



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : de Biologie Appliquée



## MEMOIRE DE MASTER

**Domaine:** Sciences de la nature et de la vie

**Filière:** Sciences biologiques

**Option:** Biochimie et biologie moléculaire

### Thème:

**Etude du métabolisme glucidique et lipidique chez  
la femme diabétique type deux ménopausée**

### Présenté par:

Mlle BENARFA Hadjer

Mlle BOUTOUATA Bouthaina

### Devant le jury:

Me TALEB Salima

MCA

Président

Me BENHAMLAOUI Khalida

MAA

Examineur

Me ZIANI Sawsene

MAA

Rapporteur

Date de soutenance: 24 /05/2017

Note :

Mention :

## ملخص

السكري من النوع الثاني هو مرض الاضطراب الايضي وهو مرض مزمن يتميز بقيم مرتفعة للسكر في الدم. سبب هذا النوع من مرض السكري مرتبط بمقاومة الأنسولين و/أو قلة إفراز الأنسولين (مقاومة الأنسولين).

السكري غير معتمد على الأنسولين هو مشكلة صحية عامة تزيد مع التقدم في العمر و التحضر والبدانة.

تظهر أعراض سن الياس لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهم 50 سنة. سن الياس مرتبط بانقطاع إفراز الهرمونات الجنسية الاستروجين والبروجستيرون وبالتالي وقف الحيض كلياً وظهور اضطرابات لدى النساء كالهبات الساخنة والتعرق الليلي وجفاف المهبل، أجريت الدراسة على 120 امرأة بعد سن الياس (60 مصابة بمرض السكري و 60 سليمة).

عند إجراء الدراسة ركزنا على تحاليل الدم التالية: الجلوكوز الهيموغلوبين السكري الكولسترول ثلاثي الغليسريد والكرياتينين.

وتحاليل البول التالية: الأسيون والسكر في البول. و عدة علامات سريرية مرتبطة بسن الياس كالعصبية والأرق وهبات الحرارة

ارتفاع نسبة السكر واضطرابات نسبة الدهون في الدم وارتفاع ضغط الدم و سن الياس المبكر لدى المريضات هي عوامل الخطر لتطور مرض السكري ومضاعفاته المزمنة والحادة.

من خلال نتائجنا تبين وجود معايير لتحديد المخاطر و المضاعفات التي تؤثر على النساء بعد سن الياس والمصابون بالسكري 2.

**الكلمات المفتاحية:** السكري من النوع الثاني - سن الياس - عملية ايض السكر - عملية ايض الدهون.

## Abstract

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease that is characterized by high levels of glucose in the blood.

The cause of this type of diabetes is related to insulin resistance and / or lack of insulin secretion (referred to as insulin resistance).

Non-insulin-dependent diabetes is a public health problem. Its prevalence increases in parallel with aging, sedentarisation and the development of obesity.

Menopause, whose symptoms appear in women aged about 50 years, is related to the cessation of secretion of ovarian sex hormones, estrogens and progesterone. It causes a cessation of menstruation and the appearance of climatic disorders, with women in the forefront reporting hot flushes, night sweating and vaginal dryness.

This study included 120 postmenopausal women (60 with diabetes type 2 compared to 60 (healthy) controls).

Glucose, HbA<sub>1c</sub>, creatinine, acetonuria, glycosuria, triglycerides, cholesterol, HDL and some clinical signs associated with menopause (nervousness, insomnia, hot flash) were measured and discussed.

Hyperglycaemia, dyslipidemia, and premenopause in our patients are real risk factors for the development of diabetes towards various chronic or acute complications.

Through our results it appeared that these parameters are supposed to be effective for analyzing and determining the dangers and complications that affect a postmenopausal and diabetic woman.

**Key words** : type 2 diabetes, menopause, glucidic metabolic, lipidic metabolic

### Résumé

Le diabète de type deux est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par des taux élevés de glucose dans le sang.

La cause de ce type de diabète est liée, à une résistance à l'insuline et/ou de défaut de sécrétion d'insuline (état désigné sous le nom d'insulino-résistance).

Le diabète non insulino-dépendant pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à la sédentarisation et au développement de l'obésité.

La ménopause, dont les symptômes apparaissent chez les femmes âgées d'environ 50 ans, est liée à l'arrêt de sécrétion des hormones sexuelles ovariennes, œstrogènes et progestérone. Elle entraîne ainsi un arrêt des menstruations et l'apparition de troubles climatiques sans gravité, au premier rang desquels les femmes rapportent des bouffées de chaleur, une sudation nocturne et une sécheresse vaginale.

La présente étude a porté sur 120 femmes ménopausées (60 atteints du diabète de type 2 comparés à 60 femmes témoins (saines)).

La glycémie, HbA1c, la créatinine, acétonurie, glycosurie, les triglycérides, le cholestérol, HDL et quelques signes cliniques associés à la ménopause (nervosité, insomnie, bouffée de chaleur) ont été mesurés et discutés.

L'hyperglycémie, dyslipidémie, hypertension artérielle et la ménopause précoce chez nos patients sont des facteurs réels de risque pour le développement du diabète vers différentes complications chroniques ou aiguës.

A travers nos résultats il est apparu que ces paramètres sont supposés efficaces pour analyser et déterminer les dangers et les complications qui touchent une femme ménopausée et diabétique.

**Mots clés:** diabète de type deux, ménopause, métabolisme glucidique, métabolisme lipidique.



## Remerciement

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nous avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Mme **ZIANI sawsen** qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail.

Nous tenons également à remercier mes dames les membres de jury pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement: Mme **TALEB Salim** pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mme **BENHAMLAOUI khalida** en tant qu'examinatrice.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Mr **Bougoussa slim** et **Benlakhelammar** et nos familles qui nous ont toujours soutenues.

Aussi Nous remercions toute l'équipe, cadres et personnels médicaux de l'hôpital **BOUGUERRA BOULARESS** de Bekkaria et **maison diabétique**

---

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....	01
Chapitre 01: diabète.....	03
1. Diabète sucré.....	03
1.1. Diagnostic.....	03
1.1.1. Critères diagnostiques.....	03
2. Classification des diabètes.....	03
2.1. Diabète 1.....	04
2.1.1. Symptômes et Complications.....	04
2.2. Diabète type2.....	05
2.2.1. Définition.....	05
2.2.2. Physiopathologie.....	05
2.2.3. Hérité.....	06
2.2.4. Épidémiologie.....	07
2.2.5. Etiologie.....	07
2.2.5.1. Facteurs cliniques d'insulino-résistance.....	07
2.3. Diabète gestationnel.....	08
3. insuline et diabète.....	08
3.1 Pancréas.....	08
3.1.1. Définition.....	08
3.1.2. Anatomie.....	09
3.1.3. Histologie.....	10
3.1.4. Physiologie.....	11
3.1.4.1. Sécrétion pancréatique exocrine.....	11
3.1.4.2. Sécrétion électrolytique.....	11
3.1.4.3. Sécrétion enzymatique.....	11

---

3.1.4.4. Sécrétion endocrine.....	12
4. Insuline.....	13
4.1 Historique.....	13
4.2. Définition.....	14
4.3. Structure.....	14
4.4. Biosynthèse de l'insuline.....	15
4.5. Sécrétion.....	15
4.6. Facteurs de Sécrétion.....	16
4.7. Mode d'action.....	17
4.8. Récepteur de l'insuline.....	18
5. L'insuline-résistance.....	18
5.1. Mécanisme de l'insulino-résistance.....	18
6. Evaluation de diabète type deux.....	19
6.1. Phase d'insulino-indépendance.....	19
6.2. Evolution vers l'insulino-requérance.....	20
7. Complications.....	21
7.1. Complications aigue.....	21
7.2. Les complications chroniques.....	22
7.2.1. Rétinopathie diabétique.....	22
7.2.2. Néphropathie diabétique.....	22
7.2.3. Neuropathie diabétique.....	22
7.2.4. Macro angiopathie.....	23
7.2.5. Le pied diabétique.....	24
8. Traitement de diabète type 2.....	24
8.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	24
8.1.1. Diététique.....	24
8.1.2. Correction des autres facteurs de risque.....	25
8.2. Traitement médicamenteux.....	25
8.2.1. Biguanides.....	25
8.2.2. Les sulfonylurée hypoglycémiantes.....	25
8.2.3. Les inhibiteurs d'alpha-glucosidase.....	26
9. Prévention du diabète type deux.....	26

---

<b>Chapitre 02: les lipides.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Lipides.....</b>	<b>27</b>
<b>1.1. Définition des lipides.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2. Classification des lipides.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2.1. Les lipides vrais.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2.2. Les composés à caractère lipidique (lipoïdes).....</b>	<b>27</b>
<b>1.2.3. Les associations de lipides et les lipides conjugués.....</b>	<b>27</b>
<b>1.3. Rôles biologiques des lipides.....</b>	<b>27</b>
<b>2. Le cholestérol.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1. Définition.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2. Synthèse de cholestérol.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2.1. Synthèse du mévalonate et de l'isopentényl pyrophosphate.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2.2. Condensation de six molécules d'isopentényl pyrophosphate en squalène.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.3. Cyclisation du squalène et formation du noyau stéroïdique.....</b>	<b>30</b>
<b>2.3. Fonction de cholestérol.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4. Régulation du taux du cholestérol.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Acides gras.....</b>	<b>32</b>
<b>3.1. Définition.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2. Origine des acides gras.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Lieux de synthèse des acides gras de novo.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Synthèse de nouveaux acides gras.....</b>	<b>32</b>
<b>3.5. Transformations métaboliques des acides gras.....</b>	<b>34</b>
<b>4. Lipoprotéines.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Classification des lipoprotéines.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Métabolisme des Apo lipoprotéines.....</b>	<b>36</b>
<b>4.3. Lipoprotéines transportant les lipides alimentaires : chylomicrons.....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Lipoprotéines légères contenant l'Apo lipoprotéines B-100 : VLDL / LDL.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5. Lipoprotéines impliquées dans l'épuration en cholestérol des tissus périphériques HDL.....</b>	<b>39</b>
<b>5. Triglycérides.....</b>	<b>39</b>

---

<b>5.1. Définition.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2. Biosynthèses des triglycérides.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2.1. Origine du Glycérol.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2.2. Synthèse des triglycérides.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2.2.1. Formation de l'acide phosphatidique.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2.2.2. Formation du diacylglycéroloudiglyceride.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2.2.3. Formation du triacylglycérolsou triglyceride.....</b>	<b>41</b>
<b>Chapitre 03: Ménopause</b>	<b>/</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>42</b>
<b>2. Age de ménopause.....</b>	<b>42</b>
<b>3. Cause de ménopause.....</b>	<b>42</b>
<b>4. Hormones sexuelles et les organes associés au cycle menstruel.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1. L'ovaire.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1.1. Œstrogène.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1.1.1. Action physiologique de l'œstrogène.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1.2. Progestérone.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.2.1. Action physiologique de la progestérone.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.3. Structure des ovaires.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1.4. L'ovaire post-ménopausique.....</b>	<b>45</b>
<b>5. Hormones LH et FSH.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1 Hormones après la ménopause.....</b>	<b>46</b>
<b>6. Evaluation de la ménopause.....</b>	<b>47</b>
<b>6.1. Périménopause.....</b>	<b>47</b>
<b>6.2. Préménopause.....</b>	<b>47</b>
<b>6.3. Postménopause.....</b>	<b>47</b>
<b>7. Conséquence de la ménopause.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1. A court terme.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1.1. Bouffées vasomotrices.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1.2. Prise de poids.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1.3. Modification de la peau.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1.4. Insomnie et fatigue.....</b>	<b>48</b>
<b>7.1.5. Effets de la ménopause sur l'appareil génito-urinaire.....</b>	<b>49</b>

---

<b>7.2. À Moyen terme.....</b>	<b>49</b>
<b>7.3. À Long terme.....</b>	<b>50</b>
<b>7.3.1. Risque cardiovasculaire.....</b>	<b>50</b>
<b>7.3.2. Cancer.....</b>	<b>50</b>
<b>7.3.2.1. Cancer de l'endomètre.....</b>	<b>50</b>
<b>7.3.2.2. Cancer du sein.....</b>	<b>50</b>
<b>7.3.2.3. Cancer de l'ovaire.....</b>	<b>51</b>
<b>7.3.3. Maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>51</b>
<b>8. Traitement hormonale de la ménopause.....</b>	<b>51</b>
<b>Chapitre 04 : Matériel et méthode</b>	
<b>1. Matériel biologique.....</b>	<b>52</b>
<b>1.1. Objectif.....</b>	<b>52</b>
<b>1.2. Population et lieu d'étude.....</b>	<b>52</b>
<b>1.2.1. Sujets d'étude.....</b>	<b>52</b>
<b>1.2.2. Sujets témoins.....</b>	<b>52</b>
<b>1.2.3. Support des données.....</b>	<b>52</b>
<b>2. Méthodes.....</b>	<b>53</b>
<b>2.1. Prélèvement sanguin.....</b>	<b>53</b>
<b>2.2. Traitement des échantillons.....</b>	<b>53</b>
<b>3. Paramètres physiopathologiques.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Mesure de tension artérielle.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2. Taille.....</b>	<b>54</b>
<b>3.3. Poids.....</b>	<b>54</b>
<b>3.4. IMC.....</b>	<b>54</b>
<b>4. Paramètres quantifiables.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1. Paramètre glucidique.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1.1. Dosage du Glucose(SPINREACT) (glycémie).....</b>	<b>54</b>
<b>4.1.2. Dosage de HbA1c (SD A1cCare).....</b>	<b>55</b>
<b>4.2. Paramètre lipidique.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.1. Dosage de cholestérol.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.2. Dosage de Triglycérides.....</b>	<b>58</b>
<b>4.2.3. Dosage d'HDL cholestérol.....</b>	<b>59</b>

---

<b>4.3. Paramètre de la fonction rénal.....</b>	<b>59</b>
<b>4.3.1. Dosage de la Créatinine (Cromatest).....</b>	<b>59</b>
<b>4.3.2. Détermination de glucoserie et d'acétonurie.....</b>	<b>60</b>
<b>5. Analyses statistiques.....</b>	<b>61</b>
<b>Chapitre05: Résultats.....</b>	<b>-</b>
<b>1. Informations générales.....</b>	<b>62</b>
<b>1-1 AGE.....</b>	<b>62</b>
<b>1-2 AGE de Ménopause.....</b>	<b>62</b>
<b>1.3. Antécédentes familiaux.....</b>	<b>63</b>
<b>2. Examen physique.....</b>	<b>64</b>
<b>2.1. POIDS.....</b>	<b>64</b>
<b>2.2. TAILLE.....</b>	<b>64</b>
<b>2.3. IMC.....</b>	<b>65</b>
<b>2.4. Répartition des malades en fonction de différente classe d'IMC.....</b>	<b>65</b>
<b>2.5. Hypertension artérielle.....</b>	<b>66</b>
<b>3. Examen de laboratoire.....</b>	<b>67</b>
<b>3.1. Paramètre glucidique.....</b>	<b>67</b>
<b>3.1.1. Glycémie.....</b>	<b>67</b>
<b>3.1.2 HbAc1.....</b>	<b>67</b>
<b>3.2. Paramètre de la fonction rénal.....</b>	<b>68</b>
<b>3.2.1. Créatinémie.....</b>	<b>68</b>
<b>3. 2.2.Acétonuries.....</b>	<b>69</b>
<b>3.2.3. Glycosurie.....</b>	<b>69</b>
<b>3.3. Paramètres lipidiques.....</b>	<b>70</b>
<b>3.3.1. Cholestérol.....</b>	<b>70</b>
<b>3.3.2. Triglycéride.....</b>	<b>70</b>
<b>3.3.3. HDL.....</b>	<b>71</b>
<b>3.3.4. Etude de la relation entre l'HbAc1 et les différents paramètres biochimiques.</b>	<b>71</b>
<b>a) HbAc1 en fonction de glycémie.....</b>	<b>71</b>
<b>b) HbAc1 en fonction de cholestérol.....</b>	<b>72</b>
<b>c) HbAc1 en fonction de triglycéride.....</b>	<b>72</b>
<b>d) HbAc1 en fonction d'HDL.....</b>	<b>73</b>

---

e) Age de diabète en fonction de l'âge de ménopause.....	73
3.3.5. Étude de la relation entre l'HbA1c et les différents paramètres biochimiques (normale, hypo, hyper).....	74
3.3.5.1. Variation glycémique et HbA1c.....	74
3.3.5.2. Variation de créatinine et HbA1c.....	74
3.3.5.3. Variation de triglycéride et HbA1c.....	75
3.3.5.4. Variation d'HDL et HbA1c.....	75
4. Dépistage des complications.....	76
5. Traitements.....	77
5.1. Régimes alimentaires.....	77
5.2. Mode de suivi de diabète.....	77
5.3. Equilibres Glycémique.....	78
5.4. Types des Traitements.....	79
6. Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction des différentes lésions.....	80
6.1. Trouble de vision.....	80
6.2. déshydratations de la peau.....	80
6.3. Autres lésions.....	81
7. Evaluation des signes cliniques.....	82
7.1. Nervosités.....	82
7.2. Insomnie.....	82
7.3. Bouffé de chaleur.....	83
Chapitre 07: Discussion	-
1. AGE de Ménopause.....	84
2. Antécédentes familiaux.....	84
3. IMC.....	85
4. HTA.....	85
5. Glycémie.....	86
6. HbA1c.....	86
7. Créatinine.....	87
8. Acétonuries et Glycosurie.....	87
9. Cholestérol.....	88
10. Triglycérides.....	88



<b>11. HDL.....</b>	<b>88</b>
<b>12. Complications.....</b>	<b>89</b>
<b>13. Bouffé de chaleur.....</b>	<b>89</b>
<b>14. Trouble de vision.....</b>	<b>90</b>
<b>15. Déshydratation.....</b>	<b>90</b>
<b>16. Nervosité et insomnie.....</b>	<b>90</b>

## Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Mode opératoire pour le dosage de glycémie	55
02	Mode opératoire pour le dosage de cholestérol	57
03	Mode opératoire de dosage de triglycéride	59
04	Mode opératoire pour le dosage des créatinines	60
05	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.	62
06	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge de ménopause	63
07	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur poids.	64
08	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur taille.	65
09	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur IMC (indice de masse corporelle)	65
10	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur TA.	66
11	Variation de concentration sérique de glucose chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.	67
12	Valeur moyenne d'HbA1c chez les femmes diabétiques ménopausées	67
13	Variation de la concentration sérique de Créatinine chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées	68
14	Relation entre l'acétonurie et la glycosurie.	69
15	Variation de concentration sérique de cholestérol chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.	70
16	Variation de concentration sérique de triglycéride chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées	70
17	Variation de concentration sérique de HDL chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées	71
18	Etude de régression de l'équilibre glycémique en fonction des différentes complications.	77
19	Répartition de l'Equilibre Glycémique des femmes diabétiques ménopausées en fonction de Mode de suivi	79
20	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de trouble de vision	80
21	La répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de la déshydratation de la peau	80
22	Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de nervosité.	82
23	La répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'insomnie	82
24	La répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du bouffé de chaleur	83

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Anatomie de pancréas	10
02	Coupe histologique du pancréas	11
03	Structure de l'insuline	15
04	Synthèse de cholestérol	29
05	Formation de diméthylallyl pyrophosphate	30
06	Formation d'un noyau tétracyclique	31
07	Propriétés des lipoprotéines du plasma humain	34
08	Propriétés des apolipoprotéines du plasma humaine	35
09	Absorption des lipides	36
10	Le métabolisme des chylomicrons	37
11	La transformation des VLDL en LDL	38
12	Le métabolisme des HDL	39
13	Structure de triglycéride	39
14	Structure d'œstrogènes	43
15	Structure de progestérone	44
16	Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon l'antécédent familial	63
17	La répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur IMC	66
18	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction d'Acétonurie	68
19	Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de Glycosurie	69
20	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de glycémie	71
21	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de Cholestérol	72
22	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de Triglycéride	72
23	Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction d'HDL	73
24	Droite d'ajustement de relation d'âge de diabète en fonction d'âge de ménopause	73
25	La relation entre l'HbAc1 et la variation glycémique (normale, hypoglycémie et hyperglycémie).	74
26	La relation entre l'HbAc1 et la variation dans le taux de créatinémie	74
27	La relation entre l'HbAc1 et la variation dans le taux de triglycéride	75
28	La relation entre l'HbAc1 et la variation dans le taux de HDL	75
29	Distribution des complications des femmes diabétiques ménopausées.	76
30	Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.	77
31	Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivi de diabète.	78
32	Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction d'équilibre Glycémique.	78
33	Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de traitements utilisées	79
34	Les lésions qui touchent les femmes diabétiques ménopausées	81



## Liste des Abréviations

**AA:** Acide Aminée

**ADO:** Anti Diabétique Oral

**ADP:** Adénosine di phosphate

**AGL:** Acide Gras Libre

**ASAT:** Acyl-Coenzyme A-Cholestérol Acyl- transférase

**ATP:** Adénosine triphosphates

**Ca:** Calcium

**CETP:** Cholesteryl ester transfert proteine

**D2:** Diabète 2

**DIND:**Diabète non insulino-dependant

**DT1:**Diabète type 1

**FSH:**Hormone folliculo-Stimulante

**G-6-P:**Glucose 6 phosphate

**Gn-Rh:**de l'anglais « Gonadotropin-realeasing hormone ».

**GOD:**glucose oxydase.

**GPI:**Glycémie plasmatique à jeun.

**GPO:** glycérophosphate déshydrogénase.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :**peroxyde d'hydrogène.

**HbAc1:**Hémoglobineglycosylée Ac1.

**HDL:** de l'anglais « High densitylipoprotein ».

**HMG-CoA:**hydroxy-3-methyl glutarulCoA.

**HTA:**Hyper tention artériel

**IDL:** de l'anglais « intermediardensitylipoprotein »

**IMC:**indice de masse corporelle

**K:**potassium

**KDa:**Killo Dalton

**LCAT:**Lécithine cholestérol Acyl transférase

**LDL:**Lowdensitylipoprotein

**LH:**Hormone lutéinisante

**LPL:**Lipoproteine lipase

**NAD:**nicotinamide Adénine Dinucléotide

**NADPH:** nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**ORL:**ortho-rhino-laryngite.

**PAD:**Pression artérielle Diastolique

**PAS:**Pression artérielle Systolique

**Ph:**Potentiel hydrogène

**TG:**Triglycéride

**TGLH:** triglycérides lipase Hépatique

**UKPDS:**de l'anglais « United Kingdom prospective Diabète Study ».

**VLDL:**de l'anglais « Verylowdensitylipoprotein »

**WHI:** de l'anglais « WomenHealth initiative ».

# Introduction

## Introduction

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique), et est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation.[25]

L'Organisation mondiale de la santé prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030. [40]

Le diabète de type 2 représente 90% de l'ensemble des formes de diabète et la forme la plus répandue, sa fréquence croît dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. Il constitue un problème majeur de santé publique et représente la première cause d'insuffisance rénale. D'un quart à un tiers des causes d'infarctus du myocarde chez la femme, la première cause d'artériopathie des membres inférieurs, une des grandes causes d'accidents vasculaires cérébraux. [56]

Le diabète de type 2 survient, le plus souvent, après 50 ans et il touche environ 15 % des femmes ménopausées.[41]

La ménopause est une étape de la vie qui touche toutes les femmes, c'est la modification dans le fonctionnement des ovaires, entraînant l'arrêt définitif des menstruations et se caractérisant par des changements significatifs dans le taux d'hormones sexuelles contenues dans le sang. [55]

Cette période ne sera pas vécue de la même manière par chacune, l'âge peut varier de façon significative et les manifestations diffèrent également d'une femme à l'autre et ne sont pas de même intensité. Elles peuvent même parfois être totalement absentes.[55]

Vue l'importance que prend le diabète de type deux dans le monde en général et surtout chez les femmes, particulièrement ménopausées nous avons estimé intéressant d'étudier ce problème.

Pour cela nous allons réaliser une enquête transversale auprès de 120 femmes (60 femmes diabétique de type 2 ménopausées et 60 femmes ménopausées saines (témoins). Cette étude a pour but:

- Evaluation des fréquences de diabète de type deux chez les femmes ménopausées.



- Etablir la relation entre le diabète de type deux et différents paramètres tel que biochimiques et physiopathologiques à fin de connaitre son influence sur l'apparition d'autres pathologies chez les femmes diabétiques ménopausées.

Notre objectif est d'identifier les facteurs de risque et les complications de diabète type 2 par l'analyse de quelques paramètres biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycéride, créatinine, HDL) et les paramètres physiopathologiques tel que l'hypertension artérielle, ainsi que la chimie des urines.

Aussi déterminer les signes cliniques qui accompagnent la ménopause et les différentes complications qui touchent les femmes diabétiques ménopausées.

Pour cela, nous nous sommes intéressés à une étude au cours de laquelle, nous avons consulté une population des malades (femmes diabétiques ménopausées), les malades sont pris en charge à l'hôpital de Bekkaria à Tébessa et maison diabétique à Tébessa. Ces diabétiques ont été sélectionnés dans cette étude sur la base d'un questionnaire

La présente étude est organisée en cinq chapitres :

- Un premier chapitre contenant une présentation générale du diabète type 2
- Un deuxième chapitre qui porte des identifications sur les lipides et leur métabolisme
- Un troisième chapitre parle exclusivement sur la ménopause
- Les deux derniers chapitres montrent le matériel utilisé et les différentes méthodes de dosage des paramètres et une conclusion qui récapitule les connaissances acquises lors de ce travail.

# **Chapitre 1: Le Diabète**

## 1. Diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble endocrinien chronique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une carence insulinique relative ou absolue. Les causes du diabète sont nombreuses, et les diabètes de type 1 et 2 comptent pour la très grande majorité des cas.[23]

### 1.1. Diagnostic

Typiquement, le diabète se caractérise par des signes et des symptômes associés à une hyperglycémie, notamment la triade classique polydipsie-polyurie-polyphagie, une perte de poids, de la fatigue, des démangeaisons cutanées et génitales, une sécheresse de la bouche, une stomatite, des troubles visuels, une mauvaise cicatrisation des plaies, des infections récidivantes, une arythmie, une dysfonction érectile et une balanite. On notera toutefois que le diabète de type 2 est souvent asymptomatique et sera finalement révélé lors de programmes de dépistage ciblés.[23]

Un large spectre de symptômes vagues tels que fatigue, nausées, vision trouble et infections fongiques ou bactériennes réfractaires peuvent en constituer les premiers indices. Le diabète peut également apparaître sous la forme d'un épisode aigu d'hyperglycémie se manifestant par un état de stupeur, un coma ou des convulsions.[23]

#### 1.1.1. Critères diagnostiques

À l'heure actuelle, il existe quatre critères valides pour établir un diagnostic de diabète

- La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c).
  - Mesure d'une glycémie plasmatique à jeun (GPJ)
  - Mesure d'une glycémie plasmatique ; deux heures après l'ingestion de glucose dans le cadre d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPVO).
  - Mesure d'une glycémie plasmatique aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) en présence de symptômes classiques d'une hyperglycémie ou d'un épisode d'hyperglycémie.
- [23]

## 2. Classification des diabètes

Il existe deux principales formes cliniques de diabète correspondant à deux mécanismes pathogéniques différents:

### 2.1. Diabète 1

Le diabète de type 1 est une maladie chronique et auto-immune (c'est-à-dire que le corps détecte ses propres cellules comme étrangères et les détruit) qui se caractérise par l'arrêt de la production d'insuline. Cette dernière est une hormone produite par le pancréas et est nécessaire à la transformation en énergie du glucose présent dans le sang. L'arrêt de sécrétion d'insuline résulte en une accumulation de sucre dans le sang, appelée hyperglycémie. Le corps et ses organes ne reçoivent alors plus le combustible requis pour maintenir leur fonctionnement, puisque le sucre demeure prisonnier dans le sang. Les symptômes du diabète de type 1 (DT1) ne doivent jamais être pris à la légère: une hyperglycémie non corrigée peut être mortelle en quelques jours. [28]

Le DT1 se manifeste à l'enfance, à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. Un diagnostic tardif à l'âge adulte est possible, mais plus rare. À ce jour, le diabète de type 1 ne peut se prévenir ni se guérir. Le DT1 est lié à la destruction par le système immunitaire des cellules productrices d'insuline, mais la cause exacte demeure encore inconnue. La majorité des enfants diabétiques n'ont pas de parenté atteinte de la maladie.[28]

#### 2.1.1. Symptômes et Complications

Bien qu'un certain nombre de personnes ne présentent aucun symptôme, la plupart du temps les personnes atteintes d'un diabète de type 1 observent les signes et symptômes d'hyperglycémie (une concentration de sucre sanguin élevée) ci-après [27]:

- Une vision floue.
- Une diminution de l'acuité mentale.
- Une soif et une faim extrêmes.
- De la fatigue.
- Un besoin fréquent d'uriner.
- De fréquentes infections cutanées.
- Une perte de poids malgré un appétit accru.
- Une cicatrisation des plaies plus lente.

### 2.2. Diabète type2

#### 2.2.1. Définition

Le DNID représente près de 85 de l'ensemble des cas de diabète et peut s'observer à tout Age. C'est entre 40et 80ans qu'il est le plus fréquent, mais il a également été décrit chez des adolescents et même chez les enfants .cette pathologie se caractérisé par une résistance des tissus périphérique aux actions de l'insuline, qui fait que le taux d'insuline peut être normal, voire élevé,l'obésité est la caractéristique clinique la plus fréquemment associée au DNID.[07]

Les mécanismes exact en sont mal connus, mais il semble que l'hyper insulinémie associée à l'insulino-résistance au DNID joue un rôle essentiel. La dyslipidémie observée chez ces patients augmentation des triglycérides,diminution du cholestérol HDL et décalage vers les VLDLplus petites et plus denses est considérée comme hautement athérogène les symptômes clinique de l'hyper glycémie sont la poly urée, la polydipsie,la perte de poids, le prurit vulvaire et la balanite. [07]

#### 2.2.2. Physiopathologie

Elle est complexe et associe:

➤ Un trouble de l'insulino-sécrétion:

- qualitativement, diminution du pic de réponse précoce aux aliments, enparticulier au glucose. [58]
- quantitativement, diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorentprogressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive àune insulino-pénie profonde.[58]

➤ Des troubles de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance: diminution deseffects de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie). Pour ce dernier le trouble est caractérisé par une hyperproduction de glucose parle foie, expliquant l'hyperglycémie à jeun et une partie des hyperglycémies inter prandiales. L'insulino-résistance est donc caractérisable au niveau des tissuspériphériques, en particulier, du transport du glucose dans le muscle, dans le tissuadipeux et de la production hépatique de glucose. Cette insulino-résistance estaggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou detriglycérides stockés en excès dans le muscle. L'excès de la production hépatique deglucose est aussi majoré par les taux élevés d'acides gras circulants.[58]

Ces deux troubles sont présents d'une façon plus ou moins marqués mais toujours s'associés chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, les troubles de l'insulino-sécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps.[58]

➤ De plus: la carence en insuline, en regard des niveaux glycémiques, est liée à des troubles de la cellule bêta de l'îlot de Langerhans, qui sont aggravés par l'hyperglycémie elle-même « glucotoxicité», et par les taux élevés d'acides gras circulants « lipotoxicité». On constate de façon non constante des dépôts de substances amyloïdes dans les îlots de Langerhans. On considère que la diminution de la masse de la cellule bêta est de l'ordre de 50 %, au moment du diagnostic de diabète.[58]

### 2.2.3.Hérédité

L'héritabilité du diabète de type 2 est indéniable : la concordance entre jumeaux monozygotes est de 50 à 80%. Il s'agit ici encore d'une pathologie à l'évidence polygénique qui, en outre, est caractérisée par l'association d'une anomalie de la réponse insulino-sécrétoire au glucose et d'une diminution de la sensibilité tissulaire aux effets de l'insuline, traduisant clairement la double origine de cette pathologie. Ces pathologies polygéniques reposent sur l'hypothèse de l'association d'un grand nombre de variants de susceptibilité dans de très nombreux gènes candidats, considérés individuellement comme mineurs car ne pouvant conférer à eux seuls une susceptibilité significative. Toutefois, il est également possible de considérer que certains de ces gènes jouent un rôle plus déterminant (gènes majeurs), les autres gènes ne pouvant au mieux que moduler l'expression et l'évolution de la maladie.[36]

Parmi l'ensemble des gènes candidats qui ont été étudiés à ce jour, sont brièvement cités ci-dessous ceux pour lesquels ont été décrits des associations significatives entre le diabète de type 2, d'une part, et un polymorphisme ou une mutation à l'intérieur du gène correspondant, d'autre part; gène de la glucokinase; gène du récepteur au glucagon; gène d'IRS-1; gène de la glycogène synthase; gène de rad; gène du récepteur aux sulfonyles; gène de fatty Acid binding protein 2; gène du récepteur adrénergique  $\beta_3$ ; gène de la PEPCK; gène codant le facteur islet-brain 1; gène du facteur de transcription Pax4; gène codant SHIP-2.[36]

Enfin et plus récemment, les approches de type « génome entier » ont permis de mettre en évidence des liaisons du diabète de type 2 avec le chromosome 2q et le chromosome 12q. Les deux loci ainsi caractérisés ont été appelés NIDDM-1 et NIDDM-2. Le locus NIDDM-1

correspondra en fait comme cela a été récemment démontré, à un polymorphisme touchant un seul nucléotide dans le gène codant la calpaïne 10 (calcium-activated neutral protease), une cystéine protéase intracellulaire non lysosomiale. En résumé, il est hautement souhaitable que ces travaux se poursuivent, tant il est vrai qu'actuellement aucun gène majeur de susceptibilité, dans les formes polygéniques les plus nombreuses du diabète de type 2, n'a été clairement mis en évidence.[36]

### 2.2.4.Épidémiologie

2 à 5 % en Europe, 6 à 8 % au U.S.A (jusqu'à 16 % dans des populations d'origine mexicaine), 30 à 40 % dans de petits groupes ethniques à très haut risque. En France: de 3 à 4 % (soit 2 à 2,5 millions d'habitants).[58]

### 2.2.5. Etiologie

#### 2.2.5.1. Facteurs cliniques d'insulino-résistance

Les principaux facteurs cliniques d'insulino-résistance sont:

- **L'obésité**, appréciée par l'index de poids corporel (poids en kilos sur carré de la taille en Mètre). L'obésité est définie par un index supérieur à 30. [03]
- **La répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses.** le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses, le tissu adipeux androïde sous-cutané et viscéral. Ce tissu adipeux androïde (de type masculin) se localise au contraire à la partie supérieure du corps. Une répartition androïde des graisses est définie par un rapport taille sur hanche supérieur à 0.8 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplié par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition des graisses différentes. [03]
- **La sédentarité**, multiplie le risque de diabète par deux.
- **Un facteur génétique:** l'insulino-résistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées à métabolisme oxydatif, et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulino-résistantes.[03]

- La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux: le stress, l'alcool, le tabagisme, favorisent la topographie androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.[03]
  - L'âge: le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulino-résistance.
  - L'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol, apparaissent comme des conséquences de l'insulino-résistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.[03]

### 2.3. Diabète gestationnel

Le Diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette anomalie englobe à la fois les états d'intolérance au glucose et les diabètes patents qui sont détectés pendant la grossesse.[48]

Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. Dans une population américaine, le diabète gestationnel est présent chez 7% des femmes enceintes. Étant donné les risques encourus par la mère et le nouveau-né, ces états doivent être dépistés. Les résultats de « l'hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes study » ont démontré que les risques pour la mère, le fœtus et l'enfant augmentent de manière progressive en fonction de la glycémie de la mère entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine de la grossesse, même lorsque les glycémies sont dans une fourchette qui était autrefois considérée comme normale. Pour la plupart des complications, on note une absence de seuil glycémique.[48]

