,36). Bien que ces trois groupes présentent des moyennes similaires ( $p > 0.05$ ), toutes sont significativement plus élevées ( $p < 0.01$ ) que celles du groupe avant la ménopause. Aucun écart significatif n'a été relevé entre ces trois stades, ce qui suggère une stabilisation du déséquilibre glycémique une fois la transition vers la ménopause amorcée.

**Tableau 5.** Impact des stades physiologiques sur les variations du niveau sanguin d'HbA1c (%) chez les femmes diabétiques de type 2.

Désignation	Stades physiologiques				Effet des stades physiologique
	Avant ménopause	Pré-ménopause	Ménopause	Post-ménopause	
HbA1c (%)	05,60 <sup>b</sup> $\pm$ 00,70	08,00 <sup>a</sup> $\pm$ 01,45	07,79 <sup>a</sup> $\pm$ 01,32	08,11 <sup>a</sup> $\pm$ 01,36	P<0,01

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes, suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de répétitions n égales à 30 (n=30) ; 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.

### 1.3. Glycémie

L'analyse des données présentées dans le (Tableau 6) permet d'examiner l'impact des stades physiologiques liés à la ménopause sur les variations de la glycémie chez les patientes atteintes de DT2.

Les résultats montrent une différence importante dans les taux de glycémie entre les groupes, avec une valeur de ( $P < 0,01$ ), ce qui souligne que le stade physiologique a un effet significatif sur la glycémie. Chez les femmes avant la ménopause, la glycémie moyenne est de (0,92 g/l).

En revanche, dès la pré-ménopause, la glycémie augmente, atteignant (1,54 g/l), puis continue d'augmenter pendant la ménopause, avec une valeur moyenne de (1,68 g/l). La glycémie reste élevée en post-ménopause (1,55 g/l). Les taux de glycémie dans ces trois groupes sont tous

plus élevés ( $P < 0,01$ ) que ceux observés avant la ménopause, indiquant une perte de contrôle glycémique à partir de la pré-ménopause.

**Tableau 6.** Effet des stades physiologiques liés à la ménopause sur les variations de la glycémie (g/l) chez les patientes diabétique de type 2.

Désignation	Stades physiologiques				Effet des stades physiologique
	Avant ménopause	Pré-ménopause	Ménopause	Post-ménopause	
Glycémie (g/l)	00,92 <sup>b</sup> ± 00,26	01,54 <sup>a</sup> ± 00,53	01,68 <sup>a</sup> ± 00,43	01,55 <sup>a</sup> ± 00,47	P<0,01

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes, suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de répétitions n égales à 30 (n=30) ; 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.

#### 1.4.FSH

L'analyse des données du (**Tableau 7**) permet d'évaluer les variations des concentrations plasmatiques en FSH chez les femmes diabétiques de type 2, en fonction des stades physiologiques liés à la ménopause.

Chez les femmes en période pré-ménopausique, les taux de FSH restent relativement faibles ( $p < 0.01$ ). Avant la ménopause, la concentration moyenne est de 6,79 mUI/mL, et elle augmente légèrement à 9,53 mUI/mL en pré-ménopause. Ces deux premières étapes présentent des niveaux similaires ( $p > 0.05$ ), indiquant une activité hypophysaire et ovarienne encore équilibrée.

Cependant, à partir du stade de la ménopause, une augmentation marquée ( $p < 0.01$ ) de la FSH est observée, avec une moyenne atteignant 77,02 mUI/mL. Cette élévation devient encore plus prononcée ( $p < 0.01$ ) en post-ménopause, où la concentration moyenne s'élève à 166,57 mUI/mL. Ce changement net traduit une rupture dans la régulation hormonale, en lien avec la diminution de la réponse ovarienne, entraînant une stimulation accrue de la FSH par l'hypophyse.

Sur le plan statistique, les différences entre les groupes sont hautement significatives ( $P < 0,01$ ), ce qui confirme l'effet déterminant des stades physiologiques sur les taux de FSH. L'analyse des moyennes montre que les valeurs restent homogènes ( $p > 0.05$ ) entre les femmes avant et en pré-ménopause ; alors qu'une différence significative ( $p < 0.01$ ) apparaît à partir de

la ménopause, avec une augmentation progressive jusqu'au stade post-ménopausique. Cette distinction statistique met en évidence une transition hormonale marquée au fil des étapes, particulièrement perceptible entre les phases précédant et suivant la ménopause.

Dans l'ensemble, ces résultats illustrent de manière claire et progressive l'évolution de la FSH en fonction des stades physiologiques de la ménopause chez les femmes diabétiques de type 2. Ils soulignent l'importance d'une surveillance hormonale attentive durant cette période, qui peut influencer la prise en charge métabolique et endocrinienne des patientes.

**Tableau 7.** Variations des teneurs plasmatiques en FSH (mUI/mL) chez les femmes diabétiques de type 2 en fonction des stades physiologiques de la ménopause.

Désignation	Stades physiologiques				Effet des stades physiologique
	Avant ménopause	Pré-ménopause	Ménopause	Post-ménopause	
FSH (mUI/mL)	06,79 <sup>c</sup> ± 07,29	09,53 <sup>c</sup> ± 11,67	77,02 <sup>b</sup> ± 19,30	166,57 <sup>a</sup> ± 19,20	P < 0.01

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes, suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de répétitions n égales à 30 (n=30) ; 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.

### 1.5.LH

L'analyse des données du (Tableau 8) met en lumière les variations des concentrations plasmatiques en LH chez les femmes diabétiques de type 2, selon les stades physiologiques associés à la ménopause.

Chez les femmes avant la ménopause, le taux moyen de LH est de 9,24 mUI/mL. En pré-ménopause, une légère diminution est observée, avec une valeur moyenne de 4,90 mUI/mL. Ces deux premières étapes présentent des niveaux faibles et comparables, sans différence statistiquement significative ( $p > 0.05$ ), ce qui traduit une certaine stabilité dans l'activité hypophysaire à ce stade.

