

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2017

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Kaddour Pacha Aicha

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: ANALYSES BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

THÈME

**Evaluation des paramètres biochimiques chez les
femmes ménopausées diabétiques de type 2 de la
région de Mostaganem**

Soutenue publiquement le/06/2017

DEVANT LE JURY

Président	DAHMOUNI S	M.A.A	U. Mostaganem
Encadreur	CHIALI F.Z	M.C.B	U. Mostaganem
Examinatrice	LAISSOUF A	M.C.B	U. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire d'Analyses de polyclinique Abd Ekader d'Achâacha de la région de Mostaganam

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu, à notre Dieu le tout puisse qui m'a donné santé et prospérité et de m'a voir permis de terminer mes études, ainsi que ce projet dans des meilleures conditions, et dans les délais voulus.

On adresse nos sincères remerciements à **Mr DAHMOUNI S** d'avoir accepté de présider à jury.

Je tiens également, à remercier **Mme LAISSOUF A** pour ses conseils et son aide précieux, et a qui j'exprime mon profond respect et mes sincères remerciements de m'avoir fais l'honneur d'examiner ce travail.

J'exprime par ailleurs, mes chaleureux remerciements à **Mme CHIALLI F.Z** pour son aide, ses conseils, et ses orientations pour l'accomplissement de ce mémoire.

Je remercie aussi, le chef de service et tous infirmiers de laboratoire de la polyclinique de HAMOUDI ABD ALKADER d'Achâacha qu'ils donnent tous les moyens nécessaires pour la réalisation ce travail.

Enfin, je remercie tous les enseignants qui mon suivis le long de mes études, et tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

*Avec l'aide de Dieu le tout puissant qui m'a éclairé
les chemins du savoir, j'ai pu réaliser ce modeste
travail que je dédie à*

*Mes très chers parents, avec tout mon amour, ma
tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à leurs
rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Que Dieu vous
protège.*

*A mes frères et mes sœurs, pour tout l'amour
qu'ils m'apportent et leur soutien.*

A toute la famille: Kaddour Pacha

A toutes mes amies pour leurs encouragements.

*A mon encadreur Mme Chíalalí F.Z qui m'a
dirigé dans ce labeur.*

ABREVIATION

AFSSPS : Agence française de sécurité sanitaire de produit de santé

AGEs : Advanced Glycation End-products

AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux

AVTE : Accidents veineux thromboemboliques

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CEE : Estrogènes conjugués équins

CEEDMM : Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

CT : cholestérol total

DG : Diabète Gestationnel

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant

DT1 : Diabète Type 1

DT2 : Diabète Type 2

E3N : Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutualité Générale de l'Education Nationale

FICC : Federation International de la Chimie Clinique

F.S.H : Follicule Stimulating Hormone

GB : Globules Blancs

GEMVi : Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillissement hormonal

GNRH : Gonadolibérine Hormone.

GR : Globules Rouges

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée

HBG : Hémoglobine

Hct : Hématocrite

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

HDL-c : HDL-cholestérol

HERS : Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study

HGPO : Hyperglycémie provoqué par voie orale.

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IC : Incidents de diabète

IMC : Indice de masse corporelle

LH : Luteinizing Hormone

MPA : Acétate de Médroxyprogestérone

NFS : Numération de la Formule Sanguine

OMS : Organisation mondiale de la Santé

Plt : Plaquettes

RE α : Récepteur des Estrogènes α

RR : Risque Relatif

SNPG : Standardisation National de Programme de la Glycohémoglobine

TG : Triglycérides

TH : Traitement Hormonal

THM : Traitement Hormonal Ménopause

THS : Traitement Hormonal Substitutif

VGM : Volume Globulaire Moyen

WHO : World Health Organization

WHI : Women's Health Initiative

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01. Traitement hormonal et incidence du diabète au cours des principales études d'intervention chez la femme ménopausée	18
Tableau 02. Influence du traitement hormonal de la ménopause sur la sensibilité à l'insuline au cours de l'étude WHI.....	18
Tableau 03. Composition des tubes blancs, standard et dosage de glycémie.....	23
Tableau 04. Composition des tubes blancs, standard et dosage du triglycéride.....	24
Tableau 05. Composition des tubes blancs, standard et dosage de cholestérol total.	25
Tableau 06. Composition des tubes blancs, standard et dosage de l'urée.....	26
Tableau 07. Composition des tubes blancs, standard et dosage de créatinine... ..	27
Tableau 08. Caractéristiques de la population étudiée	31

LISTE DES FIGURES

Figure 01. Cause la résistance à l'insuline	07
Figure 02. Représentation schématique d'une HbA1c	09
Figure 03. Le fonctionnement du système hormonal chez la femme.....	13
Figure 04. Mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des estrogènes sur le métabolisme glucidique	20
Figure 05. Teneurs en Glucose et Hémoglobine glyquée chez les femmes témoins et les diabétiques.....	32
Figure 06. Teneurs en Cholestérol Total et Triglycéride chez les femmes Témoins et les diabétiques.....	33
Figure 07. Teneurs en Urée et Créatinine chez les femmes Témoins et les diabétiques.....	34
Figure 08. Teneurs en Globule rouge et Globule Blanc chez les femmes témoins et les diabétiques.....	35
Figure 09. Teneurs en Hémoglobine et les plaquettes chez les femmes témoins et les diabétiques.....	36
Figure 10. Teneurs en Hématocrite et CCMH et VGM chez les femmes témoins et les diabétiques.	37

Sommaire

Introduction Générale	01
Etat actuel de sujet	
I. Le diabète.....	02
I.1. Généralités sur le diabète.....	02
I.1.1. Définition.....	02
I.1.2. Prévalence mondiale.....	02
I.1.3. Critères diagnostiques du diabète.....	03
I.1.4. Classification étiologiques des diabètes sucrés.....	03
I.1.4.1. Diabète de type 1.....	03
I.1.4.2. Diabète de type 2.....	03
I.1.4.3. Autres types.....	04
I.2. Diabète de type 2.....	04
I.2.1. prévention du diabète de type 2.....	04
I.2.2. Suivi des facteurs de risque pour la prévention des complications cardio-vasculaires...04	
I.2.3. Facteurs de risque.....	05
I.2.3.1. Facteur génétique.....	05
I.2.3.2. L'obésité.....	05
I.2.4. Physiopathologie du diabète de type 2.....	05
I.2.4.1. L'insulinorésistance.....	06
I.2.4.1.1. Mécanismes impliqués dans la résistance à l'insuline.....	06
I.2.4.2. L'insulinosécrétion.....	08
I.3. Paramètres d'évaluation de l'équilibre glycémique.....	08
I.3.1. L'hémoglobine glycosylée HbA1c	08
I.3.1.1. Valeur sémiologique de l'HbA1c.....	10
I.3.3. Biologie clinique.....	10
I.3.4. Données biologiques.....	10
I.3.4.1. Marqueurs glycémiques.....	10
I.3.4.2. Marqueurs de la sécrétion d'insuline.....	10
I.3.4.3. Marqueurs de l'insulinorésistance.....	11

II. la ménopause.....	12
II.1. Définition.....	12
II.2. Physiopathologie.....	14
II.3. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques.....	14
II.3.1. Bénéfices du THM.....	14
II.3.1.1.Prévention de l'ostéoporose.....	15
II.3.1.2. Prévention cardiovasculaire.....	15
II.3.2. Risques du THM.....	16
II.3.2.1. Cancer du sein.....	16
II.3.2.2. Accidents veineux thromboemboliques (AVTE).....	16
II.3.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	16
II.4. Le traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du diabète de type 2.....	17
II.5. Rôle crucial des estrogènes pour le maintien de l'homéostasie glucidique.....	19
II.6. Effet protecteur des estrogènes : quels sont les mécanismes ?.....	19
II.6.1. Les estrogènes préservent la sensibilité à l'insuline.....	19
II.6.2. Des arguments en faveur d'un effet direct sur les cellules pancréatiques β	21

Matériels et méthode

I. Population.....	22
II. Préparation des échantillons.....	22
III. Détermination des paramètres biochimiques	22
III.1. Dosage de l'HbA1c.....	22
III.1.1. Mode opératoire.....	22
III.2. Dosage de la glycémie.....	23
III.2.1. Principe	23
III.2.2. Mode opératoire.....	23
III.3.dosage du triglycéride Méthode de Fossati et de Principe [1982] (Kit CHRONOLAB).....	23
III.3.1. Principe	23
III.3.2. Mode opératoire.....	24
III.4. Dosage du cholestérol total : Méthode de Fasce [1982] (kit SPINREACT).....	24
III.4.1. Principe.....	24
III.4.2. Mode opératoire.....	24
III.5. Dosage de l'urée : (Méthode de Berthelot 1960) (Kit CHRONOLAB).....	25

III.5.1. Principe	25
III.5.2.Mode opératoire.....	26
III.6. Dosage de la créatinine (Kit SPINREACT).....	26
III.6.1. Principe	26
III.6.2. Mode opératoire.....	26
III.7. L'Hémogramme ou numération Formule Sanguine (NFS).....	27
III.7.1. Principe de la NFS.....	27
IV. Analyse statistique.....	28

Résultats et interprétation

I. Caractéristiques de la population étudiée.....	29
II. Les paramètres biochimiques chez les femmes ménopausées témoins et les femmes ménopausées diabétiques.....	29
II.1.Teneurs plasmatiques en glucose et Hémoglobine glyqué(HB) chez les femmes témoins et diabétiques.....	29
II.2.Teneurs plasmatiques en Cholestérol Total et Triglycéride chez les femmes témoins et diabétiques.....	29
II.3.Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les femmes témoins et diabétiques.....	29
III. Numérotation formule sanguine chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques.....	30
III.1. Teneurs en globules rouges (ou hématies) et globules blancs (leucocytes) chez les femmes ménopausées témoins et les femmes ménopausées diabétiques.....	30
III.2.Teneurs en Hémoglobine et les plaquettes chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques.....	30
III.3.Teneurs en Hématocrite et CCMH et VGM chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques.....	30

Discussion Générale

IV. Discussion Générale.....	38
------------------------------	----

Conclusion Générale 42

Références Bibliographiques.....	43
----------------------------------	----

Annexes

Le diabète sucré est défini par un état d'hyperglycémie chronique exposant à un risque de complications vasculaires. La forme la plus commune, représentant 90 % des cas, est le diabète de type 2, en pleine expansion. Même si elle est hétérogène, la présentation clinique de ces patients montre que le diabète de type 2 ne survient pas chez n'importe qui, n'importe quand et n'importe comment, et souligne l'importance de l'hérédité, de l'obésité, de l'âge, ainsi que l'évolutivité de la maladie. Ses mécanismes connus, insulino-résistance et insulino-déficience, qui entraînent une production excessive et un défaut d'utilisation du glucose circulant et donc l'hyperglycémie, échappent en revanche en grande part à cet abord clinique, et leur mise en évidence, a fortiori leur explication, nécessitent de mettre en oeuvre des techniques de recherche (**Lang et al., 2007**).

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire qui associe un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance. L'insulino-résistance est en partie d'origine génétique, mais aggravée par l'obésité, notamment abdominale. Elle explique l'intrication avec le syndrome métabolique et les maladies cardio-vasculaires. Le déficit insulinosécrétoire s'aggrave progressivement avec l'évolution de la maladie, ce qui représente la cause principale de la détérioration du contrôle glycémique au fil du temps et de l'échappement nécessitant un ajustement régulier du traitement antihyperglycémiant (**Scheen et al., 2007**).

Plusieurs des femmes atteintes des maladies métaboliques (diabète de type 2) sont ménopausées puis que, dans leur la période ménopausique les femmes observent une baisse de fabrication hormonale (œstrogène et progestérone), ces hormones sont secrétés par les ovaires.

La réduction de la production de ces hormones (œstrogène et progestérone) a une incidence directe sur la glycémie, si importante pour le diabète. En effet, ces hormones influent sur la réaction des cellules à l'insuline. Selon les femmes, ces perturbations glycémiques sont plus ou moins fréquentes et de grande ampleur. Elles doivent alors faire face à plus d'hyperglycémies lors de la périménopause en particulier car leurs règles sont instables. Face à ces variations, les femmes doivent réévaluer leur traitement et l'adapter aux variations de leur glycémie.

Notre étude est basée sur l'évolution des paramètres biochimiques du sang chez les femmes ménopausiques diabétiques de région de Mostaganem, et a pour objectif de mieux connaître la relation entre La ménopause et le diabète de type 2, comprendre des variations des taux des paramètres courus (glycémie, triglycéride, cholestérol, ect ...) pour sensibiliser les femmes concernées, savoir si les femmes ménopausées diabétiques possèdent une fois des variations concernées par rapport des femmes ménopausées non diabétiques (témoins).

I. Le diabète

I.1. Généralités sur le diabète sucré

I.1.1. Définition

Le diabète sucré est aujourd'hui considéré comme une maladie dégénérative majeure dans le monde, menaçant d'une manière croissante, la santé publique (Saha et al., 2012).

L'OMS définit le diabète comme une hyperglycémie chronique caractérisé par une perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines, et résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou de leurs associations.

Cette hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme, particulièrement à des lésions, des anomalies et une insuffisance de divers organes, surtout les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Saha et al., 2012).

Le glucose est une source d'énergie principale du corps humain, apporté par l'alimentation et dont le métabolisme est finement régulé par les hormones pancréatiques. Le pancréas est une glande abdominale possédant deux grands types de cellules :

- Des cellules exocrines (à 90%) qui produisent des enzymes concourant à la digestion
- Des cellules endocrines (10%) regroupées en îlots, appelés Îlots de Langerhans, qui synthétisent les hormones du métabolisme glucidique. Les cellules α des îlots de Langerhans synthétisent le glucagon, hormone hyperglycémiant, et les cellules β synthétisent l'insuline, hormone hypoglycémiante.

L'insuline a pour but de maintenir la normoglycémie, en stockant le glucose dans les cellules. Le défaut de production ou d'action de l'insuline entraîne une hyperglycémie, définie comme supérieure à 1,26 g/L (soit 7,0 mmol/L) à jeun ou 2,00 g/L (soit 11,1 mmol/L) en post-prandial selon le rapport de l'OMS (WHO ,2012).

Il a été décrit plusieurs types de diabètes sucrés, selon leur physiopathologie et leur étiologie, dont les plus fréquents sont le type 1 (DT1) et le type 2 (DT2).

I.1.2. Prévalence mondiale

Au niveau mondial, le diabète, et notamment le diabète de type 2 (DT 2), touche 5,9 % de la population adulte, pour 80 %, les patients habitent des pays émergents. Le nombre de personnes atteintes de diabètes est en augmentation considérable, passant de 135 millions en 1995 à 171 millions en 2000, à 246 millions en 2007 et atteindrait les 380 millions en 2025 (Lefebvre, 2008).

I.1.3. Critères diagnostiques du diabète

Les critères diagnostiques de références sont ceux de l’OMS et sont basés sur la détermination de la glycémie à jeun ou 2 heures après une charge orale en glucose (épreuve d’hyperglycémie provoqué par voie orale ou HGPO). Le diagnostic du diabète peut être établi de trois façons (**Drouin et al., 1999**) :

- Hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5\%$ aux déterminations répétitives.
- Glycémie jeun ≥ 126 mg/dl deux déterminations.
- Glycémie heures ≥ 200 mg/dl dans le test d’hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).
- Glycémie ≥ 200 mg/dl tout moment de la journée en présence des symptômes classiques du diabète (**Babes, 2015**).