## 3. insuline et diabète

### 3.1 Pancréas

#### 3.1.1. Définition

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine qui, par ses canaux excréteurs et sa vascularisation, est indissociable du duodénum. Le pancréas exocrine secrète dans le duodénum des enzymes impliqués dans la dégradation des lipides, des glucides et des protéides. La partie endocrine du pancréas, qui a un rôle majeur dans le métabolisme



glucidique et des lipides, est constituée par les îlots pancréatiques qui secrètent notamment l'insuline et le glucagon et sont majoritairement situés dans la queue du pancréas. [45]

### 3.1.2. Anatomie

Le pancréas est un organe plein de couleur jaune rosée, entouré d'une fine capsule conjonctive, et constitué de lobules bien visibles à la surface. Il est de consistance ferme, mais est particulièrement friable et fragile. Les lobules sont séparés par des travées conjonctives et graisseuses, ces dernières étant particulièrement développées chez les sujets obèses. Dans un plan frontal, le pancréas a un axe oblique en haut et à gauche. Dans un plan horizontal, le pancréas est à concavité postérieure, plaqué sur la saillie des corps vertébraux de L1 et L2. Aplatid'avant en arrière, il a une épaisseur de 2 cm. Il mesure 20 cm de long et 5 cm de haut au niveau de la tête. Il pèse entre 60 et 80 grammes. [45]

On décrit au pancréas quatre portions, de droite à gauche:

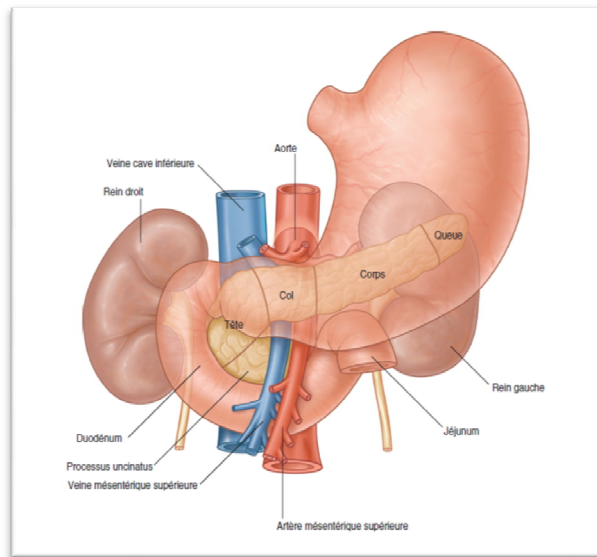
- La tête, enchâssée dans le cadre duodénal, prolongée vers la gauche dans sa moitié inférieure, en arrière de la veine mésentérique supérieure, par le processus uncinatus (crochet ou petit Pancréas), vers le bord droit de l'artère mésentérique supérieure.
- L'incisure pancréatique, ou isthme ou col pancréatique, située en avant de la veine porte.
- Le corps, dont la face postérieure est marquée par l'empreinte de la veine splénique.
- La queue, séparée du corps par une échancrure, formée au bord supérieur par le passage d'arrière en avant des vaisseaux spléniques. [45]

Le pancréas comporte deux conduits excréteurs, mesurant entre 2 et 4 millimètres de diamètre, qui résultent du développement embryologique de la glande. [45]

- Le canal pancréatique principal, ou canal de Wirsung. Il naît dans la queue, parcourt le corps et l'isthme suivant l'axe de la glande, puis s'infléchit (coude) en bas et en arrière en pénétrant dans la tête. Il s'abouche avec le conduit cholédoque dans l'ampoule bilio-pancréatique, qui s'ouvre dans la paroi interne de la deuxième portion du duodénum (papille duodénale majeure). Ce canal draine la plus grande partie de la glande. [45]

- Le canal pancréatique accessoire, ou canal de Santorini. Il naît au niveau du coude du canal principal et traverse horizontalement la partie supérieure de la tête en direction de la paroi interne de la deuxième portion du duodénum, où il s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure, située 3 cm au-dessus de la papille majeure. À son origine, il est

généralement anastomosé au canal principal en constituant un affluent. Il draine la portion supérieure de la tête.[45]



**Figure 1: anatomie de pancréas[45]**

### 3.1.3. Histologie

Le pancréas est organisé en lobules séparés par du tissu conjonctif. Dans les lobules, il y a principalement des acini qui représentent 85 % de la masse pancréatique. Les cellules acineuses, formant les acini, synthétisent et contiennent les enzymes pancréatiques. Elles ont un cytoplasme rose et granulaire. La sécrétion enzymatique (exocrine) est drainée par les canaux excréteurs jusqu'à la papille (canaux intra lobulaires puis inter lobulaires et enfin canaux collecteurs).[45]

Les canaux sont bordés par des cellules cubiques ou cylindriques qui sécrètent de l'eau, du chlore et des bicarbonates.[45]

Le pancréas endocrine est constitué des îlots de Langerhans, dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots ne représentent que 1 à 2 % de la masse pancréatique. Ils apparaissent sous forme de travées associées à des petits capillaires. Les cellules des îlots de Langerhans se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent. Les quatre principales hormones sécrétées par le pancréas sont l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (PP). Le pancréas contient du tissu adipeux dont la proportion augmente avec l'âge.[45]

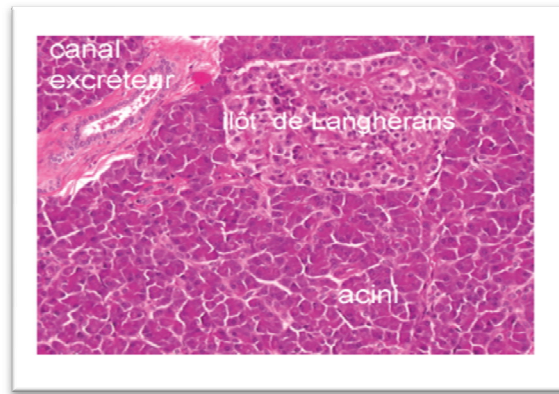


Figure 2: coupe histologique du pancréas. [45]

### 3.1.4. Physiologie

#### 3.1.4.1. Sécrétion pancréatique exocrine

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux mécanismes sécrétoires distincts: les sécrétions électrolytique et enzymatique. Le débit sécrétoire varie en fonction des repas, pour un volume quotidien d'environ 1,5 litre. Le PH du suc pancréatique est situé entre 8,2 et 8,4, notamment du fait de la sécrétion bicarbonatée. Ce PH est optimal pour l'action des enzymes dans la lumière intestinale.[45]

#### 3.1.4.2. Sécrétion électrolytique

La sécrétion électrolytique est caractérisée par une concentration élevée en bicarbonates. Cette sécrétion se fait dans les canaux proches des acini par un échange chlore/bicarbonates, le chlore présent dans la lumière provenant des cellules acineuses, et également par une sécrétion au pôle luminal des cellules canalaire, à travers le canal chloré CFTR (cysticfibrosistransmembraneregulator).[45]

Au niveau des canaux proches du canal principal, la diminution de la concentration en chlore dans la lumière entraîne une déplétion intracellulaire du chlore. Il en résulte une activation de kinases, qui augmentent la perméabilité du CFTR aux bicarbonates, et bloquent l'activité de l'échangeur anionique. Cette sécrétion bicarbonatée s'accompagne d'une sécrétion d'eau et de sodium, par voie intercellulaire, et également par un passage d'eau à travers les aquaporines des membranes baso-latérales et apicales des cellules canalaire.[45]

#### 3.1.4.3. Sécrétion enzymatique

La sécrétion enzymatique, assurée par les cellules acineuses, est destinée à la digestion des Protides (par exemple, la trypsine), des glucides (par exemple, l'amylase) et des lipides

(par Exemple, la lipase). Le pancréas exocrine est le tissu avec le taux de synthèse protéique le plus élevé de tout l'organisme humain. Cette synthèse protéique aboutit à l'accumulation d'enzymes dans les granules zymogènes qui les stockent avant de les libérer dans la lumière des acini pancréatiques par le processus d'exocytose. Certains enzymes sont sécrétés sous forme inactive dans le pancréas et sont activés secondairement dans le duodénum et l'intestin grêle.[45]

Afin que ces enzymes ne digèrent pas le pancréas lui-même, il existe plusieurs mécanismes physiologiques de protection:

- La synthèse des enzymes sous forme de pro enzymes inactives (par exemple, le trypsinogène ou leproc lipase, qui s'activent respectivement en trypsine et colipase). Le trypsinogène est activé dans la lumière duodénale par l'entéro-kinase duodénale et peut aussi s'auto activer.[45]

La trypsine active ensuite l'autre pro enzymes dans la lumière duodénale. À noter cependant que certaines enzymes, comme la triglycéride-lipase et l'amylase, sont sécrétées directement sous forme active.[45]

- Le trafic intracellulaire des enzymes au sein de granules, les granules de zymogène, qui isolent ainsi les enzymes des autres organelles cellulaires, en particulier des lysosomes, qui contiennent de la cathepsine B

- Le flux permanent du suc pancréatique, assuré par un gradient de pression, qui évite la stagnation dans le canal pancréatique.

- La présence d'inhibiteurs physiologiques des enzymes dans le suc pancréatique (par exemple, l'inhibiteur de Kazal de type 1 qui inhibe la trypsine). [45]

#### 3.1.4.4. Sécrétion endocrine

La sécrétion endocrine du pancréas est assurée par les cellules des îlots de Langerhans. Les cellules bêta sécrètent de l'insuline, les cellules alpha du glucagon. L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'homéostasie glucidique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme: elle augmente l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Le glucagon est libéré dans le sang en réponse à une diminution de la glycémie il s'agit d'une hormone hyperglycémiant, qui agit en stimulant la production hépatique de glucose.[45]

## 4. Insuline

### 4.1 Historique

J-C. Brunner, un médecin chercheur suisse, étudiant l'action du pancréas sur la digestion, note en 1679 que le chien pancréatectomies est assoiffé, boit immodérément et est affamé. Mais il n'attribue pas ces signes à un diabète. [25]

En 1855, Claude Bernard quant à lui montre que la glycémie reste pratiquement constante, quelle que soit l'alimentation; il décrit le rôle du foie qui met le glucose en réserve sous forme de glycogène (amidon animal) et peut le retransformer en glucose; et présume que la glycosurie n'est qu'un symptôme et pas la maladie elle-même. [25]

En avril 1889 à Strasbourg, sollicité par Von Mering qui étudie la digestion des graisses, Minkowski effectue une pancréatectomie totale et découvre, sembler- il accidentellement, que le chien est devenu diabétique. Le pancréas agit donc sur l'assimilation des sucres.[25]

Hédon dès 1893, ne conservant chez le chien qu'un fragment du pancréas, « le processus uncinatus » avec son pédicule vasculaire, apporte la preuve, en clampant et déclampant celui-ci, qu'il s'agit d'une sécrétion interne.[25]

C'est Paul Langerhans, médecin allemand anatomopathologiste qui, en 1869, décrit deux types de cellules mais n'en connaît pas la fonction. Laguesse, qui connaît la thèse inaugurale soutenue en 1869 par Langerhans décrivant, noyées parmi le tissu glandulaire pancréatique, des cellules polygonales groupées en petits amas, en montre la nature épithéliale, les désigne « provisoirement sous le nom d'îlots de Langerhans » et y localise la sécrétion interne du pancréas. Il ne restait plus qu'à découvrir la nature de la substance sécrétée; mais Jeande Meyer, à Bruxelles, jugea qu'on pouvait déjà lui donner un nom; il l'appela l'insuline. C'était en 1909.[25]

Un professeur roumain, Nicolas Paulesco, montre que, chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, l'injection intra veineuse d'un extrait pancréatique (qu'il appelle Pancréïne) provoque une diminution de l'hyperglycémie et parfois même une hypoglycémie. Il décrit la durée d'action de cet extrait. En raison des effets secondaires (forte irritation locale par voie sous cutanée), Paulesco ne fait pas d'essai chez l'homme.[25]

En 1921, l'insuline fut découverte enfin. Frederick Grant Banting, jeune chirurgien canadien de 29 ans, supposa que le pancréas pouvait en plus de sa fonction exocrine (de sécrétion d'enzymes agissant sur la digestion), avoir une fonction endocrine: production d'une hormone par les îlots de Langerhans capable de réguler la glycémie.[25]

Mac Leod, professeur de physiologie à Toronto lui procure un petit laboratoire et des animaux d'expérience, ainsi que l'aide de Best, canadien de 22 ans, diplômé de physiologie et de biochimie et étudiant en médecine. Ils testent les extraits pancréatiques obtenus (qu'ils nomment « Soletine ») sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. Au cours de l'automne, grâce à l'aide du biochimiste Collip, ils obtiennent des extraits aux effets hypoglycémisants. Ils testent les extraits pancréatiques obtenus sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie.[25]

Le 11 janvier 1922, le premier patient diabétique (Léonard Thompson) est traité par une préparation obtenue par extraction alcoolique du pancréas de bœuf. Pendant l'été 1922, la fabrication de l'insuline se fait sur une plus grande échelle. Elle sera largement disponible dès 1923.[25]

### 4.2. Définition

L'insuline est une hormone naturellement sécrétée par le pancréas, plus précisément par des cellules spécialisées situées dans les îlots de Langerhans. Elle permet au glucose (sucre) d'entrer dans les cellules du corps. Celles-ci utiliseront le glucose comme énergie ou le mettront en réserve pour une utilisation future.[29]

Chez les personnes non diabétiques, l'insuline est sécrétée de façon continue. L'organisme produit la quantité nécessaire d'insuline en fonction de ses besoins et des aliments consommés. Par exemple, après un repas, le pancréas sécrète une quantité supplémentaire d'insuline, ce qui permet au glucose sanguin de rester dans les limites normales.[29]

### 4.3. Structure

C'est un peptide de 51 acides aminés (AA) disposés en 2 chaînes (a et b) unies par des ponts disulfures. Elle est synthétisée sous forme de pro-insuline (insuline + Peptide C) par les cellules bêta des îlots de Langerhans.[04]

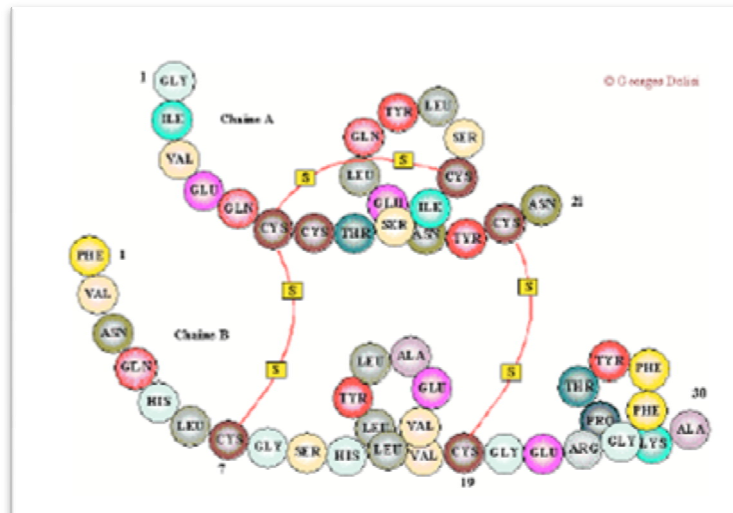


Figure 3: structure de l'insuline. [16]

#### 4.4. Biosynthèse de l'insuline

La synthèse d'insuline au sein des cellules bêta implique le clivage successif de ses deux précurseurs, les molécules de pré-pro-insuline et de pro-insuline. Le gène codant pour la pré-pro-insuline est localisé au niveau du bras court du chromosome 11. Une fois synthétisée cette molécule de 98 acides aminés va rapidement subir un clivage enzymatique de 12 acides aminés pour devenir de la pro-insuline. [19]

La pro-insuline, présente dans le réticulum endoplasmique va se replier sur elle-même afin de former par alignement les futures chaînes A et B, entre lesquelles vont apparaître des ponts disulfures pour être liées par le peptide-C (signifiant « connecting peptide »). [19]

De nombreuses molécules de pro-insuline vont ensuite être stockées sous forme de granules, que l'on appelle bêta-granules, au niveau de l'appareil de Golgi. Celui-ci joue un rôle important d'intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique dans le processus d'exocytose. Les bêta-granules contiennent aussi les enzymes protéolytiques à l'origine du clivage du peptide-C amenant à la formation de bêta-granules matures contenant une quantité équimolaire d'insuline et de peptide-C. Ce peptide assure la liaison entre les chaînes A et B encore inactives, de l'insuline, facilitant sa synthèse, son pliage et son transport dans le réticulum endoplasmique des cellules. [19]

Lors de sa libération, devenu actif, il aura des effets sur le flux sanguin microvasculaire et la santé des tissus. Ce peptide dont l'activité n'a été que récemment découverte,

a longtemps été utilisé comme marqueur de la sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques. [19]

Les béta-granules matures forment une très grande réserve d'insuline, bien supérieure aux besoins journaliers.[19]

### 4.5.Sécrétion

Lorsque le glucose sanguin pénètre dans la cellule pancréatique béta grâce au transporteur GLUT-2, il augmente la concentration cellulaire d'ATP en alimentant la glycolyse (suivie par le cycle de l'acide citrique et la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie.) les taux d'ATP et d'ADP contrôlent l'ouverture d'un canal  $K^+$  formé de deux sous-unités.[24]

Le port constitué par la protéine Kir6.2 (canal composé de 4 sous-unités identiques de 45 KDa) qui se ferme sous l'effet direct d'ATP et la sous-unité régulatrice, constitués par la protéine SUR1 1 (sulfonylureareceptor 1, protéine de 140 KDa et membre de la famille de transporteurs ABC) qui ouvre le port en présence d'ADP.la fermeture du canal  $-K^+$ , provoquée par l'augmentation de la concentration d'ATP, entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique responsable de l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  voltage dépendants(L-VGCC) et donc une augmentation du  $Ca^{2+}$  libre intra-cellulaire . Le  $Ca^{2+}$  se fixe à la synaptotagmine -9 (protéine de 60 KDa) dont les domaines C2A et C2B se lient au membre plasmique, phénomène tenu pour responsable de l'ouverture du port de fusion des vésicules sécrétoires contenant l'insuline.[24]

### 4.6. Facteurs de Sécrétion

- Le principal stimulant: le glucose
- Les autres stimulants de la sécrétion d'insuline sont les acides aminés (arginine, lysine), les acides gras et les corps cétoniques.[04]

Des hormones et des médiateurs modulent la sécrétion d'insuline.

