



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badi

Mémoire de fin d'études

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

Par

M^{me}. BEKADDOUR BENATTIA Chaimaa

&

M^{me}. TABIB Amel

Thème :

**Variations des paramètres biologiques chez les femmes
diabétiques de type 2 en fonction des stades
physiologiques de la ménopause**

Soutenu le 26/06/2023 devant le jury composé de :

Président	M ^{me} . Belarbi Amaria	M.C.A	Université de Mostaganem
Encadreur	Mr. Ait Saada Djamal	M.C.A	Université de Mostaganem
Examineur	Mr. Khoudja Habib	M.C.A	Université de Mostaganem
Co-encadreur	M ^{me} . Ait Chaabane Ouiza	M.C.A	Université de Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire d'Analyses médical Dr. ADNANE Hassen , MOSTAGANEM

Année Universitaire : 2022/2023

Table de matière

Remerciements	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction	1
Étude Bibliographique	3
1. Définition du diabète.....	3
2. Classification du diabète	3
2.1. Diabète de type 1.....	3
2.2. Diabète de type 2.....	4
2.3. Diabète gestationnel (DG) :.....	4
2.4. Autres types de diabète	4
2.4.1. Diabètes intermédiaires.....	4
2.4.2. Diabète expérimental.....	5
3. Epidémiologie du diabète	5
3.1. Dans le monde	5
3.2. En Algérie	6
4. Diabète de type 2.....	6
5. Pancréas.....	6
5.1. Anatomie	6
5.2. Histologie fonctionnelle.....	7
5.2.1. Pancréas exocrine	8
5.2.2. Pancréas endocrine.....	8
6. Insuline.....	9
6.1. Synthèse.....	9
6.2. Récepteur de l'insuline(RI) :	10
6.3. Mode d'action	11
7. Physiopathologie de DT2 non indépendant	11
7.1. Insulino-résistance.....	12
7.2. Insulino-sécrétion.....	12
8. Facteurs de risques	12
8.1. Âge	12
8.2. Sexe	12
8.3. Facteurs génétiques	13

8.4.	Inactivité physique	13
8.5.	Facteurs environnementaux	13
8.5.1.	Obésité	13
8.5.1.	Alimentation.....	13
8.6.	Hormones et médicaments.....	14
8.7.	Tabagisme et alcool.....	14
9.	Traitement.....	14
9.1.	But du traitement	14
9.2.	Traitement non médicamenteux	14
9.2.1.	Education thérapeutique	15
9.2.2.	Régime alimentaire	15
9.2.3.	Activité physique	15
9.2.4.	Mesures Hygiéno-Diététiques	15
9.3.	Traitement médicamenteux	16
9.3.1.	Insulinosécrétagogues (Hypoglycémiants)	16
9.3.2.	Sulfamides hypoglycémiants	17
9.3.3.	Glinides	17
9.3.4.	Biguanides	18
9.3.5.	Les incrétines	18
9.3.6.	Les Gliptines	19
9.3.7.	Les Thiazolidinediones.....	19
9.3.8.	Inhibiteurs de l'alpha glucosidase (IAG) (acarbose).....	19
9.4.	Insulinothérapie	20

Partie 1. Etude bibliographique

Chapitre II : Aperçu global sur la Ménopause

1.	Définition	21
2.	Age de ménopause	21
3.	Causes de ménopause	21
4.	Hormones sexuelles et les organes associés au cycle menstruel	22
4.1.	Oestrogènes	22
4.1.1.	Structure chimique.....	22
4.2.	Progestérone.....	22
4.2.1.	Structure chimique	22
5.	Ovaires.....	23
5.1.	Structure.....	23
5.3.	Cycle menstruel	24
6.1.	Gonadotrophines et inhibines	26

6. Modification hormonales au cours de la ménopause	26
6.2. Œstrogène et progestérone	27
7. Phases de la ménopause.....	29
7.1. Péri-ménopause	29
7.2. Ménopause	30
7.3. Post-ménopause.....	30
8. Diagnostic.....	31
8.1. Diagnostic clinique	31
8.2. Tests biologiques.....	32
8.2.1. Test au progestatif	32
8.2.2. Dosage hormonal.....	32
9. Conséquences de la ménopause	32
9.1. A court terme	32
9.2. A long terme	33
9.2.1. Ostéoporose post ménopausique	33
9.2.2. Risques cardiovasculaires	34
Partie 2	35
Méthodologie expérimentale	35
1. Objectifs	35
2. Population et lieu de l'étude	35
3. Recrutement de la population	35
3.1. Critère d'inclusion.....	35
3.2. Critère d'exclusion	35
4. Matériel et méthodes	36
4.1. Recueil d'informations.....	36
4.2. Prélèvements sanguins	36
4.3. Prélèvement urinaire.....	37
5. Mesures et contrôles	37
5.1. Calcul de l'IMC	37
5.2. Dosage des différents paramètres biologiques	37
5.2.1. Dosage du bilan biochimique.....	37
5.2.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	38
5.2.3. Dosage de protéines «micro-albuminurie»	38
5.2.4. Dosage du bilan hormonal	39
5.2.5. Traitement statistique	39
Partie 3	40
1. Résultats et Discussion	40

1.1.	Répartition de la population en fonction de certains paramètres biologiques.....	40
1.1.1.	Répartition des patientes en fonction de l'âge	40
1.1.2.	Répartition des patientes selon l'hypertension artérielle.....	41
1.1.4.	Répartition des diabétiques atteints d'une dyslipidémie	42
1.1.5.	Répartition des diabétiques souffrants d'une insuffisance rénale.	43
1.2.	Effet des stades physiologiques de la ménopause sur les IMC des femmes diabétiques de type 2.....	44
1.2.1.	IMC.....	44
1.3.	Effet des stades physiologiques de la ménopause sur les variations de certains paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques de type 2.	45
1.3.1.	Paramètres glycémiques	45
1.3.2.	Paramètres lipidiques.....	46
1.3.3.	Paramètres rénales	48
1.3.4.	Micro-Albuminurie :	49
1.3.5.	Bilan hormonal	50
2.	Discussion	51
	Conclusion.....	55
	Références bibliographiques.....	56
	Annexe	57

Remerciements

Louange à ALLAH, le tout puissant et le tout miséricordieux qui nous a donné la force, la persévérance et le courage d'accomplir ce modeste travail.

Nous avons envie d'adresser nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce manuscrit.

Nos vifs remerciements s'adressent particulièrement à notre promoteur **Mr. Ait Saada Djamal** maître de conférences classe A à l'université de Mostaganem qui nous a permis de bénéficier de son expérience avec ses conseils avisés et sa correction minutieuse dans l'élaboration de ce document ; nous vous exprimons notre sincère reconnaissance. Ce fut un grand honneur pour nous d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien. Votre professionnalisme dans ce que vous faites est un exemple à suivre et une source de motivation pour nous.

Nous voudrions également remercier les membres de jury qui ont bien voulu juger ce travail en l'occurrence :

M^{me}. Belarbi Amaria, maître de conférences classe A à l'université de Mostaganem qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.

Mr. Khoudja Habib, maître de conférences classe A à l'université de Mostaganem qui a accepté d'examiner ce travail et de consacrer de son temps afin de le lire et de l'évaluer.

Nous tenons également à remercier notre co-encadreur **M^{me}. Ait Chaabane Ouiza** maître de conférences classe A à l'université de Mostaganem , pour son aide précieuse et sa bienveillance pendant la réalisation de ce mémoire.

Toute notre gratitude et un profond respect au **Dr. Adnane Hassan** pour son accueil chaleureux, son aide technique très précieuse et ses encouragements durant notre période de stage.

Enfin, nos sincères remerciements sont exprimés dans la même ligne de conduite à tous nos enseignants qui nous ont aidé et encouragé durant nos cursus de formation depuis le primaire jusqu'à l'université.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à mon trésor le plus cher, mes parents, qui sont et resteront
toujours mon soutien le plus fiable,*

*A ma chère sœur Hayam et frères Sadek et Ali Abderrahmane , qui savent si bien illuminer
mes journées par leur gentils mots à l'aigre-douce,*

A ma chère grand-mère, qui restera toujours pour moi un exemple de volonté et de bravoure,

A la mémoire de mon grand-père dont le souvenir ne s'estompera jamais de mon cœur,

A ma chère tante 'Amel' et sa petite famille,

A tous mes amis et mon binôme Amel,

*A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais ils sont toujours présents dans mon cœur Que
dieu vous bénisse et protège.*

Bekaddour Benattia Chaimaa.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance à :

*A l'esprit pur de mon très **cher père** qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations, merci de m'avoir aidé à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi
Puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.*

*A ma source d'amour et d'affection, **chère maman** rien que je puisse dire, peut vraiment exprimer ce que je ressens. Rien ne montrera toute la gratitude que j'ai pour toi
Merci pour ta tendresse, ton amour et préoccupation, et pour tout ce que tu nous a donné.*

*A ma grande Sœur **Faiza**, qui m'a soutenue et encouragée durant toutes ces années*

A mes frères et sœurs, Merci pour votre soutien

A mes amies, et à mon binôme Chaimaa

A toute personne chère à moi, Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, me portent dans leur cœur et souhaitent mon bonheur.

Tabib Amel

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association

DNID : Diabète non Insulinodépendant.

DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4

DT1 : Diabète Type 1.

DT2: Diabète Type2.

(E1), (E2) : Estradiol

F.S.H: Follicule Stimulating Hormone.

GLP-1: Le glucagon-like peptide-1

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone.

HbA1C: Hémoglobine Glyquée.

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

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Oral.

HTA : Hypertension Artérielle.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

L'IGF-1: (Insulin-like Growth Factor One)

LH : Hormone lutéinisante.

LH-RH : Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PP : Les polypeptides pancréatiques

PH : Le potentiel hydrogène

PPAR γ : Peroxisome proliferators-activated receptor γ

TG : Triglycérides.

THM : Traitement Hormonal Ménopause.

THS : Traitement Hormonal Substitutif.

Liste des figures

Figure 1. Classification du diabète selon l'OMS	3
Figure 2. Chiffres en 2019 sur le diabète (Fédération internationale du diabète. Atlas du diabète de la FID, 9ème édition.....	5
Figure 3. Anatomie du pancréas. Physiologie du système digestif	7
Figure 4. Histologie du pancréas	8
Figure 5. Structure de l'insuline.....	9
Figure 6. Structure tridimensionnelle de l'insuline.....	9
Figure 7. Récepteur de l'insuline (RI).....	10
Figure 8. Physiopathologie du diabète de type 2	11
Figure 9. Mécanisme d'action des Biguanides-Stratégie-médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2	17
Figure 10. Mécanisme d'action des incretines	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11. Schéma suisse pour le traitement du diabète de type 2. La société suisse d'Endocrinologie-Diabétologie	20
Figure 12. Structure chimique de la progestérone	20
Figure 13. Structure chimique de l'œstrogène	23
Figure 14. Structure histologique de l'ovaire	24
Figure 15. Appareil génital féminin	25
Figure 16. Schéma détaillant le cycle menstruel composé du cycle ovarien et utérin. L'évolution du taux d'hormones est également indiquée- Médecine & Bio (Q-R)	26
Figure 17. Modifications hormonales au cours de la ménopause et les relations hypothalamo-hypophysaire ovarienne	28
Figure 18. Chronologie schématique de la transition ménopausique	29
Figure 19. Photomicrographies du cortex des ovaires humains de la naissance à 50 ans.(Flèches) les petits follicules primordiaux	30
Figure 20. Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B, d'œstradiol 17 β et de FSH durant cette période, d'après	31
Figure 21. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge	40
Figure 22. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 hypertendues selon l'âge.....	41
Figure 23. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 avec présence d'antécédents familiaux du diabète en fonction de l'âge	42
Figure 24. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d'une dyslipidémie en fonction de l'âge.....	43
Figure 25. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d'une insuffisance rénale selon l'âge.....	44
Figure 26. Variations des IMC chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.....	45
Figure 27. Variations des paramètres glycémiques chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.....	46
Figure 28. Variations des paramètres lipidiques chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.....	47
Figure 29. Variations des paramètres rénaux chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.....	48
Figure 30. Variations de la micro-albuminurie chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.....	49
Figure 31. Détermination du bilan hormonal en fonction de l'âge chez les patientes diabétiques après et avant ménopause.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge	40
Tableau 2. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 hypertendues selon l'âge	41
Tableau 3. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 selon antécédents familiaux au diabète (AFD).....	42
Tableau 4. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d'une dyslipidémie en fonction de l'âge.....	42
Tableau 5. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type atteintes d'une insuffisance rénale (IR) selon l'âge.....	43
Tableau 6. Effet de l'âge sur les variations de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2.....	44
Tableau 7. Effet de l'âge sur les variations des paramètres glycémiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2	45
Tableau 8. Variations en fonction de l'âge des paramètres lipidiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2	47
Tableau 9. Evaluation des paramètres rénales chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge.....	48
Tableau 10. Impact de l'âge sur les variations des paramètres protéiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2.	49

Résumé

L'objectif de cette étude consiste à suivre l'évolution de certains paramètres biologiques chez les femmes diabétique de type 2 en fonction des stades physiologiques de la ménopause. Dans une première phase, 163 patientes âgées de plus de 45 ans ont été recrutées. A l'aide d'un questionnaire, les patientes ont été classées selon l'âge, l'IMC, la présence d'antécédents personnels d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance rénale (IR), de dyslipidémie et d'antécédents familiaux liés au diabète. Dans la deuxième phase de l'étude, un bilan biologique sanguin a été réalisé chez 78 patientes réparties en 26 sujets pour chaque stade de la ménopause (pré- ménopause, -ménopause et post-ménopause) dont : glycémie, hémoglobine glyquée, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, microalbuminurie et bilan hormonal.

Les moyennes d'IMC obtenues chez l'ensemble des diabétiques impliqués dans l'étude durant les trois stades de la ménopause (la pré-ménopause, la ménopause et la période de post- ménopause.) s'avèrent similaires ($P > 0.05$) et variables de 27,31 à 28,13Kg/m².

En ce qui concerne le profil biochimique, il a été constaté que la majorité des patientes ont présenté en fonction des stades de la ménopause et donc de l'âge un bilan glycémique comparable et supérieur à la normale ; avec des valeurs de la glycémie qui ont varié de 1.62 à 1.84 g/l et des teneurs en HbA1c qui ont varié de 8.23 à 8.63.

Le bilan lipidique a montré des concentrations plasmatiques relativement plus élevées à la norme admise des valeurs de triglycéridémie quelque soit l'âge et le stade de la ménopause des patientes. Les autres analyses lipidiques dont HDL et LDL qui ont varié d'une manière inverse n'ont pas enregistré de grand changement en fonction de l'âge. Cependant, les plus faibles valeurs ($P < 0.01$) de cholestérolémie ont été relevées à la post-ménopause ; alors que chez les femmes malades des deux catégories d'âges pré-ménopausées et ménopausées les résultats évalués ont été notablement ($P < 0.01$) plus élevés (2,17 vs 2,13 g/l).

La microalbuminurie quant à elle, ainsi que l'urémie et la créatinémie qui ont montré des variations non significatives des valeurs enregistrées en fonction de l'âge des patientes viennent confirmer la bonne préservation de la fonction rénale chez les différentes populations de l'étude.

Enfin, les résultats du bilan hormonal obtenus ont montré qu'il existe effectivement des différences significatives dans les taux de FSH, LH et l'œstradiol mesurés durant les trois stades de la ménopause. Ces valeurs semblent plus élevées pendant la pré-ménopause et la ménopause.

Mots-clés : diabète ; ménopause ; glycémie ; profil lipidique ; cholestérol ; bilan hormonal.

Abstract

The aim of this study was to follow the evolution of certain biological parameters in type 2 diabetic women according to the physiological stages of menopause. In the first phase, 163 patients aged over 45 were recruited. Using a questionnaire, patients were classified according to age, BMI, personal history of arterial hypertension (AH), renal failure (RF), dyslipidemia and family history of diabetes. In the second phase of the study, a biological blood test was carried out on 78 patients divided into 26 subjects for each stage of menopause (pre-menopause, -menopause and post-menopause), including: blood glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, microalbuminuria and hormone levels.

The mean BMIs obtained in all diabetics involved in the study during the three stages of menopause (pre-menopause, menopause and post-menopause) were similar ($P > 0.05$) and ranged from 27.31 to 28.13Kg/m².

With regard to the biochemical profile, it was found that the majority of patients, depending on the stage of menopause and therefore age, had comparable and above-normal blood glucose levels, with blood glucose values ranging from 1.62 to 1.84 g/l and HbA1c levels from 8.23 to 8.63.

The lipid profile showed relatively higher plasma concentrations than the accepted norm for triglyceridemia values, irrespective of age or stage of menopause. The other lipid analyses, including HDL and LDL, which varied inversely, showed no great change with age. However, the lowest cholesterol values ($P < 0.01$) were found in the post-menopausal age group, whereas in both pre-menopausal and post-menopausal women, the results were significantly ($P < 0.01$) higher (2.17 vs. 2.13 g/l).

Microalbuminuria, uremia and createnemia showed non-significant age-related variations, confirming the good preservation of renal function in the various study populations.

Finally, the results of the hormonal assessment obtained showed that there are indeed significant differences in the levels of FSH, LH and estradiol measured during the three stages of menopause. These values appear to be higher during pre-menopause and menopause.

Key words: diabetes ; menopause ; glycemia ; lipid profile ; cholesterol ; hormone profile.

الهدف من هذه الدراسة هو رصد التغيرات في بعض البيانات البيولوجية لدى النساء المصابات بداء السكري من النوع الثاني على أساس المراحل الفيزيولوجية في مرحلة سن اليأس . في المرحلة الأولى تم تسخير 163 مريضا يتجاوز سنهم 45 سنة عن طريق نموذج استبيان, تم تصنيف المرضى وفقا للسن, IMC, للتاريخ الشخصي لارتفاع ضغط الدم (HTA), الفشل الكلوي (IR), عسر شحميات الدم و التاريخ العائلي المتعلق بمرض السكري. في المرحلة الثانية للدراسة, تم اجراء فحص للدم ل78 مريض تم تقسيمهم لمجموعات متساوية تضم 26 مريضا لكل مرحلة من مراحل سن اليأس. (ما قبل سن اليأس, مرحلة اليأس, ما بعد سن اليأس). بما في ذلك : تحليل سكر الدم , فحص خضاب الدم السكري, فحص الكوليسترول الكلي LDL, HDL, الدهون الثلاثية, الميكروالبيومين وفحص الهرمونات.

قيم IMC المتحصل عليه عند مجموع مرضى السكري المجسدة خلال المراحل الثلاثة لحالة سن اليأس (ما قبل سن اليأس, مرحلة اليأس, ما بعد سن اليأس) بدت متقاربة ($P > 0.05$) تتراوح ما بين (13,28 à 27,31 كيلو غرام / متر مربع).

في ما يخص الواجهة البيوكيميائية, وجد أن أغلبية المرضى قدموا وفقاً لمراحل سن اليأس وبالتالي العمر تحليل السكر في الدم قابل للمقارنة وأعلى من المعتاد, مع أن قيم تحليل السكري تتراوح ما بين (1.62 و 1.84 g/l), ومستويات HbA1c التي تراوحت ما بين (8.23 و 8.63)

بيّن فحص الدهون وجود تركيزات بلازماية مرتفعة نسبياً مقارنة بالمعايير العادية, تتضمن قيم triglyceride مهما كان السن و مرحلة سن اليأس للمرضى. التحاليل الدهنية الأخرى LDL و HDL تحولت بطريقة عكسية و لم تسجل تغيرات كبيرة على أساس السن, لكن القيم الأكثر انخفاضا ($P < 0.01$) ل cholestérolémie المحصل عليها في فترة ما بعد اليأس. بينما عند النساء المرضى لكلي الفئتين العمريتين ما قبل سن اليأس و أثناء مرحلة سن اليأس, النتائج المتحصل عليها كانت مرتفعة بشكل ملحوظ ($P < 0.01$) ما بين (2,13 و 12,17 g/l).

بالنسبة ل microalbuminuria ، وكذلك uremia و createnemia أظهرت اختلافات غير مؤثرة في القيم المسجلة حسب عمر المرضى, مما يؤكد الحفاظ الجيد على وظائف الكلى في مجموعات الدراسة المختلفة.

أخيراً ، أظهرت نتائج الفحص الهرموني الذي تم الحصول عليه أن هنالك بالتأكيد اختلافات مهمة في مستويات FSH, LH و 17β-estradiol المقاسة خلال المراحل الثلاث لسن اليأس, هذه القيم تبدوا أكثر ارتفاعا خلال مرحلة ما قبل سن اليأس, مرحلة سن اليأس.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري ; سن اليأس ; سكر الدم ; مستوى الدهون ; الكوليسترول ; الفحص الهرموني

Introduction

Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies, il a longtemps été considéré comme une maladie propre aux pays riches ; cependant il touche actuellement largement les pays en voie de développement, et même les couches sociales les plus défavorisées (**Arbouche et al., 2012 ; Zaoui et al., 2007**).

On estime actuellement qu'il touche 371 millions de personnes dans le monde, 34 millions de personnes en Afrique du nord et moyen orient et 15 millions en Afrique selon la fédération international du diabète (IDF). Ainsi, en Algérie, la prévalence de cette maladie est en augmentation dans les populations urbaines et rurales ; soit 2 millions de cas selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques (**Salemi, 2010**).

Cette maladie métabolique chronique recouvre différents types de diabètes, mais celui de type 2 est de loin le plus fréquent car il représente environ 90% des cas de diabète (**Mouraux et Dorchy, 2005 ; Villar et Zaoui, 2010**). Sa prévalence est sous-estimée car cette anomalie glycémique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années, en effet elle augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation à l'alimentation et au développement de l'obésité (**Bouhanick et al., 2013**).

Le diabète non insulino-dépendant se définit comme une hyperglycémie chronique lié à une insulino-résistance et à une diminution d'insulinosécrétion qui entraîne à terme des complications nombreuses de type macrovasculaires et microvasculaires (**Racciah, 2004 ; Schlienger, 2013**).

La ménopause est un phénomène physiologique naturel et n'est ni une maladie ni un dysfonctionnement organique. Elle désigne l'arrêt définitif des règles dû à la chute de la production des hormones sexuelles par les ovaires. Ce phénomène naturel survient en moyenne à l'âge de 51 ans, il peut être précoce (avant 40 ans) ou tardif (après 55 ans) (**Drapeau, 1993**).

La médecine traditionnelle chinoise conçoit la ménopause comme un « acte de sagesse du corps », l'arrêt des menstruations permettant de préserver l'énergie vitale des femmes. (**Drapeau, 1993**).

Les changements hormonaux surviennent dès la vingtaine. Il se produit alors un raccourcissement progressif du cycle menstruel, soit 27,8 jours à vingt ans, 27,2 jours à trente ans et 26,2 jours à quarante ans.

Il est bien prouvé que la réduction de la production d'hormones féminines (œstrogène et progestérone) a une incidence directe sur la glycémie, si importante pour le diabétique. 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. **(AFD - Association Française des Diabétiques, 2019).**

Afin de démontrer « l'effet associatif entre le diabète de type 2 et la ménopause » ayant fait l'Object de notre mémoire de fin d'études une étude comparative de certains paramètres biologiques plasmatiques en fonction de l'âge (à la péri-ménopause, à la ménopause et à la post-ménopause) a été effectuée sur une population de 78 femmes malades relevant de la wilaya de Mostaganem située à l'ouest du pays.