Une nette augmentation ( $p < 0.01$ ) est constatée à partir de la ménopause, avec une moyenne atteignant 50,76 mUI/mL, suivie d'une progression encore plus marquée ( $p < 0.01$ ) en post-ménopause, où les taux moyens s'élèvent à 72,94 mUI/mL. Ces hausses indiquent une rupture dans le profil hormonal, liée à l'évolution des stades physiologiques.

Les analyses statistiques confirment un effet hautement significatif des stades physiologiques sur les concentrations de LH ( $P < 0,01$ ). Les comparaisons entre groupes montrent que les

valeurs enregistrées à partir de la ménopause sont significativement plus élevées ( $p < 0.01$ ) que celles observées avant et en pré-ménopause.

Ces résultats mettent en évidence une élévation progressive de la LH en lien avec l'avancement dans les stades physiologiques de la ménopause. Cette dynamique, observée chez les femmes diabétiques de type 2, souligne l'importance d'un suivi hormonal parallèle au contrôle glycémique, afin d'adapter les stratégies thérapeutiques en fonction des modifications endocriniennes liées à cette transition.

**Tableau 8.** Variations des teneurs plasmatiques en LH (mUI/mL) chez les femmes diabétiques de type 2 selon les stades physiologiques de la ménopause.

Désignation	Stades physiologiques				Effet des stades physiologique
	Avant ménopause	Pré-ménopause	Ménopause	Post-ménopause	
LH (mUI/mL)	09,24 <sup>c</sup> ± 07,28	04,90 <sup>c</sup> ± 07,05	50,76 <sup>b</sup> ± 17,54	72,94 <sup>a</sup> ± 14,02	P < 0.01

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes, suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de répétitions n égales à 30 (n=30) ; 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.

### 1.6. Corrélations et régression entre les variables mesurées

L'analyse de la matrice de corrélation (**Figure 21**) permet d'examiner les relations entre les différentes variables biologiques mesurées chez les femmes atteintes de DT2, en fonction des stades physiologiques associés à la ménopause. Les coefficients de corrélation présentés reflètent la force et la direction des liens entre ces variables.

Stad Phy	1				
FSH (mUI/mL)	<b>0,91</b>	1			
LH (mUI/mL)	<b>0,84</b>	<b>0,90</b>	1		
HbA1c (%)	<b>0,48</b>	0,33	0,27	1	
Glycémie (g/l)	0,36	0,21	0,25	<b>0,40</b>	1
	Stad Phy	FSH (mUI/mL)	LH (mUI/mL)	HbA1c (%)	Glycémie (g/l)

**Figure 21.** Matrice de corrélation entre les variables mesurées chez les patientes diabétiques de type 2 selon les stades physiologiques de la ménopause.

Une corrélation fortement positive est observée entre le stade physiologique et les taux de FSH ( $r = 0,91$ ) ainsi que de LH ( $r = 0,84$ ). Ces résultats indiquent que la progression dans les stades de la ménopause s'accompagne d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de ces hormones gonadotropes, en cohérence avec l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique observée à cette période.

Parmi les marqueurs du métabolisme glucidique, le stade physiologique montre une corrélation modérée avec le taux d'HbA1c ( $r = 0,48$ ) et plus faible avec la glycémie ( $r = 0,36$ ). Ces corrélations suggèrent une tendance à la dégradation du contrôle glycémique à mesure que les patientes avancent dans les stades physiologiques de la ménopause.

Le LH a présenté une corrélation faible avec l'HbA1c ( $r = 0,27$ ) et avec la glycémie ( $r = 0,25$ ). De même, la FSH a accusé la même tendance en fonction de ces deux paramètres glycémiques ( $r = 0,33$  et  $r = 0,21$ , respectivement) suggérant que les élévations des taux de LH et d'FSH ne sont que partiellement associées aux perturbations du métabolisme glucidique. Enfin, la corrélation entre l'HbA1c et la glycémie est restée modérée ( $r = 0,40$ ), ce qui est attendu étant donné que ces deux paramètres reflètent conjointement le contrôle glycémique sur le court et moyen terme.

En complément de cette analyse corrélationnelle, des régressions linéaires ont été réalisées afin de mieux caractériser les relations entre les variables. Une relation linéaire multiple significative a été identifiée entre les stades physiologiques de la ménopause et certains marqueurs biologiques clés, à savoir la FSH, la LH et l'HbA1c. L'équation de régression obtenue est formulée comme suit : État physiologique =  $0,654 + 0,013 \times \text{FSH} + 0,004 \times \text{LH} + 0,117 \times \text{HbA1c}$  (%). Cette équation présente un coefficient de détermination ( $R^2 = 0,873$ ), indiquant que près de 87 % de la variabilité des stades physiologiques peut être expliquée par ces trois variables.

Par ailleurs, une régression linéaire simple, bien que plus modeste, a été observée entre l'HbA1c et la glycémie conformément à ce qui suit:  $\text{HbA1c} (\%) = 5,915 + 1,174 \times \text{Glycémie} (\text{g/L})$ , avec un coefficient de détermination ( $R^2 = 0,161$ ), soulignant une relation significative mais relativement faible entre ces deux paramètres glycémiques.

Enfin, une forte association linéaire ( $p < 0,01$ ) a été mise en évidence entre les concentrations plasmatiques de LH et celles de FSH. L'équation de régression correspondante est  $\text{LH} = 6,718 + 0,427 \times \text{FSH}$ , avec un coefficient de détermination ( $R^2 = 0,81$ ), ce qui traduit une

dépendance marquée entre ces deux hormones gonadotropes, souvent co-régulées au cours de la transition ménopausique.

## 2. Discussion

L'analyse détaillée des résultats de cette étude révèle des dynamiques biologiques complexes entre le DT2, la transition ménopausique et les altérations hormonales et métaboliques qui en résultent. L'un des constats saillants est l'apparition d'une ménopause légèrement plus précoce chez les femmes diabétiques. Cette tendance semble en accord avec les observations de **Zaimi et al. (2024)**, qui soulignent que le diabète sucré peut perturber la fonction gonadique chez les femmes, en compromettant la régulation hormonale et en accélérant le déclin ovarien. Une telle interaction pourrait s'expliquer par la désorganisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien induite par les déséquilibres métaboliques chroniques, comme l'ont proposé **Thong et al. (2020)**, renforçant ainsi l'idée d'une étroite interdépendance entre le métabolisme glucidique et le système endocrinien reproducteur.