- Certains l'augmentent :
  - l'acétylcholine et diverses hormones d'origine intestinale : gastrine, sécrétine, cholecystokinine, glucagon.[04]
- D'autre la diminue:
  - La somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon.



#### 4.7.Mode d'action

Action physiologiques et mode d'action de l'insuline:

##### ❖ Effet de l'insuline

L'insuline stimule le processus anabolique et la mise en réserve de l'énergie. Elle agit essentiellement sur trois organes cibles et sur le métabolisme glucidique et lipidique des divers tissus périphériques. Son action métabolique générale s'exerce de deux façons:

- En favorisant l'entrée de certain substrat dans les cellules.
- En agissant sur le métabolisme cellulaire de ces substrats.[61]

##### ❖ Effet sur le foie

Le foie est le siège principal de la néoglucogenèse (fabrication de glucose à partir de précurseurs issue du catabolisme protidique et lipidique). C'est le siège exclusif de la céto-genèse. Le glucose y pénètre par simple diffusion, L'insuline simule la synthèse de glucokinase, qui est une hexokinase spécifique du foie. Favorisant la formation de glucose-6-phosphate et sa transformation en glycogène (ce qui accroît son effet hypoglycémiant) ou son utilisant (glycolyse). Elle stimule aussi la lipogenèse hépatique et inhibe l'effet céto-gène du glucagon. Elle possède également sur les protides une action à la fois anabolique et anti catabolique.[61]

##### ❖ Effets sur le tissu adipeux

C'est le principal réservoir d'énergie de l'organisme et la source des AGL (acides gras libres). Il représente 15 Kg de tissue chez l'homme. L'insuline stimule la lipogenèse (stockage de triglycéride), c'est aussi la seul hormone antilipolytique de l'organisme. Elle diminue la glycogénolyse et la protéolyse. Elle s'oppose à l'effet céto-génique du glucagon et favorise l'utilisation périphérique des corps cétoniques.[61]

##### ❖ Effets sur le muscle strié (squelettique et cardiaque)

L'insuline stimule la synthèse du glycogène (par stimulation de l'hexokinase), mais elle stimule surtout la glycolyse. Elle inhibe la protéolyse et la lipolyse musculaires et favorise le transport actif de certains acides aminés à travers la membrane cellulaire. Dans le tissu

adipeux, comme dans le muscle strié, il n'y a pas de G-6-phosphatase. La glycolyse aboutit non au glucose, mais au lactate. [61]

### ❖ Effets périphériques (adipocytes et muscles)

- L'insuline stimule le transport du glucose par l'intermédiaire des transporteurs du glucose. Parmi la différente forme de transporteurs aujourd'hui identifiée (glut 1 à glut 6), seul le glut 4, présent principalement dans les tissus adipeux et musculaires, voit son activité et sa synthèse accrues par l'effet de l'insuline. Les glut 1 ubiquitaires sont, pour l'essentiel, régulés par la concentration du glucose assurant un apport énergétique en glucose aux tissus dont la fourniture en glucose est vitale (système nerveux, placenta en particulier).[61]

- Les glut 2, présents dans le foie et les cellules  $\beta$  pancréatiques, sont eux-mêmes régulés par la glycémie et non par l'insuline, mais à des niveaux de glycémie en rapport avec leurs fonctions dans l'homéostasie du glucose. Le glucose est transformé ensuite en G-6-P dont les trois voies métaboliques (glycolyse, voie des pentoses-phosphates et glycogénogenèse) sont stimulées par l'insuline. la lipogenèse est accrue, la cholestérolémie augmente. Sur les protéines, l'insuline exerce un double effet anabolique et anti catabolique.[61]

## 4.8. Récepteur de l'insuline

Le récepteur à l'insuline est une glycoprotéine à fonction tyrosine kinase. Le nombre total de molécules d'insuline qui peut être lié par une cellule varié entre 1000 et 200000. [61]

Le mécanisme moléculaire d'action de l'insuline est un mécanisme qui implique une autophosphorylation du récepteur lui-même. L'insuline a, en effet, un mode de transduction membranaire similaire à celui de certains facteurs de croissance. Ainsi, dans le cas de la phospho-énol-pyruvate-carboxykinase, il a été montré que l'insuline régule directement la transcription du gène spécifique. [61]

## 5. L'insuline-résistance

### 5.1. Mécanisme de l'insulino-résistance

➤ Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire portant principalement sur la synthèse du glycogène.[03]

➤ Cette insulino-résistance survient sur un **terrain génétique** puisqu'on la retrouve chez les individus ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants. [03]

➤ Sur le plan métabolique Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique de triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé: les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétylCoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour le glycogène synthase. [03]

➤ En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie. [03]

## 6. Evaluation de diabète type deux

### 6.1. Phase d'insulino-indépendance

➤ **Le diagnostic précoce d'une hyperglycémie à jeun (ITG):** soit entre 1.1 et 1.25g/litre ne doit pas être considéré comme une situation banale. Il est fréquent de mettre en évidence dès alors une HTA, une hyperlipidémie mixte, associés à d'autres composantes du syndrome métabolique: tour de taille élevé, obésité androïde, une micro-albuminurie, une stéatose hépatique avec anomalies enzymatiques hépatiques. Dès ce stade le risque cardiovasculaire est important (équivalent à celui du diabète de type 2 chez la femme) et doit être traité par des mesures préventives afin de réduire la progression des lésions vasculaires (infra cliniques) et l'évolution vers le diabète de type 2: ainsi des études menées récemment (DPP: Diabète Prévention Program et d'autres travaux nord-américains ou européens) ont montré que l'activité physique régulière et l'hygiène alimentaire sont en mesure de réduire l'évolution vers le diabète de type 2 et que la mise sous metformine (sans intervention hygiéno-diététique) le réduit aussi mais dans une moindre mesure. C'est donc dès ce stade que le médecin doit sensibiliser ces sujets et assurer une prise en charge efficace. [58]

- Message 1: le risque cardiovasculaire s'installe très tôt.
- Message 2: prévenir l'évolution vers le diabète de type 2.

➤ **Dès le diagnostic de diabète de type 2 établi (glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/litre) il est indispensable de sensibiliser les patients et de ne pas considérer cette situation comme un « petit diabète » d'autant plus que le sujet est plus jeune (<60 ans). Il faut en effet se convaincre que toutes les données actuelles montrent que:**

- Corriger l'hyperglycémie et l'HTA est très efficace pour prévenir l'apparition ou ralentir l'évolution des atteintes rénale et rétinienne.[58]

- Si la détérioration de l'insulino-sécrétion semble inéluctable (UKPDS), le traitement énergique des glycémies (GAJ et GPP) protège contre la détérioration de la fonction bêta-cellulaire pancréatique et ralentit l'escalade des antidiabétiques oraux ou le passage à l'insuline (lutte contre la glucotoxicité, stress oxydant et lipotoxicité).

- Les antidiabétiques oraux relèvent de mécanismes d'action différents et complémentaires, il est souvent utile de les associer pour un effet logique et optimum.[58]

### 6.2. Evolution vers l'insulino-requérance

Après 10 à 20 années d'évolution, un nombre élevé de patients diabétiques de type 2, même bien soignés, peut évoluer vers une résistance au traitement antidiabétique oral (ADO) et aux mesures hygiéno-diététiques avec discrète tendance à la perte de poids, souvent très lente, accroissement progressif et inéluctable des marqueurs de contrôle glycémique (HbA1c constamment  $> 8,5$  %, souvent 10 à 14%). Cette situation reflète une carence insulinaire et ne doit pas faire retarder l'instauration d'une insulinothérapie selon des modalités variables. [58]

Tout échec du contrôle glycémique sous ADO à fortes doses n'est pas synonyme d'insulino-pénie ou d'évolution vers un type 2 insulino-requérant, mais peut correspondre à:

- Une maladie grave intercurrente (infectieuse, néoplasique) avec amaigrissement, asthénie et détérioration glycémique.[58]

- Un échec de la prise en charge d'un authentique type 2, mauvaise observance de l'hygiéno-diététique et/ou des ADO: dans ce cas on ne constate pas de perte de poids et amélioration métabolique rapide sans changement des ADO mais sous observance assurée.[58]

## 7. Complications

### 7.1. Complications aiguës

Dans le cas du D2, il existe 4 complications métaboliques: la céto-acidose diabétique, le coma hyperosmolaire du diabète, l'hyperglycémie, l'acidose lactique.[54]

- La céto-acidose diabétique est due à une carence en insuline. Apanage du D1, elle peut survenir lors d'un D2 d'évolution longue, lorsque la glucotoxicité a finalement causé une dysfonction de plus de 90% des cellules bêta du pancréas. Exceptionnellement révélatrice, elle témoigne en revanche d'une insulino-requérance du D2 et implique une mise sous insulinothérapie. n'oublions pas que cette décompensation a fréquemment un facteur déclenchant qu'il faut rechercher et traiter.[54]

- Le coma hyperosmolaire du diabète survient dans des circonstances bien particulières.

- Il s'agit la plupart du temps d'un sujet âgé peu autonome dont la sensation de soif est affectée. La physiopathologie est proche de celle de la céto-acidose (déshydratation et perte énergétique), mais il n'y a pas de cétonénèse du fait de l'insulino sécrétion persistente qui empêche la lipolyse. De survenue progressive, cette complication potentiellement mortelle du fait du terrain, doit pouvoir être prévenue, sa prévention faisant davantage appel à des principes de gériatrie qu'à des principes de diabétologie. Bien entendu, il ne faut pas oublier le facteur déclenchant.[54]

- L'hypoglycémie est une complication iatrogène. Elle peut être due à l'action des sulfamides hypoglycémisants (il faudra alors rechercher un surdosage et/ou un défaut d'élimination à cause d'une insuffisance rénale, par exemple) ou à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Au fait, avez-vous recherché le facteur déclenchant.[54]

- L'acidose lactique ne devrait plus jamais se voir. Elle est au D2 ce que la crise aiguë thyrotoxicque ou le coma myxoédémateux sont au dysthyroïdes. Cette complication gravissime au pronostic désastreux est, en effet, une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient dans certains cas précis bien connus (et qui sont une indication à l'arrêt des biguanides).dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé. Seule la prévention se révèle ici efficace, elle vise à éviter le facteur déclenchant. [54]

## 7.2. Les complications chroniques

### 7.2.1. Rétinopathie diabétique

Est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente fréquemment au diagnostic du diabète de type 2. Elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée. Sa prévalence augmente avec la durée du diabète, et avec le mauvais contrôle glycémique. C'est la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans. [35]

Les signes fonctionnels (baisse de l'activité visuelle (BAV)) sont tardifs. C'est une complication dont on peut éviter les stades tardifs, symptomatique par :

- Un examen ophtalmologique au diagnostic et à la surveillance annuels. L'optimisation du contrôle glycémique.
- Un traitement (photo coagulation) si la rétinopathie est proliférante pré-proliférante de façon sévère. La menace de la rétinopathie est la prolifération de néo-vaisseaux. La maculopathie, qui n'est pas systématiquement associée à la rétinopathie sévère, est un œdème maculaire avec un retentissement fonctionnel (BAV) souvent important. [35]

### 7.2.2. Néphropathie diabétique

Est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intra glomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale décrite dans la partie traitement de physiopathologie des complications, à savoir une vasoplégie prédominante sur les artères afférents et des glomérules moins à l'abri de la pression artérielle systémique. [35]

Sous l'augmentation de la pression intra glomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont gros) et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyperfiltration). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse. [35]

### 7.2.3. Neuropathie diabétique

Neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, comme pour la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie. Sa prévalence est très variable selon les études, et croît avec la durée du diabète, de 10 à 60 %. On peut retenir qu'elle concerne 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie. À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'exposition de la neuropathie sont très variables. Des facteurs favorisant ont été identifiés, dont parmi eux:[35]

- Une grande taille.
- Le tabagisme.
- L'Age (la fréquence est très grande au de la de 65ans).
- La présence d'une artérite du membre inférieur.
- Des carences nutritionnelles, vitaminiques.[35]

### 7.2.4. Macro angiopathie

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires de calibre supérieur à 200 micron, elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortelles) de plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse du média. [35]

A la radiographie standard les artères sont alors visible spontanément, en rail. La prévention cardiovasculaire est le problème majeur des diabètes de type 2, trois quarts d'entre eux mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés à l'HTA. Chez la femme, il est multiplié par 4 à 5. En effet, le diabète réduit considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire. [35]

- Le risque associé au diabète varie selon le lit artériel
- Risque coronarien multiplié par 2 à 3.
- Risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1.5 à 2.
- Risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multipliés par 5 à 10.

- La mortalité des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2).
- Le processus de l'athérosclérose, sont potentialisés par l'hyperglycémie qui entraîne une souffrance endothéliale liée à l'afflux de substrats glucidique dans la cellule et au stress oxydant généré.[35]

### 7.2.5. Le pied diabétique

Le pied diabétique est un état pathologique atteignant le pied directement en rapport avec la maladie diabétique sous-jacente, caractérisé, par l'association complexe, des troubles circulatoires périphériques, neuropathie périphérique, perte de la sensibilité normale. L'ensemble de ces troubles aboutit à des ulcérations, diminution de l'hydratation (sécheresse), fissures, et par conséquence l'augmentation du risque d'infection surtout bactérienne.[18]

Les facteurs déclenchant une infection du pied diabétique les plus fréquents sont:

- Des chaussures inadaptées aux déformations du pied.
- Une hyperpression répétitive lors de la marche.
- Des ongles blessants.
- La présence de corps étrangers dans la chaussure, des soins inadaptés.
- La marche pieds nus.[34]

## 8. Traitement de diabète type 2

### 8.1. Mesureshygiéno-diététiques

#### 8.1.1. Diététique

- Elle doit tenter de normaliser le poids par un régime hypocalorique.
- Il n'existe pas de régime hypocalorique (standard).
- Habituellement on réduit la ration calorique initiale de 20 à 30%
- Une ration calorique inférieure à 1200-1000Kcalories est difficilement compatible avec une vie socioprofessionnelle normale.
- Le régime sera hypo lipidique: 30% de l'apport calorique totale et comportera 1/3 d'acide gras saturés, 1/3 d'acide gras mono-insaturés (huile d'olive) et 1/3 d'acide gras polyinsaturés (huiles végétales autre que d'arachide et d'olive).
- Le régime sera relativement hyperprotidique: 20 à 30% de la ration calorique quotidienne.



- L'alimentation doit être répartie en 3 repas principaux au minimum.
- Ne jamais sauter de repas, en particulier le petit-déjeuner +gouter.
- Les boissons sucrées et/ou alcoolisées sont proscrites. L'hydratation devra être de 1.5 à 2 litre par jour.[60]

### 8.1.2. Correction des autres facteurs de risque

- Activité physique et sportive régulière: elle améliore la sensibilité endogène à l'insuline et évite la perte de masse maigre au cours des régimes hypocaloriques. Elle sera adaptée à l'âge et à la tolérance cardio-vasculaire de patient.
- Arrêt de tabac en proposant une aide personnalisée (consultation anti-tabac, patch de nicotine).
- Traitement d'une hypertension artérielle: en recherchant des chiffres inférieurs à 14/9, avec un seuil d'intervention thérapeutique et un objectif plus bas que dans la population générale.
- Traitement d'une hyperlipidémie: non corrigé par des mesures diététiques adaptées.  
[60]

## 8.2. Traitement médicamenteux

Il ne se conçoit qu'après échec du traitement diététique et ne dispense en aucun cas de la poursuite du régime.

### 8.2.1. Biguanides

Les biguanides est une famille présente depuis plus de quatre décennies, sont représentés par une molécule unique actuellement commercialisée: la metformine. Ce médicament joue sur la glycémie de deux façons:

- Il diminue la production de glucose en freinant la néogenèse hépatique. Cet effet hépatique est synergique à celui de l'insuline.
- Il augmente la captation de glucose par les tissus, en particulier le muscle, diminuant l'insulino-résistance. Leurs contre-indication sont généralement les maladies du foie (hépatiques, cirrhoses,...), les maladies cardiaques, le mauvais fonctionnement rénal ainsi que d'autre effets secondaires fréquents (vomissement) ou ponctuels (nausées, anorexie). [33]

### 8.2.2. Lessulfonylurée hypoglycémiantes

- Les sulfonylurée hypoglycémiantes ont été découvertes au début des années 40.