Cette étude s'articule sur trois parties :

- La première, décrit une étude bibliographique sur le diabète de type 2, et un aperçu général sur la ménopause.
- La deuxième, la méthodologie qui comporte le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale.
- Enfin, la troisième partie établit la discussion des résultats obtenus achevée par une conclusion.

Partie.1
Étude Bibliographique

Chapitre I :

Généralités sur le diabète de type 2

1. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique et évolutive. En raison de l'effet et \ ou du manque de sécrétion d'insuline, cela perturbe l'absorption, l'utilisation et le stockage du sucre alimentaire conduisant à une hyperglycémie chronique, qui correspond à une glycémie élevée, indiquant une diminution de l'homéostasie énergétique (Dorsemans, 2018).

2. Classification du diabète

Selon l'OMS le diabète est classé en deux types principaux : Diabète insulino-dépendant et non insulino- dépendant, mais peut également inclure d'autres types, y compris le diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition et l'intolérance au glucose (Hammiche, 2012 et Badache *et al.*, 2019). (Figure 1)

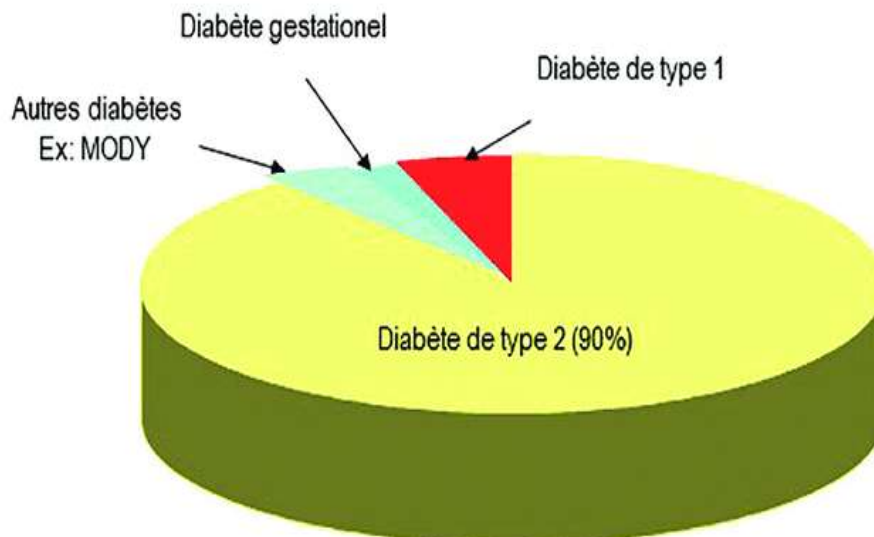


Figure 2. Classification du diabète selon l'OMS (Abderrahmani et al, 2018)

2.1. Diabète de type 1

Plus de 10 % des personnes atteintes de diabète souffrent de diabète de type 1 ou de diabète juvénile ; il survient généralement chez les enfants et les jeunes adultes. Le diabète de type 1 est causé par une sécrétion déficiente d'insuline, ce qui entraîne des changements importants dans le métabolisme du glucose (American Diabètes Association, 2010). Il correspond à la destruction des cellules β , que l'origine soit idiopathique ou auto-immune (Skyler *et al.*, 2017 ; American Diabètes Association, 2018)

2.2. Diabète de type 2

Le deuxième type de diabète est appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), diabète mature ou lipo diabète car il est étroitement lié à l'obésité (Mimouni, 2020) et constitue la forme de diabète la plus courante. Ce trouble survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il peut survenir chez les enfants et les adolescents, mais apparaît généralement après 30 ans et est plus fréquent chez les personnes âgées (Punthakee *et al.*, 2018).

Se distingue par une résistance à l'insuline et une relative absence de sécrétion d'insuline. Son apparition est progressive : elle peut évoluer avec suffisamment d'hyperglycémie pour causer des lésions organiques et fonctionnelles dans une variété de tissus, mais sans provoquer de symptômes cliniques et donc rester non détectée pendant de nombreuses années. Ce type de diabète survient plus fréquemment chez les adultes et touche principalement les personnes en surpoids. (Monnier et Colette, 2010).

2.3. Diabète gestationnel (DG) :

Il touche généralement les femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres. Chez certaines femmes il peut survenir à tout moment pendant la grossesse, le diabète peut être diagnostiqué au cours du premier trimestre, mais la plupart du temps, il existait déjà avant la grossesse mais n'avait pas été diagnostiqué, comme les symptômes évidents d'une hyperglycémie pendant la grossesse sont rares et parfois difficiles à distinguer des symptômes normaux de la grossesse, un test oral de tolérance au glucose (HGPO) est recommandé pour le dépistage du DG entre les 24^{ème} et 28^{ème} semaines de la grossesse. Chez les femmes à haut risque, ce dépistage doit être réalisé plus tôt (krivitzky, 2007).

Ce diabète est en relation avec la résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement (Trivin *et al.*, 2003)

2.4. Autres types de diabète

2.4.1. Diabètes intermédiaires

Ils rassemblent une variété d'entités, comme le diabète secondaire (pancréatite, corticothérapie, etc.), le diabète monogénique, le diabète mitochondrial et le diabète auto-immun de l'adulte (Masik, 2017).

2.4.2. Diabète expérimental

Ce diabète consiste à produire un état équivalent au diabète chez l'animal afin de mieux comprendre le diabète humain ou de trouver de nouveaux traitements (Benberkane et Sahnoune, 2013).

3. Epidémiologie du diabète

3.1. Dans le monde

Le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide. Pour 2019, on estime à 463 millions le nombre de personnes vivant avec le diabète et ce nombre devrait atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045. Les deux tiers des personnes vivant avec le diabète vivent en milieu urbain et trois personnes sur quatre sont en âge de travailler. (la FID, 9^{ème} édition, 2019) (Figure 3)

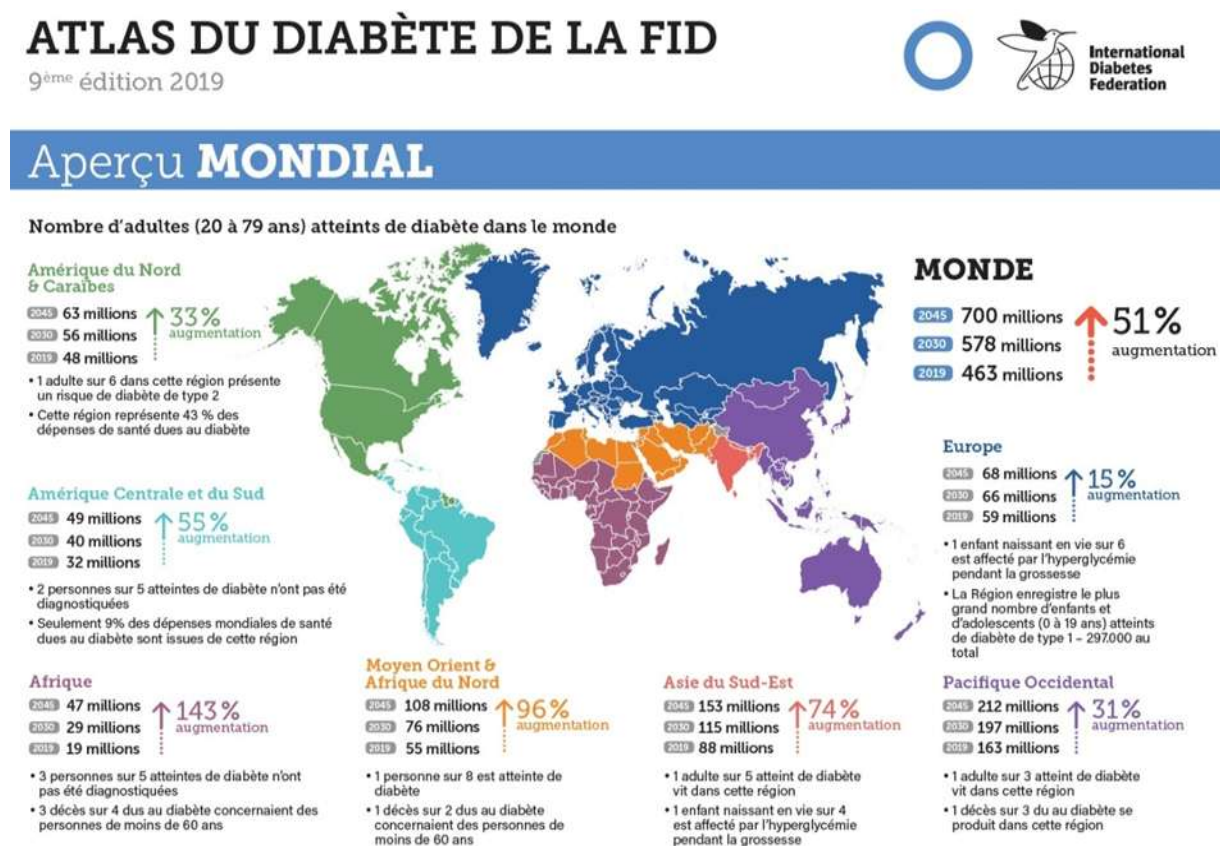


Figure 4. Chiffres en 2019 sur le diabète (Fédération internationale du diabète. Atlas du diabète de la FID, 9^{ème} édition

3.1. En Algérie

Aujourd'hui, le diabète vient en deuxième position dans le classement des maladies chroniques en Algérie, derrière l'hypertension. Selon les résultats de l'enquête du ministère de la santé menée la prévalence globale de l'hyperglycémie en Algérie à jeun égale ou supérieure à 1,26 g/l est estimée à 14,4% ; ce qui représente un total plus de 4,5 millions de diabétiques. Si l'on tient compte de la marge de progression annoncée par la FID et qui est de 96%, ce taux risque de passer du simple au double en 2045. Il y aura près de 9 millions de diabétiques d'ici à 20 ans. L'Algérie a enregistré, de 2003 à 2017, une augmentation de 80%, alors que la prévalence était de 8,9% de la population ciblée (**Amrouni, 2019**). Il constitue aussi la quatrième cause de mortalité par les maladies non transmissibles selon les enquêtes de l'INSP1 (**Sahnine et Yahiaoui, 2018**).

4. Diabète de type 2

4.1. Définition

Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène. Secondaire à une insulino-résistance associée à un déficit relatif de l'insulinosécrétion. Bien qu'il se manifeste généralement vers l'âge de 40ans, il atteint aujourd'hui des personnes de plus en plus jeunes, il affecte davantage les personnes obèses, il est plus courant chez les personnes qui ont des antécédents familiaux du diabète. Puisqu'il ne nécessite pas dans la majorité des cas l'injection d'insuline, on lui donne souvent le nom de diabète non insulino-dépendant. Comme cette maladie s'accompagne rarement de symptômes à ses débuts, on le découvre souvent de façon fortuite au cours d'un examen médical de routine (**Rodier, 2001**).

5. Pancréas

5.1. Anatomie

Le pancréas est un organe plat situé profondément dans la cavité abdominale qui se positionne entre l'estomac et la colonne vertébrale. C'est une glande volumineuse jaunâtre d'environ 15 cm de longueur, 5cm de largeur et 2 à 3 cm de d'épaisseur. Il a une forme grossièrement triangulaire comportant trois parties anatomiques : la tête située sous le foie et est étroitement reliée au duodénum, le corps qui s'étend obliquement vers le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et enfin la queue qui se prolonge vers la gauche en direction de la rate (**David, 2012**).

Le pancréas possède une double activité, exocrine et endocrine. Le tissu exocrine synthétise le suc pancréatique, indispensable pour la digestion. Il constitue la plus grande partie de l'organe (environ 95 % de l'ensemble des cellules). La synthèse du suc pancréatique s'effectue au niveau de lobules constitués d'acini, qui sont drainés par des canaux excréto-sécréteurs. Le conduit principal, ou conduit de Wirsung, rejoint le conduit cholédoque au niveau de l'ampoule hépatopancréatique et permet la libération des sécrétions pancréatiques dans le duodénum, au niveau de la papille duodénale majeure. L'ouverture de cette papille est sous le contrôle d'un sphincter lisse appelé sphincter d'Oddi. Le conduit pancréatique accessoire, ou conduit de Santorini, déverse ses sécrétions au niveau de la papille duodénale mineure (**Lacour et Belon, 2015**). (**Figure 5**)

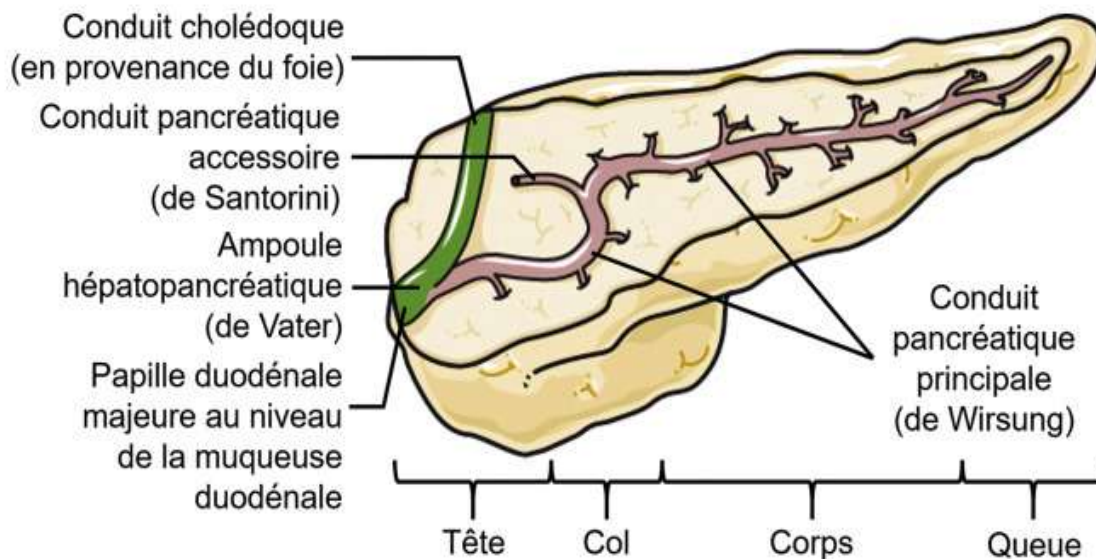


Figure 6. Anatomie du pancréas. Physiologie du système digestif (**Lacour et Belon, 2015**)

5.2. Histologie fonctionnelle

Le pancréas participe à deux processus physiologiques majeurs : la digestion et le métabolisme du glucose, assurés par deux unités fonctionnelles distinctes, le pancréas exocrine et le pancréas endocrine (**Simon, 2000**).

Grâce à des méthodes d'expérimentation physiologique déjà techniquement complexes, (ablation de la glande (pancréatectomie), ligature des canaux excréteurs Minkowski réussit à faire grossièrement la part de la fonction exocrine et de la fonction endocrine.

5.2.1. Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine qui représente environ 98% du pancréas total, est composé d'acini et de canaux pancréatiques. Les cellules acineuses sont responsables de la synthèse d'enzymes digestives impliquées dans le processus de digestion en dégradant les aliments en éléments simples (Catala, 2007). Ces enzymes sont collectées et transportées par les canaux pancréatiques (Grimaldi, 2009), le Canal de Wirsung (conduit principal) qui est un conduit parcourant la glande d'une extrémité à l'autre (Rouviere, 1974) et le Canal de Santorini (conduit accessoire) qui traverse la partie supérieure de la tête du pancréas et s'étend du coude formé par le conduit principal (Pierre, 2011).

5.2.2. Pancréas endocrine

Le pancréas endocrine joue un rôle majeur dans la régulation de la glycémie grâce à l'insuline et le glucagon sécrétés par les cellules β et les cellules α respectivement, il représente environ 1% du pancréas total constitué de un à deux millions de cellules de Langerhans, situées au sein du parenchyme exocrine, sans séparation nette avec ce dernier. Ces îlots de Langerhans sont constitués de trois types cellulaires principaux : les cellules β (ou B), les cellules α (ou A), les cellules δ et les cellules PP (Masik, 2017).

A côté de ces quatre types cellulaires il existe aussi d'autres cellules notamment les cellules à sérotonine, à gastrine, tout comme les cellules endocrines gastro-intestinales (Annicotte, 2016). Ces types cellulaires représentent seulement 1% de la masse des cellules insulaires (Grimaldi, 2009). (Figure 7)

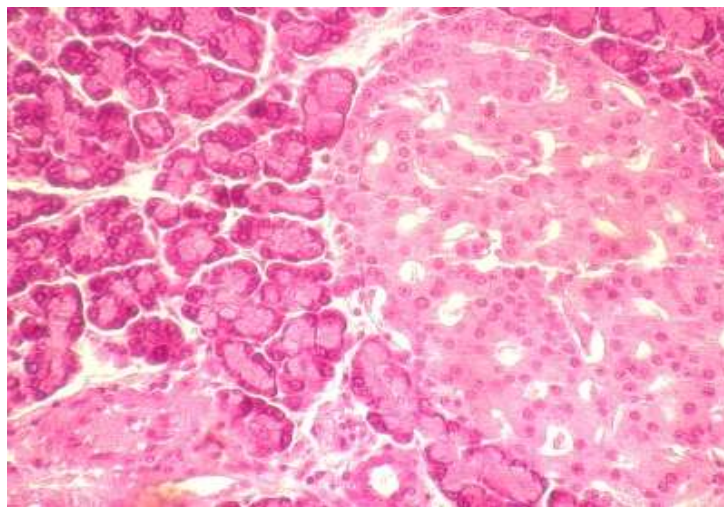


Figure 8. Histologie du pancréas (Minkowski et von Mering, 2014)

6. Insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, de nature polypeptidique (**Ganong et Jobin, 2005**). Produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut le taux de sucre augmente dans le sang, ou l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (**Durand, 2013**). Elle permet au glucose (sucre) d'entrer dans les cellules du corps. Celles-ci utiliseront le glucose comme source d'énergie ou le mettront en réserve dans le foie et les muscles pour une utilisation future. (**Figure 9**) (**Figure 10**)

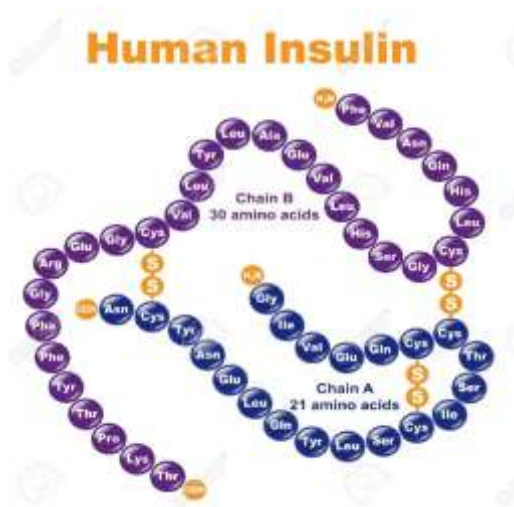


Figure 11. Structure de l'insuline (Worlddiabetestour.org)

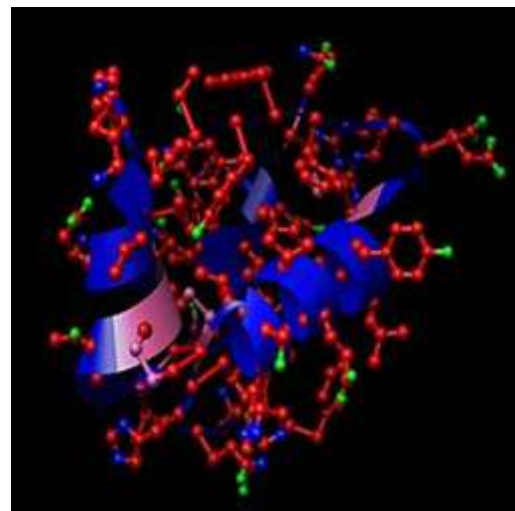


Figure 12. Structure tridimensionnelle de l'insuline (Monnier et Colette, 2018)

6.1. Synthèse

L'insuline est produite dans le pancréas endocrine par les cellules bêta des îlots de Langerhans sous la forme d'une pré-proinsuline (**Masik, 2017**). Ce précurseur comprend à son extrémité C terminale la chaîne A de la future molécule d'insuline qui est reliée à la chaîne B par l'intermédiaire d'un peptide connecteur de 30-35 acides aminés appelé peptide C. Le signal peptide est coupé à l'intérieur du réticulum endoplasmique pour libérer la pro-insuline (**fanny, 2014**) qui est alors transportée par des vésicules vers l'appareil de Golgi où elle est scindée par des enzymes en un peptide C et en insuline avec des quantités équimolaires (**Bell, 1980**).

6.2. Récepteur de l'insuline(RI) :

L'insuline joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques. Ses effets résultent de sa liaison à un récepteur membranaire spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux. (Capeau, 2003)

Le Récepteur de l'insuline est une Glycoprotéine membranaire composée de chaînes alpha liant l'insuline et de chaînes beta transmembranaires contenant un enzyme de type tyrosine-kinase (Clauser,1993). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire. Formés de quatre sous-unités, dont l'autre membre important est le récepteur de l'IGF1 (Capeau, 2003).

L'insuline agit sur les tissus cibles en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la classe des tyrosines kinases. Pendant cette étape « insuline – récepteur » ; l'insuline stimule l'activité intrinsèque de la tyrosine kinase, aboutissant à l'autophosphorylation du récepteur et à l'adhésion des molécules intracellulaires.

Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, effets mitogènes, etc.) (Saltiel et Kahn, 2001 ; Karpel *et al.*, 2004). (Figure 13)

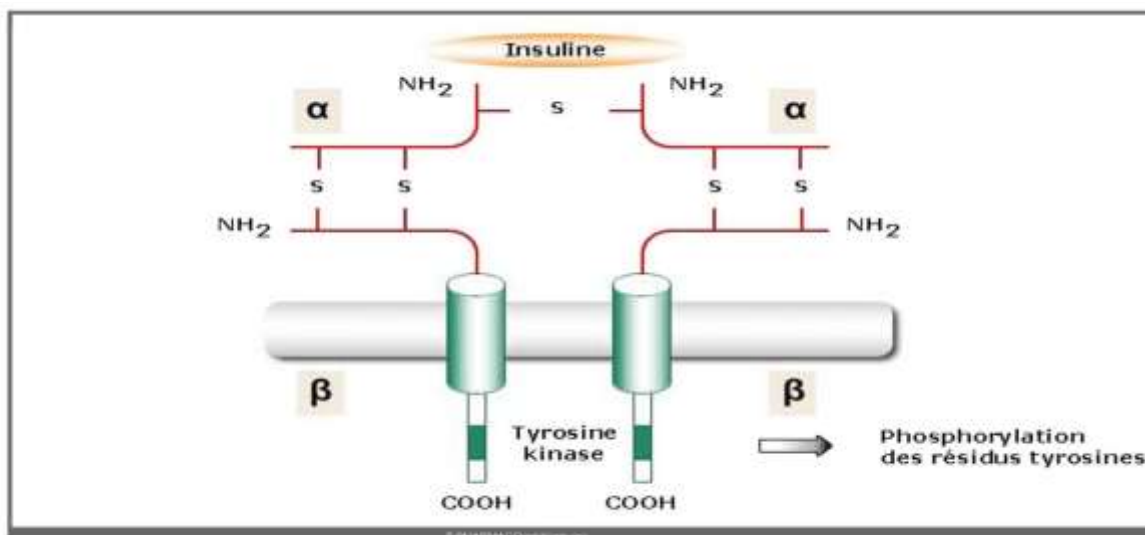


Figure 14. Récepteur de l'insuline (RI) (pharmacomedicale.org)

6.3. Mode d'action

L'augmentation physiologique postprandiale de la concentration de la glycémie sanguine en glucose induit la sécrétion d'insuline et sa fixation sur ses récepteurs situés essentiellement sur les membranes plasmiques des hépatocytes, des adipocytes et des cellules musculaires, là où elle exerce une activité essentiellement anabolique (**Dani et Grimaldi, 1988**). Ces récepteurs sont des glycoprotéines hétérotétramériques, comprenant deux sous-unités alpha dans le domaine extracellulaire qui portent le site de fixation spécifique de haute affinité et deux sous-unités beta transmembranaires comprenant trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique riche en tyrosine kinase responsable de l'activité biologique du récepteur (**Clause, 1988**).