Les résultats de cette étude mettent également en évidence une détérioration significative du contrôle glycémique dès la phase de pré-ménopause, se traduisant par une élévation des niveaux de glycémie et d'HbA1c. Ce phénomène trouve un écho dans les travaux de **Şahin et al. (2020)**, qui ont établi un lien clair entre la transition ménopausique et l'augmentation du risque de diabète, en particulier lorsque cette transition s'accompagne de perturbations hormonales précoces. De même, **Jeong et Park (2022)** rappellent que la diminution des œstrogènes en pré-ménopause entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline, participant ainsi à une dérégulation du métabolisme glucidique. Cette observation suggère l'importance d'une vigilance accrue dans la gestion du diabète chez les femmes en transition hormonale, tel que préconisé par **Gambineri et Pelusi (2019)**, qui soulignent le rôle des hormones sexuelles dans la modulation de la résistance à l'insuline.

Sur le plan hormonal, l'étude confirme l'élévation progressive de la FSH et de la LH au fil des stades ménopausiques, phénomène bien documenté dans la littérature endocrinienne. **Santi et al. (2020)** décrivent en effet l'augmentation des gonadotropines comme une

conséquence directe de la réduction du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Cette élévation constitue un marqueur fiable du statut ménopausique, comme le souligne également **Motlani et al. (2023)**, et permet de suivre avec précision l'évolution de la transition hormonale.

Néanmoins, la corrélation entre ces taux hormonaux et les paramètres glycémiques reste sujette à débat. Par exemple, l'étude de **Kadhim et Ahmed (2015)** sur des femmes diabétiques n'a pas démontré de lien direct entre les niveaux de FSH/LH et l'HbA1c, ce qui invite à considérer que ces hormones sont avant tout des indicateurs de l'état reproductif, et que leur influence sur le métabolisme glucidique pourrait être indirecte. Cette hypothèse est confortée par **Klonoff (2020)**, qui rappelle que l'interprétation de l'HbA1c peut être influencée par divers facteurs, indépendamment des taux hormonaux.

L'analyse statistique réalisée dans cette étude renforce ces observations. La forte corrélation entre les stades de la ménopause et les concentrations de FSH ( $r = 0,91$ ) et de LH ( $r = 0,84$ ) témoigne de la fiabilité de ces biomarqueurs. Toutefois, la contribution plus modérée de l'HbA1c dans le modèle de régression, malgré son inclusion, suggère que le contrôle glycémique, bien qu'affecté par les changements hormonaux, est modulé par d'autres déterminants, notamment les facteurs comportementaux et corporels, comme l'ont montré **Gambineri et Pelusi (2019)**.

En parallèle, la corrélation étroite entre FSH et LH ( $r = 0,72$  ;  $R^2 = 0,81$ ) reflète leur co-régulation au niveau hypophysaire, mécanisme central dans la régulation de la fonction ovarienne. **Sengupta et al. (2019)** soulignent l'interdépendance fonctionnelle de ces deux gonadotropines dans la régulation de l'axe gonadique, indépendamment des influences métaboliques.

En somme, les données issues de cette étude confirment la complexité des interactions entre statut hormonal, métabolisme glucidique et progression ménopausique chez les femmes

atteintes de DT2. Elles rejoignent les conclusions de **Kumar et al. (2020)** et de **Mukhtar et al. (2020)**, qui rappellent que le diabète, en tant que pathologie endocrinienne chronique, interfère avec de multiples systèmes hormonaux, nécessitant une approche holistique de sa prise en charge. Ces résultats appellent à une stratégie intégrée de surveillance hormonale et métabolique, particulièrement durant la transition ménopausique, période de vulnérabilité accrue pour les femmes diabétiques.

## Conclusion générale

Cette étude met en lumière l'impact complexe et profond des différentes étapes de la ménopause sur les paramètres hormonaux et métaboliques des femmes atteintes de DT2. Dès les premières étapes de la pré-ménopause, des changements hormonaux se manifestent, provoquant un déséquilibre progressif du métabolisme du sucre. Ce phénomène se traduit par une augmentation ( $p < 0.01$ ) des taux de glycémie et d'HbA1c, qui passent de 5,6 % avant la ménopause à 8,0 % en pré-ménopause, puis à 8,11 % en post-ménopause. Cette évolution indique clairement une dégradation du contrôle glycémique au fur et à mesure de la transition hormonale. Parallèlement, la glycémie à jeun montre une élévation notable ( $p < 0.01$ ), passant de 0,92 g/L avant la ménopause à 1,68 g/L en ménopause, exacerbant ainsi le déséquilibre métabolique déjà présent. Ce phénomène est particulièrement préoccupant pour les femmes diabétiques, car il suggère que la ménopause constitue un facteur aggravant, perturbant davantage le métabolisme.

Les taux des hormones FSH et LH, essentielles au processus de la ménopause, évoluent également de manière marquée ( $p < 0.01$ ). La FSH augmente ( $p < 0.01$ ) de 6,79 mUI/mL avant la ménopause à 166,57 mUI/mL en post-ménopause, et la LH passe ( $p < 0.01$ ) de 9,24 mUI/mL à 72,94 mUI/mL. Ces changements hormonaux illustrent une activation importante de l'axe gonadotrope, conséquence directe de la réduction de l'activité ovarienne. En d'autres termes, la ménopause entraîne un dysfonctionnement endocrinien, dont les effets se manifestent par des répercussions notables sur le métabolisme, notamment en ce qui concerne la gestion de la glycémie.