I.1.4. Classification étiologiques des diabètes sucrés

La classification du diabète proposés par l’OMS tient compte à la fois de l’étiologie de la pathologie diabétique et de la nécessité vitale ou non du traitement insulinique et il faut noter que les termes diabète insulino dépendant et diabète non insulino dépendant ne sont plus utilisés et sont remplacés respectivement par diabète type 1 et diabète type 2 (**Tournant et al., 1998**).

I.1.4.1. Diabète de type 1

Cette forme de diabète est la conséquence d’une destruction des cellules β des îlots de Langerhans par un processus auto-immun à médiation cellulaire, survenant sur un terrain génétique de susceptibilité et conduisant à une carence absolue en insuline (**Dubois, 2007**).

I.1.4.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2, dont plus des 90% des patients diabétiques sont atteints (**Lefèvre, 2008**) est une maladie multifactorielle, où se conjuguent des facteurs héréditaires et des facteurs liés à l’environnement en particulier le surpoids et la sédentarité. Cette maladie associe deux anomalies métaboliques dont l’importance relative est variable d’une forme à l’autre : un déficit de l’insulinosécrétion ou insulino pénie, et une diminution de la sensibilité à l’insuline des tissus cibles (insulino résistance). La combinaison des deux anomalies conduit au DT2 (**Guillausseau et al., 2003**).

I.1.4.3. Autres types

D'autres types de diabète existent, parmi lesquels les diabètes induits par des infections, des chirurgies voire des traitements médicamenteux. Le diabète gestationnel (DG) est « le » troisième type de diabète le plus souvent rencontré. Touchant les femmes enceintes, le DG est une insulino-résistance consécutive à la grossesse, avec une prévalence entre 2 et 6 % des grossesses. Depuis décembre 2010 et selon les nouvelles recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, seules les femmes présentant des facteurs de risque (antécédents familiaux de diabète de type 2, antécédents de DG, IMC > 25 kg/m², antécédent d'enfant de > 4000g ou signes d'appel durant la grossesse) sont dépistées pour le DG, dont les complications sont semblables à celles du diabète pré-gestationnel au 3^{ème} trimestre. Le traitement du DG commence par des règles hygiéno-diététiques et peut aller jusqu'aux injections d'insuline dans certains cas (CNGOF, 2010).

I.2. Diabète de type 2

I.2.1. Prévention du diabète de type 2

La survenue d'une glycémie à jeun anormale, d'une intolérance au glucose ou des deux est actuellement considérée comme une situation de pré-diabète. Détecter le pré-diabète n'est pas un objectif en soi, mais aide à dépister une population présentant un risque (fortement) élevé de développer un diabète de type 2. Le diabète peut être prévenu dans ce groupe à haut risque en modifiant les habitudes de vie⁵⁰. Ce changement nécessite toutefois des efforts importants. L'utilisation de la metformine s'avère également efficace, mais moins que les interventions sur le mode de vie⁵¹. Méthodologiques. Dans les études correctement contrôlées comprenant un bras d'intervention évaluant le mode de vie, il apparaît que des efforts importants s'imposent pour obtenir des modifications ne fût-ce que modérées dans le domaine de l'alimentation ou de l'exercice (Wens et al., 2007).

I.2.2. Suivi des facteurs de risque pour la prévention des complications cardio-vasculaires

Les complications cardio-vasculaires représentent aussi la principale cause de mortalité et de morbidité dans le diabète de type 2. L'existence d'un diabète multiplie par 2 à 3 le risque d'insuffisance coronaire, d'ischémie myocardique silencieuse, d'accidents vasculaires cérébraux chez les hommes. Chez les femmes, l'existence d'un diabète multiplie ces risques par un facteur 3 à 5. De la même façon, l'existence d'un diabète multiplie le risque d'artérite des membres inférieurs par 4 chez les hommes et par 6 chez les femmes, avec une

augmentation majeure du risque d'amputation, multiplié par 10 à 20. Ces éléments amènent à considérer le diabétique de type 2 d'emblée comme un patient vasculaire (**Hanaire, 2005**).

I.2.3. Facteurs de risque

I.2.3.1. Facteur génétique

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante comme en témoigne le taux élevé (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes et l'agrégation familiale de cette maladie (**Féry et Paquot, 2005**).

On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30 % si l'on a un parent diabétique et approche les 70 % si les 2 parents sont diabétiques. La partition génétique semble donc jouer un rôle capital, supérieur à celui observé dans le diabète de type 1. En pratique, l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 est un facteur de risque primordial (**Gourday et al ., 2008**).

I.2.3.2. L'obésité

Près de 90% des sujets diabétiques de type 2 présentent ou ont présenté un excès pondéral. L'obésité est un facteur de risque évident de développement du diabète de type 2. Ainsi, on considère qu'une obésité modérée multiplie le risque d'apparition d'un diabète de type 2 par un facteur 2, une obésité moyenne par un facteur 5 et une obésité sévère par un facteur 10 (**Gourday et al ., 2008**).

Le type de l'obésité, caractérisé par le mode de répartition des masses adipeuses, doit être également considéré de manière attentive. En effet, c'est la répartition des graisses de type androïde, c'est à dire au niveau abdominal et périviscéral, qui semble délétère sur le plan métabolique. A l'opposé, l'obésité gynoïde (répartition des graisses à la partie inférieure du corps) aurait un effet protecteur vis à vis de ces complications métaboliques. Dans tous les cas, il est certain que les facteurs environnementaux favorisant la constitution d'un surpoids (sédentarité, alimentation hypercalorique ou hyperlipidique) jouent un rôle majeur dans la genèse du diabète de type 2 (**Gourday et al ., 2008**).

I.2.4. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, et la sédentarité (**Grimaldi, 2000**).

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire qui associe un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance (**Scheen et al., 2007**).

L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans, d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DNID est l'insulinorésistance (**Grimaldi ,2000**).

I.2.4.1. L'insulinorésistance

L'insulinorésistance concerne virtuellement tous les diabétiques de type 2. Détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic, même en l'absence d'obésité, Les effets (anaboliques et anticataboliques) de l'insuline en dehors du métabolisme glucidique peuvent aussi être réduits, notamment sa capacité à réduire la lipolyse au niveau du tissu adipeux, ce qui est important car les acides gras ainsi libérés contribuent aux perturbations de l'homéostasie glucidique. Le métabolisme protéique a été moins étudié et paraît moins perturbé, mais un défaut de synthèse de protéines mitochondriales pourrait jouer un rôle clé dans les perturbations du métabolisme énergétique de ces patients. Le fait que l'insulinorésistance soit, au moins partiellement, réversible sous l'influence de mesures hygiénodietétiques ou de certains antidiabétiques oraux, renforce son intérêt pour le clinicien (**Lang et al., 2007**).

I.2.4.1.1. Mécanismes impliqués dans la résistance à l'insuline

Les personnes pré-diabétiques ou diabétiques de type 2 produisent de l'insuline en quantité insuffisante ou l'utilisent incorrectement. La résistance à l'insuline peut être due à un déficit de conversion (insuline anormale), à une production insuffisante (insulinopénie), à une dégradation d'hormones antagonistes (anticorps anti-insuline), à un nombre insuffisant de récepteurs insuliniques (moins d'affinités), à l'activité kinase auto-phosphorylation insuffisante, à un transport insuffisant ou à une activité insuffisante. Donc, la résistance à l'insuline serait multi-causale (figure .01) (**Fex, 2013**).

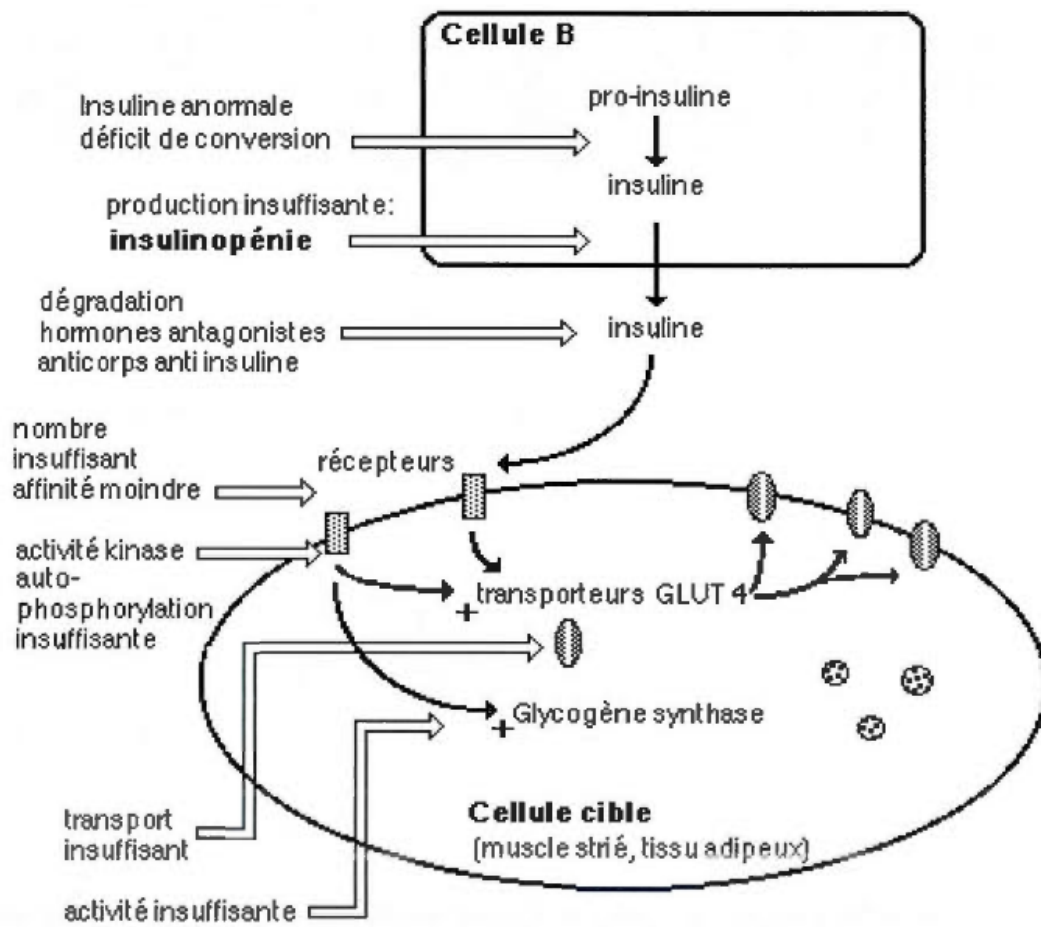


Figure 1 : Causes la résistance à l'insuline (Fex, 2013).

I.2.4.2. L'insulinosécrétion :

Un déficit de l'insulinosécrétion apparaît tôt dans le DT2. Son origine est héréditaire (attestée par l'hypo insulinémie de sujets normo glycémiques mais parents au premier degré de DT2), Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité (**Guillausseau et al., 2008**).

Ces anomalies de l'insulinosécrétion sont regroupées sous le terme de dysfonction insulaire (**Guillausseau et al., 2003**).

I.3. Paramètres d'évaluation de l'équilibre glycémique

I.3.1. L'hémoglobine glycosylée HbA1c

Au cours des trois dernières décennies, en particulier depuis l'étude DCCT, la mesure de l'HbA1c comme biomarqueur du contrôle glycémique recent s'est imposée sur d'autres mesures, telles la fructosamine ou d'autres biomarqueurs d'hyperglycémie chronique comme le dosage des advanced glycation end-products (AGEs) circulants ou tissulaires (**Hermansles, 2016**).

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est le produit résultant d'une réaction de fixation non enzymatique de glucose sur une extrémité N-terminale (résidu valine) des chaînes β de l'hémoglobine (figure 02) (**Gusto et al., 2011**).

Il existe une relation quantitative entre le niveau d'exposition au glucose et le degré de glycation. L'exposition au glucose dépend principalement de la glycémie et de la durée d'exposition à une glycémie donnée. Dans le cas de l'hémoglobine, cette durée dépend de la durée de vie des globules rouges.

L'HbA1c représente la glycation non enzymatique des protéines, c'est à dire la fixation post traductionnelle d'oses simples, ou de leurs dérivés sur les fonctions amines des protéines.

L'HbA1c n'est pas la seule forme d'hémoglobine glyquée, car l'HbA peut être glyquée sur différents sites (résidus lysines des 4 chaînes de globines). L'HbA1c peut être glyquée sur une seule ou sur deux extrémités N-terminales des chaînes β de la globine, et donc prendre diverses formes. L'HbA1 représente l'ensemble des hémoglobines ayant fixé un ose à la même extrémité, l'HbA0 indique qu'aucune glycation n'a eu lieu sur ce site, l'hémoglobine glyquée totale regroupe toutes les formes d'hémoglobines ayant fixé un résidu glucose sur un quelconque site. Pour des résultats plus homogènes le groupe de Standardisation National de Programme de la Glycohémoglobine (**SNPG**) et Federation International de la Chimie Clinique (**FICC**) travaillent pour une standardisation des méthodes de dosage de l'HbA1c.

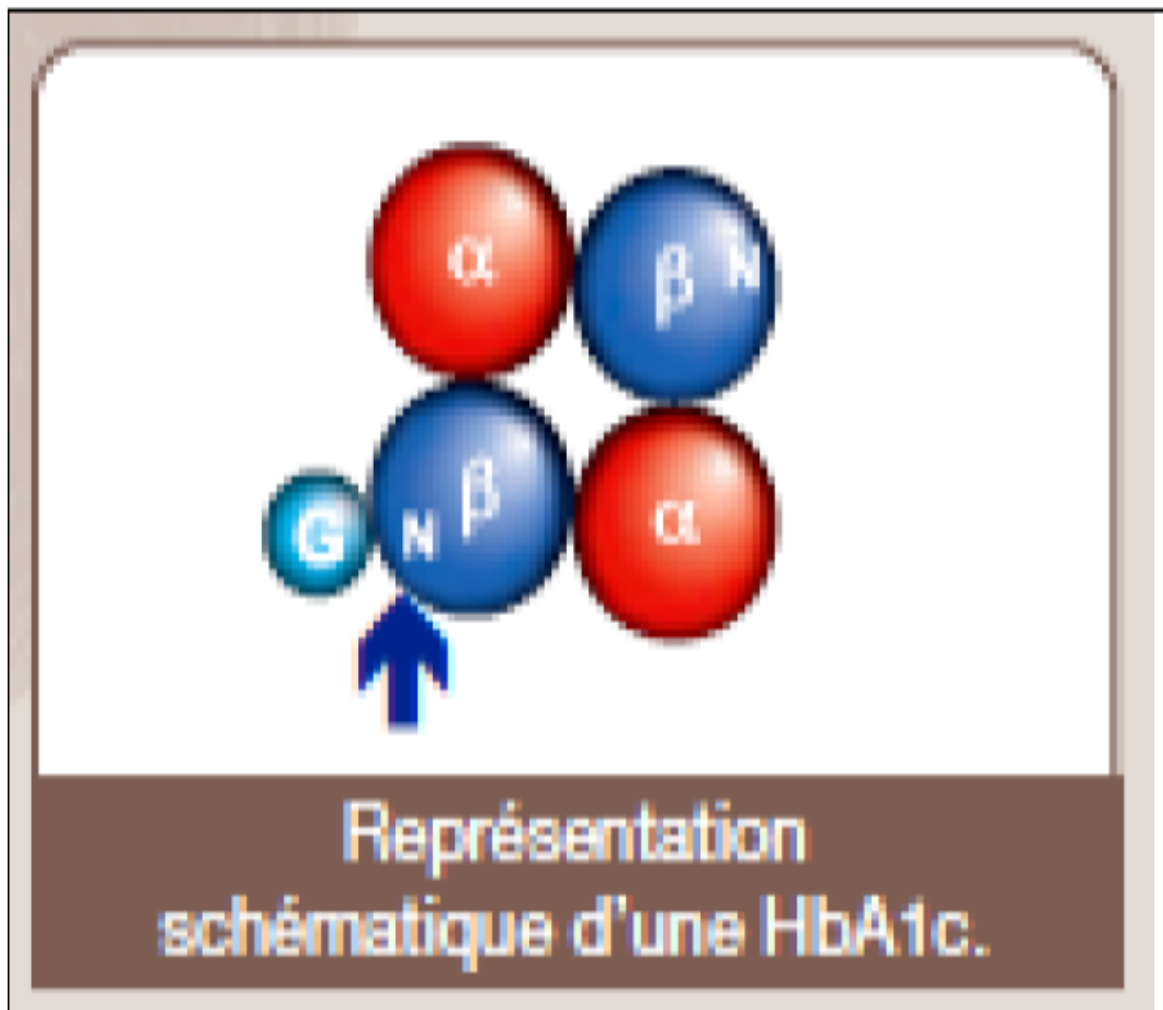


Figure 2. Représentation schématique d'une HbA1c (Rossier, 2014).