- Elles constituent la famille ayant le plus des représentants (glipizide, glibenclamideglibornuride, gliclazide, carbutamide, glimépiride). Leur cible est la cellule B des ilots de Langerhans, en stimulant l'insulino-sécrétion pancréatique. [15]

- Les sulfonylurée représentent les antidiabétiques oraux les plus prescrits. Le glibenclamide, environ 100 fois plus puissant que les drogues de première génération, il est considéré aujourd'hui comme la sulfonylurée hypoglycémiant de référence. elles sont également responsables de rares allergies, et contre indiquées en cas de grossesse, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatocellulaire.[15]

### 8.2.3.Les inhibiteurs d'alpha-glucosidase

L'alpha-glucosidase est une enzyme située dans l'intestin grêle. Elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant à une baisse des glycémies postprandiales et de l'HbA1c. L'acarbose et le miglitol sont les principaux représentants de cette famille avec peu d'effets secondaire et peu de contre-indications telles que (flatulences, douleurs digestifs et diarrhées).[33]

## 9. Prévention du diabète type deux

- La survenue d'une glycémie à jeun anormale, d'une intolérance au glucose ou des deux est actuellement considérée comme une situation de pré-diabète. Détecter le pré-diabète n'est pas un objectif en soi, mais aide à dépister une population présentant un risque (fortement) élevé de développer un diabète de type 2. Le diabète peut être prévenu dans ce groupe à haut risque en modifiant les habitudes de vie. Ce changement nécessite toutefois des efforts importants. L'utilisation de la metformine s'avère également efficace, mais moins que les interventions sur le mode de vie.[41]

- Une recherche de littérature récente a évalué les possibilités de prévention du diabète par des adaptations du mode de vie au sein de la population générale. Les résultats sont ici moins évidents, essentiellement en raison de limites méthodologiques. Dans les études correctement contrôlées comprenant un bras d'intervention évaluant le mode de vie, il apparaît que des efforts importants s'imposent pour obtenir des modifications ne fût-ce que modérées dans le domaine de l'alimentation ou de l'exercice.[41]

# **Chapitre 2: Les Lipides**

## 1. Lipides

### 1.1. Définition des lipides

La plupart des familles de molécules de base du monde vivant sont définies par leur solubilité. Ce sont des composés à solubilité nulle ou faible dans l'eau mais par contre élevée dans les solvants organiques non polaires (méthanol, chloroforme, cyclohexane, éther éthylique, acétone...). Les termes d'huiles, beurres, graisses, cires ne désignent que leur état physique desliquide ou solide à la température ambiante.[47]

### 1.2. Classification des lipides

#### 1.2.1. Les lipides vrais

Ils résultent de la condensation d'acides "gras" avec des alcools par une liaison ester ou amide, et on les subdivise en:

- les lipides simples qui sont neutres.
- Glycéro lipides : l'alcool est le glycérol.
- Cérides: les alcools sont à structures chimiques, les lipides sont caractérisés par une propriété physique: la longue chaîne (gras).
- Stérides: l'alcool est un stérol (polycyclique).
- Les lipides complexes qui contiennent en plus des précédents du phosphore, de l'azote, du soufre ou des oses.[47]

#### 1.2.2. Les composés à caractère lipidique (lipoïdes)

- Isoprénoides, dérivés d'unités isoprène : on trouve aussi le groupe des composés Terpéniques et les dérivés du stérol
- Icosanoides: des médiateurs dérivés d'un acide gras.[47]

#### 1.2.3. Les associations de lipides et les lipides conjugués

Les lipides participent à des édifices supramoléculaires non covalents qui incluent des protéines. Dans quelques cas, des protéines peuvent avoir une fraction lipidique liée de manière covalente.[47]

### 1.3. Rôles biologiques des lipides

Les lipides naturels jouent de nombreux rôles dans le monde vivant:

- réserves intracellulaires d'énergie.

- Matériaux de structure:
  - Couches de protection de cellules.
- Composants des membranes biologiques.
  - Molécules en concentration faible qui peuvent être:
- Des précurseurs d'activité biologique: hormones stéroïdes, médiateurs extracellulaires et messagers intracellulaires, vitamines liposolubles...
  - Sensibles à des stimuli comme celles des photorécepteurs.[47]

## 2. Le cholestérol

### 2.1. Définition

Le cholestérol est un stérol (fusion de quatre cycles hydrocarbonés) en C-27, possède une chaîne hydrocarbonée fixée sur le C-17 et un groupe hydroxyle au niveau du C-3 et présente une double liaison; il est donc amphipathique, avec un core hydrocarboné non polaire, le noyau stéroïde et la queue hydrocarbonée, et une tête polaire et le groupe hydroxyle.[59]

### 2.2. Synthèse de cholestérol

Chez les Vertébrés, le cholestérol est synthétisé dans le foie à partir de l'acétylCoA cytosolique; certains atomes du squelette carboné du cholestérol sont apportés par le groupe méthyle, d'autres par le groupe carboxyle.[59]

Le processus biosynthétique évolue en trois phases: condensation de trois acétylCoA en mévalonate suivie de la conversion de ce dernier en isopentényl pyrophosphate; condensation de six isopentényl pyrophosphate en squalène; cyclisation du squalène avec formation du squelette carboné tétra cyclique caractéristique des stérols et des stéroïdes.[59]

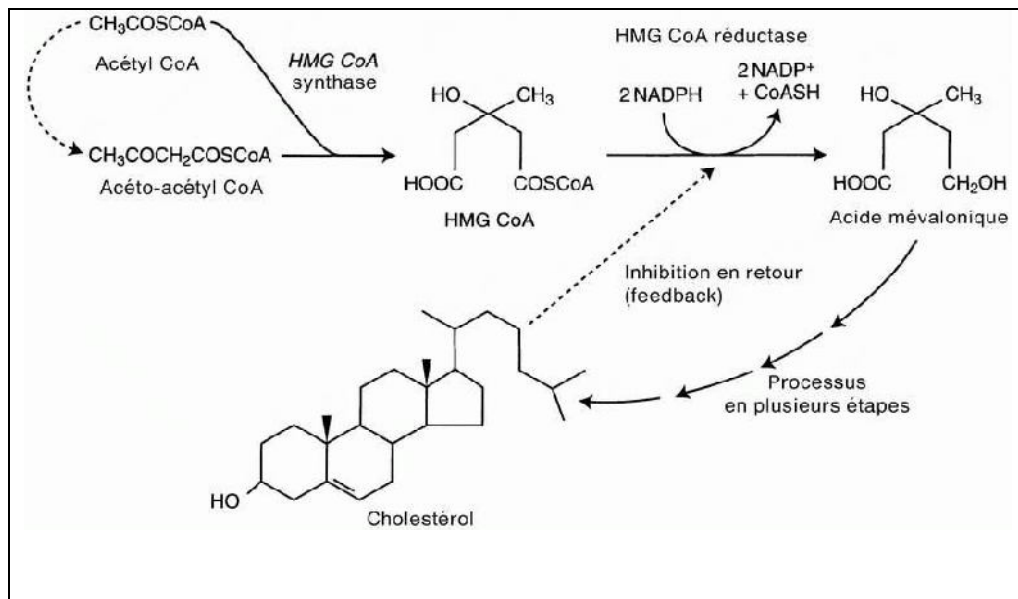


Figure 04: schéma représentatif de synthèse de cholestérol.[59]

### 2.2.1. Synthèse du mévalonate et de l'isopentényl pyrophosphate

La synthèse du mévalonate s'effectue dans le cytosol à partir de trois acétylCoA importés des mitochondries.[59]

Lors d'une première réaction catalysée par une thiolase, deux acétylCoA se condensent pour donner l'acétoacétylCoA. Ce dernier réagit avec un troisième acétylCoA pour former le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG-CoA) au cours d'une seconde réaction catalysée par l'HMG-CoA synthase cytosolique; cet enzyme est différent de l'enzyme mitochondrial qui intervient dans la formation des corps cétoniques à partir de l'acétylCoA.[59]

Dans une troisième réaction, l'HMG-CoA est réduit en mévalonate, aux dépens de deux NADPH, par l'HMG-CoA réductase, protéine intégrale de la membrane du réticulum endoplasmique lisse. Cette réaction irréversible, qui engage l'HMG-CoA dans la formation du cholestérol, est le point de régulation essentiel de la voie de biosynthèse de ce composé. [59]

À la suite de trois phosphorylations et une décarboxylation, le mévalonate est converti en D3-isopentényl pyrophosphate en équilibre avec son isomère, le diméthylallyl pyrophosphate. Le D3-isopentényl pyrophosphate, unité isoprénique activée, est le module de base pour la biosynthèse du cholestérol.[59]

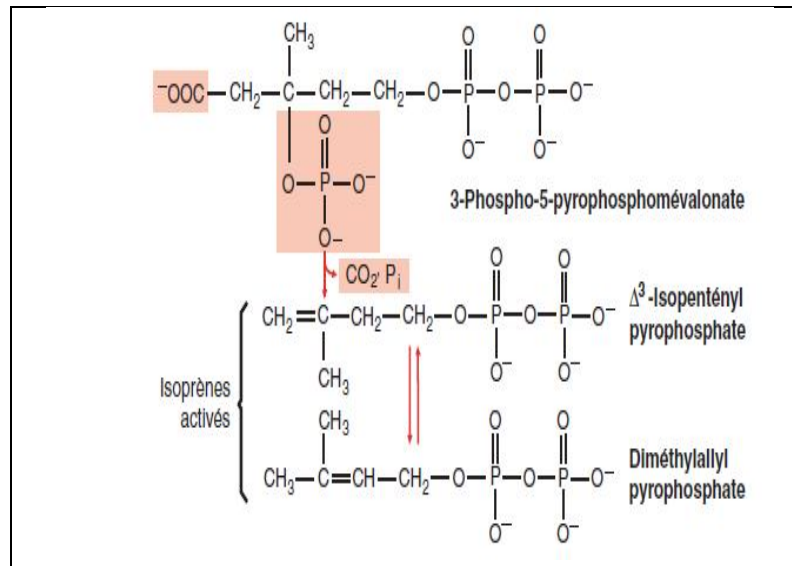


Figure 05: Formation de diméthylallyl pyrophosphate.[59]

### 2.2.2. Condensation de six molécules d'isopentényl pyrophosphate en squalène

Un isopentényl pyrophosphate et un diméthylallyl pyrophosphate se condensent tête-à-queue pour former le géranyl pyrophosphate en C10; une seconde condensation tête-à-queue avec un autre isopentényl pyrophosphate conduit au farnésyl pyrophosphate en C15.[59]

Enfin, deux molécules de farnésyl pyrophosphate s'unissent tête-à-tête pour donner le squalène en C30.[59]

### 2.2.3. Cyclisation du squalène et formation du noyau stéroïdique

La squalène mono-oxygénase fixe l'un des atomes d'oxygène d'une molécule d'O<sub>2</sub> à l'extrémité de la chaîne carbonée du squalène, ce qui conduit au squalène 2,3-époxyde dont la disposition des doubles liaisons le long de la chaîne carbonée linéaire permet une cyclisation et la formation d'un noyau tétracyclique caractéristique des stérols animaux.[59]

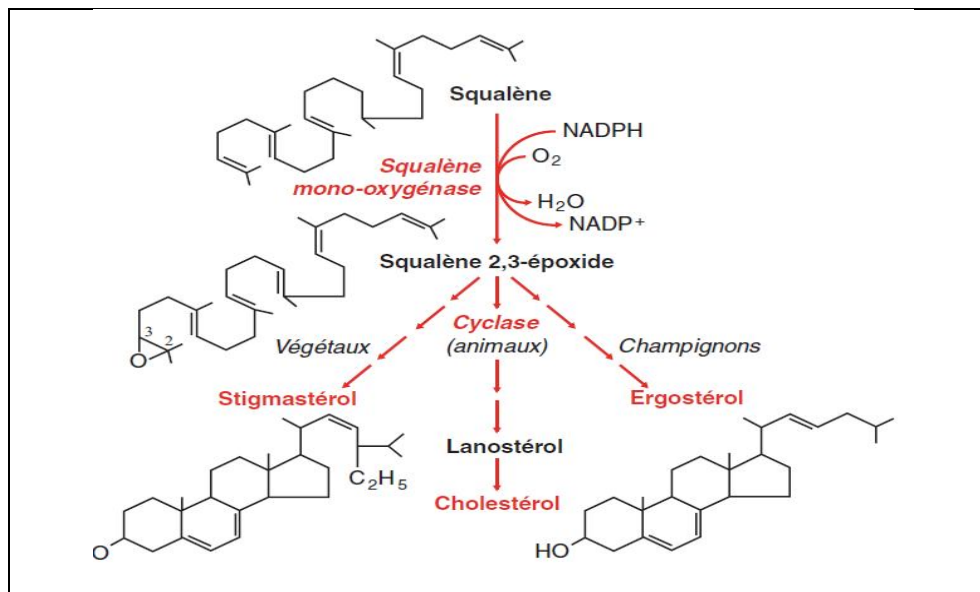


Figure 06: formation d'un noyau tétracyclique.[59]

### 2.3. Fonction de cholestérol

Le cholestérol est le principal stérol des tissus animaux où il est l'un des constituants des membranes, mais il est aussi le précurseur de nombre de molécules douées d'une activité biologique importante, tels que les sels biliaires qui interviennent dans la digestion des graisses, les hormones stéroïdes et la vitamine D qui régulent l'expression de certains gènes.

[59]

### 2.4. Régulation du taux du cholestérol

Le taux du cholestérol dépend à la fois de sa synthèse, de son transport et de son catabolisme:

- Sa synthèse est contrôlée par l'HMG-CoA réductase, enzyme-clé de la voie de synthèse du cholestérol à partir de l'acétate et son absorption digestive est dépendante des acides gras et des sels biliaires présents dans le tube digestif.[11]

- Son transport est assuré par les lipoprotéines: LDL qui le transportent dans le sang vers les cellules des tissus périphériques, mais aussi HDL qui le recaptent au niveau de ces cellules pour le rapporter au foie.[11]

- Son catabolisme est contrôlé par la 7- $\alpha$  hydroxylase, enzyme-clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires et par le taux de réabsorption des sels biliaires par le cycle entéro-hépatique.[11]



### 3. Acides gras

#### 3.1. Définition

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe saturée ou insaturée. Appartenant à la catégorie des lipides, ils font l'objet de plusieurs nomenclatures: la nomenclature internationale normalisée, une nomenclature communément appelée «oméga» et une nomenclature usuelle.[08]

Les acides gras sont des constituants majeurs des huiles et des graisses. Parmi les acides gras saturés, ceux en C12, C16 et C18 sont les plus largement distribués, alors que parmi les acides gras insaturés, ceux en C18 pourvus de 1, 2 ou 3 doubles liaisons sont les plus importants au sein du monde végétal et animal terrestre.[08]

#### 3.2. Origine des acides gras

Le principal précurseur impliqué dans la voie de biosynthèse des acides gras est l'acétyl-CoA. Il représente la source de tous les atomes de carbone des acides gras. L'origine de l'acétyl-CoA est diverse. Il provient soit de la décarboxylation oxydative du pyruvate, soit de la dégradation de certains acides aminés ou encore de la bêta oxydation des acides gras à longue chaîne.[08]

#### 3.3. Lieux de synthèse des acides gras de novo

Chez l'homme, la synthèse de novodes acides gras a lieu principalement au niveau hépatique. Cependant, une faible synthèse est mesurée dans le tissu adipeux, les reins, les poumons et les glandes mammaires. Chez les oiseaux, la plupart des études suggèrent également que le foie est le principal site de la synthèse des acides gras. [08]

Chez les mammifères (à l'exception de l'homme), la biosynthèse des acides gras a lieu à la fois dans le tissu adipeux et dans le foie. [08]

#### 3.4. Synthèse de novo des acides gras

La synthèse de novo des acides gras se déroule en 2 étapes distinctes:

La première étape est la carboxylation de l'acetylCoA en malonylCoA. Cette réaction est catalysée dans le cytoplasme de la cellule par une enzyme clé de la synthèse des acides gras: l'acetylCoA carboxylase (ACC). [08]

Par la suite, la synthèse des acides gras s'effectue grâce à l'acide gras synthase (FAS). Cette enzyme multifonctionnelle fixe une molécule d'acetylCoA et l'allonge en utilisant des groupements malonyl au cours de 7 cycles de réaction pour aboutir au palmitate (C16:0). Le malonylCoA, substrat de cette réaction d'élongation, libère son groupement carboxyle sous forme de CO<sub>2</sub> lors de la réaction de condensation. Cette réaction requiert la présence d'un agent réducteur le NADPH, cofacteur généré par l'enzyme malique (ME) lors de la décarboxylation oxydative du malate en pyruvate. [08]

A partir du palmitate ainsi formé, des acides gras à très longues chaînes et des acides désaturés vont pouvoir être générés. Les acides gras C 16:0 et C 18:0 peuvent être allongés à nouveau, soit au niveau de la mitochondrie, soit dans le réticulum endoplasmique.[08]

Dans la mitochondrie, les acides gras saturés possédant 12 à 16 carbones peuvent subir une élongation par une addition successive de molécules d'acétylCoA, ce qui conduit à la formation d'acides gras à chaînes très longues (C18 à C26).[08]

Dans le réticulum endoplasmique, ces acides gras saturés ou non saturés peuvent aussi subir une élongation supplémentaire par une addition successive de malonylCoA. La réaction est la même que pour la synthèse du palmitate. [08]

Les acides gras saturés à longue chaîne peuvent être désaturés par l'introduction d'une double liaison. Cette réaction est catalysée par des désaturases. La stéaroylCoAdésaturase (SCD1) encore appelée la 9 désaturase, localisée dans le réticulum endoplasmique, est une des enzymes clés de la désaturation. Elle désature les acides gras en ajoutant une double liaison en position 9. L'acide palmitoléique (C16:1) et l'acide oléique (C18:1) sont produits par désaturation respectivement de l'acide palmitique (C16 :0) et de l'acide stéarique (C18:0).