L'analyse statistique révèle une relation modérée mais significative entre les stades physiologiques de la ménopause et les marqueurs glycémiques, avec un coefficient de corrélation de  $r = 0,48$  pour l'HbA1c et de  $r = 0,36$  pour la glycémie. En outre, une corrélation forte ( $r = 0,90$ ) est observée entre les niveaux de FSH et de LH, ce qui met en évidence la co-régulation de ces deux hormones et leur rôle clé dans le processus hormonal de la ménopause. L'utilisation d'une régression linéaire multiple ( $R^2 = 0,873$ ) montre que les niveaux de FSH, LH et HbA1c expliquent ensemble une proportion importante de la variabilité des stades physiologiques, suggérant que ces paramètres interagissent de manière complexe, influençant profondément le métabolisme glucidique.

En conclusion, ces résultats mettent en évidence l'influence majeure des changements hormonaux sur le métabolisme des femmes atteintes de DT2 pendant la ménopause. Il apparaît clairement que cette période de transition hormonale n'est pas simplement un

changement naturel, mais un moment critique pouvant aggraver le contrôle glycémique et perturber l'équilibre métabolique global. Ces constatations soulignent l'importance d'un suivi hormonal rigoureux et d'un traitement personnalisé pour accompagner les femmes diabétiques tout au long de cette transition. Cela permettrait d'ajuster les traitements de manière optimale, d'améliorer le contrôle glycémique et de réduire les risques associés à ces bouleversements hormonaux.

Les résultats de cette étude ouvrent la voie à de nouvelles recherches et à des améliorations possibles dans la prise en charge du diabète chez la femme. Il serait utile d'étudier plus en profondeur comment les changements hormonaux liés à la ménopause influencent le métabolisme du glucose. Mieux comprendre ces mécanismes, notamment au niveau cellulaire ou moléculaire, pourrait aider à développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans ce contexte, des études de suivi sur le long terme, observant les femmes tout au long de la ménopause, seraient particulièrement intéressantes. Elles permettraient de mieux comprendre l'évolution conjointe des profils hormonaux et métaboliques au fil du temps. Ces travaux pourraient aussi inclure d'autres facteurs importants, comme l'indice d'IMC, l'alimentation, l'activité physique ou les antécédents familiaux, afin de proposer une vision plus globale.

Ces éléments renforcent l'importance d'adapter les soins aux besoins spécifiques de chaque femme. Il serait donc pertinent de personnaliser le traitement du diabète, non seulement selon l'âge, mais aussi en fonction du stade hormonal. Intégrer le statut ménopausique dans les protocoles de suivi pourrait améliorer l'efficacité des traitements et ouvrir la voie à des options comme les thérapies hormonales ciblées.

## Références bibliographiques

1. **Alimi D. 2017.** L'auriculothérapie médicale: Bases scientifiques, principes et stratégies thérapeutiques. Edition illustrée. Paris: Masson. 376p.
2. **American Diabete Association (ADA). 2024.** Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 47(Supplement 1). S1-S321.
3. **American Diabete Association <sup>A</sup>. 2014.** Diagnostic et classification du diabète sucré. *Soins du diabète*. 37(S1): S81–S90.
4. **American Diabetes Association <sup>A</sup>. 2019.** Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 42(Suppl. 1). S1–S193.
5. **American Diabetes Association <sup>B</sup>. 2014.** Standards of Medical Care in Diabetes–2014. *Diabetes Care*. 37: S14–S80.
6. **American Diabetes Association <sup>B</sup>. 2019.** Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 42(Suppl. 1) : S13–S28.
7. **Baber R. J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016.** 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 19(2) : 109-150.
8. **Bächtold M., Boyer A., Mouahid G., Roca P. 2021.** Réussir l'épreuve écrite de sciences et technologie - CRPE - Nouveau concours 2022. Dunod. Total CRPE. France. 432p.
9. **Barry A. R., Bester K., Kolber M. R. 2017.** SGLT2 inhibitors and diabetics: Does sugar in the pee protect thee? *Tools for Practice*.
10. **Belhadj M. 2014.** Guide de Bonnes Pratiques en Diabétologie (1 volume). 2<sup>e</sup> édition. Alger, Ministère de la Santé. 92 p.
11. **Belhadj M., Arbouche Z., Brouri M., Malek R., Semrouni M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S. 2019.** BAROMETER Algeria : National survey on the care of people with diabetes, *Médecine des Maladies Métaboliques*. 13: 188-194.
12. **Bellanger S. 2021.** Les femmes et la ménopause : le ressenti et la prise en charge en médecine générale. Thèse de Doctorat en Médecine. Université de Rouen. Rouen. 138 p.
13. **Benoit L. 2021.** État des connaissances des patients diabétiques de type 2 à propos des complications du diabète. Thèse de Doctorat. Université Aix-Marseille. Marseille. 75 p.
14. **Bensalah D., Mnif F., Elleuch M., Had kacem F., Charfies N., Abid. 2020.** Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, Service d'endocrinologie-diabétologie, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie. Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie. 12-18.
15. **Bessaguet F., Desmoulière A. 2021.** Le pancréas. *Actualités Pharmaceutiques*. 60(607):

55–59.