I.3.1. 1.Valeur sémiologique de l'HbA1C

Les taux moyens d'HbA1C trouvés chez les sujets normaux se situent entre 5 et 6%. Ces taux augmentent avec l'état de déséquilibre du diabète sucré. Le pourcentage d'HbA1C dans les hématies reflète la concentration moyenne cumulée du glucose plasmatique. Par conséquent, sa mesure chez les diabétiques est un indicateur et une véritable mémoire de degré de l'hyperglycémie durant la période qui a précédé la mesure. Le taux d'HbA1C est non dépendant de l'âge du malade, de l'ancienneté du diabète, de la présence de complication, du sexe, du type de diabète et de l'existence de facteurs génétiques. Il est sans rapport avec le taux de glycémie mesuré au moment où on effectue sa détermination. En pratique un taux d'HbA1C entre 5 et 7% témoigne d'un excellent contrôle ; des valeurs entre 8 et 9% reflètent un équilibre encore acceptable. Des chiffres supérieurs à 9% traduisent un mauvais équilibre chronique (Tapsoba, 2001).

I.3.3. Biologie clinique

- HbA1c $\geq 6.5\%$.
- Diminution de la tolérance au glucose à jeun (≥ 110 mg/dl) ou lors d'une HGPO (≥ 200 mg/dl).
- Marqueurs du syndrome métabolique (triglycérides ≤ 250 mg/dl, HDL cholestérol ≤ 35 mg/dl, .).
- Diminution de l'insulinosécrétion précoce en réponse au glucose.
- Indices d'insulinorésistance (insulinémie à jeun > 18 mU/l)

I.3.4. Données biologiques

I.3.4.1. Marqueurs glycémiques

Le diabète de type 2 avéré est défini par une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) et/ou par une glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose (HGPO) ≥ 200 mg/dl. L'étude de l'histoire naturelle de la maladie a montré que cette phase d'hyperglycémie franche est systématiquement précédée, durant une période plus ou moins longue, par une hyperglycémie asymptomatique progressivement croissante. Il existe alors une légère élévation de la glycémie à jeun ("impaired fasting glucose" : ≥ 110 mg/dl) (scheen et al., 2002).

I.3.4.2. Marqueurs de la sécrétion d'insuline

Des anomalies de la sécrétion d'insuline peuvent être observées bien avant l'élévation de la glycémie chez le patient à risque de développer un diabète de type 2. Elles se caractérisent principalement par un déficit de la sécrétion précoce d'insuline objectivée en réponse à l'administration de glucose par voie intraveineuse ou orale. Paradoxalement, il existe souvent

une réponse tardive excessive, objectivée notamment lors d'une HGPO, et cette hyperinsulinémie réactionnelle est généralement considérée comme un reflet de l'insulinorésistance. Si ces anomalies de l'insulinosécrétion peuvent être utilisées en recherche clinique pour prédire l'apparition d'un diabète, leur recherche systématique n'est généralement pas recommandée dans la pratique quotidienne compte tenu du coût de la mesure et de sa valeur prédictive imparfaite (scheen et al., 2002).

I.3.4.3. Marqueurs de l'insulinorésistance

La présence d'une insulinorésistance précède la survenue d'un diabète de type 2 et est considérée comme un facteur de risque de développer la maladie. La recherche d'une insulinorésistance pourrait donc être également utilisée pour dépister les sujets à risque. Tout au plus peut on envisager d'estimer l'insulinorésistance simplement par la mesure de l'insulinémie basale, éventuellement comparée à la glycémie. De façon plus simple encore, on peut approcher l'insulinorésistance, non pas en la mesurant directement, mais en appréciant ses marqueurs indirects, cliniques (présence d'une obésité abdominale, d'une hypertension artérielle). Sur le plan biologique, rappelons la coexistence fréquente d'une dyslipidémie (hypertriglycéridémie ≥ 250 mg/dl avec taux de cholestérol HDL abaissé ≤ 35 mg/dl), d'une hyperuricémie (surtout chez les hommes), ou encore d'une stéatose hépatique (scheen et al., 2002).

II. La ménopause

II.1. Définition

Le terme ménopause signifie étymologiquement « arrêt des règles », et désigne ainsi la période qui survient au moment où les ovaires arrêtent de produire les hormones de la reproduction : les estrogènes et la progestérone. La ménopause commence le plus souvent aux alentours de 50 ans. La prise d'une pilule contraceptive ou les grossesses ne modifient pas l'âge auquel la ménopause se produit naturellement. La ménopause est vécue de façon très différente selon les femmes, les pays et les cultures. C'est une expérience propre à chaque femme (**AFSSPS, 2006**).

Le cycle menstruel est régulé par le jeu complexe de facteurs dépendant du diencephale, de l'hypophyse, des ovaires et de l'utérus, de sorte à permettre le développement d'une grossesse. C'est le diencephale qui commande le rythme du cycle : par voie hormonale, il stimule dans l'hypophyse (située à proximité) la libération de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Ces hormones sont transportées par la circulation sanguine jusqu'aux ovaires, où elles stimulent et commandent la maturation de l'ovule, l'ovulation et la production consécutive de l'hormone progestérone par le corps jaune. Étant donné que le follicule en cours de maturation produit alors de plus en plus d'oestrogène, le diencephale peut interpréter le taux sanguin d'oestrogène pour adapter la régulation fine du cycle en conséquence (figure 03) (**Kuhn et al., 2014**).

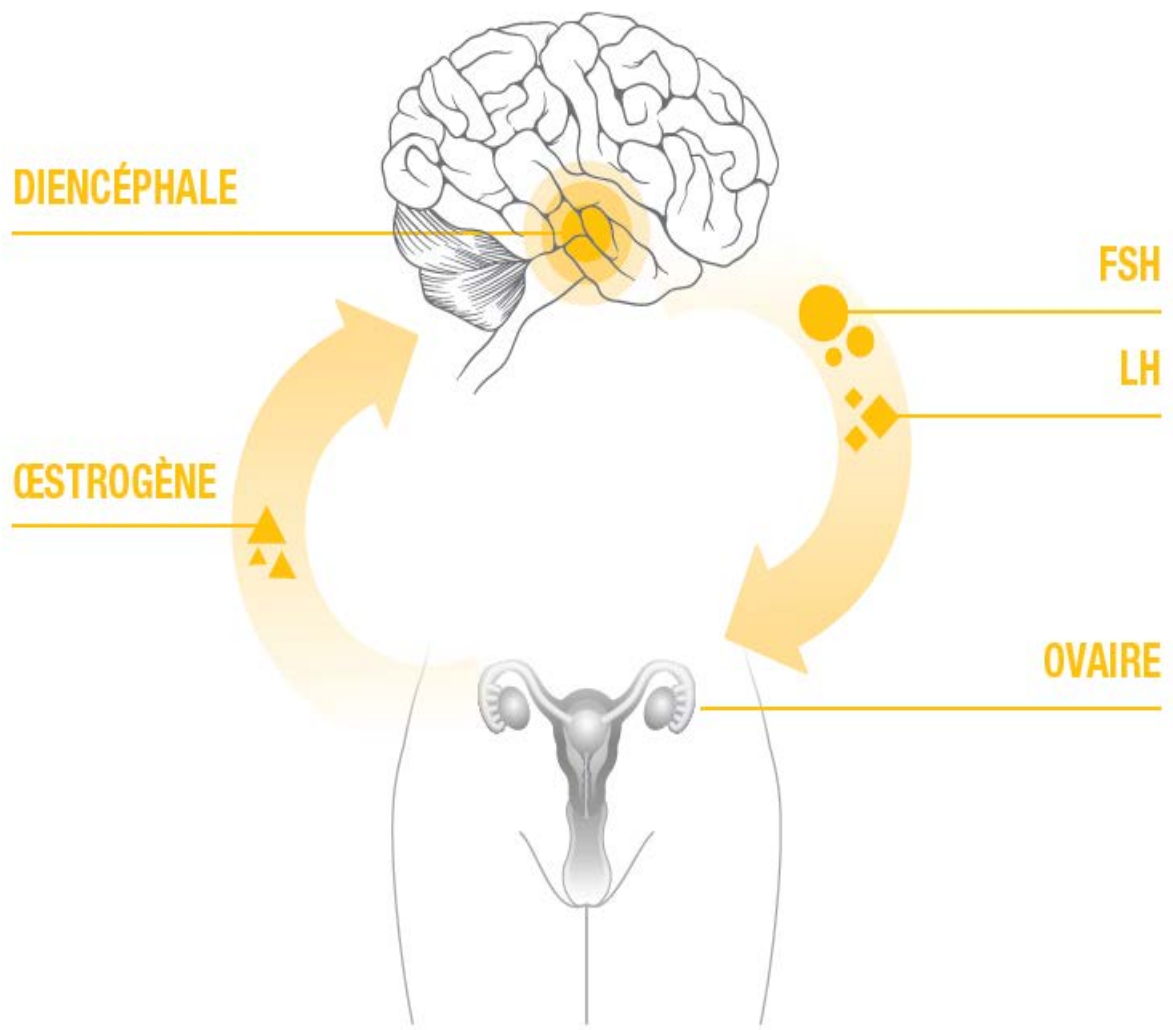


Figure 3: le fonctionnement du système hormonal chez la femme (Kuhn et al., 2014).

II.2. Physiopathologie

Tout d'abord, les cycles restent ovulatoires mais se raccourcissent, conséquence du raccourcissement de la phase folliculaire par accélération de la maturation du follicule. La déplétion folliculaire se poursuit et les cycles commencent à se rallonger et être anovulatoires (≥ 7 jours de différence de longueur par rapport à un cycle normal). 15 à 25 % des femmes, au contraire, n'ont que très peu de modifications de leurs cycles avant l'arrêt complet. Le flux menstruel peut être réduit (20 %), augmenté (29 %), plus court (24 %) ou plus long (20 %). Le phénomène primitif est lié au vieillissement ovarien : diminution de la production d'inhibine B par les cellules de la granulosa suite à la baisse du capital folliculaire. Ceci déclenche une augmentation de la FSH. Il s'en suit une accélération du développement folliculaire avec appauvrissement du capital ovarien et atresie folliculaire. Ainsi en vieillissant, l'ovaire contient moins de follicules et chaque follicule contient moins de cellules de la granulosa (**Béliard, 2015**).

La phase de transition commence en moyenne 4 ans avant la fin définitive des menstruations. Des phases d'aménorrhée apparaissent ensuite (≥ 60 jours). Il n'est pas possible de différencier l'aménorrhée postérieure à la ménopause des phases d'aménorrhée de la périménopause. Il n'existe pas de test suffisamment fiable pour prédire les dernières menstruations chez une femme en périménopause, c'est à dire l'âge précis de la ménopause (**Hale et al., 2014**).

II.3. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques

Le traitement hormonal (TH) de la ménopause (THM), longtemps appelé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des estrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence estrogénique. Un traitement progestatif est associé à l'estrogénothérapie pour contrecarrer l'effet prolifératif des estrogènes au niveau endométrial. L'association d'un progestatif est impérative chez les femmes non hystérectomisées (**CEEDMM, 2010-2011**).

II.3.1. Bénéfices du THM

Le THM a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes ménopausiques gênants, la prévention de l'atrophie vaginale, la prévention de la perte osseuse postménopausique et des fractures ostéoporotiques. Il s'agit du seul traitement ayant prouvé son efficacité pour diminuer de manière significative le nombre des fractures chez la femme de 50 à 60 ans, même si l'incidence de ces fractures en début de ménopause est faible. Une

diminution du risque du cancer du colon a été montrée dans l'étude WHI, mais elle n'a pas été confirmée dans toutes les études, notamment les études européennes (GEMVi, 2017).

II.3.1.1. Prévention de l'ostéoporose

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS (décembre 2003) stipulent que le traitement hormonal en début de ménopause devrait être désormais considéré comme un traitement de confort et de deuxième ligne pour la prévention de l'ostéoporose. Tout d'abord, elle prive les femmes d'un traitement préventif à une période de la vie où la substitution estrogénique est la plus adaptée au problème clinique et entraîne le moins de risque. De plus, ces recommandations peuvent inciter à utiliser dès le début de la ménopause des traitements beaucoup plus onéreux dont l'intérêt reste à démontrer chez les femmes ayant un risque d'ostéoporose modéré et dont les risques éventuels à long terme n'ont pas été évalués (Kutten, 2004).

II.3.1.2. Prévention cardiovasculaire

Un objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des événements cardiovasculaires. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons :

- Les études épidémiologiques d'observation avaient montré un bénéfice cardiovasculaire du TH aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire (risque relatif : RR = 0,5 à 0,6) ;
- De nombreuses études expérimentales chez l'animal et chez l'humain démontrent que les estrogènes ont un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique sur la prévention de la plaque d'athérome sur l'endothélium vasculaire et qu'ils favorisent la vasodilatation.

Cependant, plusieurs études prospectives randomisées, contrôlées et contre placebo, menées à large échelle aux États-Unis (études HERS et WHI) n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la survenue des événements cardiovasculaires, et cela ni en prévention primaire ni en prévention secondaire. Au contraire, certaines études américaines de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires par le traitement substitutif de la ménopause tendraient même à montrer une augmentation des événements, dans la première année de traitement (CEEDMM, 2010-2011).

II.3.2. Risques du THM

En juillet 2002, la publication d'une étude américaine relative à l'utilisation du THM a alimenté de nombreux débats. Cette étude menée chez plus de 16 000 femmes ménopausées a permis de préciser les risques et les bénéfices d'un certain type de THM très peu utilisé en France dans des tranches d'âges relativement âgées (moyenne d'âge : 63 ans).