La biosynthèse des triacylglycérols s'effectue alors à partir d'acides gras activés (acyl-CoA) et de glycérol-3-phosphate issus de la glycolyse ou encore de la phosphorylation du glycérol. Les triacylglycérols seront ensuite intégrés par les hépatocytes dans des lipoprotéines (VLDL) et libérés dans le sang pour alimenter les autres tissus ou être mis en réserve dans les adipocytes.[08]

## 4. Lipoprotéines

### 4.1. Classification des lipoprotéines

- Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité:

VLDL: lipoprotéines de basse densité ; LDL: lipoprotéine de basse densité ; HDL: lipoprotéine de haute densité, ou de leur migration électrophorétique (respectivement  $\beta$ ,  $\beta$  et  $\alpha$ ). Suivant leur composition lipidique et protéique, les lipoprotéines ont des densités différentes permettant des isolés par ultracentrifugation: la densité croît avec la teneur en protéine.[38]

PROPRIETES DES LIPOPROTEINES DU PLASMA HUMAIN					
Lipo- protéine	Densité (nm)	% protéines	% lipides	Principaux lipides	Principales apolipoprotéines
Chylo- microns	<0,99	2	98	TG	B48, C-II, C-III, A-I, A-IV
VLDL	0,99-1,006	10	90	TG	B100, C-II, E
IDL	1,006-1,019	20	80	TG	B100, E
LDL	1,019-1,063	25	75	Chol	B100, Lp(a)
HDL2	1,063-1,125	50	50	PL	A-I, A-II
HDL3	1,125-1,21	50	50	PL	A-I, A-II

Figure07: propriétés des lipoprotéines du plasma humain. [11]

- On se qui concerne la composition en lipide et en Apo lipoprotéine il est important de noté que:

- Pour les lipides, tous les constituons sont présents dans tous les lipoprotéines est qu'ils existent une spécialisation de transport pour chaque lipoprotéine correspondant au rôle de cette lipoprotéine;

- Pour les Apo lipoprotéines il y a une spécificité de répartition, directement en rapport avec les fonctions des Apo lipoprotéines dans le métabolisme des lipoprotéines.[38]

- Ces formations lipoprotéiques sont également différenciées par leur composition protéique:

**Les chylomicrons:** Contiennent des Apo B48++, AI, AIV, CI, CII et CIII.

**VLDL:**Contiennent: Apo B100, Apo E, CI, CII, CIII

**LDL:** Contiennent : Apo B100, Apo E, CI, CII, CIII

**HDL:** Contiennent surtout de l'Apo AI et AII

PROPRIETES DES APOLIPOPROTEINES DU PLASMA HUMAIN					
Apolipo- protéine	Mr	Nombre d'acides aminés	Chromo- some	Concentration plasmatique mg / l	pl de l' isoforme majeure
A-I	28000	243	11	1200	5.6
A-II	16500	2x77	1	400	4.9
A-IV	46000	393	11	160	5.5
B-100	560000	4536	2	900	
B-48	255000	2152	2	0	
C-I	6600	57	19	50	8.0
C-II	8800	79	19	50	4.8
C-III	8750	79	11	130	5.3
D	29000	169	3	70	5.3
E3	39000	299	19	50	5.9

Figure 08: propriétés des apolipoprotéines du plasma humaine.[11]

#### 4.2. Métabolisme des Apo lipoprotéines

Le métabolisme de lipoprotéine est réalisé par un ensemble de réaction nombreuses et complexe qui contrôlent la synthèse des constituons lipidiques et apolipoprotéiniques, l'assemblage des lipoprotéines, leur sécrétion hors des cellules et leur dégradation plasmatique ou tissulaires.[38]

Les grandes étape des métabolismes des lipoprotéines sont sous la dépendance d'enzyme assurant la transformation ou la dégradation des lipoprotéines, de protéine de transfert qui accélèrent l'échange de lipide entre les lipoprotéines et de récepteurs qui assurent la captation cellulaires des lipoprotéines.[38]

Il existe deux types d'enzymes intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines: les lipoprotéines lipase (LPL) et triglycérides lipase Hépatique (TGLH) qui assurent l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines qui en sont riche (chylomicrons, VLDL, IDL)et la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) qui permettent l'estérification du cholestérol au niveau des HDL.[38]

Déférents récepteurs cellulaires permettant la captation des lipoprotéines ont été mis en évidence : il s'agit, des récepteurs E, B/E et A-I reconnaissant spécifiquement des Apo lipoprotéines des lipoprotéines.[38]

Les concentrations plasmatiques des lipoprotéines dépendent du bon équilibre métabolique entre les différentes lipoprotéines permanentes qui sont régulièrement modifiés par les apports cycliques des lipides alimentaires. [38]

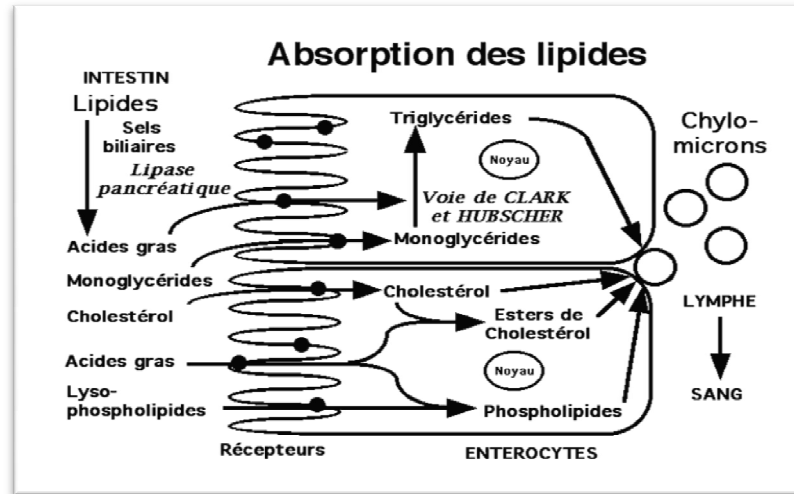


Figure 09: Absorption des lipides.[11]

#### 4.3. Lipoprotéines transportant les lipides alimentaires: chylomicrons

Les chylomicrons constituent les formes de transport des lipides alimentaires (100g de triglycérides et 0.30 à 0.50 g de cholestérol par jour au moyen). Ils sont synthétisés par les entérocytes, qui synthétisent aussi les Apo lipoprotéines A-I et B48, pendant les périodes de digestions; après sécrétion dans les capillaires lymphatiques, ils gagnent la circulation sanguine par le canal lymphatique.[38]

Ces lipoprotéines, après transfert d'Apo lipoprotéine C-II des HDL, subissent rapidement une hydrolyse de leur triglycéride par les lipoprotéines lipase synthétisées par les tissus adipeux et musculaires, au cours de cette hydrolyse, les éléments de l'enveloppe des chylomicrons se détachent et rejoignent le pool des HDL.[38]

Les acides gras libérés sont utilisés comme élément énergétique (muscle) ou recombinaient se forme de triglycérides de réserve (tissu adipeux).[38]

Se catabolisme est « explosif » durés de demi vie de 10 à 20 minutes); cela explique que les chylomicrons soient normalement absentent de la circulation sanguin après 12 h de jeunes lipidique, il conduit à la libération d'édifices résiduelle « remnants » qui pour certains participeront à la formation de HDL et pour d'autres seront captées par la fois (RCE).[38]

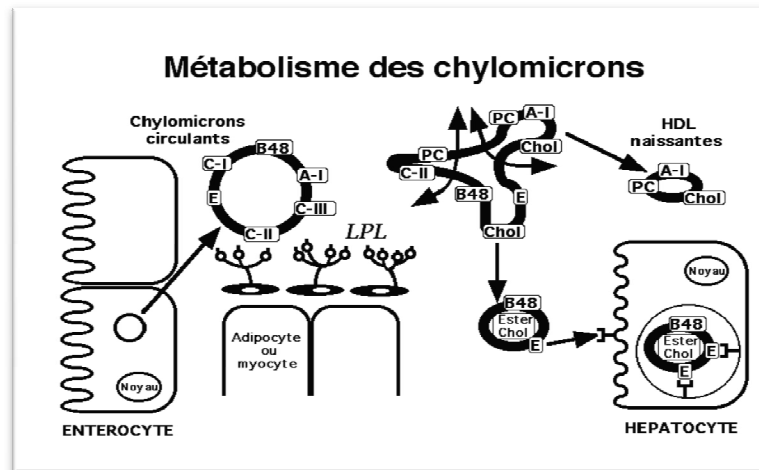


Figure 10: schéma représente le métabolisme des chylomicrons.[11]

#### 4.4. Lipoprotéines légers contenant l'Apo lipoprotéines B-100: VLDL / LDL

La synthèse des VLDL, lipoprotéine riche en triglycéride (endogènes) est réalisée de façon contenue par la cellule hépatique.[38]

La dégradation plasmatique des VLDL est identique, dans un premier temps à celle des chylomicrons. sous l'influence des lipoprotéines lipases adipocytaires ou musculaires, elle aboutit après hydrolyse des triglycérides à la formation d'IDL (intermediate density lipoproteins) qui sont pour une partie internalisés par les récepteurs hépatiques E et B/E (reconnaissance de l'Apo E) et pour le reste, dégradés par la triglycérides lipase hépatique (TGLH) aboutissant à la formation de LDL ainsi formées ont pour rôle de transporter au tissu périphérique les constituants lipidiques (cholestérol) dont ils ont besoin, les LDL sont reconnues par leur Apo B après endocytose, sont dégradés en tous leurs constituants moléculaires.[38]

La concentration du cholestérol intracellulaire déclenche les mécanismes régulant la concentration des LDL circulantes:[38]

- Rétro-inhibition de la biosynthèse du cholestérol au niveau de l'HMGC CoA réductase, enzyme clé de cette biosynthèse.
- Contrôle négatif de la synthèse des récepteurs LDL.

Mise en réserve de cholestérol se forme d'ester par stimulation de l'enzyme intracellulaire acyl-coenzyme A-cholestérol acyl- transférase (ASAT).[38]

La majorité des LDL est captées par le foie qui est le seul organe capable d'éliminer le cholestérol (sous forme de sels biliaires) si les VLDL sont rapidement catabolisées (durée de demi vie de 4 à 6 h) ils n'ont pas de même des LDL dont la durée de la vie dépasse plusieurs jours, lorsque la persistance des LDL dans la circulation se prolonge, ces lipoprotéines peuvent subir diverses modifications (oxydation, glycation) affectant l'Apo lipoprotéine B et redent impossible la reconnaître par les récepteurs B/E des LDL ainsi modifiée sont alors reconnues et internalisées par des récepteurs spécifiques (récepteur « scavenger » = boueurs) au niveau des macrophages issues des monocytes circulant, ce processus intervient « physiologiquement » à concentration normale en LDL et il est majoré en cas d'augmentation de concentration de cette lipoprotéine: quand les macrophages sont surchargés en ester de cholestérol (absence de régulation), ils se transforment en cellules spumeuses à

formation  
lipidique et

l'origine de la  
des stries  
des plaques  
d'athérome.[38]

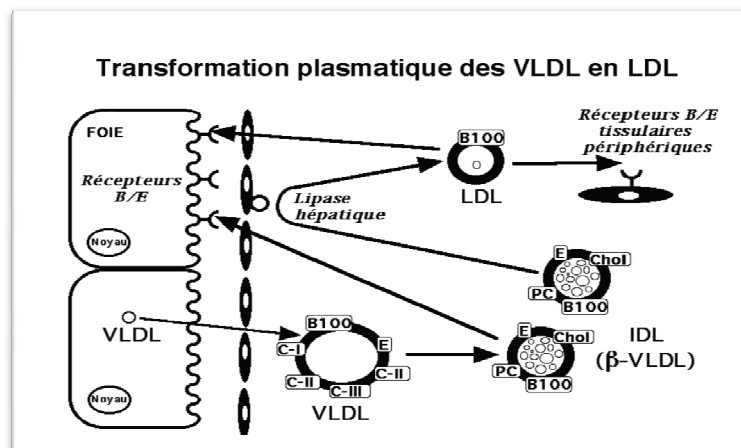


Figure 11: transformation des VLDL en LDL. [11]

#### 4.5. Lipoprotéines impliquées dans l'épuration en cholestérol des tissus périphériques HDL

Les HDL naissant, d'origine hépatique ou provenant du catabolisme des chylomicrons, contiennent des cholestérols très peu estérifiés et en une structure discoïdale sous l'influence de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT). Les esters de cholestérol formés migrent au centre des édifices et transforment les HDL discoïdaux en HDL sphériques, les sites de surface du cholestérol non estérifié étant ainsi libérés grâce à l'action de la LCAT.[38]

La particule peut à nouveau accepter du cholestérol non estérifié à partir des lipoprotéines à Apo B (chylomicrons, VLDL, LDL) et des membranes cellulaires des tissus périphériques. Une fois estérifié, le cholestérol des HDL est en partie échangé avec

destriglycérides des chylomicrons et des VLDL. Cet échange est facilité par une protéine spécifique: la CETP « cholesteryl ester transfert protéine ». [38]

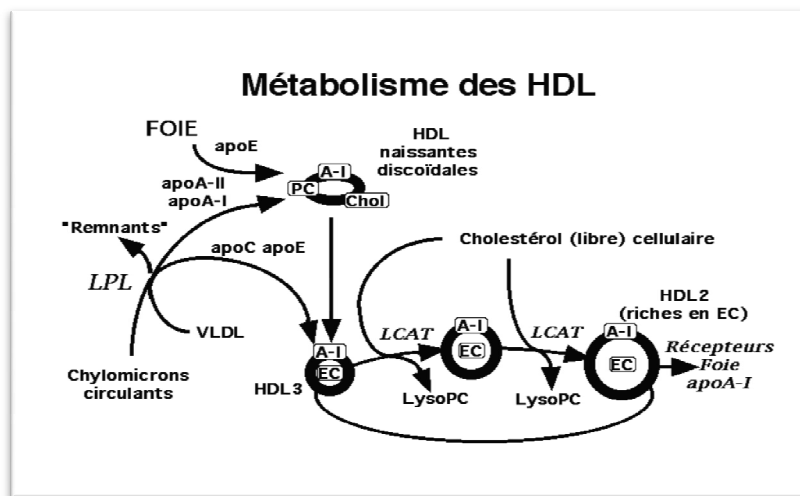


Figure 12: métabolisme des HDL. [11]

## 5. Triglycérides

### 5.1. Définition

Les triglycérides sont une forme de lipides, au même titre que le cholestérol: ils sont composés de molécules de glycérol et d'acides gras et sont stockés dans les tissus adipeux de notre corps. Ils sont fabriqués par notre organisme au niveau de l'intestin grêle, à partir des graisses apportées par l'alimentation et lors de la dégradation des sucres rapides par le foie. Ils sont normalement présents dans l'organisme et constituent une source importante d'énergie pour notre corps.[17]

En revanche, lorsque leur taux dans le sang est trop élevé (plus de 2 g par litre de sang), ils sont un facteur de risque des maladies cardiovasculaires.[17]

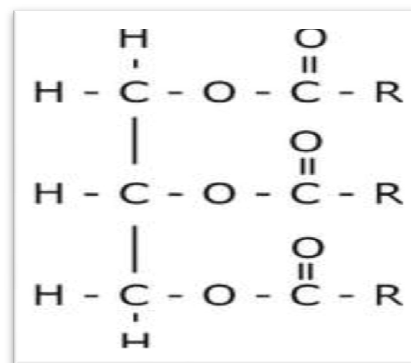


Figure 13: structure de triglycéride.[17]



## 5.2. Biosynthèses des triglycérides

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs; le L-glycérol et l'acetyl-CoA.[17]

### 5.2.1. Origine du Glycérol

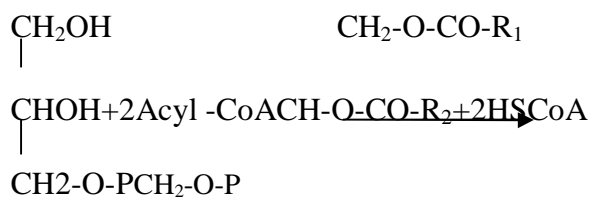
Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phospho-dihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la 3-phospho-glycéroldéshydrogénase. [17]

### 5.2.2. Synthèse des triglycérides

La synthèse comporte trois étapes: formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.[17]

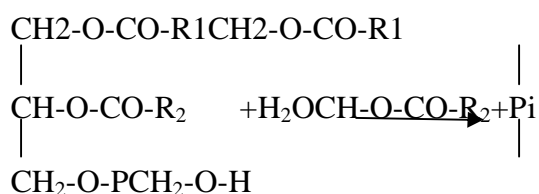
#### 5.2.2.1. Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3-P pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-P sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.[17]



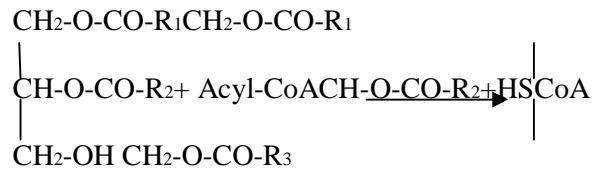
#### 5.2.2.2. Formation du diacyl glycerol ou diglycéride

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.[17]



### 5.2.2.3. Formation du triacylglycérol

Le diacyl-glycérol réagit avec un acyle-CoA pour donner le triglycéride. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyle-CoA transférase intervient.[17]



Les triacyl-glycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacyl-glycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (Chylomicrons et VLDL).[17]

# **Chapitre3: La Ménopause**

### 1. Définition

La ménopause est un phénomène naturel défini par la disparition des règles (aménorrhée) depuis au moins un an, associée dans environ 50 % des cas à un syndrome climatérique (bouffée vasomotrices). La majorité des symptômes sont liés à une carence ostrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien.[65]

### 2. Age de ménopause

La ménopause survient en moyenne vers l'âge de 50 ans, et en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de pré ménopause qui est caractérisée par une irrégularité des cycles, d'abord raccourcis puis allongés, une dysovulation puis une anovulation, qui s'installe environ 5 ans avant l'interruption définitive des règles.[65]

### 3. Cause de ménopause

La cause primaire de la ménopause naturelle est l'épuisement de la réserve ovarienne rendant impossible l'émergence puis l'ovulation d'un follicule ovulatoire et sa transformation en corps jaune (CJ) cyclique. Il s'en suit un déficit hormonal, notamment en E2, qui sera responsable des nombreux troubles associés à la ménopause.[05]

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

L'hormone est une substance chimique sécrétée par un organe ou une glande et véhiculée dans une autre partie du corps par la circulation sanguine. Plusieurs hormones jouent un rôle dans le fonctionnement du cycle menstruel, de la puberté jusqu'à la ménopause. Ces hormones sont sécrétées principalement par l'hypophyse et les ovaires.[57]