16. **Biomnis. 2012.** Hémoglobine glyquée. Précis de biopathologie - Analyses médicales spécialisées. Biomnis. 4 p.
17. **Bizot F. 2018.** La thérapie génique : quel espoir pour les patients atteints de drépanocytose ?. Thèse de Doctorat, Université de Lorraine. Nancy (France). 121 p.
18. **Blickle J. F. 2014.** Chapitre 17 - Diabète. Nutrition Clinique Pratique (2ème édition). 189-206.
19. **Blümel J., Lavín P., Vallejoand M., Sarrá S. 2014.** Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications?. International Menopause Society. 17(3): 235–241.
20. **Boullenger L. 2019.** Diabétiques de type 2 suivis en médecine générale : séquences de traitements et évolution du poids et de l'HbA1c, Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Lille. Lille. 79 p.
21. **Brun J. F., Bordenave S., Ghanassia E., Picot M. C., Jaussent A., Mercier J., Prefaut C. 2008.** Le réentraînement à l'activité physique dans le diabète de type 2 réduit les dépenses de santé : résultats d'une étude prospective. Science & Sports. 23:193–197.
22. **Brunner L. S., Bare B., Smeltzer S., Suddarth D. S. 2011.** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4 : Fonction rénales et reproductrices. Paris : De Boeck Supérieur. 306p.
23. **Burger H. G., Hale G. E., Robertson D. M., Dennerstein L. 2007.** A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Human Reproduction Update. 13(6) : 559-565.
24. **Buyschaert M., Boureau A. S., Dhane Y., Bauduceau B. 2023.** Particularités des complications microangiopathiques du diabète chez le sujet âgé. Médecine des Maladies Métaboliques.17(S1): 8S49-8S54.
25. **Calleja-Agius J., Brincat M. P. 2015.** The urogenital system and the menopause, Climacteric. 18 (Suppl 1): 18-22.
26. **Camara A. 2014.** Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne. Thèse de Doctorat. Université Rennes 1. Rennes (France). 148 p.
27. **Carter A., Merriam S. 2023.** Menopause. Med Clin North Am. 107(2):199-212.
28. **Cauchi S., Lobbens S., de Graeve F., Delplanque J., El Achhab Y., Chikri M., Froguel P. 2010.** P 208 Quels sont les facteurs génétiques associés au diabète de type 2 chez les Marocains ?. Diabetes & Metabolism. 36(S1):A88.

29. **Chedraui P., Pérez-López F. R. 2019.** Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric*. 22(2): 127–132.
30. **Chicha A., El Kebir O. 2019.** Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique immunoturbidimétrique, Thèse de Doctorat, Université Saad Dahlab de Blida 1. Blida. 99 p.
31. **Chidi-Ogbolu N., Baar K. 2019.** Effect of Estrogen on Musculoskeletal Performance and Injury Risk. *Revue scientifique. Frontiers in Physiology*. Article 1834. 9 :1-10.
32. **Choudhury A. A., Rajeswari V. D. 2021.** Diabète sucré gestationnel – Un trouble métabolique et reproductif. *Biomedicine & Pharmacotherapy* .143: 112183.
33. **Coban E., Ozdogan N., Timuragaoglu A. 2004.** Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 112(3):126-134.
34. **Couderc C. 2021.** Guérir le diabète de type 2 par l'alimentation. Thèse de doctorat .Université d'Aix-Marseille. Marseille. 91 p.
35. **D'alberto A. 2019.** Mon Guide de Fertilité : Comment tomber enceinte naturellement. London. Ellipses. 304p.
36. **Daleng P. 2021.** Development of new ultra-fast-acting insulin analogues for treatment of type-1 diabetes. Norwegian University of Science and Technology. 6-14.
37. **Davila E. P., Florez H., Trepka M. J., Fleming L. E., Niyonsenga T., Lee D. J., Parkash J. 2011.** Strict glycemic control and mortality risk among US adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 25: 289–291.
38. **Davis S. R., Castelo-Branco C., Chedraui P., Lumsden M. A., Nappi R. E., Shah D., Villaseca P. 2012.** Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 15(5) : 419-429.
39. **DeFronzo R. A., Ferrannini E., Groop L., Henry R. R., Herman W. H., Holst J. J., Hu F. B., Kahn C. R., Raz I., Shulman G. I., Simonson D. C., Testa M. A., Weiss R. 2015.** Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* 1 : 15019.
40. **Derrickson B., Tortora G. J. 2018.** Anatomie et physiologie. Paris: De Boeck.
41. **Dessapt A. L., Gourdy P. 2012.** Ménopause et risque cardiovasculaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*. 41(7) : F13–F19.
42. **El Khoudary S. R., Thurston R. C. 2018.** Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 45(4): 641–661.
43. **Epstein B., Sutton D., Rosenwasser R., Choksi R. 2013.** SGLT-2 inhibitors and their

potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 6:453-467.

44. **Favot-Laforge L., Page G., Sarrauilhe. 2020.** Histologie, biologie de la reproduction et embryologie en PASS et LAS. Paris: édition Ellipses. 318p.
45. **Fédération Internationale du Diabète (FID). 2019.** IDF Diabetes Atlas (9th ed).
46. **Fédération Internationale du Diabète. 2021.** Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID – 10e édition. Bruxelles : Fédération Internationale du Diabète. 2021.
47. **Fischer-Ghanassia P., Ghanassia É., Baraut M. C. 2017.** Endocrinologie, diabétologie. nutrition. Éditions Broché.
48. **Forêt R. 2018.** Dictionnaire des sciences de la vie. Louvaine. Deboeck.
49. **Freedman R. R. 2014.** Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 142 : 115-120.
50. **Freeman E. W., Sammel M. D., Sanders R. J. 2014.** Risk of long term hot flashes after natural menopause: evidence from the penn ovarian aging cohort, *Menopause*. 21(9) : 924-932.
51. **Gambineri A., Pelusi C. 2019.** Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? *Endocrine Connections*. 8(1) : R1–R9.
52. **Gariani K., Tran C., Philippe J. 2011.** Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ?. *Revue Médicale Suisse*. 7 : 1238-1280.
53. **Gougeon A. 2014.** La ménopause physiologique et pathologique. ResearchGate. 257 p.
54. **Gourday P. 2012.** Endocrinopathies de la femme ménopausée, Estrogènes et autoimmunité. 5p.
55. **Grimaldi L. 2020.** Le cycle menstruel. *Pulsations*. 32-33.
56. **Groupe de travail et auteurs réunis par l’Afssa. 2016.** Sous la présidence de Lesourd B, Le guide nutrition à partir de 55 ans.
57. **O’Connor D. L., Blake J., Bell R., Bowen A., Cillum J., Fenton S., Gray-Donald K., Rossiter M., Adamo K., Brett K., Khatri N., Robinson N., Tumback L., Cheung A. Groupe de travail sur la nutrition. 2016.** Consensus canadien sur la nutrition féminine : adolescence, reproduction, ménopause et au-delà. *J Obstet Gynaecol Can JOGC*. 38(6): 555-609. e19.
58. **Halimi S. 2003.** Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). *Corpus Médical* 3. Faculté de Médecine de Grenoble. 2-4p.
59. **Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N., Karamzad N., Almasi-Hashiani A., Ayubi E. 2018.** Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal

- women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause*. 25(10): 1155–1164.
60. **Handgraaf S., Philippe J. 2018.** Diabète : le rôle protecteur des œstrogènes enfin compris. Communiqué de presse. Université de Genève.
  61. **Harewood J., Azevedo A. M. 2023.** Alpha Thalassemia. In: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
  62. **Haute Autorité de Santé (HAS). 2024.** Diabète de type 2 chez l'adulte : diagnostic et prise en charge.
  63. **Hay-Lombardie A., Bigot-Corbel E. 2018.** Biomarqueurs permettant le suivi de l'équilibre glycémique du patient diabétique. *Revue Francophone des Laboratoires*. (502):33-43.
  64. **Herman W. H., Ma Y., Uwaifo G., Haffner S., Kahn S. E., Horton E. S., Lachin J. M., Montez M. G., Brenneman T., Barrett-Connor E., Diabetes Prevention Program Research Group. 2007.** Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*.30(10): 2453-2460.
  65. **Hermans M. P. 2016.** Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire. *Louvain médical*.135(9): 624–627.
  66. **Holt R. I. G., DeVries J. H., Hess-Fischl A., Hirsch, I. B., Kirkman M. S., Klupa T., Ludwig B., Nørgaard K., Pettus J., Renard E., Skyler J. S., Snoek F. J., Weinstock R. S., Peters A. L. 2021.** Prise en charge du diabète de type 1 chez l'adulte : Rapport de consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 44(11): 2589–2625.
  67. **Idelman S., Verdetti J. 2020.** Chapitre 7 .Le pancréas endocrine. In *Endocrinologie et communications cellulaires* .EDP Sciences. 277-328.
  68. **International Expert Committee (IEC). 2021.** International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 44(Suppl 1). S15–S23.
  69. **Jaisson S., P. Gillery P. 2019.** Les produits de glycation comme biomarqueurs. *Glycation products as biomarkers*. 13(7) : 588-594.
  70. **Jeong H. G., Park H. 2022.** Troubles métaboliques à la ménopause. *Metabolites*. 12(10): 954.
  71. **Jia F. F., Wang J. L. 2021.** Exploring the social psychological factors of mental disorders in perimenopausal patients. *Psychological Monthly*. 16:13-4.

72. **Joffe H., De Wit A., Coborn J., Crawford S., Freeman M., Wiley A., Athappilly G., Kim S., K. A., Cohen S. L., Hall J. E. 2020.** Impact of Estradiol Variability and Progesterone on Mood in Perimenopausal Women With Depressive Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(3): e642-e650.
73. **Jorge S. E., Ribeiro D. M., Santos M. N. N., Sonati M. F. 2016.** Hemoglobin: Structure, Synthesis and Oxygen Transport. In F.F. Costa & N. Conran (Eds.), *Sickle Cell Anemia*, 1<sup>re</sup> éd, Springer International Publishing. Cham. 1–22.
74. **Kadhim R. J., Ahmed S. A. 2015.** Study the Comparison of Gonadotropin Levels in Diabetes Mellitus Females. *Al-Nahrain Journal of Science.* 18(3): 33–37.
75. **Kaya-Dagistanli F., Ozturk A. 2013.** Complications chroniques du diabète : aspects cliniques et biologiques. *Revue de Médecine Interne.* 34(6) : 357–364.
76. **Khan M. A. B., Hashim M. J., King J. K., Govender R. D., Mustafa H., Al Kaabi, J. 2020.** Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health.* 10(1): 107-111.
77. **Kieffer E., Ziane R. 2017.** Préménopause et périménopause : Effets sur l’organisme et gestion de l’activité physique [En ligne].
78. **Kirk J. K., D'Agostino R. B., Bell R. A., Passmore L.V., Bonds D. E., Karter A. J., Narayan, K. M. V. 2006.** Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 29(9):2130-2136.
79. **Klein M. 2009.** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l’amyloïdose chez le diabète. Thèse d’état en vitrine. Université de Toulouse. France. 17-88.
80. **Klonoff D. C. 2020.** Hemoglobinopathies and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 14(1): 3–7.
81. **Kravitz H. M., Joffe H. 2011.** Sleep during the perimenopause : a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 38(3) :567-586.
82. **Kumar R., Saha P., Kumar Y., Goyal K., Verma A., Jain R. 2020.** A Review on Diabetes Mellitus: Type 1 & Type 2. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 9(10): 838–850.
83. **Lacour B., Belon J. P. 2015.** Physiologie du système digestif. *Physiologie.* Issy -les -Moulineaux : Elsevier Masson. 225-258.
84. **Lafaurie M., Montastruc F. 2019.** Intérêt d’une consultation médicale de pharmacovigilance : exemple de la carence en vitamine B12 avec la metformine. *Presse Med.* 48:1216–1221.