II.3.2.1. Cancer du sein

Le THM comprenant l'association d'un œstrogène et d'un progestatif augmente le risque de survenue de cancer du sein par rapport aux femmes ménopausées non traitées. Le risque n'est peut-être pas le même avec tous les produits. Une étude française récente suggère qu'il est plus faible avec un œstrogène associé à la progestérone micronisée pour une durée d'environ 5 ans. Par ailleurs, sur la base des données actuelles, un THM à base d'œstrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein. Il est rappelé qu'à partir de 50 ans, que l'on soit ménopausée ou non, traitée ou non, il est recommandé d'effectuer, de façon systématique tous les 2 ans, une mammographie (AFSSPS, 2006).

Les résultats montrent bien une augmentation du risque de cancer du sein avec un THS, qu'il soit constitué d'œstrogènes seuls ou accompagné de progestérone. Plus la durée du traitement augmente, plus le risque est augmenté. Au-delà de 5 ans de traitement par exemple, une femme qui prend un THS avec œstrogènes et progestatifs a 1,31 à 2,02 fois plus de risque de **cancer du sein** qu'une femme qui ne prend pas de THS (Bour, 2015).

II.3.2.2. Accidents veineux thromboemboliques (AVTE)

Le risque de thrombose veineuse augmente lors de la prise d'un THM (AFSSPS, 2006).

Le risque d'AVTE est multiplié par deux. En chiffres absolus, le risque reste néanmoins minime : ainsi, sur 5 années et pour 1 000 femmes non traitées par THM, 3 feront un AVTE entre 50 et 59 ans, et 11 en feront un entre 60 et 69 ans ; ces chiffres passent à 7 chez les femmes de 50 à 59 ans traitées par THM pendant 5 ans (4 AVTE en plus) et à 20 (9 AVTE en plus) chez les femmes de 60 à 69 ans traitées par TH pendant 5 ans. Deux études françaises récentes montrent que ce risque est limité au THM donné par voie orale : par voie transcutanée, les œstrogènes ne sont pas associés à un risque supérieur d'AVTE (CEEDMM, 2010-2011).

II.3.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Dans l'étude WHI, il existait un sur-risque d'AVC qui n'était pas influencé par l'ancienneté de la ménopause. Néanmoins, chez une femme de moins de 60 ans ce risque est très faible. Des données plus survient à 58 ans a le même risque de cancer du sein qu'une femme

ménopausée à 50 ans et qui prendrait un THM pendant 8 ans. Il n'y a pas de sur-risque chez les femmes obèses qui ont cependant un risque de base plus augmenté. La perte de poids, l'exercice physique diminuent les risques (**GEMVi, 2017**).

II.4. Le traitement hormonal de la ménopause réduit l'incidence du diabète de type 2

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

En revanche, les résultats de deux grandes études d'intervention américaines de grande envergure, randomisées et réalisées en double aveugle, permettent d'affirmer l'effet favorable du traitement hormonal de la ménopause vis-à-vis de la survenue d'un diabète. Ainsi, dans les études WHI et HERS l'administration d'oestrogènes équinés couplés à de l'acétate de médroxyprogestérone, a permis une réduction de 21% à 35% de l'incidence du diabète chez les femmes sous traitement par rapport à celles recevant un placebo (Table 1). Chez les femmes hystérectomisées participant à l'étude WHI, l'administration d'oestrogènes équinés seuls s'est quant à elle soldée par une réduction non significative de 12% de l'incidence du diabète (**Tableau 1**) (**Bonds et al., 2006**).

Cependant, dans un sous-groupe de patientes, des mesures biologiques standardisées ont mis en évidence une réduction significative des valeurs glycémiques et insulinémiques à jeun, et donc une amélioration significative de l'index HOMA-IR (**Tableau 2**).

Cet effet protecteur du THM a été récemment confirmé par les données de suivi de larges cohortes européennes, en particulier dans le cadre de l'étude française E3N). L'analyse de cette cohorte française révèle en effet une réduction significative du nombre de cas incidents de diabète chez les femmes ayant bénéficié d'un THM (RR = 0,82 ; IC 95 % : 0,72-0,93) (**Gouday, 2012**).

Tableau 1 : Traitement hormonal et incidence du diabète au cours des principales études d'intervention chez la femme ménopausée. (E+P : oestrogène + medroxyprogestérone ; E : oestrogène seul, n : effectifs) dans les principales études d'intervention. (Bonds et al. 2006 ; Margolis et al. 2004 ; Kanaya et al. 2003).

Tableau 2 : Influence du traitement hormonal de la ménopause sur la sensibilité à l'insuline au cours de l'étude WHI.

	Incidence du diabète		HR (IC 95 %)
	THM	Placebo	
HERS (CEE + MPA)	6,2 %	9,5 %	0.65
WHI (CEE + MPA)	3,5 %	4,2 %	0.79 (0,67-0,93)
WHI (CEE seuls)	8,3 %	9,3 %	0,88 (0,77-1,01)
CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone			

Paramètres métaboliques chez les femmes non diabétiques, après 1 an de traitement			
	THM	Placebo	P
CEE + MPA	5,21 < 0,01	5,34	< 0,01
Glycémie AJ (mmol/L)			
HOMA-IR	2,57 < 0,05	2,68	< 0,05
CEE seuls	5,20	5,41	< 0,01
Glycémie AJ (mmol/L)			
HOMA-IR	2,42	2,99	< 0,01
HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance			

II.5. Rôle crucial des estrogènes pour le maintien de l'homéostasie glucidique

De façon remarquable, l'implication spécifique des estrogènes et de leur voie de signalisation dans la régulation de l'action de l'insuline et du métabolisme glucidique a pu être affirmée chez l'humain à l'occasion d'observations exceptionnelles concernant des sujets, principalement des hommes, présentant des mutations inactivatrices du gène de l'aromatase, enzyme clef de la voie de synthèse des estrogènes, ou du récepteur des estrogènes à (RE α).

Ces anomalies conduisent en effet au développement prématuré d'un surpoids androïde et de stigmates francs d'insulinorésistance dont une intolérance au glucose (**Riant et al., 2009**).

II.6. Effet protecteur des estrogènes : quels sont les mécanismes ?

Les mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des estrogènes sur le métabolisme glucidique ne sont pas totalement élucidés. Les données expérimentales suggèrent cependant différentes actions favorables permettant de contrer les deux principaux traits physiopathologiques du diabète de type 2, à savoir la diminution de la sensibilité à l'insuline et l'altération progressive de la capacité d'insulinosécrétion du pancréas (figure. 4) (**Wedisinghe et Perera ,2009**).

II.6.1. Les estrogènes préservent la sensibilité à l'insuline

Plusieurs travaux ont suggéré que les femmes en période d'activité génitale présentaient une meilleure sensibilité à l'action de l'insuline que les hommes d'âge comparable. Par contre, l'installation de la ménopause favorise la constitution d'un surpoids avec répartition androïde de la masse grasse et la survenue progressive d'une insulinorésistance pouvant conduire au diabète de type 2 (**Margolis et al., 2004**).

Toujours d'après l'étude WHI, l'effet protecteur du THM vis-à-vis de la survenue du diabète de type 2 ne peut s'expliquer de façon exclusive par la prévention de la prise pondérale et de l'accumulation de masse grasse. En effet, l'incidence du diabète a été également significativement réduite par le traitement chez les femmes dont l'indice de masse corporelle et le tour de taille sont demeurés stables au cours du suivi. Le bénéfice conféré par les estrogènes en termes de sensibilité à l'insuline pourrait donc combiner des effets indirects par prévention de la prise de poids et de l'accumulation de tissu adipeux à prédominance abdominale, et des effets directs sur la cascade de signalisation du récepteur de l'insuline au sein des tissus cibles (muscle squelettique, foie, adipocyte) (**Gouday, 2012**).

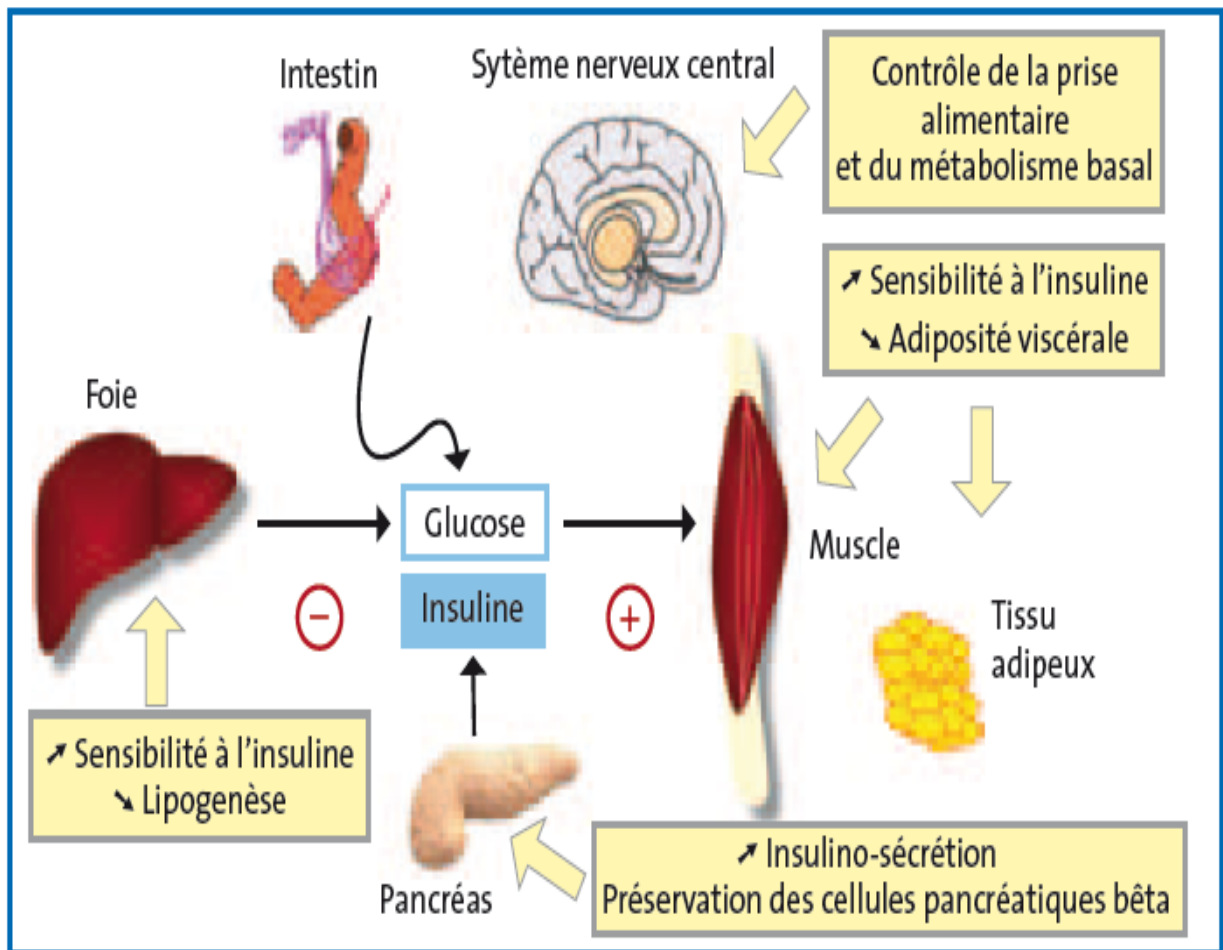


Figure 04 : Mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des estrogènes sur le métabolisme glucidique (Wedisinghe et Perera ,2009).

II.6.2. Des arguments en faveur d'un effet direct sur les cellules pancréatiques β :

Le RE α est exprimé au sein des îlots de Langerhans et plusieurs travaux expérimentaux récents permettent d'affirmer qu'il joue un rôle crucial pour amplifier la sécrétion d'insuline, mais également pour prévenir l'apoptose des cellules pancréatiques β . En termes d'insulinosécrétion, l'estradiol exerce un effet rapide sur des îlots murins isolés, augmentant de façon très significative leur contenu en insuline et doublant leur capacité de sécrétion de l'hormone en réponse au glucose. Ces actions ne sont en revanche pas retrouvées lorsque les îlots proviennent de souris déficientes en RE α . La présence d'estradiol permet également aux îlots murins et humains de mieux résister à l'apoptose induite in vitro par différents stimuli de type cytokines pro-inflammatoires. Enfin, l'importance du statut hormonal pour la préservation des cellules β a été récemment confirmée in vivo. En effet, l'administration d'estradiol prévient l'apoptose des cellules β induites par l'injection de streptozotocine chez la souris, effet toxique qui se trouve par contre nettement majoré chez les animaux déficients en aromatase ou en RE α (Liu et Mauvais-Jarvis, 2010).

I. Population

Notre travail est réalisé sur des femmes ménopausées atteintes du diabète de type 2, recrutés au sein de laboratoire d'analyse de polyclinique de Hamoudi Abd Elkader d'Achâacha de la région de Mostaganem. Deux groupes sont inclus dans cette étude :

Groupe 1 : 20 femmes ménopausées atteintes du diabète de type 2.

Groupe 2 : 20 femmes ménopausées volontaires en bonne santé.

Pour chaque femme choisie, l'âge, le poids, la taille et IMC sont notés. Toutes les femmes participantes à l'étude donnent leur accord de participation après explication détaillée du but de l'étude.

Les prélèvements sanguins sont réalisés au sein de laboratoire d'analyse de polyclinique de Hamoudi Abd Elkader d'Achâacha de région de Mostaganem.

II. Préparation des échantillons

Les prélèvements du sang ont été réalisés au niveau de la veine. Le sang a été recueilli dans des tubes EDTA préalablement étiquetés et numérotés.

Pour faire numérotation formule du sang, il faut subir l'échantillon directement dans un analyseur hématologique. Mais Pour faire l'analyse biochimique du sang, il faut subir l'échantillon à 3000 tr/min dans centrifugeuse pendant 15 minutes à une température ambiante, le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres de la glycémie à jeun, cholestérol total, triglycéride, créatinine, et urée.

III. Détermination des paramètres biochimiques

III.1. Dosage de l'HbA1c

III.1.1. Mode opératoire

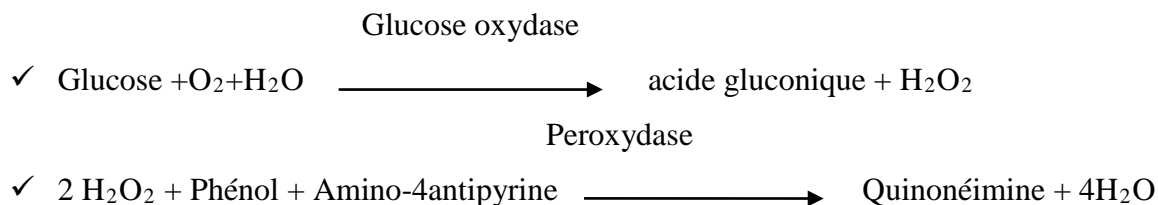
Le dosage de l'HbA1c a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP), avec l'analyseur D-10® de Bio-Rad, Un chromatogramme permettait la séparation pour chaque échantillon selon les étapes suivantes:

- Les tubes d'échantillons sont placés dans le portoir à échantillons du D-10 puis mis dans le système D-10.
- Le passeur d'échantillons permet le chargement en continu et le stockage après analyse des échantillons autorisant une capacité de chargement de 10 tubes par série.
- L'HbA1C est calculée comme le pourcentage de l'hémoglobine totale

III.2. Dosage de la glycémie

III.2.1. Principe : (Méthode enzymatique du glucose oxydase) :

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le Dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :



III.2.2. Mode opératoire:

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé, on introduit dans des tubes secs comme suit:

	Tube (01) : Blanc	Tube (02) : Standard	Tube (03) :Echantillon
Standard	--	10 μ L	--
Echantillon (sérum)	--	--	10 μ L
Réactif (Tampon Buffer)	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L

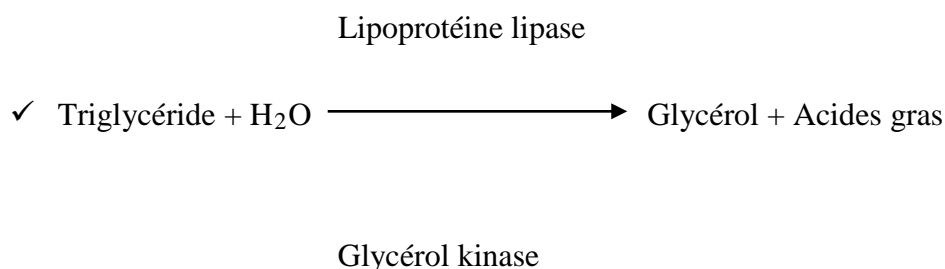
Tableau .03.Composition des tubes blancs, standard et dosage de glycémie.