#### 4.1. L'ovaire

Les ovaires sont les gonades femelles et sont donc le lieu de production des ovules. Ils contiennent des follicules (400.000 chez la femme) formés dès la naissance. Après la puberté, un follicule mature à chaque cycle menstruel et libère un ovule qui migre vers l'utérus. Le follicule ovarien se transforme alors en corps jaune si l'ovule est fécondé. Sinon, il dégénère.[30]

Les ovaires sont également des glandes sexuelles féminines qui produisent les hormones sexuelles féminines. La fonction endocrine ovarienne est dévolue aux cellules folliculeuses qui entourent l'ovocyte au cours de son développement et à partir desquelles se

formera le corps jaune. Comme la formation des gamètes, la fonction endocrine de l'ovaire est cyclique ; la sécrétion des hormones ovariennes s'effectue selon un rythme qui se superpose au cycle génital. [30]

- Les œstrogènes
- Laprogestérone.[29]

### 4.1.1. Œstrogène

Les œstrogènes, hormones sexuelles femelles primaires, sont un groupe de dérivés stéroïdiens en C18 du cholestérol. Chez la femme, les trois œstrogènes naturels sont:

- Le 17 $\beta$  œstradiol (E2) (majoritaire), il est l'œstrogène majoritaire, dont la biosynthèse provient du métabolisme du cholestérol au niveau des cellules endocrines des ovaires en période d'activité génitale. [22]
- L'œstriol (E3), présent uniquement durant la gestation.
- L'œstrone (E1).[22]

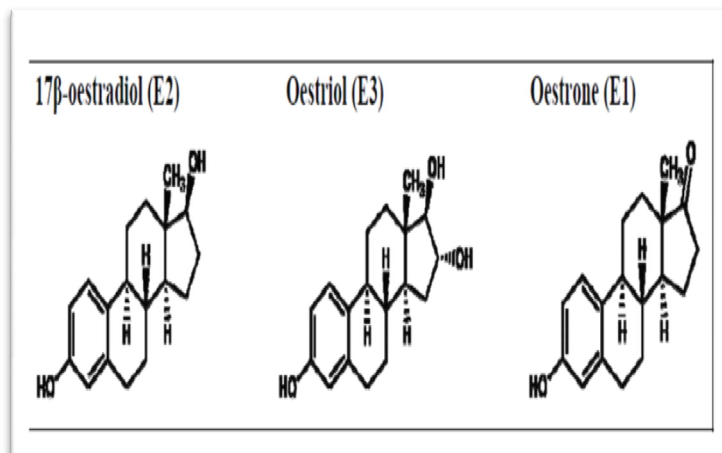


Figure14: Structure d'œstrogènes. [22]

#### 4.1.1.1. Action physiologique de l'œstrogène

L'œstrogène agit sur:

- La croissance folliculaire, à forte dose prolongée, les œstrogènes entraînent une atrophie ovarienne par action directe et rétroaction hypophysaire.[61]
- La prolifération de la muqueuse vaginale.
- La stimulation de l'activité des ostéoblastes, d'où leur utilité dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose.[61]

- L'augmentation du taux de l'HDL, ce qui justifie leur utilité dans le traitement préventif des artériopathies de surcharge. [61]
- La température corporelle basale qui reste inférieure à 37°C pendant la phase folliculaire: les œstrogènes sont hypo thermisants.[61]

#### 4.1.2. Progestérone

• La progestérone est une hormone stéroïde (masse moléculaire 314 Da) synthétisée dans toutes les glandes stéroïdogènes (ovaire, testicule, corticosurrénale, placenta) à partir de la prégnénolone qui provient du cholestérol par coupure oxydative de la chaîne latérale. La conservation de la prégnénolone en progestérone se fait sous l'action de la 3β hydroxystéroïde déshydrogénase et a lieu non seulement dans les glandes stéroïdogènes, mais également dans les tissus périphériques et notamment le foie. La progestérone fait également partie des neurostéroïdes, c'est-à-dire qu'elle est formé dans le système nerveux central et périphérique.[56]

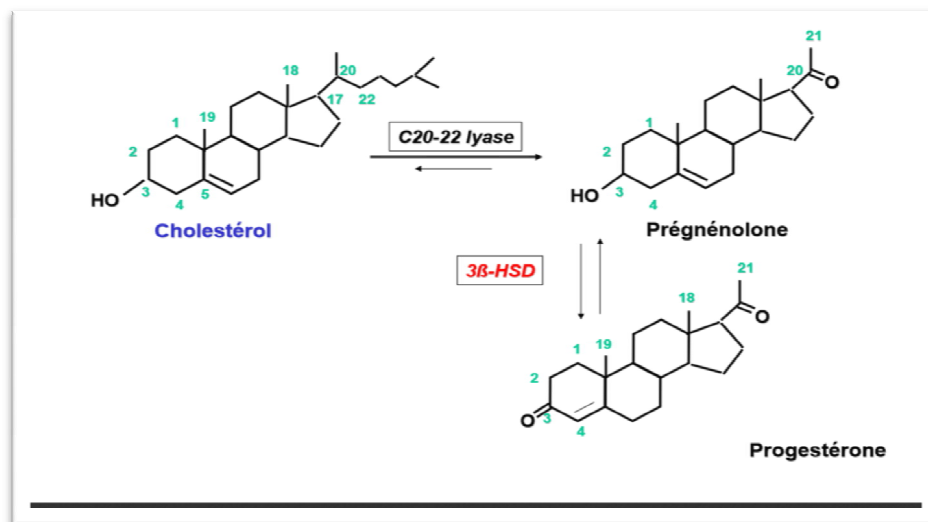


Figure 15: structure de progestérone [56]

##### 4.1.2.1. Action physiologique de la progestérone

C'est le précurseur de toutes les hormones stéroïdes

- **Sur l'ovaire:** sécrété sous l'influence de la LH, la progestérone induit spécifiquement l'ovulation.
- **Sur les glandes mammaires:** la progestérone provoque la croissance des acini.

- **Sur la température de base:** un décalage thermique, par remontée de la température et maintien en plateau au-dessus de 37°C, résulte de l'action thermogénique de la progestérone. Il est le témoin de l'ovulation. L'élévation de la température est de l'ordre de 5/10 de degré.[61]

### 4.1.3. Structure des ovaires

Il y a deux ovaires, un de chaque côté du bassin, reliés à l'utérus par les trompes de Fallope. Chaque ovaire pèse environ 10 grammes et possède une forme en amande (1x0,5x0,1 centimètres). Les ovaires sont fixés grâce à des ligaments qui les relient à l'utérus ou au péritoine.[30]

- La région externe de l'ovaire est appelée cortex, alors que la région interne qui est très vascularisée et innervée est appelée médullaire.[30]

### 4.1.4. L'ovaire post-ménopausique

L'ovaire post-ménopausique est d'un volume inférieur à celui de l'ovaire en activité. Il est difficile à voir à l'échographie, seule la présence d'un kyste permettant parfois de le localiser. [05]

Le cortex, aminci suite à l'épuisement de la réserve ovarienne, est composé de cellules du stroma arrangées. On y trouve des amas fibreux irréguliers, de larges dépôts hyalins (étape de l'involution folliculaire), des granulomes (16 % des ovaires) et des nodules de cellules hypertrophiées à aspect stéroïdienne (36 % des ovaires). Quelques rares follicules peuvent être observés pendant plusieurs années après la survenue de la ménopause. [05]

Exceptionnellement, l'un d'entre eux peut entrer en croissance et ovuler (un cas décrit dans la littérature chez une femme de 57 ans ménopausée depuis 3 ans). Ces observations suggèrent que l'arrêt de la cyclicité n'est pas provoqué par la disparition complète des follicules, mais plutôt par la taille de la réserve ovarienne lorsque celle-ci descend au-dessous d'un seuil de l'ordre d'une centaine de follicules par ovaire.[05]

On observe aussi dans le cortex des kystes de diamètre variable issus de l'invagination de l'épithélium de surface. Contrairement au cortex, la zone médullaire de l'ovaire voit son volume augmenter, principalement en raison de l'accumulation de corps jaune au stade ultime de leur involution.[05]

On y observe aussi des vaisseaux sanguins sclérosés qui peuvent contribuer à la contraction de l'ovaire et des îlots de cellules hilaires (20 à 40 % des ovaires).[05]

### 5. Hormones LH et FSH

L'hypothalamus et l'hypophyse sont deux glandes situées dans le cerveau. L'hypothalamus sécrète des hormones appelées "gonadotrophine releasing hormone" (Gn-Rh) qui a pour fonction de stimuler l'hypophyse afin que celle-ci libère l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).[57]

LH et FSH sont 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. Comme nous l'avons vu plus haut, il y aura ensuite la formation d'un corps jaune, produisant la progestérone. Les ovaires sont la principale source d'œstrogènes et de progestérone dans le corps féminin avant la ménopause.[57]

Les glandes surrénales sécrètent également des œstrogènes avant, pendant et après la ménopause et plus précisément des substances qui se transformeront en œstrone (autre forme d'œstrogènes) dans les tissus graisseux. Il est à noter qu'en tout temps, les glandes surrénales produisent également de petites quantités de progestérone.[57]

#### 5.1. Hormones après la ménopause

Lors de pré ménopause, les ovaires réagissent moins à la stimulation de l'hormone FSH. Selon certaines études, ce serait plutôt l'hypophyse qui réagit moins à la stimulation des hormones (œstrogènes et progestérone) sécrétées par les ovaires. Quoiqu'il en soit, ce dérèglement entraîne l'irrégularité de l'ovulation.[57]

La formation de corps jaune étant irrégulière, il se produit une diminution de la sécrétion de la progestérone faite par les ovaires. Pendant cette période, l'équilibre entre le taux d'œstrogènes et le taux de progestérone dans le sang est rompu, ce qui peut influencer le flux menstruel.[57]

La préménopause est habituellement déterminée par l'apparition de symptômes liés au cycle menstruel et à l'âge.[57]



### 6. Evaluation de la ménopause

En réalité, trois phases déterminent l'ensemble de la période qui englobe la ménopause. Pendant ces trois phases, différents phénomènes se produisent.[57]

#### 6.1.Périménopause

La périménopause désigne les quelques mois ou années d'irrégularités menstruelles et/ou de troubles fonctionnels précédant la ménopause, ancienne "préménopause" au sens français du terme, et la période d'incertitude d'un an environ qui suit l'arrêt apparent des règles. [51]

#### 6.2. Préménopause

Le terme de préménopause est souvent utilisé avec ambiguïté en France pour définir la période de transition. Pour les auteurs anglo-saxons, ce terme définit la période d'activité de procréation, de la puberté à la ménopause.[51]

#### 6.3. Postménopause

La post-ménopause ou ménopause confirmée correspond à la période de la vie de la femme qui va s'écouler après l'arrêt définitif des règles, donc après la ménopause et la périménopause.[51]

A partir de 25 ans, la masse osseuse diminue légèrement avec l'âge. Sans traitement hormonal, cette perte s'accélère à la ménopause, favorisant l'apparition de l'ostéoporose, responsable de fractures du poignet, de tassements des vertèbres (vers 65 ans), provoquant un raccourcissement de la taille et des déformations, et plus tardivement de fractures du col du fémur (vers 80 ans). [51]

La ménopause entraîne une augmentation des taux de triglycérides et de VLDL, une élévation de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol, et une baisse du HDL-cholestérol. La redistribution corporelle des graisses aboutit à une surcharge tronculaire de type androïde corrélée avec une hyper-insulinémie et une insulino-résistance et une diminution des taux plasmatiques de HDL cholestérol. [51]

La résistance à l'insuline augmente progressivement avec l'âge chez les femmes post ménopausées, elle est fréquemment associée à des perturbations lipidiques (augmentation des LDL), à une HTA et une surcharge pondérale de type androïde.[51]

### **7. Conséquence de la ménopause**

#### **7.1. Acourt terme**

La carence ostrogénique explique le syndrome climatérique qui associe:

##### **7.1.1. Bouffées vasomotrices**

Des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée. 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.[65]

##### **7.1.2. Prise de poids**

La prise de poids qui accompagne la périménopause est très fréquente. Mais pas inévitable. Le ralentissement naturel de la vitesse du métabolisme entraîne une prise de poids qui, dans la plupart de cas, peut être minimisée ou évitée par un régime faible en gras et un plan d'exercice modéré. La ménopause entraîne une modification dans la répartition des graisses: elles s'accumulent désormais plus fréquemment au niveau du ventre qu'au niveau des cuisses et des fesses.[10]

##### **7.1.3. Modification de la peau**

La peau vieillit normalement sous l'action de divers facteurs physiques et notamment des rayons ultraviolets. Elle est l'un des principaux organe cible de l'action ostrogénique, contient des récepteurs ostéogène et peut métaboliser activement ces substances les estrogènes affectent la teneur en acide hyaluronique et en eau au niveau du tégument des organes sexuels et semble en augmenter l'épaisseur il renforcent apparemment aussi l'absorption de la thymidine triturée dans les explants cutanée le groupe scientifique a estimé qu'en dépit de ces considération le rôle et l'utilité clinique pour la peau des traitement d'ostrogéniques chez les femmes vieillissante ne sont pas bien établis. [10]

##### **7.1.4. Insomnie et fatigue**

L'insomnie constitue un symptôme fréquent à la ménopause, souvent liée aux bouffées de chaleur et / ou aux sudations nocturnes, source de réveils et de perturbation du sommeil. De nombreuses femmes se sentent plus fatiguées à la ménopause et nettement plus en forme des qu'elles prennent un traitement hormonal.[12]

### 7.1.5. Effets de la ménopause sur l'appareil génito-urinaire

- **Les lésions de la carence hormonale:** la vulve, le vagin, mais également l'utérus, sont des cibles privilégiées de la carence hormonale, responsable d'une atrophie dont l'importance est fonction de la sécrétion ostrogénique résiduelle.[46]
- **Au niveau de la vulve:** les poils pubiens se font de plus rares; les petites et grandes lèvres diminuent de volume, deviennent plus mince, moins saillantes, plus fragiles; l'orifice vulvaire se rétrécit, rendant la pénétration sexuelle d'autant plus difficile que s'associent souvent une sécheresse et une atrophie vaginale.[46]
- **Au niveau du vagin:** 20 à 40% des femmes ménopausées se plaignent de sécheresse vaginale gênent ou empêchant les rapports. (la durée nécessaire de lubrification vaginale, est en moyenne de 15 à 20 secondes vers 20 ans, s'allonge entre 1 à 2 minutes vers 50 ans).[46]
- **Au niveau de la vessie:** l'amincissement de sa muqueuse peut se manifester par unguène urinaire, des brûlures, des envies impérieuses et fréquentes d'uriner sans véritable cystite, des spasmes, des douleurs ou des infections urinaires.[46]
- **Au niveau de l'utérus:** il diminue de volume évoluant vers l'atrophie, ce qui permet parfois de faire disparaître un fibrome, mais il peut également moins bien se défendre et devenir le siège d'infections multiple.[46]

### 7.2.À Moyen terme

- La ménopause s'accompagne de douleurs ostéo-articulaires fréquentes (environ 40 %). Au niveau du squelette, le déficit ostrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause.[65]
- Masse adipeuse faible.
- Prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse).
- Déficit en calcium et vitamine D.
- Certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme, Hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).[65]

### **7.3. À Long terme**

#### **7.3.1. Risque cardiovasculaire**

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause, lorsque la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler. Ce risque chez la femme ménopausée rejoint celui observé chez l'homme. Cette protection cardiovasculaire chez la femme semble liée aux estrogènes, plutôt qu'à un effet de l'âge, puisque l'ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.[65]

Les deux types de cancer qui touchent le plus les femmes à l'approche de la ménopause et qui doivent être pris en considération dans l'évaluation des options de prise en charge des symptômes de la ménopause sont le cancer de l'endomètre et le cancer du sein.[09]

##### **7.3.2.1. Cancer de l'endomètre**

Des preuves indiquent que l'œstrogène-thérapie substitutive non compensée augmente le risque de cancer de l'endomètre. Toutefois, il a été démontré que l'ajout de progestatifs ou de progestérone à l'œstrogène-thérapie substitutive réduit de façon importante le risque de cancer et d'hyperplasie de l'endomètre, bien qu'aucun traitement hormonal ne soit complètement sans danger.[09]

##### **7.3.2.2. Cancer du sein**

La publication récente d'études importantes, dont la Women's Health Initiative (WHI), a alimenté le débat sur l'hormonothérapie et son impact sur le risque de cancer du sein. Selon les résultats de la WHI, le risque de cancer du sein augmente légèrement après cinq ans d'hormonothérapie.[09]

Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge pour toutes les femmes. Une femme qui vit jusqu'à 85 ans a une chance sur neuf de développer un cancer du sein.[09]

Le fait que deux membres de la famille immédiate aient souffert du cancer du sein constitue le plus grand facteur de risque de ce type de cancer, après le sexe et le vieillissement.[09]

D'autres facteurs de risque peuvent contribuer au développement d'un cancer: un surplus de poids de 20 pour cent, un premier accouchement à l'âge de 30 ans ou plus, une consommation de deux verres d'alcool par jour et le manque d'exercice régulier. L'hormonothérapie à long terme présente le même risque, en importance, que ce groupe de facteurs.[14]

### 7.3.3. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer du nom du médecin Allemand Alois Alzheimer, le premier à l'avoir découvert, se caractérise par une dégénérescence progressive et définitive des cellules nerveuses. Elle se manifeste essentiellement par la perte des facultés intellectuelles et mentales mais les conséquences sur la vie quotidienne et la santé globale des personnes atteintes sont nombreuses, Perte d'autonomie, perte de la mémoire, trouble du comportement, perte de la parole, incontinence.... On ne sait pas exactement comment la maladie provoque les lésions cérébrales mais on constate que les cellules nerveuses sont endommagées et finissent par mourir. Une étude américaine pose l'hypothèse d'un possible lien entre le traitement hormonal des symptômes de la ménopause et la diminution du risque de la maladie d'Alzheimer.[64]

## 8. Traitement hormonale de la ménopause

L'expérience de la ménopause est exclusive à chaque femme, et le traitement vise les symptômes les plus gênants. [65]

Le traitement hormonal (TH) de la ménopause (THM), longtemps appelé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des œstrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence œstrogénique. Un traitement progestatif est associé à l'œstrogène-thérapie pour contrecarrer l'effet prolifératif des œstrogènes au niveau endométrial.[65]

# **Matériels**

## **Et**

# **Méthodes**

## 1. Matériels biologiques

### 1.1. Objectif

Notre travail a pour l'objectif:

❖ Identification des facteurs de risque et les complications de diabète type 2 par l'analyse de quelques paramètres biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycéride, créatinine, HDL) et les paramètres physiopathologiques tel que l'hypertension artérielle, ainsi que la chimie des urines.