7. Physiopathologie de DT2 non indépendant

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant est une pathologie chronique qui représente 80% des cas de diabète concernant surtout les personnes âgées de plus de 40 ans et chez les obèses, l'hyperglycémie est donc asymptomatique pendant longtemps et il est souvent découvert de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang ou en cas de complication (**Tair, 2019**). Il a été prouvé qu'il existe deux grands phénomènes responsables de l'apparition du diabète de type 2 à savoir une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline ou insulino-résistance d'une part qui apparait en premier lieu notamment sous l'effet de l'obésité ou de la sédentarité, d'autre part, pour répondre à la demande accrue en insuline qui en découle, les cellules bêta produisent davantage d'insuline (hyperinsulinisme) jusqu'à ce qu'elles ne puissent plus répondre ou finissent par s'épuiser ; c'est l'insulinodéficiência (**Grimaldi, 2009**). (**Figure 15**)

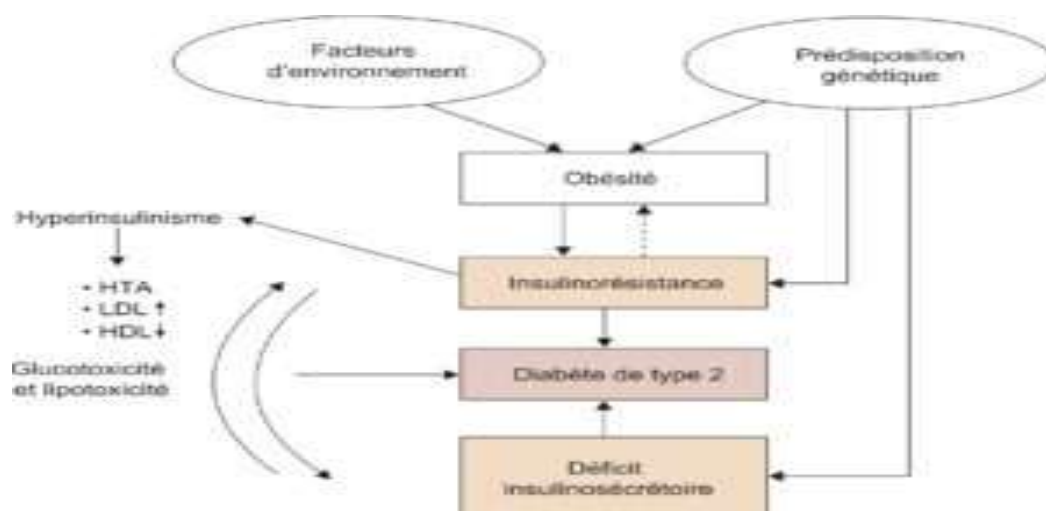


Figure 16. Physiopathologie du diabète de type 2 (sfdiabete.org)

7.1. Insulino-résistance

L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie) (**Lafontan, 2013**). Elle se traduit d'abord par la réduction de la captation du glucose au niveau des tissus cibles, en particulier du muscle. La diminution de la sensibilité à l'insuline induit au niveau hépatique une augmentation de la production de glucose. Au niveau de l'adipocyte, l'insulino-résistance est plus difficile à objectiver et devrait se traduire par une accélération de la lipolyse qui ne se manifeste cependant pas clairement en raison de l'hyperinsulinisme compensatoire qui freine en retour la lipolyse (**Bringer et al., 2002**). Chez les personnes insulino-résistantes, le glucose sanguin pénètre plus difficilement dans les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques (**Strutton et al., 1999**).

7.2. Insulino-sécrétion

Il a été montré que les lésions des cellules β de Langerhans, qui permettent la sécrétion d'insuline et sont associées à un manque de sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic de diabète. Cette élimination des cellules β serait associée à des événements de glucotoxicité et de lipotoxicité. Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β , un cercle vicieux s'installe : l'hyperglycémie augmente la destruction des cellules β , ce qui réduit l'insulinémie. Il existe plusieurs troubles de la sécrétion d'insuline ; perte de la nature pulsatile de la sécrétion basale, perte du pic précoce due au glucose intraveineux, insulinopénie basale stimulée par le glucose, sécrétion excessive de prohormones (**Tenenbaum et al., 2018**).

8. Facteurs de risques

8.1. Âge

Le vieillissement, qu'il soit physiologique ou pathologique, est un processus qui modifie l'état de santé (**Sinha et al., 2002**). Le diabète chez la personne âgée est une situation fréquente qui se présente souvent par l'apparition ou l'aggravation d'un ou plusieurs syndromes gériatriques (**Ardigo et al., 2013**).

8.2. Sexe

Le diabète de type 2 est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, et les chercheurs ont émis l'hypothèse que cela pourrait être dû au fait que les hommes peuvent être plus sensibles à l'insuline que les femmes ou ont tendance à stocker les graisses, en particulier dans l'abdomen autour des organes sous-cutanés comme chez les femmes (**Duron, 2006**).

8.3. Facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (**Duclos *et al.*, 2012**).

8.4. Inactivité physique

L'inactivité physique est un facteur très important dans la prévention du diabète de type 2, car elle stimule la mobilisation des graisses intrahépatiques et intramusculaires, ce qui entraîne une diminution de la résistance à l'insuline, ce qui augmente la quantité et l'activité des transporteurs de glucose dans les tissus musculaires et adipeux, ce qui augmente la synthèse de glycogène (**Hu *et al.*, 1999**).

De plus, la prévalence du diabète de type 2 est beaucoup plus élevée dans les villes que dans les zones rurales car les citadins ont tendance à être plus mobiles. (**Ricci *et al.*, 2010**).

8.5. Facteurs environnementaux

8.5.1. Obésité

La plupart des patients sont ou étaient obèses. L'épidémie actuelle d'obésité et de diabète de type 2 met en évidence l'importance de facteurs environnementaux tels que l'abondance de nourriture, l'inactivité physique et d'autres changements de style de vie (**Knerr I, *et al.*, 2005**).

La prise de poids semble être un « accélérateur » crucial qui influence et contribue au développement d'une dysglycémie légère, qui peut évoluer rapidement vers le diabète de type 2. L'accumulation de graisse dans la région abdominale, qui est cliniquement indiquée par une taille excessive, a un effet néfaste sur la sensibilité à l'insuline, provoque une résistance à l'insuline. (**stumvoll *et al.*, 2005**).

8.5.1. Alimentation

Les personnes atteintes de diabète doivent veiller à une alimentation variée et savoureuse, À côté des médicaments et de l'activité physique. Les objectifs particuliers de l'alimentation des diabétiques sont :

- Amélioration de la glycémie et des lipides sanguins, ainsi que de la pression artérielle
- Réduction du poids lors d'excès pondéral

- Éviter les complications du diabète (lésions organiques)

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète, sont les acides gras saturés, les aliments à index glycémique élevé, et le faible apport de produits céréaliers complets (Steyn *et al.*, 2004).

8.6. Hormones et médicaments

Plusieurs endocrino-pathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et l'hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques (Licitsyna *et al.*, 2011). Le métabolisme des hydrates de carbone peut être perturbé par de très nombreux médicaments (OMS, 1985)

8.7. Tabagisme et alcool

Le tabac est à la fois un facteur prothrombotique et athérogène (Bullen, 2008) et provoque une insulino-résistance en aggravant les complications macro-vasculaires et le risque de diabète de type 2 (Chastang, 2009).

Ainsi, la consommation chronique d'alcool est considérée comme un facteur de risque potentiel d'incidence du diabète sucré de type 2 (DT2), responsable de dysfonctionnement des cellules β du pancréas par augmentation de niveau d'apoptose des cellules β , et de la résistance à l'insuline dans le foie et le muscle squelettique, l'une des premières altérations détectées chez l'homme atteint de DT2 (Wei *et al.*, 2015).

9. Traitement :

9.1. But du traitement

1. Corriger le déséquilibre glycémique,
2. Normalisation de l'HbA1C (< 6,5 %),
3. Éviter la survenue de complications,
4. Corriger les désordres métaboliques associés,
5. Assurer une bonne qualité de vie (Djellas *et al.*, 2015)

9.2. Traitement non médicamenteux :

Le traitement du diabète de type 2 repose d'abord sur des modifications du style de vie (régime, perte de poids et exercice physique) et sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés (Ducobu, 2003).

9.2.1. Education thérapeutique :

L'Éducation Thérapeutique du Patient est préconisée pour améliorer les connaissances et les représentations des patients et comme aide au changement de comportement. C'est un processus organisé, intégré aux soins, centré sur le patient et ce qu'il ressent. Il vise à rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie (**Masseboeuf et Bertoglio, 2014**). Elle consiste en l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et de son entourage proche à chaque consultation (**Diaga, 2020**)

9.2.2. Régime alimentaire :

Des modifications nutritionnelles peuvent améliorer de nombreux aspects du diabète de type 2, le principal conseil est de réduire les calories afin d'amener à une diminution du poids. L'amélioration du contrôle glycémique induite par la perte de poids est associée à une réduction de l'insulino-résistance et à une augmentation de la sensibilité de la cellule β à répondre par une sécrétion d'insuline adaptée à la glycémie (**ADA, 2002**)

9.2.3. Activité physique :

L'activité physique régulière est aussi importante pour le traitement du diabète de type 2 que l'équilibre alimentaire (**Claire, 2019**). Une activité physique bien adaptée à l'âge et à l'état physique du malade et d'un appoint thérapeutique utile (**OMS, 1985**). Elle diminue le besoin en insuline, limite le taux de glycémie, réduit le surpoids et permet de lutter efficacement contre les pathologies associées au diabète comme hypertension, hypercholestérolémie et les troubles cardiovasculaires...

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de pratiquer un total de 150 minutes d'activité physique et sportive par semaine, l'équivaut par exemple à 30 minutes d'activité modérée, cinq fois par semaine.

9.2.4. Mesures Hygiéno-Diététiques :

La diététique et l'activité physique sont des traitements à part entière du diabète de type 2, qui agissent sur les principaux mécanismes physiopathologiques. Prescrits à la phase initiale du diabète sous couvert d'une éducation thérapeutique du patient, ces traitements ont une efficacité prouvée, et permettent souvent de différer la mise en route d'un traitement pharmacologique (**Schlienger, 2016**).

Les règles hygiéno-diététiques selon HAS (Haute autorité de santé) ont pour objet d'inciter :

1. une activité physique régulière (30 min/j de marche) car elle diminue et stabilise la glycémie et la pression artérielle
2. Limiter la consommation du sel en cas d'hypertension artérielle
3. Amélioration de l'équilibre nutritionnel (réduction des sucres, des fruits et des laitages, augmentation des fibres alimentaires)
4. Une restriction calorique en cas de surpoids
5. Une limitation des autres facteurs de risque cardiovasculaire : un arrêt du tabac, une réduction de la consommation d'alcool
6. La correction d'une dyslipidémie par des mesures diététiques et/ou l'observance thérapeutique médicamenteuse
7. La bonne observance du traitement d'une hypertension artérielle éventuelle, car elle majore les complications microvasculaires du diabète

9.3. Traitement médicamenteux :

Il existe plusieurs classes de médicaments avec des mécanismes d'action très différents qui peuvent être associées entre elles. Il y a actuellement 5 options thérapeutiques principales dans le diabète de type 2 :

1. Augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glinides.
2. Augmenter la sensibilité à l'insuline avec un biguanide ou une thiazolidinedione (glitazone).
3. Modifier l'absorption intestinale d'hydrates de carbone par un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou l'absorption des graisses avec un inhibiteur de la lipase.
4. Associer ces médicaments ou utiliser de nouveaux agents thérapeutiques.
5. Administrer de l'insuline exogène. **(Ducobu, 2003).**

9.3.1. Insulinosécrétagogues (Hypoglycémiantes) :

Les hypoglycémiantes se divisent en deux classes les sulfonylurées et les analogues des méglitinides. Ces médicaments agissent en stimulant la libération d'insuline préformée par le pancréas. La production endogène d'insuline n'est pas augmentée, mais sa sécrétion est accélérée. Ce mécanisme permet de renverser la sécrétion insuffisante d'insuline associée au diabète de type 2, mais ne permet probablement pas de diminuer la résistance à l'insuline **(Levasseur, 2003)**

9.3.2. Sulfamides hypoglycémiantes :

Également appelés sulfonylurées, ces médicaments ont été les premiers antidiabétiques oraux disponibles. Le glibenclamide, Le gliclazide, le gliquidone et le glipizide sont les principaux représentants de la classe thérapeutique des sulfamides hypoglycémiantes. Ils diffèrent par leur sélectivité et leur durée d'action (Scheen *et al.*, 2007).

Elles agissent toutes en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle des cellules β (Ducobu, 2003)

Le principal inconvénient de ces agents est une hypoglycémie accrue à jeun, en particulier chez les personnes âgées, lors d'efforts physiques intenses ou en cas d'interaction médicamenteuse ou d'association à un autre hypoglycémiant.

9.3.3. Glinides :

Sont de nouveaux agents insulinosécrétagogues qui stimulent l'insulinosécrétion de façon assez comparable à celle des sulfamides ont les mêmes modes d'action que les sulfonylurées, mais les sites de fixation semblent différents. L'absorption intestinale de ces médicament est très précoce permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale tandis que leur brève demi-vie qui minimise le risque d'hypoglycémie à distance des repas (Scheen, 2007). (Figure 17)

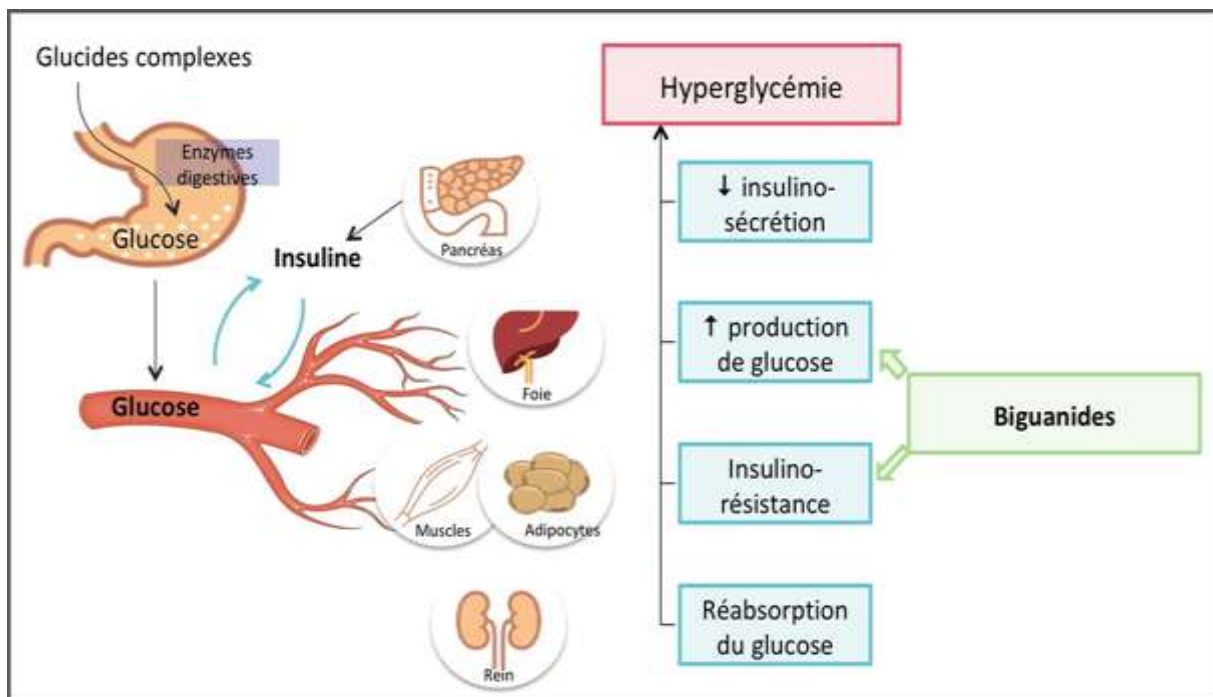


Figure 18. Mécanisme d'action des Biguanides-Stratégie-médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 (pharmacomedicale.org)

9.3.4. Biguanides :

La metformine est le seul biguanide qui est actuellement disponible. Agit principalement en augmentant l'action de l'insuline et en diminuant ainsi la production hépatique de glucose, elle exerce aussi un effet anti-lipolytique qui diminue la concentration d'acides gras libres et réduit ainsi la disponibilité de substrat pour la néoglucogenèse (Ducobu, 2003).

Se sont des anti-hyperglycémiantes ayant un effet légèrement anorexigène (perte de poids de 1 à 2 kg). La metformine présente des propriétés contribue à réduire l'insulinorésistance (Faure, 2017).

9.3.5. Les incrétines

9.3.5.1. Les Agonistes du glucagon-like peptide-1

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas, mais très vite dégradée par une enzyme spécifique, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Le GLP-1 augmente la sensibilité de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas à l'hyperglycémie et favorise l'insulinosécrétion. Il stimule la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, corrigeant ainsi l'hyperglycémie sans entrainer une hypoglycémie. Par ailleurs, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique. Le patient avec un diabète de type 2 est caractérisé par un déficit de sécrétion du GLP-1 en réponse au repas (Scheen, 2007) (Figure 19)

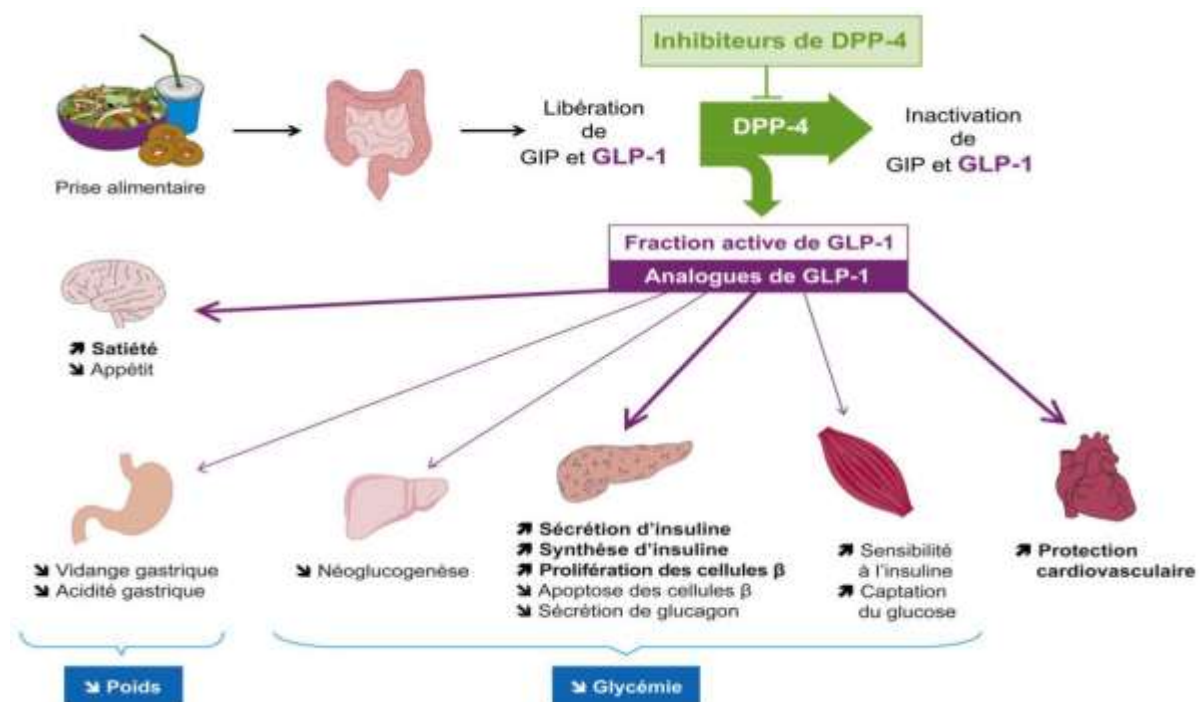


Figure 20. Mécanisme d'action des incretines (Baggio et Drucker, 2007)

9.3.6. Les Gliptines :

Les gliptines ou Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) constituent une nouvelle classe thérapeutique. En monothérapie, ils font baisser le taux d'HbA1c (entre 0,6 et 0,8%) La baisse du taux d'HbA1c est plus forte chez les diabétiques qui ont les taux d'HbA1c les plus élevés avant la mise en route du traitement. La baisse des glycémies est plus marquée sur l'hyperglycémie post prandiale que sur l'hyperglycémie basale. Leur effet insulinothérapeutique étant glucodépendant, le risque d'hypoglycémie est nul. Les gliptines sont neutres sur le poids corporel. Leur tolérance est bonne, ils exposent à une légère augmentation des infections rhinopharyngées ainsi qu'à des céphalées (CMND, 2014).

9.3.7. Les Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones ou glitazones augmentent la sensibilité à l'insuline, et réduisent la glycémie, la lipémie et l'insulinémie chez le patient diabétique de type 2, peuvent agir pour ralentir la progression de la défaillance des cellules β (Florea et Cohn, 2011). Ces agents activent le récepteur nucléaire *PeroxisomeProliferator-ActivatedReceptor* γ (PPAR γ), influençant ainsi l'expression de différents gènes impliqués dans l'homéostasie glucidique et lipidique. La stimulation du PPAR γ améliore la sensibilité périphérique à l'insuline par plusieurs mécanismes (Dubois *et al.*, 2002).

9.3.8. Inhibiteurs de l'alpha glucosidase (IAG) (acarbose)

Les inhibiteurs des α -glucosidases parmi les hypoglycémisants oraux actifs qui permettent de réduire l'hyperglycémie postprandiale sans entraîner d'hyperinsulinisme ni de modification de poids (Faure, 2017). C'est l'un des inhibiteurs compétitifs des α -glucosidases de l'intestin. Par conséquent, ils modulent la digestion, et l'absorption des sucres (CMND, 2014). Ils sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, en complément du régime alimentaire, en monothérapie (en cas d'intolérance à la metformine et aux sulfamides hypoglycémisants) et en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques (sulfamides uniquement pour le miglitol, biguanides ou insuline. Ces médicaments permettent d'abaisser l'HbA1c de 0,5 à 1 % en moyenne, alors l'effet hypoglycémiant engendré est moindre que celui obtenu avec les autres classes d'antidiabétiques oraux (Faure, 2017). Ils présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie et de prise de poids chez le patient (Brocard *et al.*, 1989).