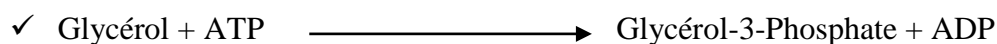
- Agiter et incuber 05 min à 37° C;
- Lire la concentration contre le blanc réactif à 505nm dans des cuves de 1cm d'épaisseur.

III.3.dosage du triglycéride Méthode de Fossati et de Principe [1982] (Kit CHRONOLAB).

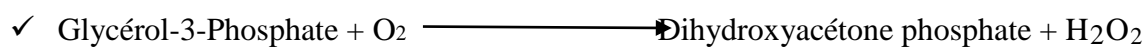
III.3.1. Principe

C'est une méthode enzymatique et colorimétrique. Par l'action des lipases, les TG sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol est ensuite transformé selon le schéma réactionnel suivant :





Glycérol-3-peroxydase



Peroxydase



III.3.2. Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé .on introduit dans des tubes secs comme suit:

	Tube (01) : Blanc	Tube (02) : Standard	Tube (03) :Echantillon
Standard	--	10μL	--
Echantillon (sérum)	--	--	10μL
Réactif (R1) : Buffer solution	1000μL	1000μL	1000μL

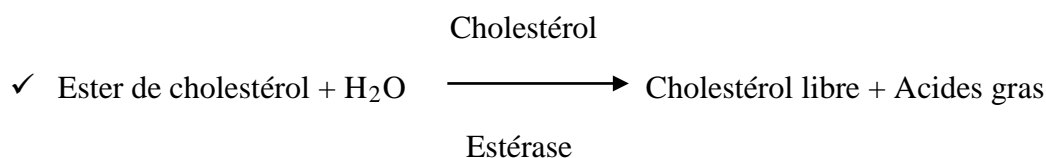
Tableau .04.Composition des tubes blancs, standard et dosage du triglycéride.

- Agiter et incuber 05 min à 37° C;
- Lire la concentration contre le blanc réactif à 505nm dans des cuves de 1 cm d'épaisseur.

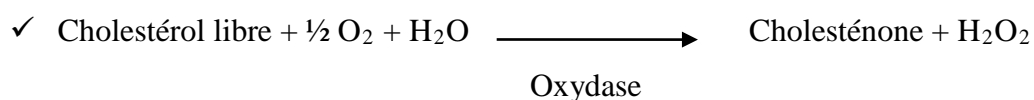
III.4. Dosage du cholestérol total : Méthode de Fasce [1982] (kit SPINREACT)

III.4.1. Principe

La mesure du cholestérol total est effectuée suivant une méthode enzymatique colorimétrique. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase en cholestérol libre, et des acides gras libres. Le cholestérol libre est ensuite transformé selon les réactions suivantes :



Cholestérol



Peroxydase



III.4.2. Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé .on introduit dans des tubes secs comme suit:

	Tube (01) : Blanc	Tube (02) : Standard	Tube (03) :Echantillon
Standard	--	10 μ L	--
Echantillon (sérum)	--	--	10 μ L
Réactif (R1) : cholestérol enzymatique	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L

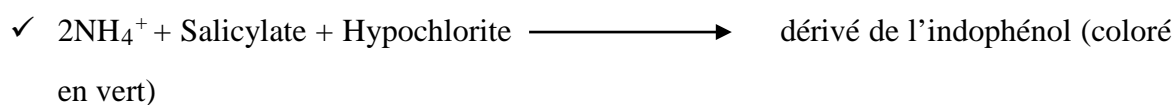
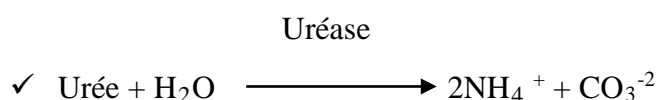
Tableau .05.Composition des tubes blancs, standard et dosage de cholestérol total.

- Agiter et incuber 05 min à 37° C;
- Lire la concentration contre le blanc réactif à 505nm dans des cuves de 1 cm d'épaisseur.

III.5. Dosage de l'urée : (Méthode de Berthelot 1960) (Kit CHRONOLAB)

III.5.1. Principe

Dosage de l'urée sanguine repose sur l'hydrolyse de l'urée par une enzyme (uréase), suivie de la quantification des ions ammoniums libérés par la réaction de Berthelot.



III.5.2.Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé .on introduit dans des tubes secs comme suit:

	Tube (01) : Blanc	Tube (02) : Standard	Tube (03) :Echantillon
Standard	--	10 μ L	--
Echantillon (sérum)	--	--	10 μ L
Réactif (R1) : Buffer	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L
Réactif (R2) : Sodium Hypochlorite	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L

Tableau.06. Composition des tubes blancs, standard et dosage de l'urée.

- Agiter après addition le premier réactif (R1) et incuber les tubes pendant 5 min à 37°C.
- Après l'incubation ajouter le deuxième réactif(R2) puis agiter et incuber 5 min à 37°C.
- Lire la concentration contre le blanc réactif à 505nm dans des cuves de 1 cm d'épaisseur.

III.6. Dosage de la créatinine (Kit SPINREACT)

III.6.1. Principe

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe rouge (picrate de sodium + picrate de créatinine) est proportionnelle à la concentration de créatinine.

C'est une méthode cinétique colorimétrique sans déproteïnisation (**Larsen, 1972 ; Henry, 1984**).

III.6.2. Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé .on introduit dans des tubes secs comme suit:

	Tube (01) : Blanc	Tube (02) : Standard	Tube (03) :Echantillon
Standard	--	100µL	--
Echantillon (sérum)	--	--	100µL
Réactif (R1) : Alkaline Reagent	500µL	500µL	500µL
Réactif (R2) : Picric Acid Solution	500µL	500µL	500µL

Tableau .07.Composition des tubes blancs, standard et dosage de créatinine.

- Agiter après addition le premier réactif (R1) et incuber les tubes pendant 5 min à 37°C.
- Après l'incubation ajouter le deuxième réactif(R2) puis agiter et incuber 5 min à 37°C.
- Lire la concentration contre le blanc réactif à 505nm dans des cuves de 1 cm d'épaisseur.

III.7. L'Hémogramme ou numération Formule Sanguine (NFS)

III.7.1. Principe de la NFS

La numération formule sanguine (NFS) ou "hémogramme" est un examen biologique permettant de déterminer la nature des cellules présentes dans le sang, de les quantifier et d'évaluer certains paramètres sanguins. Cette analyse concerne :

- les globules rouges ou hématies, chargés de transporter l'oxygène pour alimenter l'ensemble des tissus de l'organisme ;
- les globules blancs ou leucocytes, cellules immunitaires qui assurent la protection de l'organisme contre les agressions extérieures par des micro-organismes (bactéries, virus, champignons...) et qui détruisent les cellules anormales (cancéreuses par exemple) ;
- les plaquettes sanguines, qui participent au phénomène de coagulation sanguine.

Il est souvent associé à la Numération de la Formule Sanguine qui est, elle, la partie qualitative (et non quantitative) de l'hémogramme.

Certains paramètres liés à ces éléments sont mesurés (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM) et d'autres sont calculés (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine = TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = CCMH). D'autres indices (Indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération.

IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les femmes ménopausées atteintes du diabète de type 2 et les femmes ménopausées témoins est effectuée par le test " t " de student après analyse de variance : * $p < 0.005$, ** $p < 0.001$.

I. Caractéristiques de la population étudiée

Notre population est composée de 20 femmes témoins (femmes ménopausées diabétiques) et 20 femmes ménopausées atteintes du diabète de type 2 (Tableau .08).

Les caractéristiques de la population étudiées montrent que les deux populations (témoins et diabétiques) appartiennent à la même tranche d'âge, et ont un indice de masse corporelle (IMC) similaire (Tableau.08).

II. Les paramètres biochimiques chez les femmes ménopausées témoins et les femmes ménopausées diabétiques

II.1.Teneurs plasmatiques en glucose et Hémoglobine glyqué (HB) chez les femmes témoins et diabétiques (figure 05 et tableau A1 en Annexe)

Une augmentation très significative est notée chez les femmes ménopausées diabétiques en glucose par rapport aux femmes ménopausées témoins.par contre aucune variation significative n'est notée en hémoglobine glyquée chez les deux populations.

II.2.Teneurs plasmatiques en Cholestérol Total et Triglycéride chez les femmes témoins et diabétiques (figure 06 et tableau A1 en Annexe)

Une augmentation significative est notée chez les femmes diabétiques en Cholestérol Total et Triglycéride par rapport aux témoins.

II.3.Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les femmes témoins et diabétiques (figure 07 et tableau A1 en Annexe)

Chez les femmes diabétiques, les teneurs en Urée sont significativement augmentées par rapport aux femmes témoins respectives.

Concernant les teneurs en Créatinine, aucune variation significative n'est notée entre les témoins et les diabétiques.

III. Numérotation formule sanguine chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques

III.1. Teneurs en globules rouges (hématies) et globules blancs (leucocytes) chez les femmes ménopausées témoins et les femmes ménopausées diabétiques (figure 08 et tableau A2 en Annexe)

Une augmentation très significative est notée chez les femmes diabétiques en globules blancs par rapport aux femmes témoins. par contre la différence de la teneur en hématies est non significative, entre les diabétiques et les témoins.

III.2. Teneurs en Hémoglobine et les plaquettes chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques (figure 09 et tableau A2 en Annexe)

Une augmentation significative est notée chez les femmes diabétiques en hémoglobine et les plaquettes par rapport aux femmes témoins.

III.3. Teneurs en Hématocrite et CCMH et VGM chez les femmes ménopausées témoins et les femmes diabétiques (figure 10 et tableau A2 en Annexe)

Chez les femmes diabétiques, les teneurs en hématocrite sont significativement très élevées par rapport aux femmes témoins.

Les teneurs en CCMH montrent également une élévation significative, chez les femmes diabétiques par rapport aux témoins.

Concernant les teneurs en VGM, aucune variation significative n'est notée entre les témoins et les diabétiques.

Tableau 08. Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Population Témoins	Population diabétique
Nombres des patients	20	20
Age (ans)	58.16 ± 8.81	59.77 ± 13.15
Poids (Kg)	74,6 ± 8,30	76 ± 12,11
Taille (m)	1,63 ± 0,03	1,61 ± 0,05
IMC (Kg/m ²)	33,50 ± 2, 82	34,45 ± 2,82

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance.

NB : aucune variation significative.

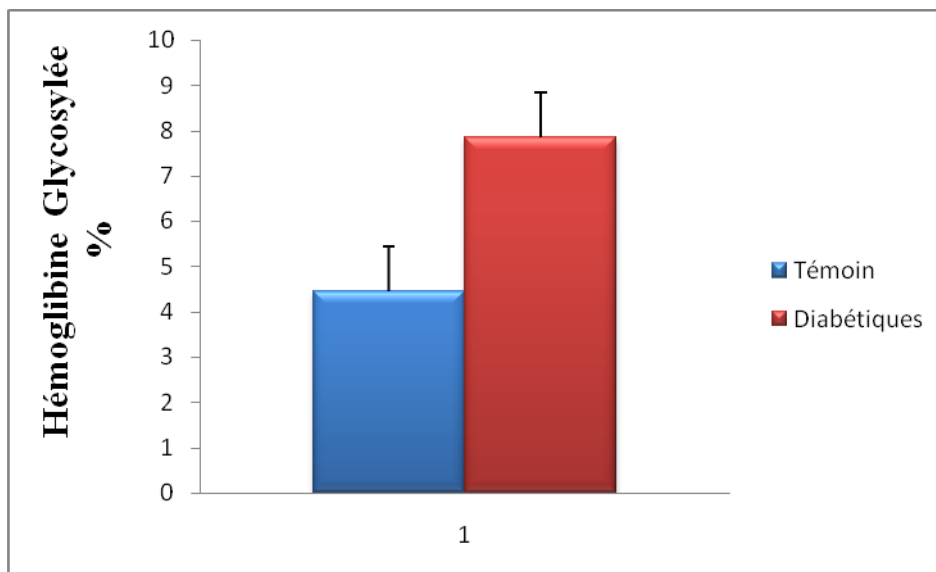
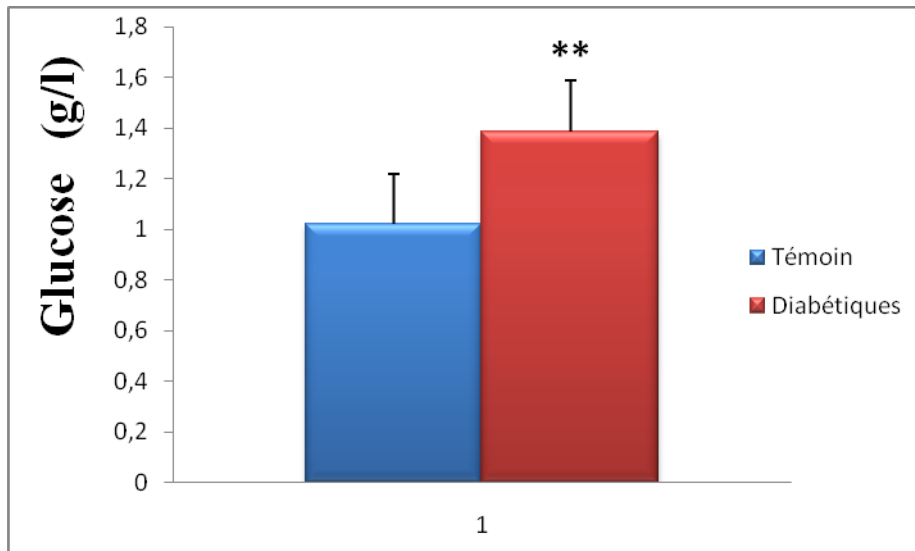


Figure .05. Teneurs en Glucose et Hémoglobine glyquée chez les femmes témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à *P < 0,05