85. **Lafitte M. 2012.** Adénocarcinome canalaire pancréatique mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. Université bordeaux, thèse doctorat .220 p.
86. **Langman J., Sadler T. 2018.** Embryologie médicale. Paris: Pradel.
87. **Lasalle M. 2015.** TGR5 : cible thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2 et ses complications métaboliques. De la chimie aux effets biologiques, thèse de doctorat. Université de Lille 2. 278 p.
88. **Leblanc R. M. 2013.** Le dosage des hémoglobines glyquées. Pratique hémoglobine ; 495 : 23–24.
89. **Lindblad A. J., Allan G. M. 2017.** GLP-1 analogues in diabetes: as sweet as can be? Edmonton, AB: Tools for Practice. Alberta College of Family Physicians.
90. **Little R. R., Rohlfing C., Sacks D. B. 2019.** The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A1c Measurement. *Clinical Chemistry*. **65(7)** : 839–848.
91. **Makhlouf S., Ben Abdelkrim A., Bouzid K., et al. 2015.** Épidémiologie et classification du diabète sucré. *Journal de la Santé Publique*. **27(4)**: 215-223.
92. **Marcelo D., Santos M., Montserrat C., Luz P., Géraldine C., Giacomo G. 2022.** Diabète sucré : impact des affects sur les compétences d'autogestion. *Rev Med Suisse*. **16**: 1206-1209.
93. **Marieb E., Hoehn k. 2010.** Anatomie et physiologie humaine. 8 ème Ed. Nouveaux Horizon. 1430 p.
94. **Martorell L. 2021.** Spécialité BPH - Biologie et physiopathologie humaines - Terminale ST2S. Paris. Elipses. 288p.
95. **Mauvais-Jarvis F., Manson J. E., Stevenson J. C., Fonseca V. A. 2017.** Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine Reviews*. **38(3)** : 173-188.
96. **Merette C. 2015.** Contrôle glycémique et régulation hormonale chez l'adulte sain. Presses Universitaires de Lyon.
97. **Mével P. 2015.** Les complications du diabète de type 2. *L'Aide-Soignante*. **29**:14-16.
98. **Mohadjeri A. 2024.** Troubles liés à la ménopause : état des lieux et enquête sur les sources d'information et les solutions thérapeutiques. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Grenoble Alpes. Grenoble. 100p.
99. **Monnier L., Collete C. 2017.** Discordance entre HbA1c et résultat de l'autosurveillance glycémique. In *Diabétologie: 55 Démarches Cliniques en Pratique Médicale Courante*. 79-93p.

100. **Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A. R., Simoncini T. 2018.** Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 14(4): 199-215.
101. **Morgan K. N., Derby C. A., Gleason C. E. 2018.** Cognitive changes with reproductive aging, perimenopause, and menopause. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 45(4): 751–63.
102. **Motlani V., Motlani G., Pamnani S., Sharma M., Banerjee R. 2023.** Changed Endocrinology in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus.* 15(12).
103. **Moussa T., Jemai C., Ben Salem D., Dhieb N., Hadj Ali Z., Hedfi I., Laajili O., Htira Y., Ben Mami F. 2024.** Spécificités des complications rénales du diabète de type 2 selon le sexe. *Ann Endocrinol (Paris).* 85(5):553.
104. **Mukhtar Y., Galalain A., Yunusa U. 2020.** A modern overview on diabetes mellitus: a chronic endocrine disorder. *European Journal of Biology.* 5(2): 1–14.
105. **Munoz C. 2011.** Troubles menstruels. Dans e. a. M. S. Range, netter. précis de médecine intern. Paris. 117p.
106. **Nathan D. M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R J. 2008.** Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 31(8):1473-1481.
107. **Newson L. 2018.** Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 24(1): 44-49.
108. **Nobécourt E., Bardin C., Tafzi N., Boitard C., et al. 2010.** Étude de l'influence de caractéristiques patientes sur la pharmacocinétique de la metformine dans un but d'optimisation des schémas posologiques. *Diabetes & Metabolism.* 36: A75.
109. **O'Neill S., Eden J. 2020.** The pathophysiology and therapy of menopausal symptoms. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 30(6): 175-183.
110. **Orban J. C., Ichai C. 2008.** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation.* 17(8): 761-767.
111. **Perche O., Plaire F., Pohn J. 2015.** Le Méga Guide - Concours Psychomotricien et Ergothérapeute: Épreuves écrites. Éditeur : Elsevier Masson. Paris. 600p.
112. **Pointeau O., Barbosa R., Degrace P., Vergès B., Jourdan T. 2025.** Les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1) à action périphérique ont-ils un avenir dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2 ?. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 19:100–109.
113. **Portha B. 2023.** Le diabète de type 2, une histoire de burn-out des cellules bêta-

- pancréatiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 17(4):358–367.
114. **Prince C. 2017.** Évaluation de la connaissance des traitements antidiabétiques oraux et antihypertenseurs par les patients dans le cadre du diabète de type 2 et de l’hypertension artérielle .Thèse de Doctorat .Université de Bordeaux .123 p.
115. **Prior J. C. 1998.** Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews*. 19(4) : 397-428.
116. **Procopiou M. 2006.** Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés. *Revue Médicale Suisse*. 2 : 1473-1479.
117. **Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. 2018.** Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 42(S1): S10–S15.
118. **Qiraouani-Boucetta H. 2015.** Dosage de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c), Mémoire de Licence, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fès, Maroc. 31 p.
119. **Quincy B. 2013.** Perimenopausal sleep disturbance: Beyond estrogen replacement. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. JAAPA. 26(1) : 50-54.
120. **Racah-Tebeka B, Plu-Bureau G. 2019.** Éditeurs. La ménopause en pratique. Collection Pratique en gynécologie-obstétrique. Paris : Elsevier Masson. 352p.
121. **Rance N. E. 2009.** Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*. 30(1) : 111-122.
122. **Raverot G. 2019.** Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Collection Les Référentiels des Collèges. Paris : Elsevier Masson. 538 p.
123. **Razzouki I. 2016.** Etude de la corrélation entre la glycémie postprandiale et la glycémie moyenne calculée à partir de l’HbA1c chez une population de diabétiques. Thèse de doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad Marrakech. Maroc. 32p.
124. **Ris M., Božičević S., Radišić Biljak V., Vučić Lovrenčić M. 2017.** Analytical verification and quality assessment of the Tosoh HLC-723GX HbA1c analyzer. *Practical Laboratory Medicine*. 7: 15–18.
125. **Roche C., Nau A., Peytel É., Moalic J. L., Oliver M. 2011.** Acidose lactique sévère par intoxication accidentelle à la metformine : à propos de 3 observations. *Annales de Biologie Clinique*.69(6): 705-711.
126. **Roder P. V., Wu B., Liu Y., Han W. 2016.** Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental and Molecular Medicine*. 48: e219.
127. **Rozenbaum H. 1997.** La ménopause : question de femmes. Eska. France. 270 p.