9.4. Insulinothérapie :

L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique. (HAS, 2013). Lorsque l'HbA_{1c} franchit le seuil de 7 %, sous traitement par antidiabétiques oraux à doses maximales tolérées, on passe à l'insulinothérapie. Pour éviter les hypoglycémies, le traitement antidiabétique, en particulier sous insuline, ne doit pas être excessif car une intensification trop poussée risquerait de conduire à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies. L'efficacité du traitement sera jugée sur des marqueurs biologiques : l'HbA_{1c}, qui intègre l'exposition au glucose sur une période de trois mois et le contrôle des glycémies grâce à l'autosurveillance glycémique. En ce qui concerne la surveillance clinique, elle doit, en priorité, porter sur les variations de poids corporel puisqu'il a été démontré que toute mise en route d'un traitement insulinique chez un patient diabétique de type 2 risque de conduire à un gain pondéral (une baisse de 1 % de l'HbA_{1c} après démarrage d'un traitement insulinique s'accompagne d'une prise de poids moyenne de 2 kg) (Monnier et Colette, 2014). (Figure 21)

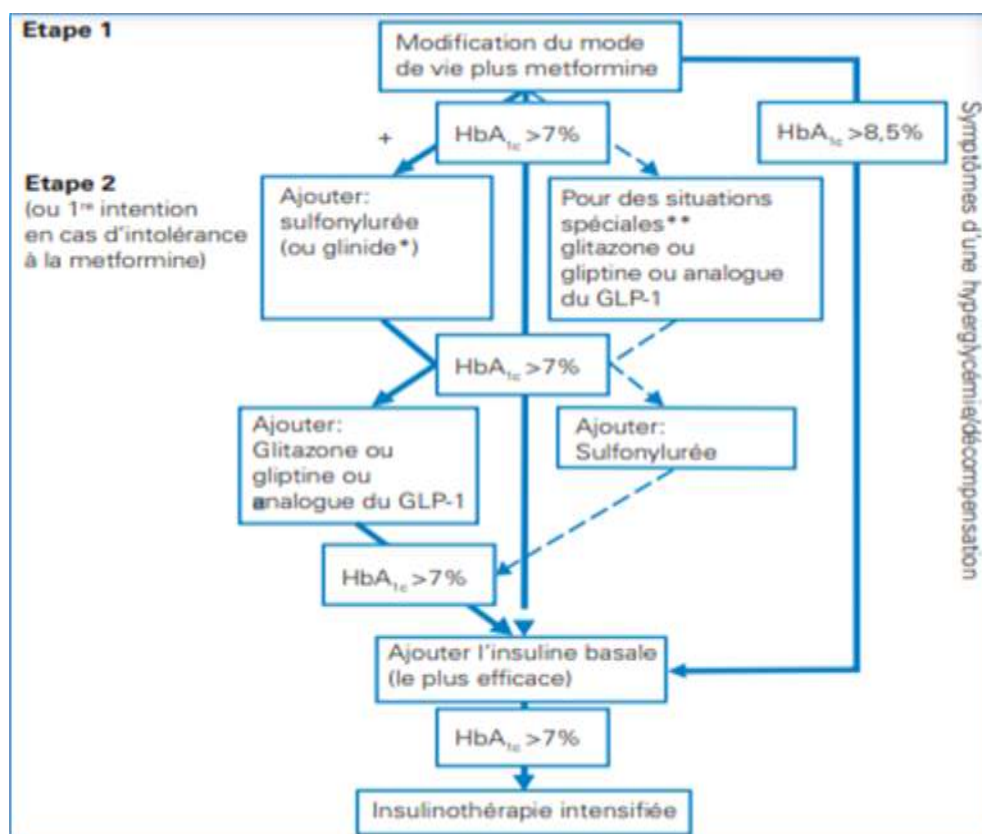


Figure 22. Schéma suisse pour le traitement du diabète de type 2. La société suisse d'Endocrinologie-Diabétologie (j Philippe *et al.*, 2009).

Chapitre II :

Aperçu global sur la Ménopause

1. Définition

La ménopause signifie la fin définitive des menstruations, résultant de la perte de la fonction folliculaire ovarienne (**Gail *et al.*, 1999**). On l'appelle aussi la Cessation des règles (aménorrhée) qui marque la fin de la fertilité (**Louise, 1996**). C'est une étape physiologique du vieillissement normal de la femme qui a généralement lieu vers l'âge de 50 ans (**Courbiere et Carcopino, 2016**).

2. Âge de ménopause :

L'âge de ménopause est considéré comme important et critique pour la santé de la femme. C'est un indicateur de la fonction ovarienne et du **vieillessement** (**Sapre *et al.*, 2014**). L'âge moyen de la ménopause naturelle est aux alentours de 50 ans dont on a la ménopause précoce qui est le terme utilisé pour décrire la ménopause qui survient avant l'âge de 40 ans. Si celle-ci survient qu'après 55 ans, le terme ménopause retardée est utilisé (**Laura, 2015**)

3. Causes de la ménopause :

D'après **Gougeon et Rozenbaum (2016)**, Certains facteurs sont susceptible d'influencer l'âge de la ménopause :

- La multiparité pourrait différer l'âge d'apparition de la ménopause, les femmes sans enfants (nullipares) sont ménopausée plus tôt que les autres
- La malnutrition avance l'âge de la ménopause.
- Les fumeuses étant ménopausées en moyenne un an à deux ans plus tôt que les non fumeuses.
- Facteurs génétiques (ménopause précoce a 25-30ans) (**Lee, 2000**)
- La variabilité de l'âge de survenue de la ménopause, de 40 à 60 ans, peut être liée soit à la taille de la réserve ovarien à la naissance, soit à sa vitesse d'épuisement, soit aux deux. (**Saint-Dizier et Chastant-Maillard, 2014**).
- Castration chirurgicale (coelio ou laparotomie)
- Castration chimique (chimiothérapie)
- Castration clinique analogue de la LH-RH prescrit dans les états cancéreux hormono-dépendants (seinuendomètre) (**Lee, 2000**).

4. Hormones sexuelles et les organes associés au cycle menstruel :

Il existe deux types d'hormones sexuelles féminines sont les œstrogènes et la progestérone. Elles sont sécrétées par les ovaires selon un cycle, dit "cycle menstruel", dont les règles sont la manifestation. De la puberté à la ménopause, une femme traverse environ cinq cents cycles dont la succession est interrompue par les grossesses. Durant le cycle, l'activité ovarienne est contrôlée par deux hormones produites par le cerveau qui sont l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).

4.1. Oestrogènes

Les œstrogènes possèdent la faculté de déclencher des phénomènes physiologiques et comportementaux qui précèdent et accompagnent l'ovulation chez la femme. Ils façonnent ainsi l'apparence et le psychisme de la femme et de ce fait, ils sont un élément clé du développement féminin.

4.1.1. Structure chimique

Les œstrogènes et leurs métabolites ont pour caractéristiques communes de dériver du noyau œstrane à dix-huit atomes de carbone, ce sont donc des stéroïdes et d'autre part, de posséder un hydroxyle en position 3 qui les qualifie de phénols. De plus, ils ont un groupement méthyl en position 18. Il y a trois principaux œstrogènes naturels : l'œstradiol ; l'œstrone ; l'œstriol (**Pierre Allain, 2000**).

4.2. Progestérone

La progestérone est la seconde hormone sexuelle de la femme et est par excellence L'hormone de la grossesse. En effet, elle a pour mission de protéger l'embryon en lui assurant un développement harmonieux et en le mettant à l'abri des contractions utérines (**Pierre Allain, 2000**).

4.2.1. Structure chimique

La progestérone est un autre stéroïde. Elle possède vingt et un atomes de carbone avec une double liaison en 4-5, une fonction cétone en position 3 et 21 et des groupements méthylés en position 18, 19 et 21.

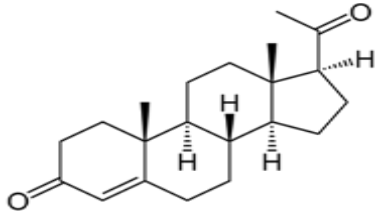


Figure 23. Structure chimique de la progestérone (Pierre Allain, 2000)

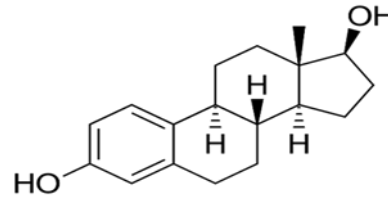


Figure 24. Structure chimique de l'œstrogène (Pierre Allain, 2000)

5. Ovaires

Les ovaires sont deux glandes paires et symétriques, de forme ovoïde ; elles mesurent environ 3,5 cm de hauteur ,2cm de largeur et 1cm d'épaisseur. Leurs consistances est ferme avec une couleur blanche rosée (Rame et Therond, 2006).

Les ovaires produisent :

- Les gamètes, ovocyte de deuxièmes ordres, qui se transforment en ovules après la fécondation
- Les hormones telles que la progestérone et les œstrogènes (hormones sexuelle femelles) Inhibine et relaxine (Tortora et Derrickson, 2007)

5.1. Structure

Histologiquement, chaque ovaire comprend :

- **Epithélium superficiel de l'ovaire** : Cet épithélium habituellement cubique, ou cylindrique bas qui s'aplatie en générale, avec l'âge et la croissance ovarienne. C'est un épithélium qui recouvre l'ovaire et le met en continuité, avec le péritoine (Stevens et Lowe, 2006).
- **Tunique albuginé** : C'est une capsule blanchâtre de tissu conjonctif dense et irrégulier, situé immédiatement en dessous de l'épithélium superficiel de l'ovaire (Stevens et Lowe, 2006)
- **Stroma** : C'est une région de tissu conjonctif situé sous la tunique albuginée et composée d'une couche externe dense ,le cortex , contenant les follicules ovariens et d'une couche interne lâche ,la médullaire ,faite de tissu fibreux ,de vaisseaux sanguins et de nerfs (Pocock et Christopher ,2004). (Figure 25)

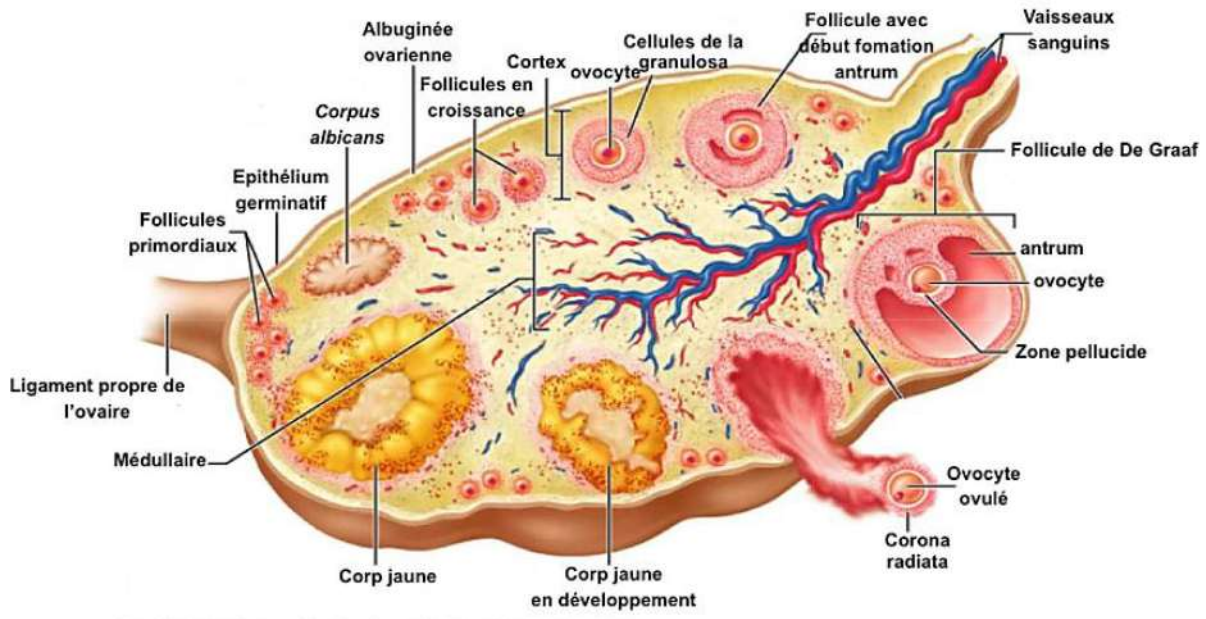


Figure 26. Structure histologique de l'ovaire (Marieb et Hoehn, 2010)

5.2. Ovaire post-ménopausique :

Les ovaires post-ménopausiques ont un volume plus petit que les ovaires actifs. est difficile à voir à l'échographie, seule la présence d'un kyste permettant parfois de le localiser (Saint-dzier et chastant-Maillard, 2014). Le cortex, aminci par suite de l'épuisement de la réserve ovarienne, est composé de cellules stromales disposées en faisceaux plus ou moins annulaires. Contrairement au cortex, la zone médullaire augmente de volume, principalement en raison de l'accumulation du corps jaune dans les derniers stades de l'involution. (Gougeon, 2014).

5.3. Cycle menstruel

À la naissance, les ovaires, des glandes situées de chaque côté de l'utérus, contiennent des sacs d'ovules appelés follicules. Chaque follicule contient un ovule immature. Dès la puberté, chaque mois, et tout au long de la période reproductive de la femme, un ovule est amené à maturité. Ce processus se nomme " ovulation ". Cet ovule parvient à maturation grâce à l'action de plusieurs hormones dont les œstrogènes. L'ovule, libéré de l'ovaire, parcourt ensuite la trompe de Fallope pour se diriger vers l'utérus et c'est pendant ce trajet que l'ovule peut-être fécondé.

Lors de l'ovulation, le follicule ayant libéré l'ovule demeure dans l'ovaire et se transforme en corps jaune, une petite glande jaune située à la surface de l'ovaire. Le corps jaune sécrète l'hormone nommée " progestérone ".

Les œstrogènes, sécrétés principalement par les ovaires, sont responsables de l'épaississement de la muqueuse de l'utérus, l'endomètre, à l'intérieur de laquelle l'ovule s'implante s'il y a fécondation. La progestérone joue également un rôle important dans la préservation de la muqueuse utérine en cas de grossesse. S'il n'y a pas fécondation de l'ovule, le taux de progestérone baisse, ce qui entraîne le "décollement" de la muqueuse utérine et provoque les menstruations. (Drapeau, 1993.) (Figure 27)

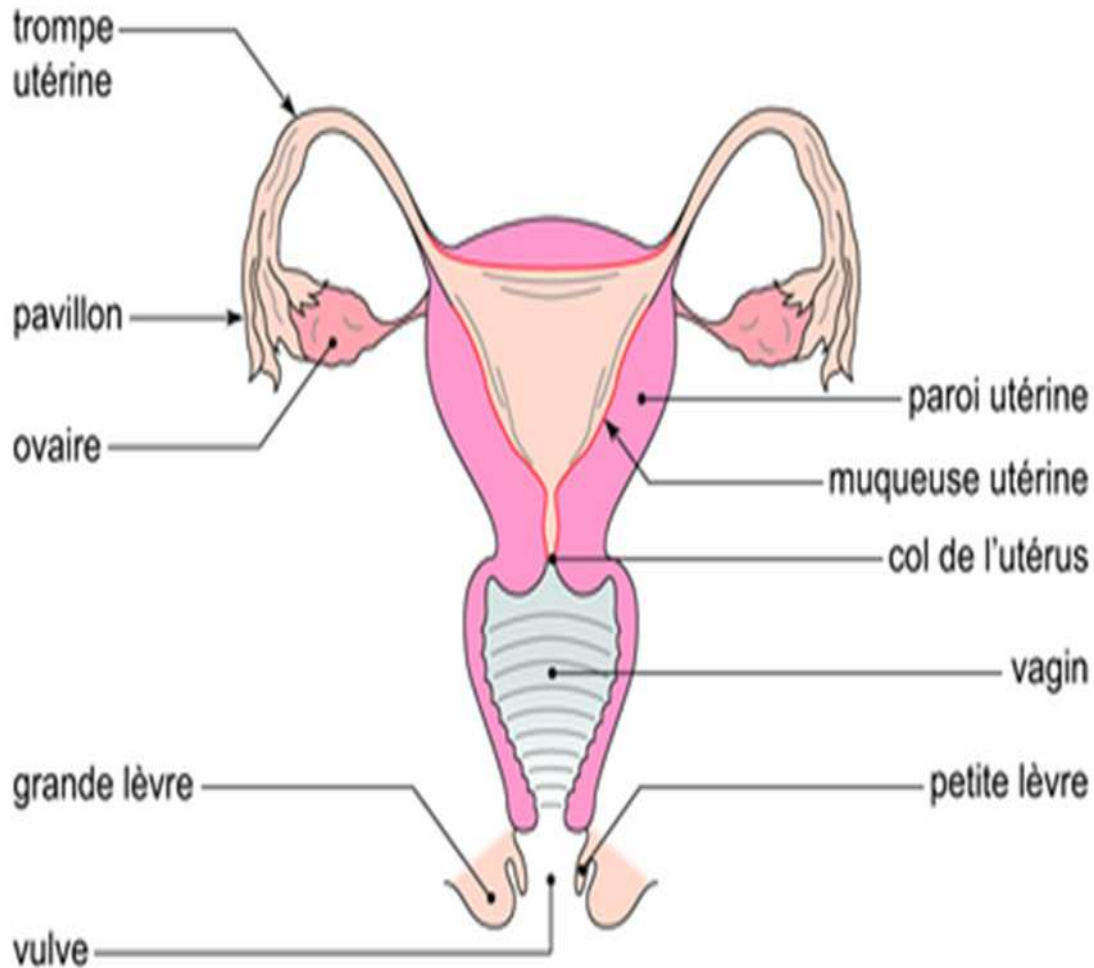


Figure 28. Appareil génital féminin (assistance scolaire personnalisée)

Le cycle menstruel comporte trois phases : les phases menstruelle, proliférative et sécrétoire (ou progestative).

Période menstruelle : est la plus évidente car elle se caractérise par des saignements avec des débris de l'endomètre à travers le vagin. Ce cycle commence le premier jour des menstruations, coïncidant avec la fin de la phase lutéale et le début de la phase folliculaire (Sherwood, 2006).

Phase proliférative : la fin des menstruations coïncide avec le début de la phase proliférative et la dernière partie de la phase folliculaire. À ce stade, la croissance de l'endomètre se produit sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les follicules nouvellement développés (Seguy, 1996).

Phase sécrétoire : Après l'ovulation, lorsqu'un nouveau corps jaune apparaît, l'utérus entre dans la phase sécrétoire ou progestative, qui coïncide avec la phase lutéale des ovaires. (Sherwood, 2006). (Figure 29)

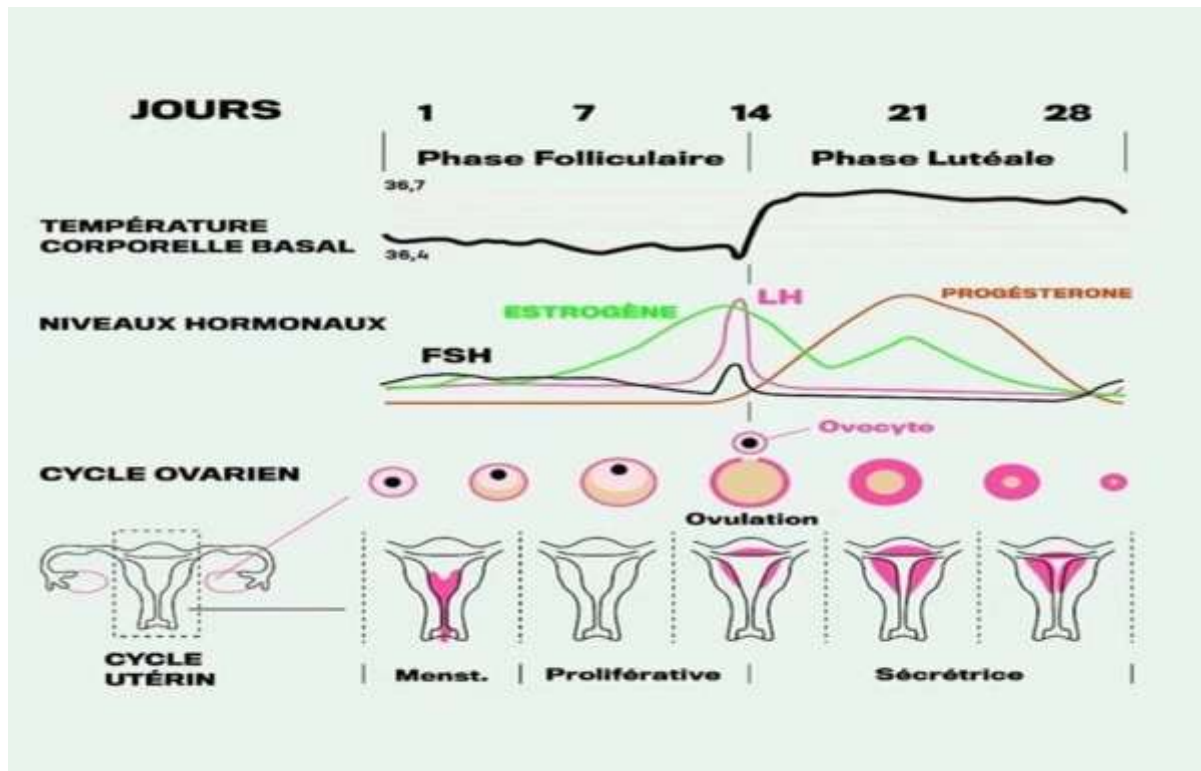


Figure 30. Schéma détaillant le cycle menstruel composé du cycle ovarien et utérin. L'évolution du taux d'hormones est également indiquée. Médecine & Bio (Q-R) (Thomas Boisson, 2021)

6. Modifications hormonales au cours de la ménopause :

6.1. Gonadotrophines et inhibines :

L'hypothalamus et l'hypophyse sont deux glandes situées dans le cerveau. L'hypothalamus sécrète des hormones appelées " gonadotropine releasing hormone " (Gn-Rh) qui ont pour fonction de stimuler l'hypophyse afin que celle-ci libère l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Ce sont ces deux hormones qui permettent de contrôler le cycle menstruel. En effet, l'hormone FSH stimule les ovaires à produire les œstrogènes. De plus, elle stimule la croissance des follicules. Par contre, c'est l'hormone LH qui est nécessaire pour faire éclater le follicule à l'ovulation (RQASF, 2004).

Lors de la péri-ménopause, on observe essentiellement une élévation de la concentration plasmatique de FSH, tout au long du cycle. L'inhibine qui est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de granulosa, exerce une action inhibitrice sur FSH et à un degré moindre sur LH (**Lansac et al., 2002**). La raréfaction des follicules à ce stade et la moindre capacité des cellules de granulosa induit la diminution des taux d'inhibine B circulante, il s'ensuit une augmentation de la libération de FSH, la LH restant normale car le rétrocontrôle dû à la baisse d'inhibine B est sélectif pour FSH.