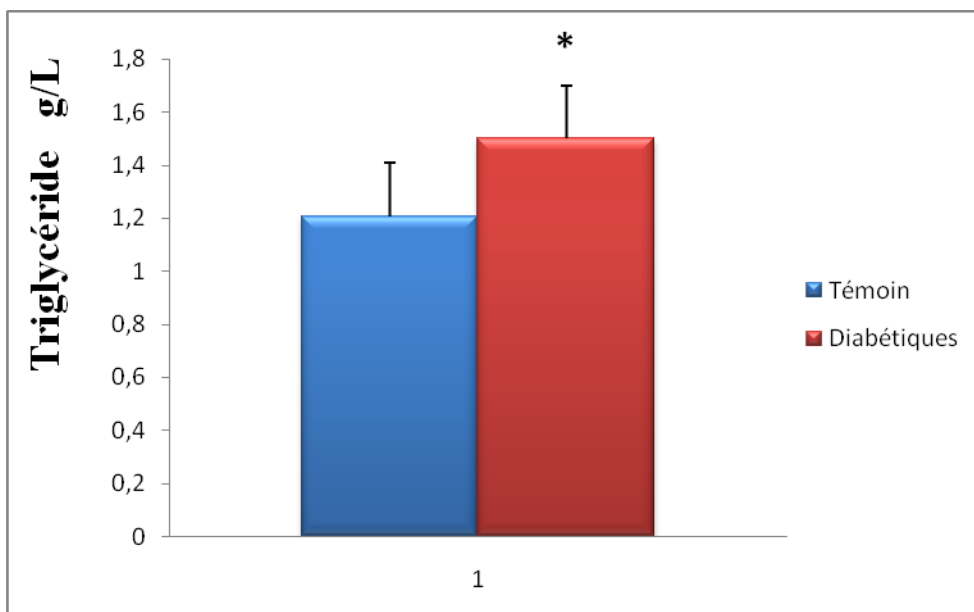
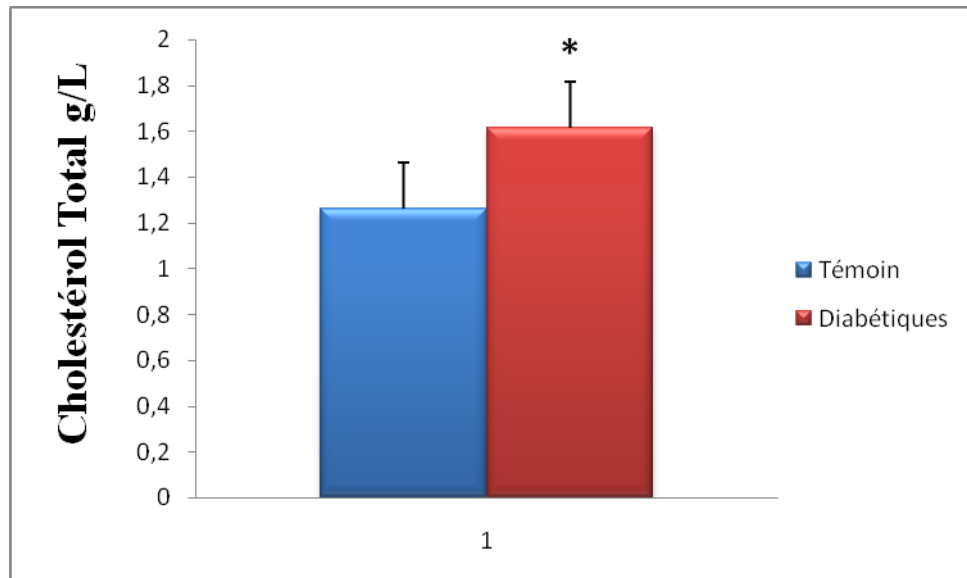


Figure .06. Teneurs en Cholestérol Total et Triglycéride chez les femmes Témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à *P< 0,05

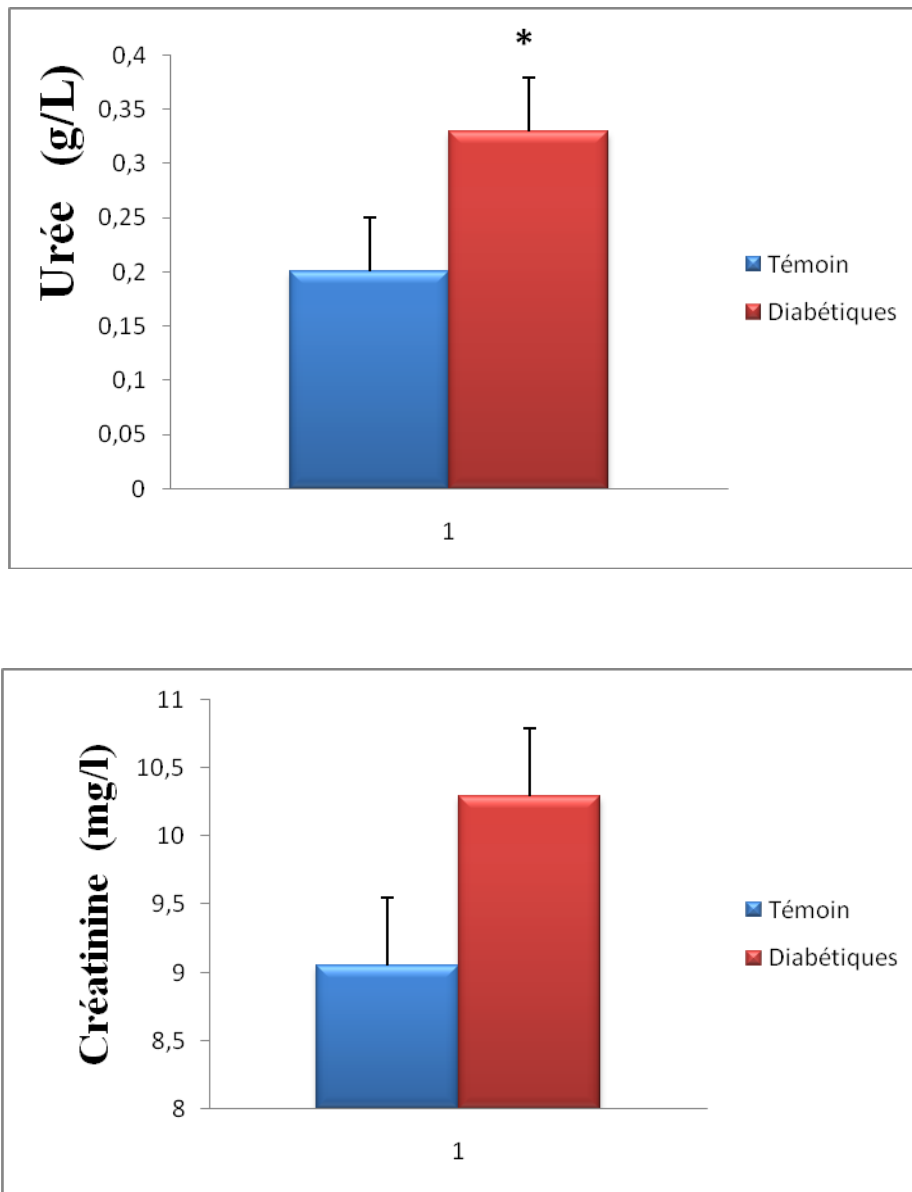


Figure .07. Teneurs en Urée et Créatinine chez les femmes Témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à $*P < 0,05$

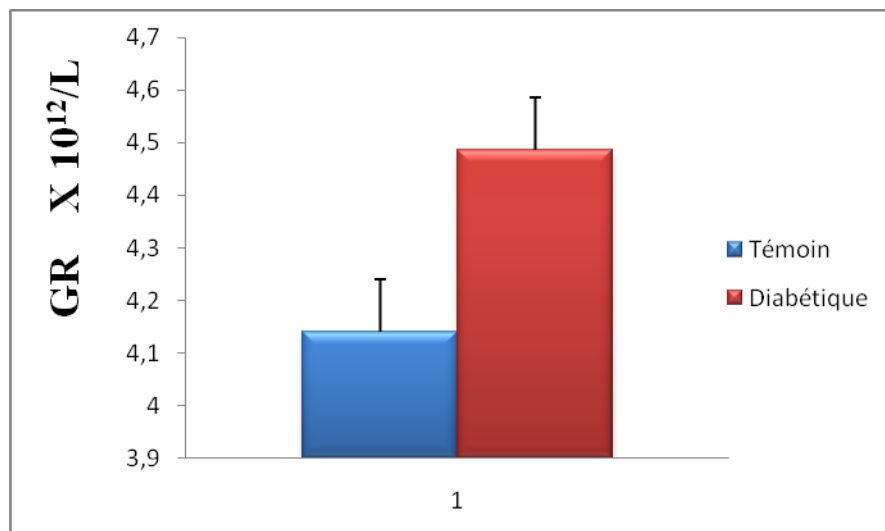
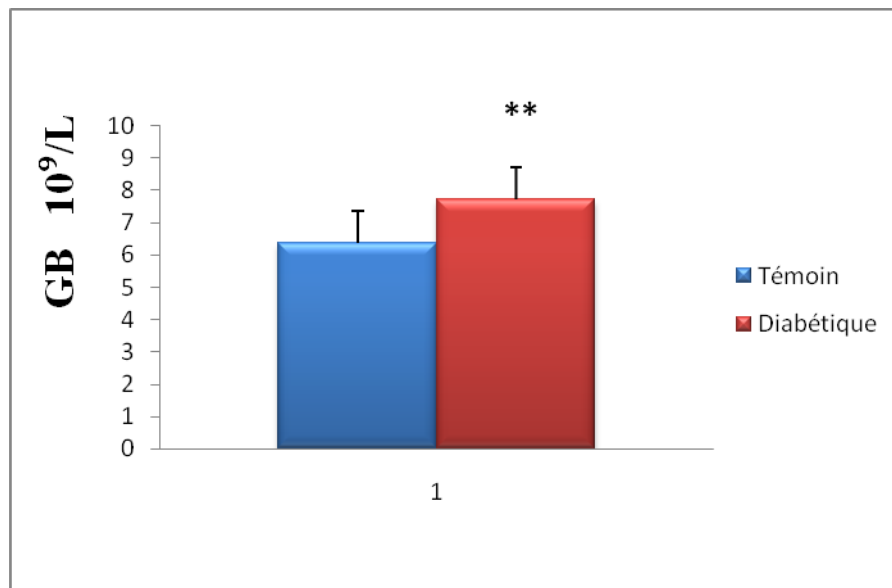


Figure .08. Teneurs en Globule rouge et Globule Blanc chez les femmes témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à $**P < 0,01$

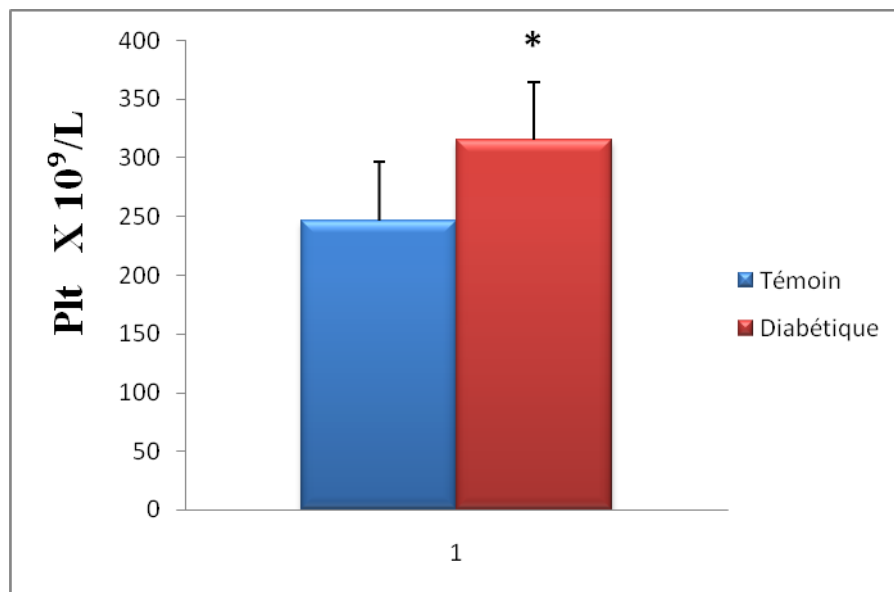
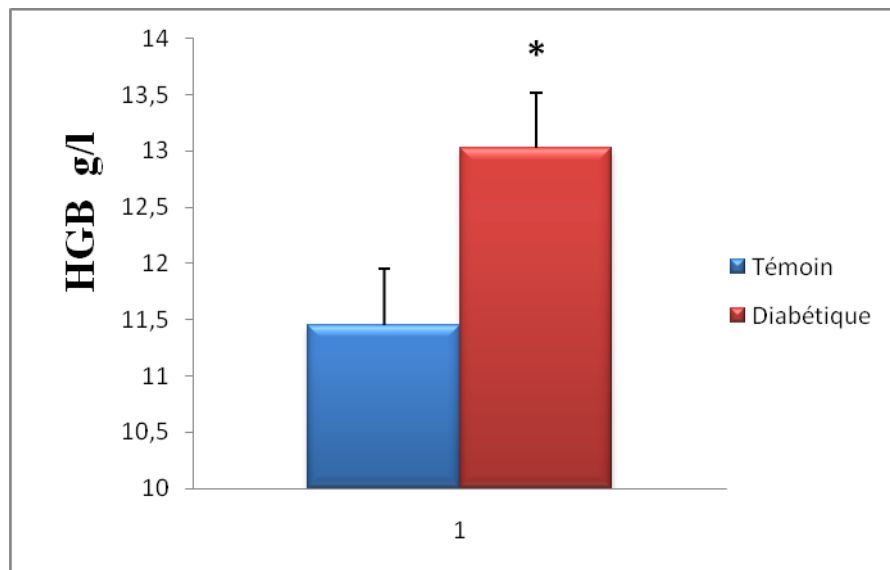


Figure .09. Teneurs en Hémoglobine et les plaquettes chez les femmes témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à *P< 0,05