128. **Şahin S., Oyer C., Ulubaşoğlu H., Sarı D., Oğuz A. 2020.** Impact of the type of Menopausal Duration on the Development of Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Women. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 4(3) : 201–206.
129. **Salpeter S. R., Walsh J. M., Ormiston T. M., Greyber E., Buckley N. S., Salpeter E. E. 2006.** Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes. Obesity and Metabolism*. 8(5) : 538-554.
130. **Santi D., Crépieux P., Reiter E., Spaggiari G., Brigante G., Casarini L., Simoni M. 2020.** Follicle-stimulating hormone (FSH) action on spermatogenesis: a focus on physiological and therapeutic roles. *Journal of Clinical Medicine*. 9(4): 1014.
131. **Santoro N., Roeca C., Peters B. A., Neal-Perry G. 2021.** The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 106(1) : 1-15.
132. **Schlienger J. L. 2013.** Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*.42(5): 839–848.
133. **Sellahi F. Z. 2007.** Le vécu de la ménopause chez la femme algérienne. Thèse de Doctorat. Université Mentouri Constantine. Algérie. 267 p.
134. **Sengupta P., Arafa M., Elbardisi H. 2019.** Hormonal regulation of spermatogenesis. In *Molecular signaling in spermatogenesis and male infertility*. CRC Press. 41-49p.
135. **Setchell K. D. R. 2017.** The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause N Y N*. 24: 1338–1350.
136. **Sherwani S. I., Khan H. A., Ekhzaimy A., Masood A., Sakharkar M. K. 2016.** Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker Insights*. 11: 95-104.
137. **Sherwood L. 2015.** *Physiologie humaine*. Trad. Ectors. F. 3e édition. Collection Noire. 746p.
138. **Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J. D., Cano A., Chedraui P., Goulis D. G., Lopes P., Mishra G., Mueck A., Rees M., Senturk L. M., Simoncini T., Stevenson J. C., Stute P., Tuomikoski P., Paschou, S. A., Anagnostis P., Lambrinoudaki I. 2018.** Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 117 : 6-10.
139. **St-Jean M. 2010.** L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Le Médecin du Québec*.45(1):6–12.

140. **Sturdee D. W., Panay N. 2010.** International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 13:509–522.
141. **Takahashi T. A., Johnson K. M. 2015.** Menopause. *Medical Clinics of North America*. (3) : 521-555.
142. **te Velde E. R., Scheffer G. J., Dorland M., Broekmans F. J., Fauser B. C. 1998.** Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol*. 145(1-2):67-73.
143. **Thong E. P., Codner E., Laven J. S., Teede H. 2020.** Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 8(2): 134–149.
144. **Traoré M. 2023.** Étude comparative du dosage de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie dans le diagnostic du diabète au service de diabétologie et d'endocrinologie au CsRef 3. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).Faculté de Pharmacie. Mali. 127 p.
145. **Voirin M. 2024.** Prise en charge et suivi d'une patiente ayant subi une pancréatectomie totale suite à un cancer du pancréas. Thèse de doctorat. Université de Reims Champagne-Ardenne. Reims. 151 p.
146. **Wajcman H., Galactéros F. 2005.** Hemoglobins with high oxygen affinity leading to erythrocytosis. New variants and new concepts. *Hemoglobin*. 9(2):91-106.
147. **Wang N., Shao H., Chen Y., Xia F., Chi C., Li Q., Han B., Teng Y., Lu Y. 2021.** Follicle-Stimulating Hormone and Metabolic Disorders in Postmenopausal Women: A Narrative Review of Current Evidence and Perspectives. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .106(9): 2684-2701.
148. **World Health Organization (WHO). 2023.** World Health Organization. Global report on diabetes. Genève : Organisation mondiale de la Santé. 2023.
149. **Wu Y., Ding Y., Tanaka Y., Zhang W. 2014.** Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*. 11(11): 1185–1200.
150. **Yan Z., Cai M., Han X., Chen Q., Lu H. 2023.** The interaction between age and risk factors for diabetes and prediabetes: A community-based cross-sectional study. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*.16: 397–408.
151. **Zaimi M., Baba N. H., Benrahal D., Semiane N., Dris N. 2024.** Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. *Endocrine*. 1–12.

152. **Zendjabil M. 2015.** The glycated hemoglobin: Indication, interpretation and limitations. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 73(5): 336-339.

***Sites web :***

1. <https://diabetesatlas.org/data/>
2. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2499922-diabete-type-1-2-definition-insipide-causes-symptomes-traitement-taux-normal-journee-mondiale/>
3. <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/>
4. [https://www.researchgate.net/figure/Structure-dune-molecule-dhemoglobine-18\\_fig4\\_340390002](https://www.researchgate.net/figure/Structure-dune-molecule-dhemoglobine-18_fig4_340390002)

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-  
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية  
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): غنيم زهية رقم التسجيل الجامعي: 37033645  
الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 402795226 والصادرة بتاريخ: 2022.09.02  
عن بلدية بن عبد المالك رمضان – مستغانم  
المسجل بكلية علوم الطبيعة والحياة / قسم بيولوجيا  
شعبة علوم بيولوجية / التخصص بيوكيمياء تطبيقية  
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

Impact sur le dosage de l'HbA1c des paramètres hormonaux  
à la ménopause (FSH-LH) chez les diabétiques de type 2

أصريح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة  
الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن  
في البحث المذكور أعلاه.

التاريخ: 2025.07.03

إمضاء المعني



\* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-  
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية  
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): بوبكر فريدة رقم التسجيل الجامعي: 37033674  
الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 402502194 والصادرة بتاريخ: 2022.08.01  
عن بلدية حجاج – مستغانم

المسجل بكلية علوم الطبيعة والحياة / قسم بيولوجيا  
شعبة علوم بيولوجية / التخصص بيوكيمياء تطبيقية  
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

Impact sur le dosage de l'HbA1c des paramètres hormonaux  
à la ménopause (FSH-LH) chez les diabétiques de type 2

أصريح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة  
الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن  
في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025.07.03

إمضاء المعني



\* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.