L'élévation de FSH à cette période semble responsable :

- D'une maturation folliculaire accélérée, phénomène de maturation plurifolliculaire dénommé également « syndrome d'hyperstimulation endogène des ovaires » ; accompagnée de cycles courts.
- D'une élévation de l'oestradiolémie en phase préovulatoire et lutéale, résultat de l'augmentation de l'activité catalytique de l'aromatase dans les cellules de la granulosa sous l'effet croissant de FSH.

Après la ménopause, les taux de FSH et de LH augmentent. Une année après l'arrêt définitif des règles, le taux de FSH est dix à quinze fois plus élevé que les taux observés en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes, tandis que le taux de LH est environ trois fois plus élevé. Cette hypersécrétion est la résultante d'une sécrétion accrue de LH-RH et d'une diminution du rétrocontrôle ovarien par réduction ou absence de l'estradiol et de l'inhibine (**Jamin, 2004**).

6.2. Œstrogène et progestérone :

Les œstrogènes (dont la forme la plus active est l'œstradiol) et la progestérone sont les deux principales hormones stéroïdiennes de l'ovaire. Elles appartiennent à une famille d'hormones dérivées du cholestérol et métabolisées dans les ovaires. En fonction de leurs concentrations respectives, les œstrogènes et la progestérone influencent également les différentes étapes de la gestation et puis de la parturition (**Mesiano, 2001 ; Mann et al., 2005**). Les œstrogènes, sécrétés principalement par les ovaires, sont responsables de l'épaississement de la muqueuse de l'utérus, l'endomètre, à l'intérieur de laquelle l'ovule s'implante s'il y a fécondation. La progestérone joue également un rôle important dans la préservation de la muqueuse utérine en cas de grossesse. S'il n'y a pas fécondation de l'ovule, le taux de progestérone baisse, ce qui entraîne le " décollement " de la muqueuse utérine et provoque les menstruations (**RQASF, 2004**).

Pendant les périodes d'activité génitale, les ovaires sécrètent 90% d'estradiol circulant (E2), avec des quantités mineures d'estradiol (E1) et très peu de testostérone (T). Après le début de la ménopause, la sécrétion d'œstrogène s'effondre et l'œstrone est l'œstrogène dominant. L'origine ovarienne de l'œstrogène post-ménopausique est faible, mais non nulle. Issu de la transformation périphérique des androgènes (tissu adipeux, muscle). La progestérone est dérivée uniquement du glandes surrénales post-ménopausiques et dans une proportion plus faible, plus faible que dans la phase folliculaire des jeunes femmes. (Lopes et Tremolierre, 2004). (Figure 31)

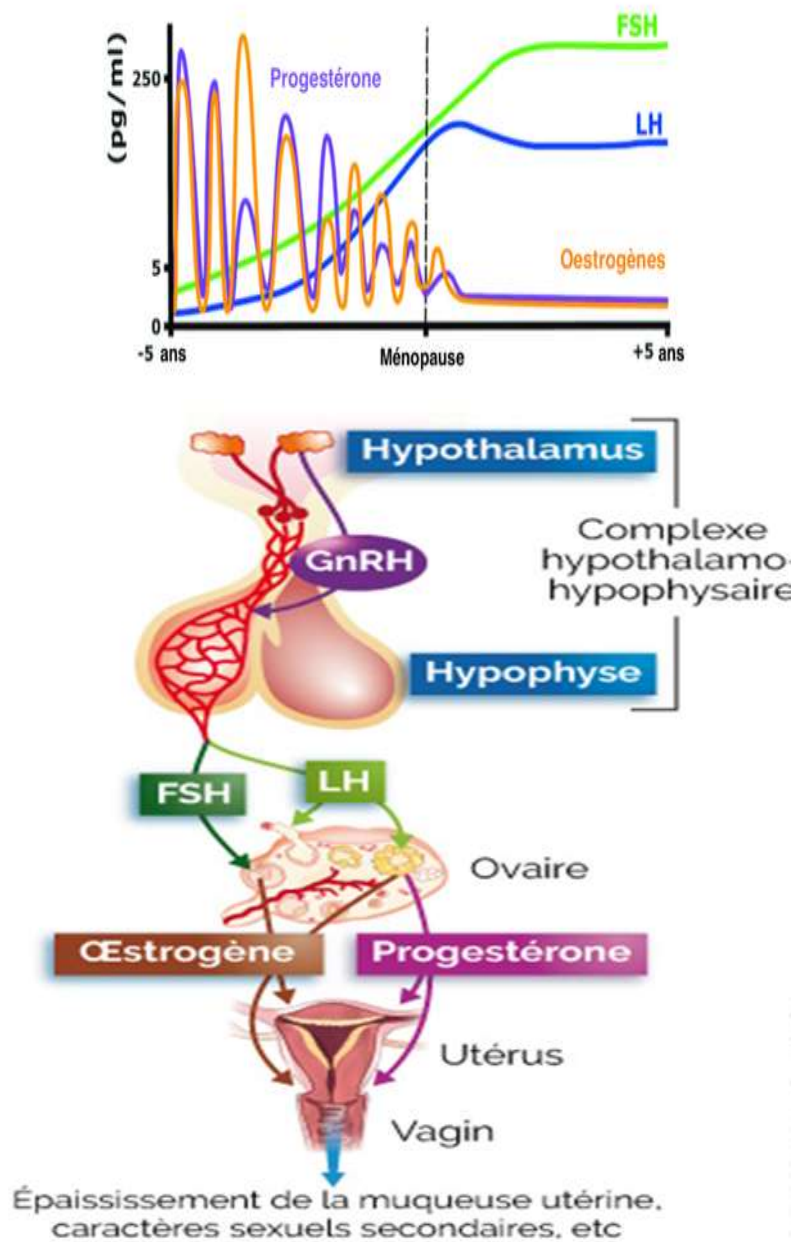


Figure 32. Modifications hormonales au cours de la ménopause et les relations hypothalamo-hypophysaire ovarienne (Lucie ,2017)

7. Phases de la ménopause

La ménopause naturelle se divise en trois différentes étapes, la péri ménopause, la ménopause et la post ménopause dont les frontières d'installation de chacune d'elles sont ainsi difficiles à déterminer. (Drapier-Faure et Jamin, 2003). (Figure 33)

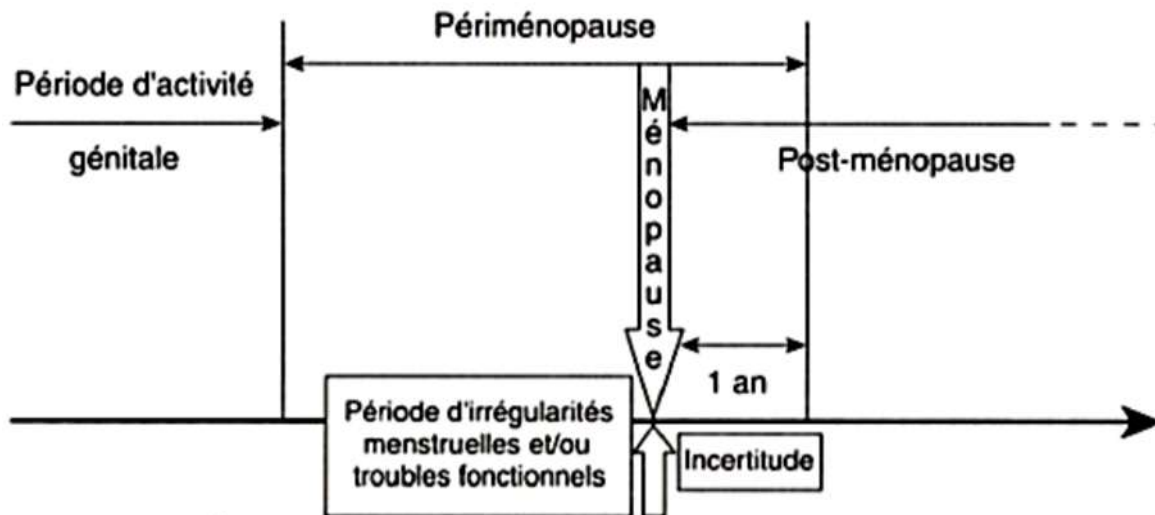


Figure 34. Chronologie schématique de la transition ménopausique (Drapier Faure et Jamin, 2003)

7.1. Péri-ménopause

La péri ménopause est une période de transition de la vie génitale féminine (40 ans à 50 ans), consécutive à la perte progressive du fonctionnement ovarien suite à l'épuisement du capital folliculaire (Jarvis et Ware, 1986). Cette phase débute avec les premières irrégularités menstruelles et se caractérise par une large fluctuation hormonale (Rozenbaum, 1994). Elle se déroule sur plusieurs mois voir quelques années et précède la ménopause (Drapier-Faure, 1999). C'est une période de durée variable qui précède la ménopause physiologique, elle est caractérisée par un ajustement dans le fonctionnement des hormones qui contrôlent le cycle menstruel (Quereux et Dedecker, 2002). Durant ce temps, la sécrétion de progestérone par le corps jaune diminue, ce qui crée une insuffisance lutéale aboutissant à une hyperestrogénie relative durant la première phase de cette période, suivie d'une alternance d'hypo et d'hyperactivité ovarienne durant la deuxième phase.

En outre, l'ovulation devient plus irrégulière, la chute de progestérone se manifeste par des perturbations de cycles (cycles plus courts ou plus longs), règles plus fréquentes, plus longues et plus hémorragiques (Geoffroy et Dewailly, 2007). C'est cet effondrement hormonal qui va provoquer l'apparition des modifications physiques et psychologiques, voir révéler certaines pathologies oestrogéno-dépendantes (Gougeon et Rozenbaum, 2016).

7.2. Ménopause

La ménopause est une interruption physiologique du cycle menstruel car la sécrétion ovarienne s'arrête définitivement et les niveaux d'œstrogènes chutent, ainsi l'endomètre devient non stimulé et les menstruations s'arrêtent complètement, correspondant à la perte de la fonction reproductrice associée à l'effacement folliculaire et à la sécrétion stéroïdienne altérée. Cela conduit à une diminution des taux de 17β -estradiol et à un pic réactif des taux de gonadotrophines (d'abord FSH, puis LH). (Hall *et al.*,2016). (Figure 35)

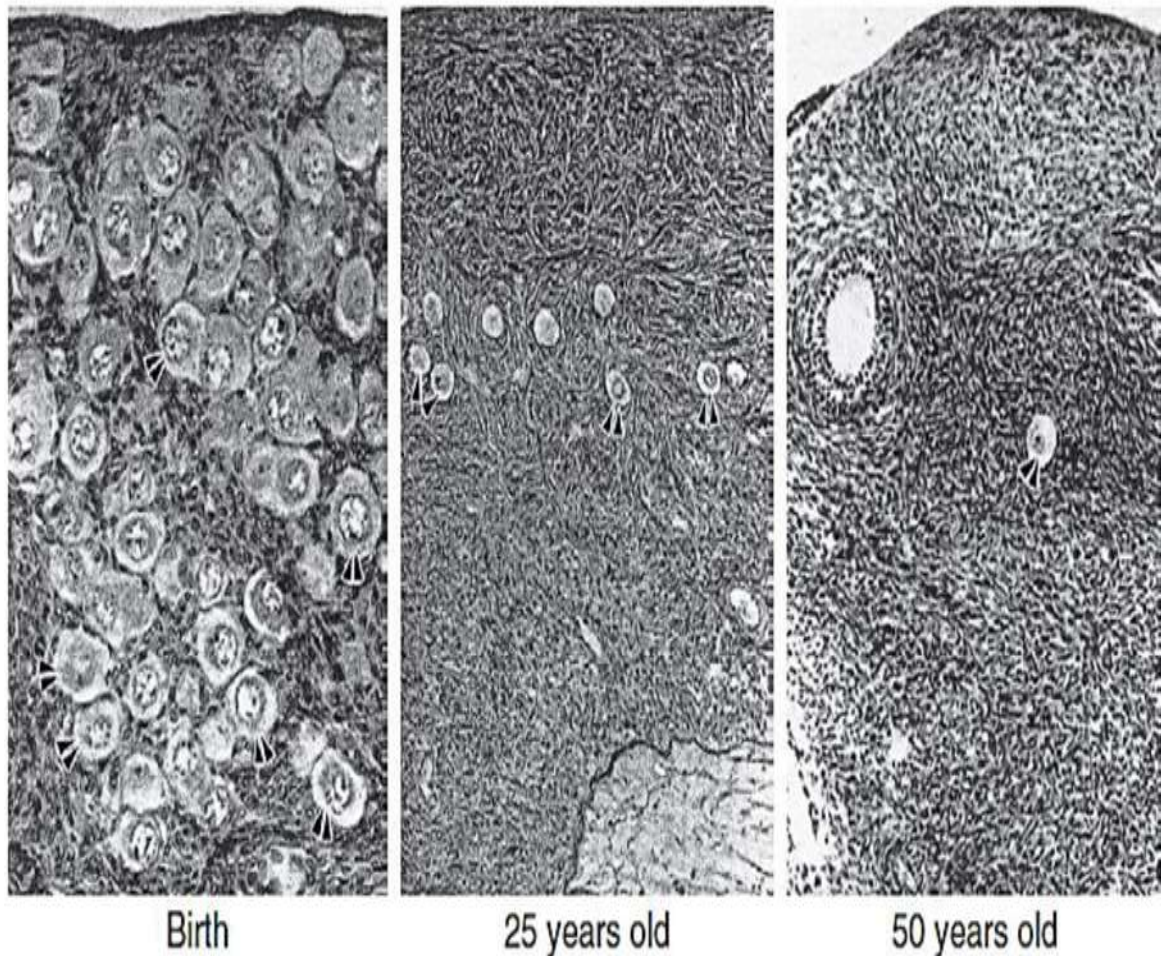


Figure 36. Photomicrographies du cortex des ovaires humains de la naissance à 50 ans. (Flèches) les petits follicules primordiaux (Erickson, 1986).

7.3. Post-ménopause

La post-ménopause, ou ménopause confirmée, correspond à la période de la vie d'une femme après l'arrêt complet des menstruations. (Rozenbaum, 1997). Cette étape représente un arrêt définitif de la fonction ovarienne, il n'y a donc plus de sécrétions hormonales (Laura, 2015). (Figure 37)

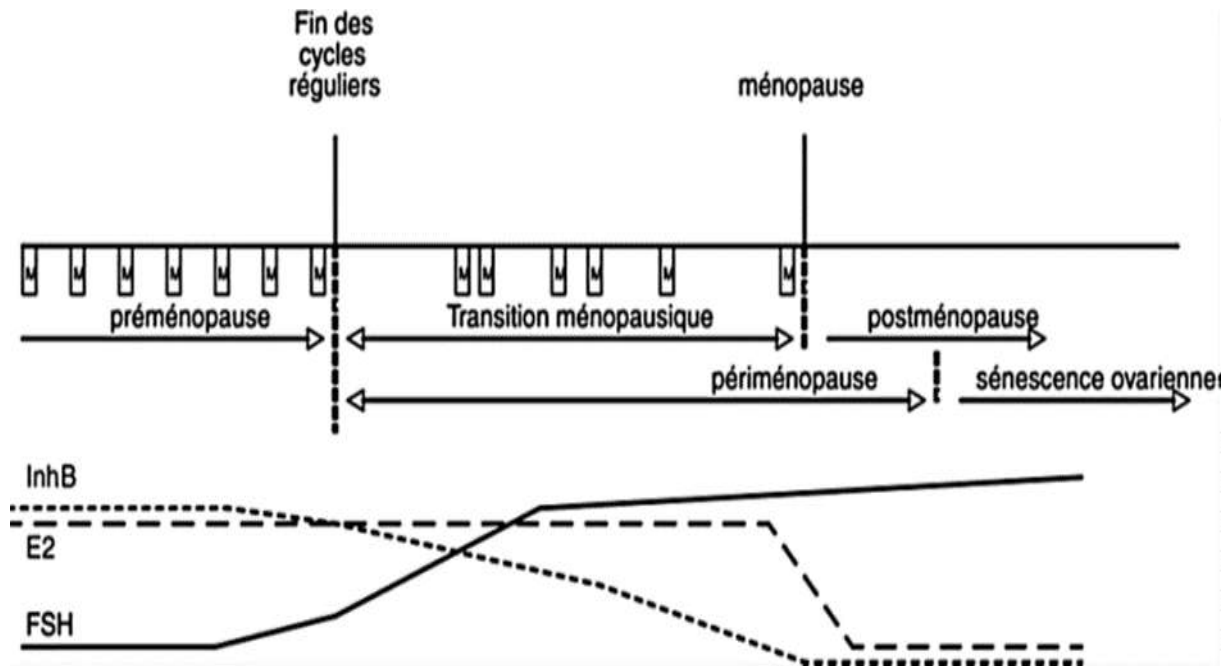


Figure 38. Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B, d'œstradiol 17 β et de FSH durant cette période, d'après (**Burger et al., 2008**)

8. Diagnostic de la ménopause

L'identification de la ménopause est essentiellement clinique. Il se base sur l'absence des règles (aménorrhée) durant au moins un an (**Courbière et Carcopino, 2011 ; Baffet, 2012 et Jupin, 2014**).

8.1. Diagnostic clinique

La ménopause se manifeste cliniquement par un syndrome climatérique, du fait de la carence ostrogénique (effondrement de la sécrétion ovarienne en 17 β -œstradiol). (**Lansac et al., 2002**).

Le syndrome climatérique peut se caractériser par des bouffées vasomotrices, des troubles neuropsychiques (troubles de l'humeur, irritabilité, dépression, anxiété, asthénie, insomnie), des troubles du sommeil, une prise de poids, des troubles sexuels. (**Valentin, 2011**)

En outre, **Makwana et al., (2020)**, affirment que la mesure du pH en absence d'infections vaginales peut être utilisée pour diagnostiquer la ménopause. Le pH vaginal normal est inférieur à 4,5, ce qui peut augmenter en présence d'une infection vaginale (**Mania-Pramanik et al., 2008**).

Cependant, en absence d'infection vaginale, un pH supérieur à 4,5 suggère fortement une diminution des taux d'œstrogènes (**Makwana et al., 2020**).

8.2. Tests biologiques

Pour confirmer le diagnostic de ménopause dans certaines circonstances précises (comme une hystérectomie), les principaux tests permettant de diagnostiquer la ménopause sont les tests progestatifs et hormonaux. **(Jupin, 2014).**

8.2.1. Test au progestatif

Ce test consiste à prendre un progestatif pendant 10 jours par mois durant 3 mois, s'il y a absence de saignement à l'arrêt du progestatif, signe dans ce contexte la carence ostrogénique (hypoestrogénie) et confirme donc la ménopause (test progestatif négatif). Si les progestatifs induisent un saignement (test progestatif positif), la patiente est toujours en péri-ménopause. **(Berdah, 2010).** Pour les patientes hystérectomisées ou sous traitement contraceptif induisant l'aménorrhée, le diagnostic de la ménopause est parfois difficile à affirmer. Elle sera suspectée lorsque la concentration d'œstradiol sera inférieure à 20pg/ml et le taux de FSH supérieur à 40 UI/ml **(Minet, 2015)**

8.2.2. Dosage hormonal

La pratique du bilan hormonal par dosage des taux de FSH et de 17β -œstradiol (E2) n'est justifiée que dans certaines indications :

- Doute ou difficulté du diagnostic, chez les patientes qui ont subi une hystérectomie ou qui utilisent des contraceptifs oestro-progestatifs.
- Insuffisance ovarienne précoce suspectée (<40 ans). **(Courbiere et Carcopino, 2010).**

9. Conséquences de la ménopause

L'effondrement des œstrogènes circulants qui se produit pendant la ménopause est responsable de divers symptômes cliniques à court et à long terme. **(Baffet et al., 2012).**

9.1. A court terme :

- Des manifestations vasomotrices, souvent au premier lieu, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles de sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée **(Hunter et al., 2012).**

- Des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression (**Blake, 2006**).
- Une atrophie de muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) (**Young, 2011**).
- Des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).
- Prise de poids d'où la carence hormonale est responsable d'une modification de la répartition du tissu adipeux et d'une modification de la composition corporelle. Ainsi, on observe une hausse du tissu adipeux abdominal sous-cutané et péri viscéral au détriment de la graisse sous cutanée fémorale.

La durée de ces symptômes (en particulier bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20% des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20% les trouvent supportables (**Young, 2011**).

9.2. A long terme :

9.2.1. Ostéoporose post ménopausique :

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette qui survient fréquemment chez les femmes à mesure qu'elles vieillissent, caractérisée par une réduction de la masse osseuse entraînant une augmentation de la fragilité des os et donc leur risque de fracture (**Anna et al., 2016**).

L'os est en constant remaniement, sa destruction par les ostéoclastes est suivie d'une reconstitution par les ostéoblastes. Les œstrogènes quant à eux semblent avoir un rôle majeur dans l'anabolisme ostéoblastique, ils ralentissent la maturation des ostéoclastes, ainsi, ils favorisent l'absorption intestinale du calcium. Après la ménopause, on constate une diminution du capital osseux, conséquence de fracture du poignet, du col, du fémur et de tassements vertébraux. La perte osseuse est principalement attribuée à la carence ostrogénique puisque ces derniers stimulent la production d'ostéoprotégérine inhibant l'ostéolyse (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

9.2.2. Risques cardiovasculaires :

La carence ostrogénique est non seulement responsable de la survenue précoce de troubles climatériques, mais contribue également à l'altération de nombreuses fonctions physiologiques, de troubles métaboliques et de complications cardiovasculaires (**Young, 2011**). La maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont les complications, le plus souvent tardives, de l'athérosclérose, phénomène inflammatoire artériel chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant (**Garcia et al., 2016**).

10. Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

Également connu sous le nom de traitement hormonal substitutif (THS), le terme THS fait référence à l'administration d'hormones féminines aux femmes incapables de les produire elles-mêmes en raison de la ménopause. Ce traitement, composé d'œstrogène et de progestatif, vise à compenser le déficit et l'arrêt de la sécrétion ovarienne. Il s'agit donc d'un traitement alternatif (**Afssaps, 2006**). Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) permettent de réduire les effets secondaires de la ménopause, liés à l'hypoestrogénie, appelés aussi le syndrome climatérique observés à court terme tels que les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et de l'humeur, la sécheresse vaginale, etc.

Partie 2

Méthodologie expérimentale

1. Objectifs

Le but escompté à travers cette étude expérimentale est de suivre l'effet de la ménopause sur les variations de certains paramètres biologiques chez les femmes souffrant du diabète de type deux 2 et âgées de plus de 45 ans.

2. Population et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale réalisée sur une période de trois mois compris entre le 05 février et le 30 avril de l'année 2023 au laboratoire Adnan sise au centre-ville de Mostaganem Algérie et portant sur une population de 78 femmes ménopausées diabétiques de type deux 2 âgées entre 45 ans et 60 ans. Les patientes ont couvert trois catégories d'âges 45 à 50 représentant les femmes pré-ménopausées, 50 à 55 ans relatives aux sujets ayant atteint la ménopause et de 55 à 60 concernant les malades post-ménopausées. Chaque catégorie d'âge a été représentée par un nombre de 26 femmes.

3. Recrutement de la population

3.1. Critère d'inclusion

Nous avons considéré comme éligibles à l'étude tous les patientes :

- De sexe féminins diabétiques de type deux 2 ;
- Âgés entre 45 et 60 ans, qui se sont admises pour un bilan biochimique et hormonal au laboratoire Adnan ;
- Acceptant de participer à l'étude.