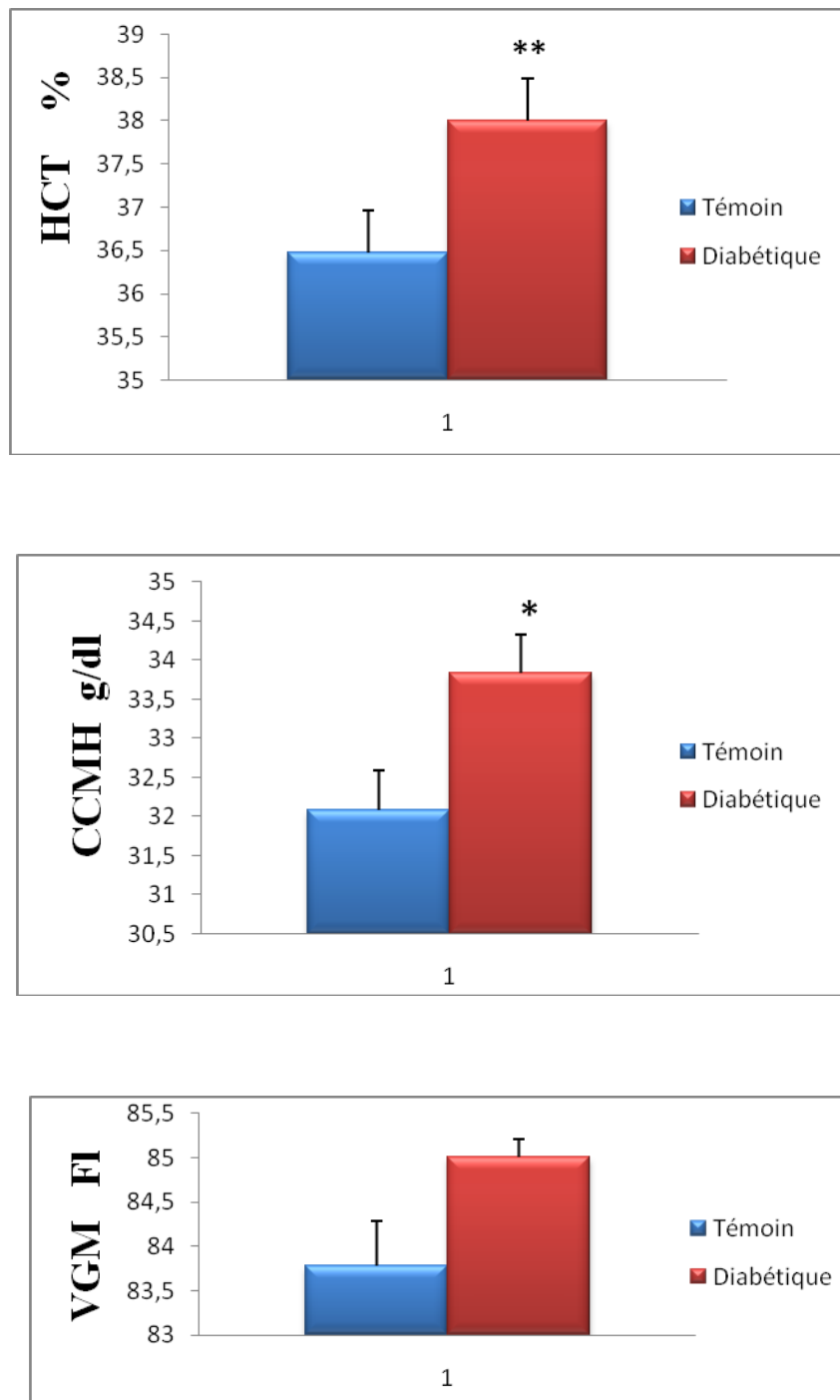


Figure .10. Teneurs en Hématocrite et CCMH et VGM chez les femmes témoins et les diabétiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type. La comparaison entre les moyennes est effectué par le test « t » de student après analyse de variance à *P< 0,05, **P< 0,01

IV. Discussion Générale :

Le syndrome métabolique est une affection fréquente, sa prévalence est en augmentation chez les femmes ménopausées, ce syndrome est incriminé dans l'augmentation considérable du risque de survenue de maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées (**Lamise., 2009**). Le diabète de type 2 engendre une grande problématique en raccourcissant l'espérance de vie et en diminuant le nombre d'années en bonne santé des gens atteints (**Narayan et al., 2003**).

L'étude de (**Gambacciani et al., 1999**) a montré qu'au moment de la ménopause, on observait une modification de la répartition des graisses avec un dépôt autour de la taille associé à une insulino-résistance. La répartition des graisses se modifie en fonction du statut hormonal. Lors de la ménopause, la carence estrogénique entraîne un transfert de la graisse du tissu adipeux sous cutané vers le tissu adipeux viscéral. Les différentes études ont démontré une prévalence élevée des troubles métaboliques et des complications cardiovasculaires chez la femme après la ménopause (**Oueslati., 2012**).

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, suggérant l'implication des modifications hormonales liées à la ménopause, en plus de l'effet de l'âge, dans l'aggravation des troubles métaboliques après la ménopause.

L'HbA1C est largement utilisée pour le contrôle glycémique des patients diabétiques afin de vérifier l'efficacité des traitements et d'évaluer l'impact des interventions thérapeutiques sur les complications diabétiques (**IEC, 2009**). Des études épidémiologiques ont démontré le rôle prédictif de l'HbA1C pour le diabète incident, particulièrement chez les sujets hyperglycémiques modérés à jeun (HMJ) (**Droumaguet et al., 2006**) ainsi que son association avec la mortalité cardiovasculaire (**Dilley et al., 2007**). Un comité international d'experts recommande l'utilisation de l'HbA1C pour le dépistage et le diagnostic du diabète à condition qu'elle soit dosée avec des techniques standardisées (**IEC, 2009**). Le dosage de l'HbA1c est un élément plus pertinent pour la surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique, que la glycémie à jeun qui n'est qu'un instantané. Nous avons corrélé les taux de HbA1c à l'hémoglobine pour l'ensemble de nos patientes diabétiques. Nos résultats, montrent également une élévation non significative du taux d'HbA1c chez les femmes diabétiques comparé à celui des témoins. À âge égal, les femmes ménopausées avaient des valeurs moyennes d'HbA1C significativement plus élevées que les femmes non ménopausées. Différentes études démontrent que les femmes de plus de 50 ans ont des valeurs

significativement plus élevées que celles de 40 à 49 ans (**Simon et al., 1989**). Après 50 ans, l'utilisation de traitements hormonaux substitutifs n'affecte pas l'HbA1C, même après ajustement sur l'âge et l'IMC (**Okada et al., 2003**).

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant lors du diabète de type 2, caractérisée, d'une part par l'état d'insulinorésistance retrouvée dans le diabète qui s'accompagne au niveau de l'hépatocyte par un afflux de la disponibilité des substrats nécessaires à leur synthèse, et d'autre part, à la diminution de l'activité de la LPL avec comme conséquence une augmentation des VLDL majorant ainsi l'hypertriglycéridémie (**Bereziat., 2004**). A l'inclusion, le taux des triglycérides dans le groupe des diabétiques ménopausées est sensiblement plus élevé que celui des femmes ménopausées non diabétiques, résultat largement confirmé par la littérature (**Crespo Carlos et al., 2002**). Nos résultats montrent une augmentation significative élevé des taux de Triglycéride chez les femmes ménopausées diabétiques par rapport les témoins, ces résultats sont concordes avec ceux obtenus par d'autres études, qui sont consacrées exclusivement à la femme ménopausée diabétique retrouvent une augmentation de la triglycéridémie (**Karene et al., 2001**).

A l'inclusion et dans les deux groupes, la cholestérolémie est satisfaisante. Il est utile de rappeler qu'ont été exclues les patientes dont le taux de cholestérol était supérieur à 2,20 g/l. Bien que la cholestérolémie des diabétiques ménopausées reste dans les valeurs normales, elle est légèrement plus élevée que celle des non diabétiques (**Naziroglu et al., 2004**). Nos résultats, montrent également une élévation significative du taux de Cholestérol Total chez les femmes diabétiques comparé à celui des témoins.

L'hyperuricémie est aussi un des marqueurs du syndrome de résistance à l'insuline et refléterait le début d'une athérosclérose généralisée, y compris coronarienne (**Cappuccio et al., 1993**). L'urée est la forme principale d'élimination des déchets azotés provenant du catabolisme des protéines chez l'homme. Son cycle se déroule essentiellement dans le foie ; elle est complètement filtrée par le glomérule est réabsorbé partiellement au niveau du tubule rénal de façon inversement proportionnelle au débit urinaire. L'accumulation des déchets azotés est la conséquence directe de la baisse de filtration glomérulaire. Par contre la conséquence de cette accumulation n'est observée qu'en cas d'urée très élevée (**Kleinknecht et al., 1972**). L'augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins, avec ou sans lésion de l'organe (**Picard et al., 1855**). Nos résultats, montrent une augmentation significative du taux de l'Urée chez les femmes diabétiques comparé à celui des témoins.

Concernant la Créatinine, La créatinine est un produit de dégradation de la créatine. Celle-ci est stockée au niveau musculaire sous forme libre et surtout sous forme de créatine-phosphate. La créatinine est filtrée au niveau glomérulaire, mais n'est pas réabsorbée au niveau tubulaire. En revanche, il existe une sécrétion tubulaire qui augmente dans certaines situations pathologiques, en particulier à la cour de l'insuffisance rénale (**Dimitrios et Binrt, 2006**).

En effet, la production de la créatinine varie en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de l'alimentation (**O'Riordan et al., 2003**). Les résultats de la créatinine plasmatique ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale. Chez les sujets diabétiques sans complication rénale, la créatininémie est toujours dans les normes physiologiques; équivalente à (10.29 ± 3.77) . Cela signifie selon la littérature que la fonction rénale est donc préservée, concordant avec Bouattar et al. Qui ont trouvé un taux de $8,2 \pm 2,1$ mg/l chez un groupe des malades similaire (**Bouattar et al., 2009**). Aussi nous avons noté une élévation non significative de la créatininémie chez les femmes diabétiques comparés aux témoins.

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

Nos résultats montrent une augmentation significative élevée des taux des hématies chez les femmes ménopausées diabétiques par rapport les témoins. Ces résultats sont concordés avec ceux obtenus par d'autres (**Pretorius et al., 2015**) qui ont trouvé dans une étude comparative entre les diabétiques de type 2 et les témoins, que les hématies des diabétiques de type 2 connaissent une raideur de leurs membranes significativement supérieure à celles des témoins ; et que globalement cela pourrait être atténué par l'addition des chélateurs du fer (**Bandeira et al., 2012**). Par ailleurs, les recherches de (**Hosseini et al., 2014**) ont montré que l'hyperglycémie augmente le niveau de sorbitol dans les globules rouges, ce qui nuit à la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$, et par conséquent un déséquilibre osmotique s'installe et conduit à la mort cellulaire (**He et al., 2015**). Des variations des taux des globules blancs, et donc de toute la formule leucocytaire ont été manifestes chez nos patients. Et dans la formule leucocytaire, les éléments figurés les plus abondants sont les neutrophiles. Ils jouent un rôle central dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahisseurs ; ils sont une

composante essentielle du système immunitaire innée avec plusieurs effecteurs et fonctions immunitaires régulatrices (**Khan et al. 2014**).

Nos résultats montrent une élévation très significative des taux des leucocytes. Ceci est en accord avec plusieurs études de (**Neamtu et al., 2015**), qui par la suite ont montré que les lymphocytes T sont parmi les premières cellules à être infiltrer dans l'intima artérielle au cours des étapes initiales de l'athérosclérose. Les modifications dans la répartition des lymphocytes du sang pourraient être associées à la stimulation du développement de la plaque d'athérome (**Neamtu et al., 2015**). Les investigations de (**persson et al., 1998**) avaient montrés que les taux des monocytes diminuaient souvent chez les diabétiques de type 2 connaissant l'athérosclérose (**Tirelli., 1983**). Quelques cas des diabétiques avaient présentés un volume globulaire moyen inferieur à 80 fentolitre et d'autres avaient un taux dans la marge normale; ces résultats corroborent ceux de (**Hosseini et al., 2014**) qui avaient trouvés lors de leur étude qu'environ un tiers des patients atteints de diabète de type 2 avaient une anémie normocytaire et d'autres une anémie microcytaire. Nous avons conclu en effet, que La ménopause augmente le risque de survenue du syndrome métabolique du diabète de type 2 et Les hormones féminines (œstrogène et progestérone) jouaient une role important dans la protection des femmes contre le diabète de type 2.

Le diabète de type 2 apparait aujourd'hui comme une pathologie grave posant un véritable problème pour la santé publique, à cause de sa prévalence élevée des risques de morbidité et de mortalité qu'elle représente.

Cette étude a été effectuée chez des sujets témoins et diabétiques de la région de Mostaganem ; il s'agissait d'une étude descriptive cas-témoins.

L'âge, facteur génétique, dyslipidémie, l'obésité, la répartition abdominale, HTA ; étaient les principaux facteurs de risques chez nos patients.

Nos résultats montrent que les sujets diabétiques présentent des perturbations des paramètres biochimiques et hématologiques, il s'agit d'une augmentation des taux de glycémie à jeun, de HbA1c, de cholestérol et triglycérides plasmatiques, d'urée et de créatinine plasmatique et aussi une élévation significative des taux des leucocytes, des hématies, d'Hémoglobines, d'Hématocrites, VGM, CCMH et des plaquettes. Ces augmentations jouent un rôle important dans l'apparition du diabète de type 2.

Ceci confirme l'impacte des paramètres biochimiques et hématologiques dans le diagnostic des maladies métaboliques.

Afin de prévenir le syndrome métabolique du diabète de type 2, nous nous sommes permis de proposer quelques conseils :

- ✓ Une alimentation équilibrée et riche en micronutriments notamment en vitamine C.
- ✓ Une activité physique régulière et adaptée.
- ✓ La surveillance régulière du métabolisme des lipides en les dosant systématiquement au niveau du sérum et au niveau des fractions lipoprotéiques, pour un meilleur contrôle.
- ✓ Perdre du poids est un moyen efficace pour ralentir ou faire régresser la progression des maladies cardiovasculaires.
- ✓ Apprendre à éviter la consommation d'alcool et du tabac.

A partir de toutes ces données, on peut conclure que chacun d'entre nous doit essentiellement avoir le sens de responsabilité, et de prendre les mesures adaptées et la meilleure prévention.

Références bibliographie

1. **Agence française de sécurité sanitaire de produit de santé.**, (2006) .143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - www.afssaps.sante.fr.
2. **Babes V.**, (2015). Unité 12 la physiopathologie du diabète sucré département des sciences fonctionnelles physiopathologie. Rue Tudor Vladimirescu, (14 300173) Timisoara, Romania.
3. **Bandeira Sde M**, Guedes Gda S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, Rabelo LA, Vasconcelos SM, Goulart MO, (2012). Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid Med Cell Longev* ; 25:819310.
4. **Béliard A.**, (2015) ; Mg & gynécologie. De la périménopause à la ménopause, quel intérêt d'un examen biologique ?. *La Revue de la Médecine Générale*. 324.
5. **Bereziat G.**, (2004). Lipides : leur exploration chez l'homme. *Dyslipidémies et athérogenèse – EMC référence* ; 15-73
6. **Bonds DE**, Lasser N, Qi L, Brzyski R., (2006). The effect of conjugated equine estrogen on diabetes incidence : the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 49 : 459-468.
7. **Bouattar T**, Ahid S, Benasila S, Mattous M, Rhoo H., (2009) : .Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphropathie et Thérapeutique*. 5 :181-87.
8. **Bour H.**, (2015). Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancer, Fiche repère de l'Institut national du cancer.
9. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques**. Item 55 : Ménopause. Date de création du document 2010-2011. Université Médicale Virtuelle Francophone .23p.
10. **Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français.**, (2010) [en ligne]. Recommandations pour la pratique clinique. Le Diabète gestationnel. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf (consulté le 20/08/2012).
11. **Crespo Carlos J.**, (2002). Hormone Replacement Therapy and Its Relationship to Lipid and Glucose Metabolism in Diabetic and Nondiabetic Postmenopausal Women Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *Diabetes Care* 25: 1675-1680

12. **Dilley J**, Ganesan A, Deepa R, Deepa M, Sharada G, Williams OD., (2007). Association of A1C with cardiovascular disease and metabolic syndrome in Asian Indians with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* ; 30 : 1527-32.
13. **Drouin P**, blicklé. JF, Charbonelle. B, Eschwege. E, Guillausseau. PJ., (1999). Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. *Diabète & Métabolisme*, 25, 72-83.
14. **Dubois LD**, (2007). Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *Revue du praticien*. 60 :165-69.
15. **Droumaguet C**, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA., (2006). Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care* ; 29 : 1619-25
16. **Fex A.**, (2013). Effets d'un entraînement par intervalle sur un appareil elliptique sur la santé métabolique et composition corporelle Chez des individus âgés pré-diabétiques ou diabétiques de type 2. Mémoire en kinanthropologie. Université du Québec à Montréal.
17. **Féry F**, Paquot N., (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 60, 361-368.
18. **Gambacciani M**. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric*.1999 ; 2 : 37-44.
19. **Godsland IF.**, (May 2001). Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from Fertility and Sterility. 75(5), (1974-2000).
20. **Grimaldi A.**, (2000). Diabétologie. Université Pierre et Marie Curie, 142p.
21. **Gourday p.**, (2012), Endocrinopathies de la femme ménopausée, Estrogènes et auto-immunité. 5p.
22. **Gourdy P**, Hanaire.H , Mathis.A, Martini.J ., (2008). Le Diabète et ses Complications. Diabète de type 2.5p.
23. **Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillessement hormonal .**, (2017). Fiche d'information aux patientes. Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : www.gemvi.org
24. **Guillausseau PJ**, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Ambonville C, Kevorkian JP., (2008). Insulinosécrétion et diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques – Suppl. 1*, s21-s24.