3.2. Critère d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude

- Les femmes non ménopausées ;
- Les femmes hypertendues ;
- Les femmes obèses ;
- Les femmes atteintes des complications cardiaque et rénale ;
- Les femmes ayant subi une ablation chirurgicale d'un organe quelconque ;
- Sujets qui n'ont pas répondu au questionnaire

4. Matériel et méthodes

4.1. Recueil d'informations

L'enquête ayant visée le recrutement des patientes a été réalisé au moyen d'un questionnaire individuel comprenant les informations nécessaires distribué aux malades impliqués dans l'étude (voir fiche de renseignements en annexe) qui comporte deux volets : Le premier comprenait l'identification de l'individu (âge, sexe et santé), le deuxième concernait les mesures anthropométriques, ainsi que les principaux critères d'inclusion retenues dans cette étude expérimentale.

4.2. Prélèvements sanguins

Le déroulement des prises de sang est sensiblement le même à chaque fois :

1. Le patient (après un jeun de 8 à 12 heures) s'installe confortablement.
2. La zone où sera effectué le prélèvement est désinfectée à l'aide d'un antiseptique.
3. Le bras est légèrement enserré avec un garrot en plastique. À cette étape, le patient est prié de serrer le poing.
4. Le professionnel de santé tapote la veine dans laquelle va être prélevé le sang. Cette action comme la précédente vise essentiellement à faire gonfler la veine à piquer et à faciliter le prélèvement.
5. L'aiguille de la seringue est enfoncée dans la peau et le professionnel procède au prélèvement du sang. Durant l'opération, il est recommandé d'éviter de bouger et de bien respirer pour éviter tout stress.
6. Le sang est directement recueilli dans un ou plusieurs tubes (L'ordre des tubes va être différent selon le dispositif utilisé pour le prélèvement et s'il faut ou non prélever des hémocultures)
 - **Ponction directe avec aiguille** = tube citraté – tube sec – tube hépariné – tube EDTA – tube fluorure – autres tubes (ex : tube à VS)
 - **Ponction avec aiguille à ailettes** = tube de purge – tube citraté – tube sec – tube hépariné – tube EDTA – tube fluorure – autres tubes (ex : tube à VS)).
7. Le patient est ensuite prié de desserrer le poing et le garrot est retiré.
8. Un petit coton est appliqué à l'emplacement de la piqûre pour recueillir les éventuelles petites gouttes de sang qui coulent et un pansement est appliqué à l'emplacement de la piqûre
9. Les tubes contenant le sang prélevé sont ensuite soigneusement étiquetés avec les informations relatives au patient et sont remis aux équipes en charge des analyses.

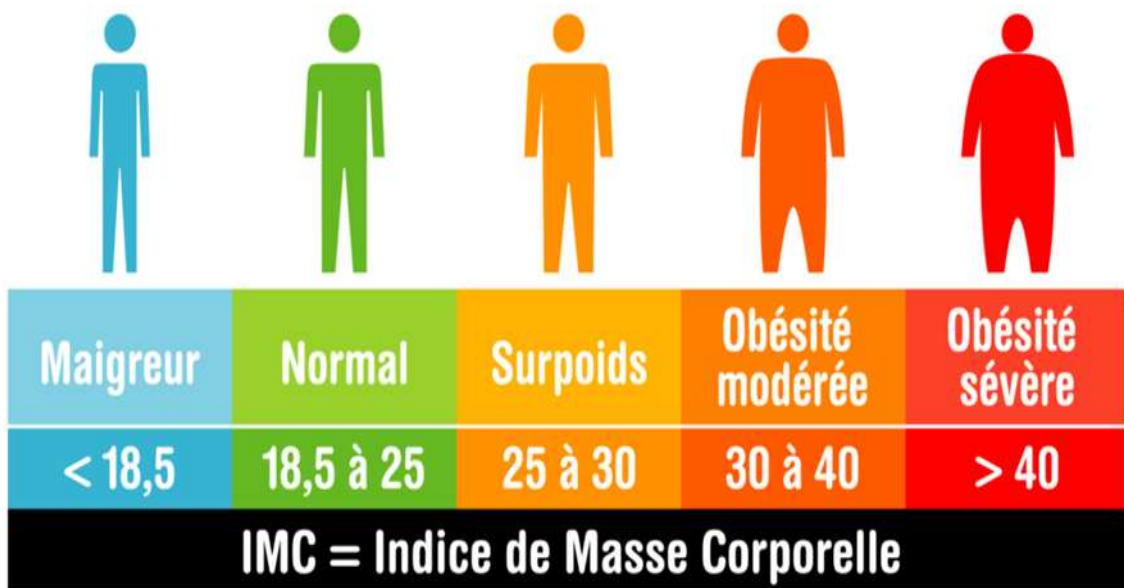
4.3. Prélèvement urinaire

Le recueil d'urines s'effectue idéalement au lever sur les premières urines du matin. A défaut, respecter un intervalle d'au moins 4 heures après la dernière miction. Utiliser le flacon stérile fourni par le laboratoire. Le volume doit être suffisant afin de doser la micro-albumine.

5. Mesures et contrôles :

5.1. Calcul de l'IMC :

L'IMC est calculé en divisant le poids par la taille au carré (poids/taille², Kg/m²).



$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille x taille (en m)}}$$

5.2. Dosage des différents paramètres biologiques

5.2.1. Dosage du bilan biochimique

Le sang est prélevé sur un tube hépariné, le sang recueilli a été centrifugé à 4500 tours/min. Les dosages de la glycémie, cholestérol, HDL, LDL, triglycérides, urée, et créatinine ont été effectués par l'analyseur Cobas c111.

- Les résultats sont exprimés en g/l pour tous les paramètres sauf la créatinine en mg/l

5.2.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Principe : La durée de vie des globules rouges est de 120 jours, et se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production, l'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose. L'hémoglobine glyquée traduit donc une moyenne de la glycémie dans les 2 - 3 mois qui précède l'examen.

Mode opératoire :

Le dosage de l'HbA1c a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP), avec l'analyseur HLC-723GX selon les étapes suivantes :

- Utiliser directement les échantillons de sang total prélevés sur anticoagulant ;
- Vérifier que tous les tubes soient bouchés et contiennent au minimum 1 ml de sang ;
- Placer les tubes des prélèvements avec bouchons et les sangs de contrôle si nécessaire, sur les portoirs spécifiques à ces techniques (numérotés de F1 à F10), en prenant soin de laisser le code-barres de chaque tube en face de sa fenêtre de lecture ;
- Pour un échantillon dont le volume est inférieur à 1 ml, déposer au moins 100 μ l de sang total dans un tube conique pour contrôle, le boucher et le placer sur un support de maintien des tubes de contrôle sur un portoir ;
- Placer une barrette de dilution neuve sur chaque portoir ;
- Les résultats sont exprimés en %.

5.2.3. Dosage de protéines «micro-albuminurie» :

Le dosage consiste à :

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

5.2.4. Dosage du bilan hormonal

Centrifugez le sang prélevé sur le tube hépariné à 5000T /5min. Le dosage de la FSH, LH l'œstradiol, la prolactine et la progestérone pa été réalisé par l'analyseur Cobas e 411 qui est fondé sur la technologie d'électro chimiluminescence. Les résultats pour la FSH et la LH sont exprimés en mUI/ml et en pg/ml pour l'œstradiol.

5.2.5. Traitement statistique

Les données expérimentales ont été traitées statistiquement par une analyse de la variance mono-factorielle en Bloc et une comparaison des valeurs moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls. Les résultats ont été exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondant. Le logiciel software de traitement des données utilisé est le STAT BOX 6.4 (Version démonstration). La signification de l'effet du facteur étudié a été démontré aux deux seuils de probabilité à $p < 0.05$ et à $p < 0.01$.

Partie 3

Résultats et Discussion

1. Résultats

1.1. Répartition de la population en fonction de certains paramètres biologiques

1.1.1. Répartition des patientes en fonction de l'âge

Les patientes ménopausées âgées entre 50 et 55 ans ont présenté le nombre le plus élevé de cas parmi la population de l'étude ; 62 sujets avec un pourcentage de 38.04% du total des malades inclus dans l'expérimentation. En seconde position, il est retrouvé les femmes pré-ménopausées avec un nombre de 56 personnes et un taux de 34.36 % Enfin, viennent les patientes post-ménopausées avec un plus faible nombre (45 sujet) et un taux restreint de 27.61% de la population totale (**Tableau 1 et Figure 21**).

Tableau 1. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge

	Âge des patientes			Totale
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause	
Nombre des patientes	56	62	45	163
Pourcentage	34,36 %	38,04 %	27,61 %	100 %

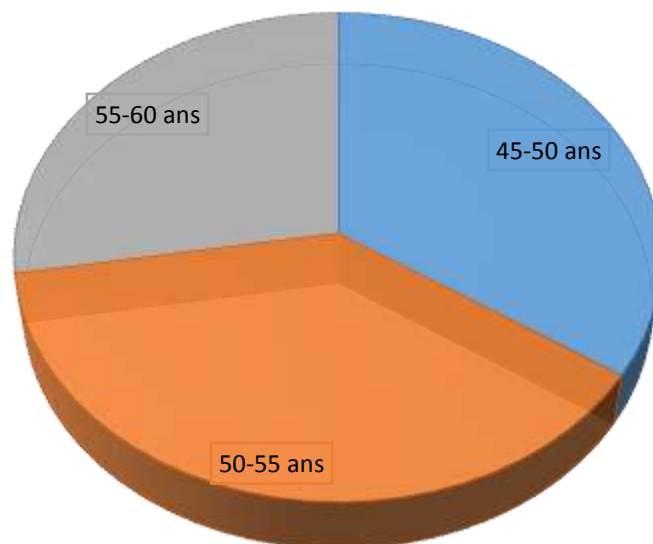


Figure 39. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge

1.1.2. Répartition des patientes selon l’hypertension artérielle.

En fonction de l’âge et donc des stades physiologiques de la ménopause le nombre de diabétiques hypertendus à tendance à augmenter de 4.90% de la population à la pré-ménopause, à 6.64% à la ménopause pour atteindre une valeur maximale de 9.81% à la phase de post-ménopause (**Tableau 2 et Figure 22**).

Tableau 2. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 hypertendues selon l’âge

	Âge des patientes			Totale
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause	
Nombre des patientes hypertendues	08	11	16	163
Pourcentage	04,90 %	06,64 %	09,81 %	100 %

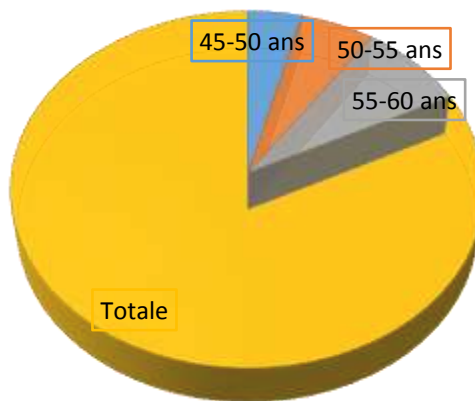


Figure 40. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 hypertendues selon l’âge

1.1.3. Répartition des diabétiques selon les antécédents familiaux au diabète.

C’est à la pré-ménopause et à la phase de post-ménopause que le nombre de patientes le plus remarquable en fonction d’antécédents familiaux liées au diabète a été enregistré ; 40 et 35 sujets avec des taux de 24.54 et 21.46%, respectivement. A l’âge de la ménopause le nombre de personnes diabétiques avec AFD recensées était de 12 ; soit un taux de 07.36% (**Tableau 3 et Figure 23**)

Tableau 3. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 selon antécédents familiaux au diabète (AFD).

	Âge des patientes			Totale
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause	
Nombre des patientes avec des AFD	40	12	35	163
Pourcentage	24,54 %	07,36 %	21,46 %	100 %

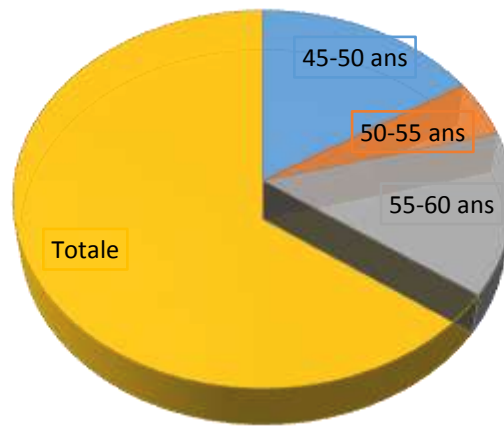


Figure 41. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 avec présence d’antécédents familiaux du diabète en fonction de l’âge

1.1.4. Répartition des diabétiques atteints d’une dyslipidémie

Selon les stades physiologiques de la ménopause étudiées, le nombre de patientes souffrants d’une dyslipidémie évalué reste presque identique ; 2 à 03 sujets seulement (**Tableau 4 et Figure 24**).

Tableau 4. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d’une dyslipidémie en fonction de l’âge

	Âge des patientes			Totale
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause	
Nombre des patientes avec dyslipidémie	03	02	02	163
Pourcentage	01,84 %	1,23 %	1,23 %	100 %

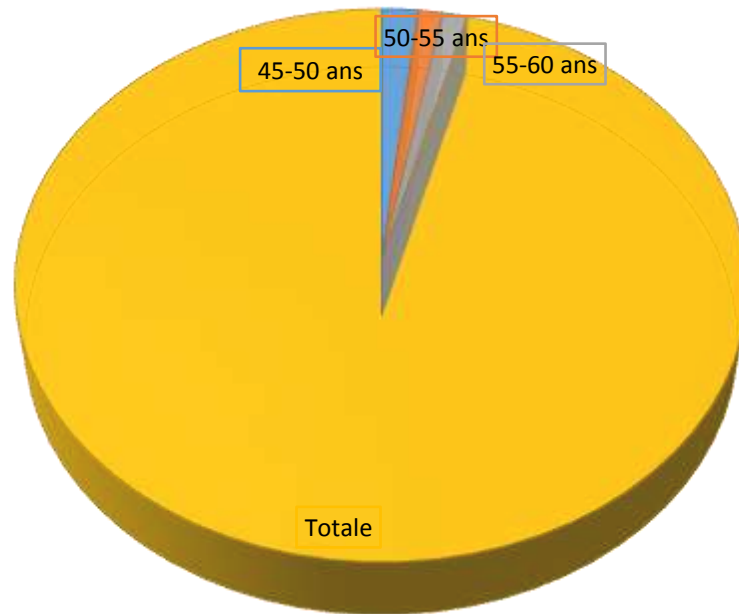


Figure 42. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d'une dyslipidémie en fonction de l'âge

1.1.5. Répartition des diabétiques souffrants d'une insuffisance rénale.

A la pré-ménopause et à la ménopause le nombre de patientes présentant une insuffisance rénale est faible comparativement à la post-ménopause ou le nombre évalué était très élevé ; 0 vs 7 vs 15 sujet, respectivement (**Tableau 5 et Figure 25**).

Tableau 5. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type atteintes d'une insuffisance rénale (IR) selon l'âge

	Âge des patientes			Totale
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause	
Nombre des patientes avec une IR	0	7	15	163
Pourcentage	0 %	04.29 %	09.20 %	100 %

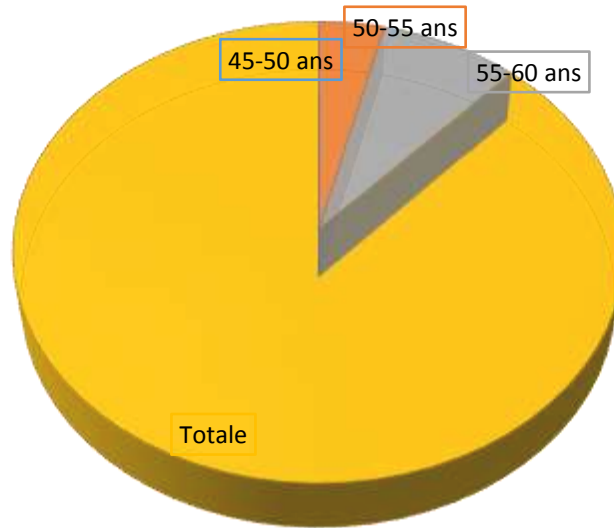


Figure 43. Répartition du nombre des femmes ménopausées diabétiques de type 2 atteintes d’une insuffisance rénale selon l’âge

1.2. Effet des stades physiologiques de la ménopause sur les IMC des femmes diabétiques de type 2

1.2.1. IMC

Les résultats des variations des IMC chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l’âge sont illustrés dans le (Tableau 6 et la Figure 26).

L’indice de masse corporelle (IMC) a relativement diminué chez les femmes diabétiques ménopausées par rapport à celui des femmes pré-ménopausées et post-ménopausées 26,99 vs 27,31 Kg/m². L’analyse de la variance a montré un effet non significatif des trois phases de la ménopause sur les variations des IMC chez les patientes

Tableau 6. Effet de l’âge sur les variations de l’indice de masse corporelle (IMC) chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2

Mesures	Age des patientes			Effet del’âge	Normes
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause		
IMC (Kg/m ²)	27,31 ± 02,48	26,99 ± 02,41	28,13 ± 01,70	P>0.05	18,5 à 25 Corpulence Normale

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de patientes n égal à 26 (n=26) ; P> 0.05 : effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; P < 0.05 : effet significatif du facteur étudié ; P< 0.01 : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b,c... : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls .

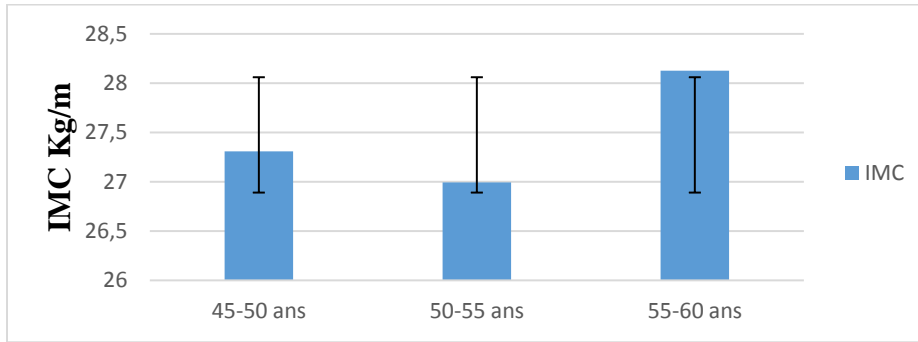


Figure 44. Variations des IMC chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.

1.3. Effet des stades physiologiques de la ménopause sur les variations de certains paramètres biochimiques chez les femmes diabétiques de type 2.

1.3.1. Paramètres glycémiques

Il est remarqué que la glycémie chez les femmes diabétiques pré-ménopausées est légèrement supérieure (1,84 g/l) ; mais d'une manière non significative ($P > 0.05$) à celle enregistrée chez les femmes diabétiques ménopausées âgées entre 50 et 55 ans (1,63 g/l) et celles des patientes post-ménopausées âgées entre 55 et 60 ans (1,62 g/l).

Par ailleurs, les niveaux plasmatiques en HbA1c détectés chez les femmes diabétiques pré-ménopausées sont légèrement supérieurs ($P > 0.05$) à ceux des malades relevés à la ménopause et à la post-ménopause ; 8,63 vs 8,28 vs 8,50 %, respectivement, en moyenne (**Tableau 7 et Figure 27**).

Tableau 6. Effet de l'âge sur les variations des paramètres glycémiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2

Mesures	Age des patientes			Effet âge	Normes
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause		
Glycémie g/l n=26	01,84 ± 00,71	01,63 ± 00,55	01,62 ± 00,58	P>0.05	0.70 - 1.10
HbA1c % n=26	08,63 ± 02,20	08,23 ± 01,86	08,50 ± 02,02	P>0.05	<6

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de patientes n égal à 26 (n=26) ; $P > 0.05$: effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; $P < 0.05$: effet significatif du facteur étudié ; $P < 0.01$: effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b,c... : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls .

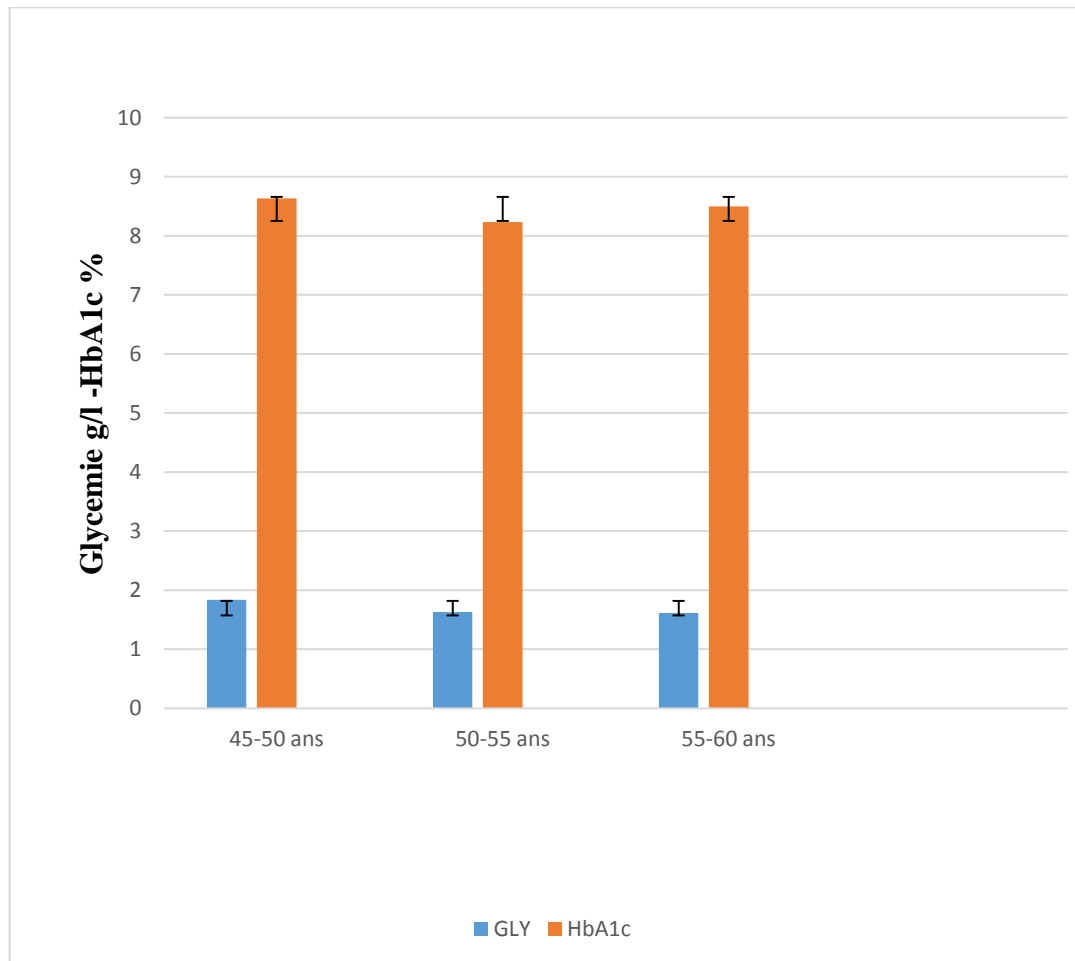


Figure 45. Variations des paramètres glycémiques chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.

1.3.2. Paramètres lipidiques

D'une façon générale, la majorité des paramètres lipidiques dont triglycérides, HDL et LDL plasmatiques n'ont pas connu de grandes variations en fonction de l'âge et donc du stade de la ménopause chez l'ensemble des patientes diabétiques de type 2 impliquées dans l'étude ($P > 0.05$) ; les valeurs moyennes enregistrées ont fluctué seulement de 1,65 à 1,97 g/l pour les TG, de 0,40 à 0,48 g/l pour l' HDL et de 1,22 à 1,26 g/l pour l' LDL.

Cependant, les plus faibles valeurs ($P < 0.01$) de cholestérolémie ont été signalées à la post-ménopause chez les sujets âgées entre 55 et 60 ans ; alors que chez les femmes malades des deux catégories d'âges pré-ménopausées (2,17 g/l) et ménopausées (2,13 g/l) les résultats recensés ont été remarquablement ($P < 0.01$) plus élevés. Néanmoins, ces valeurs relevées chez ces dernières durant les périodes de la pré-ménopause et à la ménopause restent statistiquement comparables ($P > 0.05$) (**Tableau 8 et Figure 28**).

Tableau 7. Variations en fonction de l'âge des paramètres lipidiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2

Mesures	Age des patientes			Effet âge	Normes
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause		
Triglycérides (g/l)	01,65 ± 0,88	01,98 ± 01,93	01,74 ± 00,73	P>0.05	0.50- 1.50
Cholestérol (g/l)	02,17 ^a ± 00,43	02,13 ^a ± 00,60	00,10 ^b ± 00,51	P<0.01	1.5 -2.5
HDL(g/l)	00,46 ± 0,13	00,40 ± 00,17	0,48 ± 0,2	P>0.05	0.35- 0.62
LDL(g/l)	01,25 ± 00,47	01,22 ± 00,58	01,26 ± 00,39	P>0.05	1.35-1.75

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de patientes n égal à 26 (n=26) ; P> 0.05 : effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; P < 0.05 : effet significatif du facteur étudié ; P < 0.01 : effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b,c... : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls .

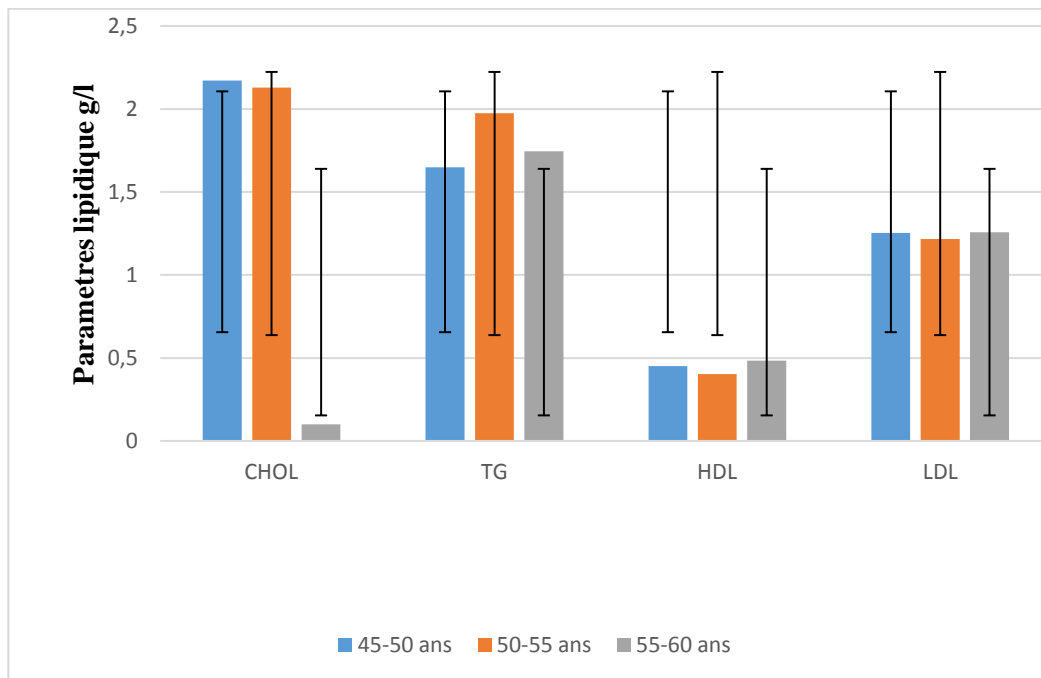


Figure 46. Variations des paramètres lipidiques chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.

1.3.3. Paramètres rénales

Les valeurs de l'urémie et la créatinémie mesurées chez les patientes diabétiques selon l'âge n'ont pas variées d'une manière très significative ($P > 0.05$) ; 0,21 à 0,26 g/l vs 6,42 à 7,55 mg/l , en moyenne, respectivement (**Tableau 9 et Figure 29**).

Tableau 8. Evaluation des paramètres rénaux chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2 en fonction de l'âge.

Mesures	Age des patientes			Effet âge	Normes
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause		
UREE (g/l)	00,21 ± 00,07	00,25 ± 00,06	0,26 ± 00,06	P>0.05	0.15 -0.50
CREAT (mg/l)	06,42 ± 01,82	07,55 ± 01,92	06,60 ± 01,37	P>0.05	5 – 8

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de patientes n égal à 26 (n=26) ; $P > 0.05$: effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; $P < 0.05$: effet significatif du facteur étudié ; $P < 0.01$: effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b,c... : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls .

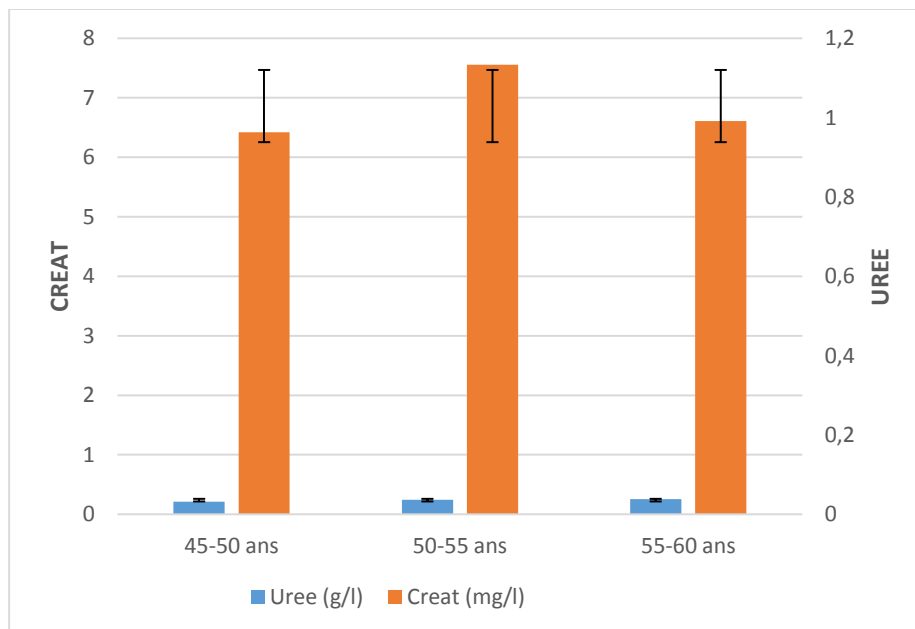


Figure 47. Variations des paramètres rénaux chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.

1.3.4. Micro-Albuminurie :

Les résultats de micro-Albumine plasmatique évalués chez les femmes diabétiques post-ménopausées (12,315mg/24h) ont été nettement plus élevées ($P>0.05$) que chez celles des patientes pré-ménopausées (7,69 mg/24h) et ménopausées (8,23 mg/24h). Le test statistique a montré, par ailleurs, une différence non significative des valeurs de micro-albuminurie enregistrées chez les différentes populations de l'étude ($P<0.05$) (**Tableau 10 et Figure 30**).

Tableau 9. Impact de l'âge sur les variations des paramètres protéiques chez les femmes ménopausées diabétiques de type 2.

Mesures	Age des patientes			Effet âge	Normes
	45-50 ans Pré-ménopause	50-55 ans Ménopause	55-60 ans Post-ménopause		
micro albuminurie (mg/24h)	07,69 ± 04,27	08,27 ± 01,79	12,32 ± 03,93	P>0.05	<30

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes suivies des écarts types correspondants, avec un nombre de patientes n égal à 26 (n=26) ; $P> 0.05$: effet non significatif du facteur étudié (stade physiologique chez les femmes diabétiques) ; $P < 0.05$: effet significatif du facteur étudié ; $P < 0.01$: effet hautement significatif du facteur étudié ; a,b,c... : groupe homogène de comparaison des moyennes deux à deux selon le test de Newman et Keuls .

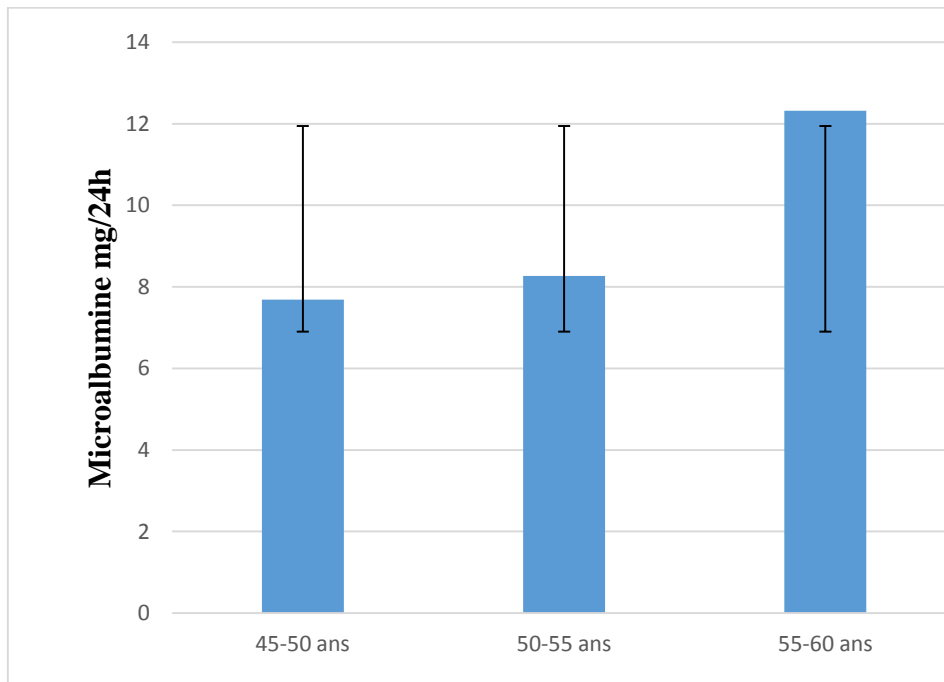


Figure 48. Variations de la micro-albuminurie chez les femmes ménopausées diabétiques en fonction de l'âge.

1.3.5. Bilan hormonal

Les valeurs de progestérone plasmatique démontrées chez les patientes âgées entre 45 et 50 ans sont plus élevées que chez celles âgées de 50 à 55 ans ; 2,3µg/l vs 0,69µg/l.

Par ailleurs, à la pré-ménopause les sujets malades ont accusés une forte teneur sanguine en œstradiol ; 55,42pg/ml en moyenne.

Le niveau de Luteinizing hormone (LH) semble être comparable chez les femmes à la pré-ménopause et à la ménopause ; 9,28m vs 9,59mUI/ml, en moyenne.

Concernant la prolactine , c'est à la ménopause que les valeurs les plus remarquables ont été observées (16,91 mUI/ml) ; alors que les faibles résultats ont été observées surtout à la post-ménopause (1,07 mUI/ml) et a la pré-ménopause (22,26mUI/ml).

Enfin, les taux de Follicles stimulating hormone (FSH) les plus notables ont été décelés à la ménopause ; 14,98mUI/ml. En revanche, les plus faibles résultats ont été notes chez les femmes âgées entre 55 et 60 ans, au cours de la phase de post-ménopause (7,19 mUI/ml) (**Figure 31**).

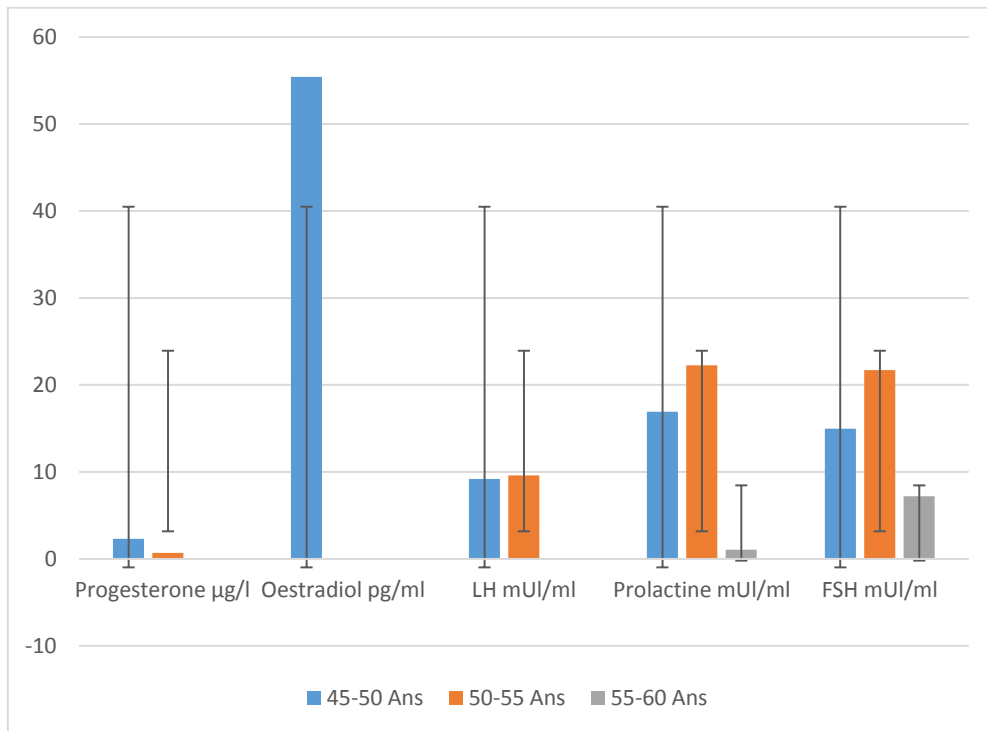


Figure 49. Détermination du bilan hormonale en fonction de l'âge chez les patientes diabétiques après et avant ménopause.

2. Discussion

Le diabète de type 2 (DT2) est un ensemble de troubles métaboliques caractérisé par une hyperglycémie résultante d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Cette pathologie est associée à des dommages, des dysfonctionnements et des défaillances à long terme de divers organes, elle représente un facteur de risque majeur pour le développement de maladie cardiovasculaire (**Goldenberg et Punthakee, 2013**). En effet celles-ci sont la cause la plus fréquente de morbidité et de mortalité dans la population diabétique (**Seshasai *et al.*, 2010**).

Etymologiquement, le terme ménopause signifie "cessation des règles". La ménopause ou climatère est un processus physiologique normal qui marque la fin de la période féconde.

La transition ménopausique est généralement définie comme le temps entre le début de l'irrégularité menstruelle et douze mois après la dernière période menstruelle. Cette phase de la vie post-reproductive implique un processus biopsychosocial où la majorité des femmes subissent certains changements physiologiques, qui peuvent être influencés par un large éventail de facteurs ethniques, psychologiques, sociaux et culturels. Le vieillissement reproducteur se produit avec une perte d'activité folliculaire dans une large tranche d'âge (42–58 ans) (**Sheila et Neill, 2020**). La ménopause est précédée par une longue période de transition qui commence dès l'âge de 40 ans et au cours de laquelle apparaissent les premières modifications biologiques. Cette période de transition correspond à la pré-ménopause.

La présente étude vise à identifier l'effet de la ménopause sur les variations des paramètres biologiques chez les femmes diabétiques de type 2. Pour cela une étude transversale a été menée chez des femmes diabétiques durant les trois phases de la ménopause à savoir : la pré-ménopause, la ménopause et la période de post- ménopause.

L'étude a été effectuée sur une population totale de 78 patientes recrutées au niveau du laboratoire privé Adnan Mostaganem.

Partie 3. Résultats et Discussion

Les moyennes d'IMC obtenues chez les femmes diabétiques de type 2 dans les trois phases de la ménopause s'avèrent similaires ($P > 0.05$) et variables de 27,307 à 28,126 Kg/m². Il a été remarqué toutefois que les femmes à la post ménopause ont accusé des valeurs d'IMC légèrement plus élevées. Dans une étude réalisée à Blida, les femmes ménopausées ont présenté aussi un surpoids par comparaison aux autres phases de la ménopause avec des IMC de l'ordre de 29,1 Kg/m², en moyenne (**Cherif et al., 2016**).

Les résultats de la glycémie enregistrés chez la femme durant la pré-ménopause étaient supérieurs à la normale et par rapport aux valeurs recensées chez les patientes à la ménopause et au cours de la période de post-ménopause (**Delpech, 2015**).

Le bouleversement hormonal observé chez les patientes pendant la phase de préménopause peut induire une augmentation de la résistance à l'insuline, une hormone-clé dans le contrôle de la glycémie. Les cellules deviennent à ce moment moins sensibles à cette hormone ; ce qui entraîne des fluctuations imprévisibles de la glycémie dans le sang. Ces fluctuations varient d'une femme à l'autre et compliquent le contrôle du diabète, explique le professeur (**Chabbert-Buffet, 2019**). Finalement, selon ce dernier auteur, une fois la ménopause installée, lorsque les hormones féminines cessent d'être sécrétées la glycémie peut se stabiliser et revenir à la normale.

L'HbA1c est un test de laboratoire courant qui permet aux soignants d'avoir un aperçu global sur la glycémie moyenne des personnes au cours des 2 à 3 derniers mois (**Simoneau et al., 2011**).

Une élévation non significative du taux d'HbA1c a été constatée chez les femmes Diabétiques pré-ménopausées ménopausées par rapport aux femmes ménopausées et chez celles en situation de post-ménopause. A ce propos, une HbA1c moyenne remarquable de 10,65% a été rapportée (**Lazreg & Latrech, 2017**), dans une étude rétrospective concernant 114 patientes

diabétiques de type 2 ménopausées hospitalisées au service d'endocrinologie diabétologie et nutrition du CHU Mohammed VI d'Oujda, durant les années 2014–2016, Concernant les paramètres lipidiques, les valeurs de cholestérolémie et de triglycéridémie enregistrées chez les femmes diabétiques ménopausées étaient nettement supérieures à celles des patientes pré-ménopausées et post-ménopausées. En revanche, les taux d'HDL évaluées chez ces patientes au cours de la phase de -ménopause étaient légèrement plus faibles par rapport aux deux autres phases physiologiques de pré-ménopause et de post-ménopause. D'après une étude transversale menée par (**Trèmolières *et al.*, 1999**), triglycéridémie et le taux d'LDL plasmatique sont souvent relativement plus élevée chez les femmes en ménopause que chez les femmes post ou pré-ménopausées. D'une façon globale, la dyslipidémie reste fréquente chez la femme ménopausée. Cette anomalie lipidique a été évaluée à plus de 52 % en Tunisie (**Gaigi *et al.*, 2012**); alors qu'au Maroc, le pourcentage des patientes ayant une cholestérolémie et/ou une triglycéridémie élevées a été estimé approximativement à environ 89,4 % (**Lazreg *et al.*, 2017**). La prise en charge de ce dysfonctionnement lipidique nécessite la promotion chez les patientes surtout à la ménopause d'une hygiène de vie saine en pratiquant une activité physique régulière, en évitant la consommation de tabac et d'alcool et en suivant une alimentation adéquat et équilibrée.

La microalbuminurie qui qualifie le niveau d'albumine dans les urines a dévoilé, par ailleurs, des valeurs normales ; mais relativement supérieures chez les femmes diabétiques post-ménopausées contrairement à celles des femmes diabétique pré-ménopausées et ménopausées qui ont observé de faibles valeurs. La microalbuminurie est un marqueur précoce de la néphropathie diabétique débutante mais aussi prédictateur de la morbi-mortalité cardiovasculaire qui est souvent 3 fois plus élevée chez le diabétique de type2 et de 8 fois chez le diabétique de type1, Aucune présence de microalbuminurie n'a été recensée dans la présente étude. Ceci semble contredire les résultats de qui ont rapporté dans une étude concernant 190

femmes dont 86 % des cas étaient des DT2 une présence de la microalbuminurie dans 42 % des cas avec une moyenne de 108mg/24h. (**OuladSayad, et al., 2010**).

Les résultats du dosage de la créatinémie et de l'urémie ont montré aucune variation des valeurs en fonction de l'âge et donc du stade physiologique chez les patientes diabétiques impliquées dans l'étude. Ainsi, l'ensemble des patientes impliquées dans l'étude n'ont présenté aucune anomalie rénale. D'après **National Kidney Foundation en 2006.**, la fonction rénale est vérifiée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

l'urée et la créatinine constituent des indices de l'activité glomérulaire. Le degré de la complication rénale entraîne une augmentation des valeurs moyennes de ces biomarqueurs rénaux et sur le plan physiologique cela signifie que l'activité rénale est altérée (**Bezzaich Et Benguettat, 2017**). La fonction rénale s'avère donc normale chez les patientes sur les trois stades physiologiques de la ménopause ou ne souffraient d'aucune complication rénale.

La ménopause sur le plan hormonale se caractérise par une diminution de l'œstradiol plasmatique ; ainsi l'endomètre devient non stimulé et les menstruations s'arrêtent complètement, correspondant à la perte de la fonction reproductrice associée à l'effacement folliculaire et à la sécrétion stéroïdienne altérée et cela conduit à un pic réactif des taux de gonadotrophines préalablement le FSH et par la suite le LH (**Hall et al., 2016**). Les résultats de l'étude montrent également qu'il y'a une forte augmentation du taux du FSH et de LH chez les femmes diabétiques ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées et post-ménopausées. Cependant, à la pré-ménopause les femmes diabétiques incluses dans l'étude ont accusées une forte teneur sanguine en œstradiol 55,42 pg/ml en moyenne. En effet, il est bien prouvé que pendant la période d'activité génitale, les ovaires sécrètent 90% d'œstradiol ; mais après le début de la ménopause, la sécrétion de cette hormone s'effondre et l'œstrone est l'œstrogène deviennent dominant (**Lopes et Tremolierre, 2004**).

Conclusion

Cette étude vise à améliorer les connaissances sur l'impact physiopathologique de la ménopause chez les femmes diabétiques de type 2.

La confrontation des différents paramètres biochimiques et physiopathologiques évalués chez les femmes diabétiques impliquées dans l'étude en fonction de l'âge a montré que les changements hormonaux qui caractérisent la ménopause n'ont pas joué un rôle défavorable sur les variations de la glycémie qui est restée stable. Néanmoins, durant la pré-ménopause les valeurs de la glycémie et d'HbA1c s'avèrent relativement plus élevés ($p > 0.05$) par comparaison aux deux autres périodes de ménopause et de post-ménopause. D'autres facteurs défavorables peuvent rentrer en ligne de compte sur le contrôle d'un diabète, telle la sédentarité et l'excès pondéral, qui peuvent favoriser l'augmentation de la résistance périphérique à l'insuline.