25. **Guillausseau PJ**, Laloi-Michelin M., (2003). Physiopathologie du diabète de type 2, La revue de médecine interne 24 ; 730–737.
26. **Gusto G**, Vol. S, Born. C, Balkau. B, Lamy. J, Bourderioux. C, Lantieri. O, Tichet. J. (2011). Évolution de l'HbA1C en fonction de l'âge et du sexe dans une population française de sujets sans diabète connu âgés de 6 à 79 ans. Ann Biol Clin ; 69(5) : 545-53 doi:10.1684/abc.2011.0611.
27. **Hale GE**, Robertson DM, Burger HG., (2014). The perimenopausal woman : endocrinology and management. J Steroid Biochem Mol Biol ; 142 : 121-131. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076013001581>.
28. **Hanaire Pr H.**, (2005) ; le diabète : facteur de risque cardiovasculaire.
29. **He BB**, Xu M, Wei L, Gu YJ, Han JF, Liu YX, Bao YQ, Jia WP., (2015). Relationship between anemia and chronic complications in Chinese patients with type 2 Diabetes Mellitus. Arch Iran Med.; 18(5):277-283.
30. **Hermansles M P.**, (2016). Les marqueurs de l'équilibre glycémique : quel rapport coût-bénéfices ?. Session de diabétologie et nutrition .Louvain Med ; 135 (3) Numéro spécial 13e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 122-12.
31. **Hosseini MS**, Rostami Z, Saadat A, Saadatmand SM, Naeimi E, (2014 july). Anemia and Microvascular complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Nephro Urol Mon.; 6(4): e19976.
32. **International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes.** (2009); 32 : 1327-34.
33. **Kanaya A M**, Herrington D, Vittinghoff E., (2003). Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy : the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med; 138 : 1-9.
34. **Karene E.** et al., (2001). Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(1)
35. **Khan S**, Raghuram GV, Pathak N, Jain SK, Chandra DH, Mishra PK, (2014 Jan). Impairment of mitochondrial-nuclear cross talk in neutrophils of patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Clin Biochem.; 29(1):38-44
36. **Kleinknecht D**, Jungers P, Chanard J, Barbanel C, Ganeval D, (1972). Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. Kidney Int; 1: 190-196.

37. **Kuhn Dr A**, Schiessl. Dr. K, Widmer. Dr. R, Fischl. Pr. Dr. F., (2014). Comment Le Corps Change-T-Il?. Ménopause En Avant Pour La Deuxième Moitié De La Vie. Abbott Ag, Neuhofstrasse 23, 6341.
38. **Kundu D**, Mandal T, Nandi M, Osta M, Bandyopadhyay U, Ray D, (2014). Oxidative stress in diabetic patients with retinopathy. *Ann Afr Med.* Jan-Mar; 13(1):41-6
39. **Kuttenn F.**, (2004). Le traitement hormonal garde une place dans la prevention de l'osteoporose en debut de menopause. Traitements hormonaux de la ménopause : tous coupables ?quels bénéfiques ? Quels risques ? Quels choix ? (inserm). Ribot. C, Tremollieres. J, Pouilles. J-M. 156 rue de vaugirard – 75015 paris (amphithéâtre 1er sous-sol) .5 p.
40. **Lamise F.**, (2009). Ménopause et syndrome métabolique. *Option Bio.*; 415: 12-13
41. **Lang V**. Rigalleau, H. Gin. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition* .University of Bordeaux. DOI: 10.1016/S1155-1941(07)46586-6 <https://www.researchgate.net/publication/228358926>
42. **Laurie B**, (2003). Hormone replacement Therapy may reduce diabetes risk *Ann Intern Med.*;138:1-9
43. **Lefebvre P.**, (2008). La pandémie de diabète : un fléau cardiovasculaire et une menace pour les systèmes de santé et l'économie mondiale. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2 (2).
44. **Liu S**, Mauvais-Jarvis F., (2010). Estrogenic protection of beta-cell failure in metabolic diseases. *Endocrinology*; 151 : 859-864.
45. **Manson JE.**, (1992 Sep). A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*; 2(5):759-60
46. **Margolis KL.**, (2004 Jul). Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.*;47(7):1175-87
47. **Narayan KM**, Boyle J P, Thompson. T. J, Sorensen. S. W. and Williamson. D. F, (2003). «Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States». *JAMA*, 290: 1884-90.
48. **Naziroglu M.**, (2004). The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidants levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes *Clinica Chimica Acta.* 344 63-71

49. **Neamtu M C**, Craioiu S, Avramescu ET, Margina. D.M, Bacanoiu. M.V, Turneanu. D, Miulescu. R.D., (2015). The prevalence of the red cell morphology changes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol*; 56(1):183 – 189
50. **Okada M**, Nomura S, Ikoma. Y, Yamamoto E, Ito T, Mitsui T., (2003). Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on HbA(1c) levels. *Diabetes Care* ; 26 : 1088-92.
51. **O’Riordan S E**, Webb M C., Stowe H J, Simpson D E., Kandarpa M, Coakley A J., (2003) improves the detection of mild renal dysfunction in older patients *Ann Clin Biochem*; 40: 648-655.
52. **Oueslati I**, Khiari K, Hadj Ali I, Ben Abdallah N., (2012). Prévalence du syndrome métabolique chez les femmes après la ménopause; *Vol 73 -N°4:413-414*.
53. **Persson S U**, Larsson. H, Odeberg. H., (1998 Jun). Reduced number of circulating monocytes after institution of insulin therapy--relevance for development of atherosclerosis in diabetics? *Angiology.*; 49(6):423-33.
54. **Picard J.**, (1855). Quelques observations de choléra chez des femmes enceintes (Soultzmatt, 1855) *Gazette médicale de Strasbourg*; 399-405.
55. **Pretorius E**, Bester J, Vermeulen N, Alummoottil S, Soma P, Buys AV, Kell D B., (2015 Mar). Poorly controlled type 2 diabetes is accompanied by significant morphological and ultrastructural changes in both erythrocytes and in thrombin-generated fibrin: implications for diagnostics. *Cardiovasc Diabetol.*;14(8):30.
56. **Riant E**, Waget A, Cogo H., (2009). Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology*; 150 : 2 109-2 117.
57. **Robinson J G**, Folsom A R, Nabulsi A A, Watson R, Brancati F L, Cai J, (May 1996). Can post menopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? *Diabetes Care*, Vol 19, N°5, 480-485
58. **Rossier MF.**, (2014). Nature et dosage de l’HbA1c *Formation ICHV*.
59. **Saha S k**, Haque E, Islam D, Matiar Rahman, Islam R, Parvin A, Rahman S., (2012).
60. **Scheen A J**, Radermecker R P, Philips J C, Rorive M, Flines J De, Ernest Ph, Paquot N., (2007). Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues .62 : Synthèse : 40-46.
61. **Scheen A J**, Paquot N, Jandrain B., (2002). Comment j’explore le risque d’un patient d’évoluer vers un diabète de type 2.57 (2) : 113-115.

62. **Simon D**, Senan C, Garnier P, Saint-Paul M, Papoz L., (1989). Epidemiological features of glycated haemoglobin A1c-distribution in a healthy population. The Telecom Study. *Diabetologia* ; 32 : 864-9.
63. **Tapsoba M.**, (2001). Evaluation de l'équilibre glycémique à partir d'une étude rétrospective sur 4 ans chez 427 diabétiques suivis au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo. Thèse en doctorat en médecine .Université d'Ouagadougou. (Burkina Faso).133p.
64. **Tirelli A**, Misso L, Coppola L, Scognamiglio G, Varano R, Scognamiglio C, Torella R, (1983 Nov). Changes in mean erythrocyte volume and 2, 3-diphosphoglycerate in two groups of diabetic subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 30; 59(11):1749-54.
65. **Tsinalis D**, Binet. I, (2006). Appréciation de la fonction rénale créatininurie, urée et filtration glomérulaire. *Forum med suiss.* ; 6: 414-419.
66. **Wedisinghe L**, Perera M., (2009) .Diabetes and the menopause. *Maturitas*; 63 : 200-203.
67. **Wens W**, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Crombruggen P V, Bastiaens H, Royen P V., (2007). Diabète sucré de type 2. Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG). Validé par le CEBAM sous le numéro 2005/02.
68. **World Heath Organisation**. Définition and Diagnosis of diabetes Mellitus and intermediate hyperglycaemia. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html (consulté le 7/09/2012).

Tableau Annexe A1: Teneurs en paramètres biochimiques comparés aux Témoins

	Population Témoins	Population diabétique
HbA1c	4.44 ± 0.32	7.84 ± 0.89
Glycémie à jeun	1.01 ± 0.17	1.38 ± 0.39**
CT	1.26 ± 0.20	1.61 ± 0.52*
TG	1.2 ± 0.36	1.49 ± 0.42*
Urée	0.2 ± 0.04	0.32 ± 0.2*
Créatinine	9.05 ± 0.75	10.29 ± 3.77

Tableau Annexe A2: Teneurs en paramètres hématologiques comparés aux Témoins.

	Population Témoins	Population diabétique
GB X 10 ⁹ /L	6.35 ± 1.35	7.72 ± 1.52**
HGB g/L	11.45 ± 1.97	13.02 ± 1.3*
GR X 10 ¹² /L	4.14 ± 0.51	4.48 ± 0.52
Hct %	36.46 ± 4.59	37.99 ± 3.18**
VGM Fl	83.78 ± 9.74	85.01 ± 6.31
CCMH g/dl	32.08 ± 1.76	33.83 ± 1.57*
Plt X 10 ⁹ /L	246.83 ± 82.19	315 ± 94.63*

Résumé

Le diabète est l'une des maladies non transmissibles, liée au mode de vie, juste après la ménopause, qui se caractérise de plus en plus par la sédentarité. Ce diabète constitue un problème majeur de santé publique dans tous les pays, par sa fréquence, sa létalité et ses répercussions socioéconomiques.

L'objectif de notre travail est de déterminer l'évaluation des paramètres biochimiques (glucose, HbA1c, CT, TG, Urée et Créatinine) et hématologiques (leucocytes, hématies, hémoglobine, hématocrite, VGM, CCMH, et les plaquettes chez les femmes diabétiques et les témoins, et voir leurs influence sur l'apparition et le développement du syndrome métabolique. Notre étude a été réalisée dans la région de Mostaganem, chez deux populations, une population témoin en bonne santé (n=20), et une population atteint du diabète de type 2 (n=20) recrutée au laboratoire d'analyse de polyclinique de Hamoudi Abd Alkader d'Achâacha de la région de Mostaganem.

Nos résultats montrent qu'il existe effectivement des altérations des paramètres biochimiques et hématologiques : dont on a trouvé une augmentation significative de glucose, d'HbA1c, de cholestérol total, des triglycérides, d'urée, et de créatinine, chez les sujets diabétiques comparés aux témoins, et aussi une augmentation signification des taux des leucocytes, des hématies, d'Hémoglobines, d'Hématocrite, des VGM, des CCMH, et les plaquettes.

En conclusion, nos résultats permettent de conclure que le diabète de type est associé à des perturbations des paramètres biochimiques et hématologiques. L'examen est important d'éviter le risque de diabète en raison de la consommation d'aliments riches en calories excédentaires, particulièrement riches en hydrates de carbone et les aliments gras.

Mots clefs : diabète de type 2, la ménopause, les paramètres biochimiques et hématologiques.

Abstract

Diabetes is one of the non-communicable diseases, linked to lifestyle, just after menopause, which is increasingly characterized by sedentary lifestyle. This diabetes constitutes a major public health problem in all countries, in terms of its frequency, lethality and socio-economic impact.

The objective of our study is to assess some biochemical parameters (glucose, HbA1c, CT, TG, urea and creatinine) and hematologic (leukocytes, red blood cells, hemoglobin, hematocrit, VGM, CCMH, and platelets regarding blood numbering.), and evaluate their influence on the emergence and development of type 2 diabetes. For this, a study was conducted in the region of Mostaganem, in two populations, a healthy control population (n=20), and a population with a type 2 diabetes (n=20) recruited in the polyclinic Hamoudi Abd Elkader of Achâacha from the region of Mostaganem.

Our results showed an alterations in hematological and biochemical parameters. In fact, urea, creatinine, uric acid, total cholesterol, and triglycerides were increased in diabetic patients compared to controls, , and also leukocytes, red blood cells, hemoglobin, hematocrit, VGM, CCMH, and platelets regarding blood numbering were increased.

In conclusion, our results suggest that type 2 diabetes is associated with changes in hematological and biochemical parameters. The test is also important to avoid the risk of diabetes as a result of the consumption of foods high in calories, especially foods high in carbohydrates and fats.

Keywords: Type 2 diabetes, menopause, biochemical and hematological parameters.

ملخص

داء السكري من نوع 2 هو أحد الأمراض غير السارية المرتبطة بأسلوب الحياة بعد انقطاع الطمث، والتي تتميز أنماط الحياة المستقرة على نحو متزايد. هذا الداء هو مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع البلدان، ترددها، الفتك وتأثيره الاجتماعي والاقتصادي فيها. كان الهدف من دراستنا تقييم بعض القياسات البيوكيميائية (الجلوكوز، HbA1c، الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، اليورياو الكرياتينين) الدموية (كريات الدم البيضاء، كريات الدم الحمراء، هيموغلوبين، هيماتوكريت، VGM، CCMH والصفائح الدموية)، ونرى تأثيراتها على نشوء وتطور داء السكري. لهذا، أجريت دراسة في منطقة مستغانم، في مجموعتين من السكان، الأولى شاهدة بصحة جيدة (n=20) و الثانية تعاني من داء السكري (n=20) مستقبلة في عيادة التحاليل المخبرية حمودي عبد القادر بعشاشة ولاية مستغانم.

نتائجنا تشير إلى وجود حقا تغيرات في القياسات الدموية و البيوكيميائية حيث وجدنا زيادة كبيرة في الجلوكوز، HbA1c، الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، اليورياو الكرياتينين لدى المصابين بهذا الداء، مقارنة بالأصحاء. وأيضاً زيادة في نسبة عدد كريات الدم البيضاء و الحمراء و كذلك زيادة في نسبة الهيموغلوبين و الهيماتوكريت و، VGM، CCMH والصفائح الدموية. وفي الختام، تثبت نتائجنا بأن داء السكري 2 يرتبط مع تغيرات القياسات البيوكيميائية و الدموية. كما أن الفحص مهم لتجنب مخاطر مرض السكري نتيجة لاستهلاك الأطعمة الغنية بالسعرات الحرارية الزائدة، وخصوصاً الأطعمة الغنية بالكربوهيدرات والدهون.

كلمات البحث: داء السكري من النوع 2، انقطاع الطمث، القياسات البيوكيميائية و الدموية.