La ménopause a provoqué chez les patientes une augmentation du taux des triglycérides, et de cholestérol, ainsi qu'une baisse du niveau d'HDL plasmatiques. Cette dyslipidémie est favorisée par certains autres facteurs comme l'obésité, le déséquilibre alimentaire, une dysthyroïdie, fréquemment retrouvés dans la population générale, et encore plus chez les diabétiques.

Des valeurs normale et presque similaires d'urémie et de créatinémie ont été également recensées chez les patientes ce qui suppose sans aucun doute l'absence d'une complication rénale chez les femmes diabétiques durant les trois stades physiologiques de la ménopause étudiées.

Afin de prévenir le syndrome métaboliques du diabète de type 2 il faut avoir une hygiène de vie saine, pratiquer une activité physique et surveiller son alimentation.

En perspective, il est souhaitable de reconduire cette étude sur un plus grand nombre de patientes représentatives afin de mettre en avant d'une manière plus exhaustive l'implication de la ménopause sur les variations de certains paramètres biologiques à l'origine probable des complications physiopathologiques et métaboliques qui peuvent survenir chez le diabétique de type 2.

Références bibliographiques

1. **American Diabetes Association** : Clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care 2002 (Suppl 1) pp 533-41.
 2. **Anna Surbone., Nicolas Vulliemoz., Elena Gonzalez-Rodriguez., Jean-Paul Chatelain., Olivier Lamy.** (2016). Ostéoporose chez les femmes ménopausées entre 40 et 65 ans : algorithme pour le gynécologue. In Gynécologie Obstétrique ; Rev Med Suisse ; pp :5-12
 3. **Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, & Semrouni.** (2012). L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecins generalistes (SANOFI ed.). 9ème congrés de la Federation Maghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie.
 4. **ASP** assistance scolaire personnalisée
 5. **Badache,Y. Bouzenoune, I. Zara, A.** (2018/2019). Approche épidémiologique du diabète : Interrelation stress, alimentation et hypertension dans la région de Jijel, mémoire de Master, en Biologie Moléculaire et Cellulaire. Univ Mohammed Seddik Ben Yahia (Jijel).
 6. **Baffet H.B., Letombe B., Catteau-Jonard S., Dewwailly D.,** (2012). Endocrinologie en gynécologie et obstétrique « La ménopause physiologique et prise en charge thérapeutique » ; Edition Elsevier Masson-Paris ,pp : 257-272.
 7. **Baggio, LL, & Drucker, DJ** (2007). Biologie des incrélines : GLP-1 et GIP. Gastroentérologie, 132(6), 2131–2157.
- Belhadj M., Arbouche Z., Brouri M., Malek R., Semrouni2 M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S.,** 2003. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques.Médecine des maladies Métaboliques. Vol 13. N(2) : 188-19
8. **Bell GI., Cordell B., Pictet R et Rutter WJ.** (1980). Sequence of human insulin gene. Nature, 284 (5751) :26-32.
 9. **Benberkane, I. Sahnoune, Z.** (2012/2013). Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine, mémoire de Master, en Biochimie.Univ Abderrahmane Mira – Bejaia.
 10. **Berdah S.** (2010). Freins à l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause chez les femmes l'utilisant au-delà de la durée préconisée. Thèse de doctorat en médecine, Université de Paris Diderot, 183 p.
 11. **Blake J.** (2006). Menopause; evedence-based practice. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology, 20(6). pp:799-839

12. **Bouhanick, B., Barigou, M., Kantambadouno, J.-B., & Chamontin, B.** (2013). Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses. La Presse Médicale(0).
13. **Brogard J-M., Willemin B., Blicklé J-F., Lamalle A-M., Stahl A.**(1989). Inhibiteurs des alpha-glucosidases : une nouvelle approche thérapeutique du diabète et des hypoglycémies fonctionnelles. Revue de Médecine Interne, Elsevier Masson, Vol 10 (4) pp 365-374.
14. **Buffet.C, Vazier.C.** (2010).Endocrinologie – diabétologie – nutrition, par, Cahiers des ECN. édition, Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. 464 pages.
15. **Burger H.G., Hale G.E., Dennersteine L. et Robertson D.M.** (2008). Cycle and hormone changes during peri menopause: The Key role of ovarian function. J Noth Am Menop Soc. 15 (4) :603- 612 p.
16. **Capeau, J. (2003).** Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. M/S : médecine sciences, 19(8-9), 834–839.
17. **Catala M., André JM. et Poirier J.** (2007-2008). Histologie : organes, systèmes et appareils. Faculté De Médecine Pierre & Marie Curie : France : 102.
18. **Claire A,** 2019, Activité physique et diabète de type 2, Elsevier Masson SAS.
19. **Clause E.** (1988). Le récepteur de l'insuline : second messenger de l'hormone. Médecine Sciences, 2 (4). Pp 72-82.
20. **Comité Médical National de Diabétologie,** Guide Année (2014), Comité D'experts En Diabétologie chapitre 4 diabète de type 2 in de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des praticiens, pp 29- 41.
21. **Cortet, B.** (2006). Recommandations de l'Afssaps actualisées en 2006 concernant les traitements médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique , 73(7), 657–658.
22. **Courbiere B., Carcopino X .** (2011). Gynécologie-obstétrique, Edi Venazorbes-Grego, Paris, 455 p.
23. **Courbiere B., Carcopino X.** (2010). Gynécologie-Obstétrique. Ed, Médecine KB, Vernazobres-Grego, Paris, 573p.
24. **Courbiere.B, Carcopino.X,** (2016)., Gynécologie Obstérique (édition 2017),édition Vernazobres-Grego, 99 bd de l'Hopital 75013 PARIS

25. **Dani C et Grimaldi P.** (1998). Modulation de l'expression des gènes par l'insuline. *Médecine sciences*, 2 (4) : 90-95 p.
26. **David V.** (2012). Role of transforming Growth factor- β (TGF- β) au cours de la tumorigenèse pancréatique. *Médecine humaine et pathologie*, 18 (9) : 1329-40.
27. **DELPECH.R** ; Université Toulouse 3 Paul SABATIER .faculté des sciences Pharmaceutique, 2005 P 12.
28. **Diabetes mellitus**, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio et al. *Lancet*. 2010; 26;375:2215-2222.
29. **Djellas Y. B., Meillet L., Schillo F., Penfornis A., Vergès et al.** (2015). Neuropathie induite par la thérapie chez les patients diabétiques: ne pas traiter trop vite!. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(7): 677-679.
30. **Dorseman, A-C.** (2018). Diabète, inflammation et stress oxydatif : Impact sur la barrière hémato- encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale Santé. Thèse de Docteur de l'université de La Réunion, Univ de la Réunion. Français.
31. **DRAPEAU, C.** (1993). « La sage ménopause ». Guide ressources. Vol. 8, no 9.
32. **Drapier-Faure E.** (1999). La ménopause. Ed, MASSON, 288 p.
33. **Drapier-Faure E., Jamin C.** (2003). La ménopause. In Précis de gynécologie obstétrique. 2ème Ed, Masson, 289: 12-19.
34. **Dubois M , Vantyghem M.-C , Schoonjans K , Pattou F** (2002), Thiazolidinediones in type 2 diabetes Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) Vol 63 - N° 6-C1 , P. 511-523
35. **Ducobu.J** ;[Oral antidiabetic drugs in 2003]. *Rev Med Brux*.2003 Sep;24(4):A361-8
- 36.Durand,M** ; (2013) QUE FAIRE EN CAS D'HYPERGLYCÉMIE ? HÔPITAUX UNIVERSITAIRES GENÈVE Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 1205 Genève
37. **Duron F.** (2006). *Endocrinologie*, université pierre et marie curie : France : p:311.
38. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease - PMC [Internet]. [cité 05 Mai 2023]. Disponible sur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768535/>
39. **Erickson CF.** (1986). An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol*, 4:233–254.

40. **F. Trivin, T. Bricon L.**; Nouvelles techniques d'électrophorèse : applications aux protéines et à l'ADN 1 February 2003 Chemistry Immuno-analyse & Biologie Specialisee
41. **Faure S**, 2017 ,La metformine, antidiabétique de référence, Actualités Pharmaceutiques, Université d'Angers, Elsevier Masson ,France, 65 :571 pages 1-5.
42. **Faure S**. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 56, Issue 571, 2017, Pages 18-20.
43. **FID** (Fédération Internationale du Diabète).2019 . Atlas du diabète de la FID, 9ème édition
44. **Florea, VG, Cohn JN** (2011). Prévention des maladies dans l'insuffisance cardiaque. Insuffisance cardiaque: un compagnon de la maladie cardiaque de Braunwald, 610–625p.
45. **Gail A greendale ; nancy p lee ; edgar R arriola** , THE LANCET , Vol 353 ,February 13, 1999 ,571.
46. **Garcia M., Mulvagh S.L., Merz C.N., Buring J.E., Manson J.E.**(2016). Cardiovascular Disease in Women . Clinical Perspectives . Circ Res. 2016 ; 118 ; pp : 01.
47. **Geoffroy R., Dewailly D** . (2007). La pérимénopause : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique . In médecine de la reproduction, 9(2) ; pp : 114-23.
48. **Goldenberg R, Punthakee Z**. (2013). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Can J Diabetes. 72.
49. **Gougeon A**. (2014). La ménopause physiologique et pathologique. ResearchGate, 257 p.
50. **Gougeon A., Rozenbaume H**. (2016). La ménopause physiologique et pathologique. In : La reproduction animale et humaine; pp : 251-270.
51. **Grimaldi A**. (2009). Traité de diabétologie, 2ème édition Flammarion p: 1044.
52. **Hall L. et al**. (2016). Meanings of menopause. J Holist Nus, 25:106-118.
53. **Hammiche A.**, (2012). Essai d'évaluation des coûts de prise en charge du diabète sucré en Algérie : Cas du pied diabétique au C.H.U de Sétif. Mémoire de magister en sciences économiques. Faculté des Sciences Économiques, Commerciales et des Sciences de Gestion. Université Abderrahmane Mira de BÉJAÏA. 02p
54. **Haute Autorité de santé**. (2013). Recommandation de bonne pratique Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 , 22p.
55. **Hu et al., 1999**; Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in WomenN Engl J Med 1999 ; 345:790-797

56. **Hu FB., Sigal RJ., Rich-Edwards JW., Colditz G., Solomon CG., Willet WC. et Speizer FE.** (1999). Walking compared with rigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *Journal of the American Medical Association*, 282 (15) : 1433 – 1439.
57. **Hunter M.S., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Lancelley A., Fraser L., Jacobs I., Menon U.** (2012). Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 119 (1), 40-50.
58. **J. Ducobu .** (2003). Les antidiabétiques oraux en 2003 ,Service de Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, La Louvière, U.L.B rev Med brux ,2003 ,4 :A 361-8.
59. **Jamin C.** (2004). La pérимénopause. In : *Traité de gynécologie Médicale* ; Edition Blanc B., Jamin C., Sultan C. Springer-Verlag, Paris : France ; pp : 283-9.
60. **Jay S Skyler , George L Bakris , Ezio Bonifacio , Tamara Darsow , Robert H Eckel , Leif Groop , Per-Henrik Groop , Yehuda Handelsman , Richard A Insel , Chantal Mathieu , Allison T McElvaine , Jerry P Palmer , Alberto Pugliese , Desmond A Schatz , Jay M Sosenko , John P H Wilding , Robert E Ratner;** Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis; 2017 Feb;66(2):241-255.
61. **Jupin de-Souza D.** (2014). La prise en charge de ménopause en médecine générale en Limousin. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université de Limoges, Lyon, 19-25 p.
62. **KNERR I, ET AL.** (2005). The accelerator hypothesis : relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *DPV Scientific Initiative of Germany and Austria, Diabetologia* ; 48 :2501-4
63. **Krivitzky, A.** (2007). Les nouvelles recommandations ESC-EASD sur le diabète : Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases (executive summary), *La Lettre du Cardiologue*. n° 409
64. **L.L. Baggio et al.** (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP *Gastroenterology*
65. **Lacour B , Belon JP.** (2015). Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP, editors. *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. p225 – 58.
66. **Lafontan.M** , Adipose tissue and adipocyte dysregulation Feb;2013, 40(1):16-28.

67. **Lansac J., Lecompte P., Marret H.**(2002). Ménopause. In Gynécologie; 6ème Edition Masson, Paris, pp :382-402.
68. **Laura Minet.** (2015). Les troubles de la ménopause : prise en charge et place de l'homéopathie. Sciences pharmaceutiques.119p
69. **Lazreg & Latrech.** (2017). Profil lipidique chez la diabétique de type 2 ménopausée, Annales d'Endocrinologie Volume 78, Issue 4. 439p
70. **Lee JR2000.** Tout savoir sur la prémenopause : approches naturelles et équilibre hormonal 384p.
71. **Levasseur P.** (2003). Les antidiabétique oraux dans le traitement du diabète de type 2 in pharmas- tu lu ? Volume 6. N°1 : 245-252
72. **Licitsyna e t al.,** dysfonctions sexuelles et antidépresseurs ;Rev Med Liège 2011; 66 : 2 : 69-74
73. **Lopes P., Tremollieres F.** (2004). Ostéoporose post-ménopausique. In guide pratique de la ménopause, Ed, Masson, 45-51 p
74. **Louise I.** (1996) . Le choix de l'hormonothérapie selon les symptômes et les stratégies d'adaptation à la ménopause, these de doctorat université du québecà trois-rivieres pages 48
75. **Makwana N., Shah M. et Chaudhary M.** (2020). Vaginal pH as a diagnostic tool for menopause: A preliminary analysis. Journal of Mid-Life Health, 11: 133-136.
76. **Mamadou Diaga.M** . (2020). Profil Epidemio-Clinique Du Diabetique Nouvellement Diagnostique Au Centre De Lutte Contre Le Diabete, Thèse Pour L'obtention Du Grade De Docteur En Médecine, Universite Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako (Fmos) , 83pages
77. **Mania-Pramanik J., Kerkar S.C., Mehta PB., Potdar S. et Salvi VS.** (2008). Use of vaginal pH in diagnosis of infections and its association with reproductive manifestations. J Clin Lab Anal, 22 :375-379.
78. **Mann PE, Babb JA.** (2005).Neural steroid hormone receptor gene expression in pregnant
79. **Marieb E., Hoehn k.** (2010). Anatomie et physiologie humaine. 8 ème Ed, Nouveaux Horizon, 1430 p.
80. **Masik, C.** (2017) Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. Thèse d'exercice en Thèses > Pharmacie, Université Toulouse III - Paul Sabatier.

81. **Masseboeuf N et Bertoglio J** ,Diabète de type 2 de l'adulte in Référentiel de bonnes pratiques Nutrition & Diététique ,Elsevier Masson SAS, Vol. 8 Hors-série 1

Mathie Tenenbaum1, Amélie Bonnefond2, Philippe Froguel2, Amar

82. **Mesiano, S.** (2001). Rôles de l'œstrogène et de la progestérone dans la parturition humaine. L'endocrinologie de la parturition, 86-104.

83. **Mimouni .S -Zergui;** «Le diabète de type 2» ; **17 novembre 2020.**

84. **Minet L** .(2015).Les troubles de la ménopause : prise en charge et place de l'homéopathie thèse de doctorat en pharmacie , université de bordeaux p120

85. **Minkowski et Von Mering.**,1889

86. **Monnier .L et Colette.C** (2018). « Préparations insuliniques au cours de la dernière décennie. », Médecine des Maladies Métaboliques, vol. 12, no 2. p 113–127.

87. **Monnier L , Colette C** ,2014., L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 , Elsevier Masson , (62) 143p.

88. **Monnier, L., & COLETTE, C.** (2019). Diabétologie: Elsevier Health Sciences.

89. **Mouraux, T., & Dorchy, H.** (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? Archives de Pédiatrie, 12(12), pp 1779-1784.

90. **Nathalie MASSEBOEUF, Fréjus,** diététicienne.**Jocelyne BERTOGLIO, Nice,** diététicienne, Présidente SFD paramédical; Mars 2014; Référentiel de bonnes pratiques Nutrition et diététique : Diabète de type 2 de l'adulte (Nutrition, alimentation, Comportement alimentaire, Education thérapeutique, Evaluation des pratiques).

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

92. Oskar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889 R. Luft Department of Endocrinology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

93. **Oulad Sayad, A. Errajaji, A. Diouri** (2010). Endocrinologie Diabétologie et Nutrition, CHU-Med VI, Marrakech, Maroc P158 Place de la microalbuminurie dans le risque cardiovasculaire chez le diabétique

94. **Philippe .J , M Brändle, J Carrel, P Diem, U Keller, F Kuntschen, J, M Stahl, B Weissenberger, G A. Spinaz.** (2009). Recommandations sur le traitement du diabète de type 2 Déclaration de consensus de la Société Suisse d'Endocrinologie-Diabétologie , 2009;9(3):50–55

95. **Pierre K. (2011)**. Anatomie clinique tome 3. Edition Maloine, Paris p: 276.
96. **Pocock G., Richalet JP., Vandewalle H., Richards CD., Richards DA. et Vandewalle H.** (2004). Physiologie humaine ; les fondements de la médecine. Éd, MASSON, 460-482 p.
97. **Pr Nathalie Chabbert-Buffet**, (2019), endocrinologue, spécialiste en médecine de la reproduction, service de gynécologie obstétrique médecine de la reproduction de l'Hôpital Tenon (AP-HP Sorbonne Université, Paris).
98. **Punthakee, Z., Goldenberg, R. et Katz, P.** (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Journal of Diabetes, vol.42, n°10– 15.
99. **Quereux C., Dedecker F.**, (2002) . Dosages hormonaux en péri ménopause : mythe ou nécessité ? In : Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale ; Edition B. Blanc ; Vingt-sixième journée nationale ; Paris ;pp : 121-130.
100. **Raccah, D.** (2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC - Endocrinologie, 1(1), 29-42.
101. **Rame A., Therond S.** (2006). Anatomie et physiologie. Ed, MASSON, 266-273 p.
102. rats. tufts University, Cummings School of Veterinary Medicine. 142(1):39-46
103. **Réseau québécois d'action pour la santé des femmes (RQASF)2004** ,La physiologie de la ménopause
104. **Ricci G., Carducci E., Pasini. V., Rossi A., Bersani G., Ricci E et Alvesi V.** (2011). Nutriments inhalés chez les patients obèses italiens : relation avec la résistance à l'insuline et les marqueurs de la maladie non-alcoolique du foie. Nutrition, 27(6) : 672-6.
105. **Rodier M.**, 2001.Définition et classification du diabète. Endocrinologie - CHU – Nîmes. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. V25. N(2) : 91-93p
106. **Rouvière H.** (1974). Anatomie Humaine. MASSON et Cie : Paris p: 697.
107. **Rozenbaum H.** (1997). La ménopause : question de femmes. Eska, France, 270 p.
108. **Sahnine N.,Yahiaoui Y.**, 2018. Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète : Cas CHU l'hôpital bellouaTizi- Ouzou. Mémoire de Master en Science Economique. Faculté des sciences économiques, commerciales et des sciences de gestion. Université mouloud mammeri de tizi-ouzou. 13-18p
109. **Saint-Dizier M, Chastant-Maillard S** ,(2014) La reproduction animale et humaine ,in La ménopause physiologique et pathologique QuaeEditors (pp.251-273)
110. **Salemi, O.** (2010). Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie). Économie rurale(4), 80-95.

111. **Saltiel et Kahn**, Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism; 2001 Dec 13;414(6865):799-806.
112. **Sapre S, Thakur R.** (2014). life style and dietary factors determine age at natural menopause, J Midlife Health. 5(1): 3-5.
113. **Scheen AJ.** Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. Rev Med Liège, 2007, 62, 216-219.
114. **Scheen. A J , R.P. Radermecker, J.C. Philips, M. Rorive , J. De Flines , Ph. Ernest, N. Paquot** (2007). Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues . Rev Med Liège; 62 : 40-46.
115. **Schlienger J-L.** La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. Médecine des maladies Métaboliques, Elsevier Masson, 10 :2 Pages 101-106
116. **Schlienger, J.-L.** (2013). Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale(0)
117. **Seguy B.,** (1996). Physiologie ; 3eme Edition MALOINE ; pp : 316-381.
118. **Sherwood,** (2006). Physiologie Cardiaque; In Physiologie Humaine; 2ème Edition de boeck; pp: 266-269.
119. **Simoneau and Garand** (2011). Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L. Thèse de doctorat en Sciences du Médicament. Université de Maroc.p25
120. **SINHA R, ET AL.**(2002). Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med p 346 :802(10)
121. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale **Stevens A., Lowe J.** (2006). Histologie humaine. 3 ème Ed, DE BOECK, 345 p.
122. **Steyn et al.,** Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes 2004 Feb;7(1A):147-65
123. **Stuenkel, C. A.** (2017). Menopause, hormone therapy and diabetes. Climacteric, 20(1), 11–21.
124. **STUMVOLL M, ET AL.** (2005). Type2diabetes principles of pathogenesis and therapy. Lancet ; 365 :1333–46
125. **Tair I.** (2019). Le diabète sucré ses complications chroniques et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammad Rabat, Maroc : 276.

126. **Tenenbaum, M. Bonnefond, A. Froguel, P. et Abderrahmani, A.** (2018). Physiopathologie du diabète. Revue Francophone Des Laboratoires.vol. 502, n°26–32
127. **Tortora G., Derrickson B.** (2007). Anatomie et physiologie humaine. 4 eme Ed, CEC, 1160-11190 p.
128. **VALENTIN C** , (2011), Analyse de l'information donnée aux femmes à travers la presse magazine sur la ménopause en 2009-2010 , pour l'obtention du diplôme d'État de DOCTEUR EN MÉDECINE, UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 , p116
129. **Villar, E., & Zaoui, P.** (2010). Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. Néphrologie & Thérapeutique, 6(7), 585-590.
130. **Wei X., Meng E et Yu S.** (2015). Metanalysis of passive smolering and risk of developing type 2 Diabetes Mellites. Diabetes Res Clin Pract, 107 (1) : 9-14.
131. **William-F Ganong et Michel Jobin;** Physiologie medicale (Sciences médicales) (French Edition) - Softcover2005).
132. **Young Jacques.,** (2011). Ménopause et andropause. In endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ; 2ème Edition Elsevier Masson ; Paris ; pp : 124-1.
133. **Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K.** (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé, 17(1), 15-21.

Sites Web

1. <https://diabetelab.federationdesdiabetiques.org/diabete-activite-physique/>consulté:le 31/03/2023 à 01 :41
2. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/sulfamidesnhypoglycemiants> consulté le 31/03/2023 à 00:40
3. <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/hormones-feminines-cycle-menstruel.html> consulté le 14/03/2023 à 17:13
4. **Atlas du diabete de la FID 9ème édition 2019 [Internet]. [Cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://diabetesatlas.org/fr/>.**

Annexe

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis

Mostaganem

Spécialité : Biochimie Appliquée

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

Questionnaire

Patiente numéro :

Age

Diabète type 1

Diabète type 2

Suivi du cycle : Pas de cycle

Normal

Avec des retards

HTA : Oui

Non

Insuffisance rénale : Oui

Non

Antécédents familiaux liés au diabète : Oui

Non

Dyslipidémie : Oui

Non

Autres précessions :

.....

.....

.....