❖ Détermination des signes cliniques qui compagnes la ménopause et les différentes complications qui touche les femmes diabétiques ménopausées.

### 1.2. Population et lieu d'étude

Cette étude a été réalisé du 06-02-2017 au 12-04-2017 au niveau du service de médecine interne et de laboratoire de l'Etablissement publique hospitalière (**Bouguerra Boulaares-Bekkaria**) et (**maison diabétique -cité de Fatma Ezzahra**) wilaya de Tébessa.

Cette étude a porté sur 120 sujets (femmes ménopausées) dont 60 diabétiques de type 2 et 60 sujets témoins.

#### 1.2.1. Sujets d'étude

Sont inclus les patients diabétiques de type 2 (femmes ménopausées 44 ans aux 72 ans).

L'échantillon est constitué à partir des malades venus de différentes cités de la wilaya de Tébessa consultant au niveau de maison diabétique ou hospitalisée au niveau de l'établissement hospitalier de Bouguerra Boulaares.

#### 1.2.2 Sujets témoins

Sont retenus les patients (femmes ménopausées 44 aux 64 ans) n'ayant pas de pathologies apparentes (notamment le diabète de type 2).

#### 1.2.3. Support des données

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par l'interrogatoire des malades afin d'accomplir les questionnaires établis.

Des prélèvements sanguins avec des mesures anthropométriques (poids, taille, TA) ont été effectués. Dans un second temps, on a procédé à une enquête auprès des patients, (questionnaire voir annexe).

Des analyses biochimiques ont été principalement effectuées au niveau de laboratoire de maison diabétique et l'hôpital.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Prélèvement sanguin**

Pour réaliser un dosage des paramètres biochimiques des patients, nous avons procédé à des prélèvements sanguins des patients et des témoins enquêtés. Pour chacun, le prélèvement a été réalisé par ponction veineuse au pli du coude et à jeun. Le sang prélevé de chaque patient ou patient sain est recueilli dans Un tube héparine sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés. Pour le dosage du cholestérol total (Chol-T), HDL, des triglycérides (TG), de glycémie, de la créatinémie.

### **2.2. Traitement des échantillons**

Le sang dans les tubes héparines sont d'abord centrifugés dans une centrifugeuse (Centrifugeuse NF 200 /NUVE) pendant 5 minutes à 3000tours /minute jusqu'à la séparation du sang en deux phases.

Pour les paramètres biochimiques, la lecture des résultats des échantillons traités se fait à l'aide d'automate (spectrophotomètre) de marque: MINDRAY BC 5300.

L'appareil donne directement la valeur des paramètres biochimiques sans préciser la densité optique.

## **3. Paramètres physiopathologiques**

### **3.1. Mesure de tension artérielle**

La tension artérielle, ou pression artérielle, se définit comme la pression exercée par le sang sur la paroi des artères, dans notre étude on a mesuré la tension des patients atteints le diabète et les témoins à l'aide d'un tensiomètre (brassard + stéthoscope).

Le brassard placé sur la main gauche du patient puis le stéthoscope, les pressions artérielles, systoliques et diastoliques ont été marqués.

La tension artérielle est impliquée dans le syndrome métabolique qui intègre l'ensemble de petites anomalies et qui est capable d'augmenter le risque cardiovasculaire.



### 3.2. Taille

La mesure de la taille a été faite à l'aide d'un mètre-ruban de couturière.

### 3.3. Poids

La mesure du poids a été réalisé sur une pèse personne avec une capacité de 0 à 180 kg.

### 3.4. IMC

L'IMC est un indicateur fiable de la corpulence corporelle pour la plupart des personnes, elle a été utilisée comme un outil de dépistage pour identifier les problèmes de poids possible pour les personnes atteintes de DT2, car c'est l'une des meilleures méthodes pour l'évaluation de la population du surpoids et de l'obésité. L'IMC est calculé à partir de la formule suivante:  $\text{poids (Kg) / taille(m)}^2$ .

## 4. Paramètres quantifiables

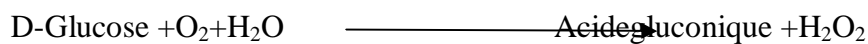
### 4.1 Paramètre glucidique

#### 4.1.1. Dosage du Glucose (SPINREACT) (glycémie)

##### ❖ Principe de la méthode

Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le Peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromo génique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase (POD):

GOD



POD



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

##### ❖ Echantillons

-Sérum ou plasma, sans hémolyse.

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

##### ❖ Procédure

1. Conditions de test:

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

Cuvette .....1 cm d'éclairage

Température.....37°C

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

3. pipeter dans une cuvette.

**Tableau 01: mode opératoire pour le dosage de glycémie.**

	Blanc	Modèle	Echantillon
Réactif (ml)	1.0	1.0	1.0
Modèle µl	--	10	--
Echantillonµl	--	--	10

4. Mélanger et incuber pendant 10 minutes à 37°C ou 20 minutes à température (15-25°C).

5. Lire l'absorbation (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

❖ **Calcule**

(A) échantillon/(A) Modèle .100(modèle conc.)=mg/dl de glucose dans l'échantillon.

Facteur de conversion: mg/dl×0.555=mmol/l.

**4.1.2. Dosage de HbA1c (SD A1cCare)**

❖ **Principe**

*SD A1cCare* est un système basé sur un dosage immunologique par technologie de réflectométrie.

Le coffret utilise un anticorps anti HbA1c qui est spécifique des premiers résidus d'acide aminé de la partie N terminal glyquée de la chaîne beta de l'hémoglobine .le coffret contient des cassettes (membrane de nitrocellulose),des capillaires avec bille de latex et des solutions tampon. Lors du mélange du sang avec la solution tampon, le sang va être en contact avec les particules de latex .les érythrocytes seront alors immédiatement lysés pour libérer l'hémoglobine glyquéeHbA1c.

Lorsque le mélange de l'échantillon est déposé dans le puits de la cassette, le mélange migre le long de la membrane de la cassette par capillarité et l'HbA1c est immobilisée sur la ligne

d'anticorps anti - HbA1c. La quantité de conjuguée bleus sur la ligne test anti- HbA1c reflète la quantité d'HbA1c présent dans l'échantillon.

Pour la mesure de l'hémoglobine totale dans l'échantillon, l'intensité de la couleur de l'hémoglobine totale est mesurée dans une zone spécifique sur la membrane de la cassette .la réaction immuno-chromatographique de la cassette est mesurée par le système optique de la lecture *SD A1cCare*. La lecture *SD A1cCare* mesure l'ensemble des fractions et un algorithme convertit le résultat en pourcentage d'HbA1c dans l'échantillon.

### ❖ Procédure

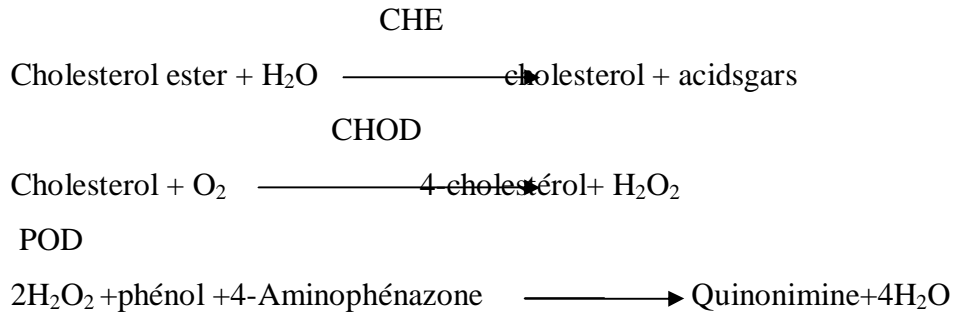
- 1.Sortir du coffret une pochette en aluminium contenant un test,une pipette de prélèvement contenant une bille de latex et un tube de solution tampon.Vérifier la date de péremption du test et le numéro de la carte code du test.Toujours utiliser les tests avant la date de péremption.
2. Tenir la cassette entre le pouce et l'index avec la partie dédiée au dépôt de sang sur le dessus.
3. Insérer la cassette dans la fente de lecteur .si la position est correcte, la cassette est alors automatiquement insérée dans le lecteur. Les icones de la goutte de sang et du bouton Start apparaissent sur l'écran. Le lecteur est prêt pour le dépôt de la goutte de sang.
4. A l'aide d'une lancette, faire perler une goutte de sang. Pour le sang veineux, vérifier la date de collecte et l'anticoagulant utilisé.
5. Prélever 5µl de sang .ne pas bouché le trou du compte-goutte orange.
6. Insérer le bout de la pipette de prélèvement dans le tube de la solution tampon pour mélanger le sang avec la bille de latex.
7. Mélanger l'échantillon aussi lentement que possible en pressant sur le caoutchouc 6-8 fois, pour éviter la formation de bulles.
8. Aspirer la totalité de la solution dans la pipette.
9. Déposer toute la solution sur le puits de la cassette.
10. Appuyer sur le bouton Start.
11. Le résultat apparait à 3 minutes

## 4.2. Paramètre lipidique

### 42.1. Dosage de cholestérol

❖ **Principe**

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré suivant la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

❖ **Procédure**

1. Condition de test:

Longueur d'onde .....505nm (500-550).

Cuvette .....1cm d'éclairage.

Température .....37°C/15-25°C.

2. Réglé lespectrophotomètre sur 0 en fonction de l'eau distillée

3. Pipeter dans une cuvette.

**Tableau 02: mode opératoire pour le dosage de cholestérol.**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon µl	--	10	--
Echantillon µl	--	--	10

4. Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37 °C ou 10 minutes à température ambiante.

5. Lire l'absorbation (A) du patron et échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif la couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

❖ **Calcule**

(A)Echantillon –(A) blanc/(A) étalon–(A) blanc.200(étalon conc)=mg/dl de cholestérol dans l'échantillon

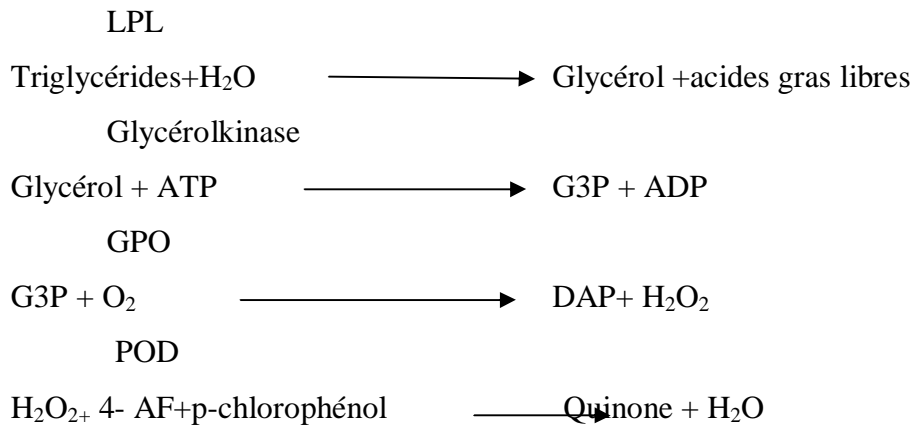
Facteur de conversion: mg/dl×0,0258

**4.2.2. Dosage de Triglycérides (GPO-POD) enzymatique colorimétrique**

❖ **Principe**

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinelipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine -5- di phosphate(ADP). le G3P est alors transformé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par le GPO.

Au final et de p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:



L'intensité de la couleur formé est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

❖ **Procédure**

1. condition de test:

Longueur d'onde .....505nm (490-550)

Cuvette .....1 cm d'éclairage

Température .....37°C/15-25 °C

2. Réglé le spectrophotomètre sur 0 en fonction de l'eau distillée.

3. Pipeter dans une cuvette.

**Tableau 03: mode opératoire de dosage de triglycéride**

	Blanc	Étalon	Echantillon
--	-------	--------	-------------

Réactif (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon $\mu$ l	--	10	--
Echantillon $\mu$ l	--	--	10

4. Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante.

5. Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

#### ❖ Calcul

$(A) \text{ échantillon} - (A) \text{ blanc} / (A) \text{ étalon} - (A) \text{ blanc} \times 200 (\text{étalon conc}) = \text{mg/dl de triglycéride}$   
dans l'échantillon

Facteur de conversion:  $\text{mg/dl} \times 0.0113 = \text{m mol/l}$

### 4.2.3. Dosage d'HDL cholestérol

#### ❖ Principe

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phospho-tungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique.

#### ❖ Mode opératoire

Pour l'HDL, 1000 $\mu$ l du réactif est rajouté au 100 $\mu$ l du sérum et centrifugé à 5000t /min pendant 20min, et ensuite les tubes est mis dans l'automate.

### 4.3. Paramètre de la fonction rénal

#### 4.3.1. Dosage de la Créatinine (Cromatest)

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain.

#### ❖ Principe de la méthode de dosage (Méthode colorimétrique de Jaffe)

Décrite pour la première fois en 1886. Dans une solution alcaline, la créatinine présente dans l'échantillon, réagit avec le picrate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré; jaune- rouge.

(PH>12)/ 37°C

Créatinine + acide picrique — ~~Complexe jaune~~ - rouge.

La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration créatinine dans l'échantillon.

❖ **Procédure**

Pipeter dans des tubes à essais:

**Tableau 04: Mode opératoire pour le dosage des créatinines**

	Blanc	Standard	sérum
Sérum	--	100 ul	--
Etalon	--	--	100ul
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

1. Mélanger, incubé 5 min à température ambiante.
2. Lire les DO à 510 nm contre le blanc.
3. La coloration est stable 30 minutes.

❖ **Calcul**

$A_{\text{Echantillon}} / A_{\text{Standard}} \times c$  (standard)

**4.3.2. Détermination de glucoserie et d'acétonurie**

❖ **Procédure:**

1. Trempez la bandelette urinaire dans un tube sec contient les urines de patient ou de sujet sain.
2. Attendez 60 s pour la coloration de bandelette.
3. Les résultats réalisent par lecture comparative.

**5. Analyses statistiques**

Le traitement des données fait appel à des méthodes statistiques. Les traitements statistiques et graphiques de l'ensemble des résultats obtenus ont été réalisés avec les logiciels:

- MINITAB V17
- Excel



# Résultats

## Résultats

Notre étude s'est déroulée au service de médecine interne à l'hôpital Bouguerra Boulaares (Bekkaria à Tébessa) et maison diabétique (Fatma Ezzohra à Tébessa). Cette étude a été réalisée suite à un questionnaire établi portant sur plusieurs paramètres, biochimiques et physiopathologiques. Les participants de cette étude sont des femmes ménopausées atteintes du diabète de type 2.

### 1. Informations générales

#### 1.1. AGE

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.

**Tableau 05: répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	T	P
N	60	60	/	/
Age	55.77 ± 0.89	55.05 ± 0.66	0.65	0.519

A partir du tableau ci-dessus, on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre l'âge des femmes diabétiques ménopausées et l'âge des femmes ménopausées (témoins) avec un ( $P > 0.05$ ).

#### 1.2. AGE de Ménopause

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur âge de ménopause.

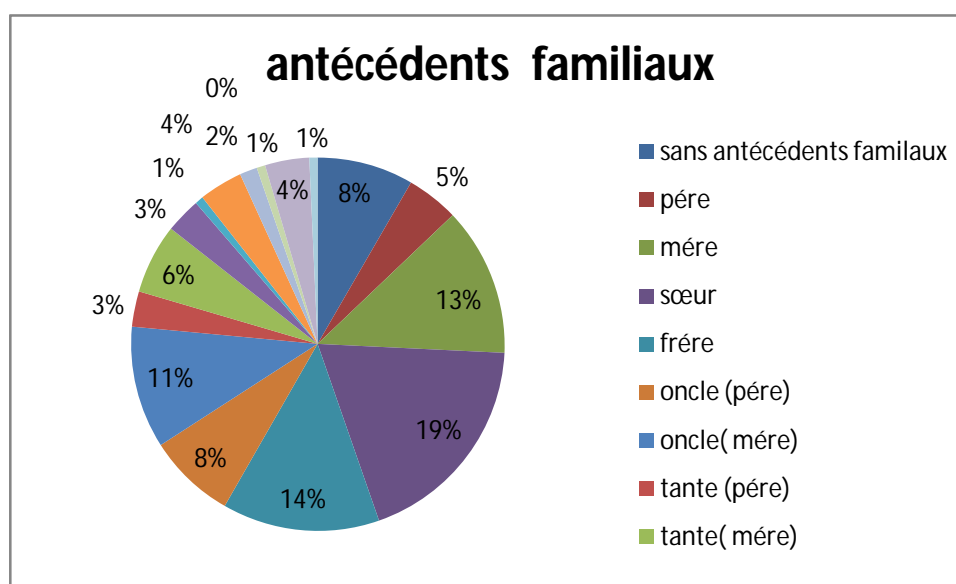
**Tableau 06: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur âge de ménopause**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	T	P
N	60	60	/	/
Age de ménopause	45.02 ± 0.80	48.80 ± 0.41	- 4.21	0.000

A partir du tableau ci-dessus, on constate qu’il y a une différence significative entre l’âge de ménopause des femmes diabétiques ménopausées et l’âge de ménopause des femmes ménopausées (témoins) avec un (**P< 0.05**).

### 1.3. Antécédentes familiaux

La figure suivante représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées selon la présence ou non des antécédents familiaux.



**Figure 16: Répartition des femmes diabétiques ménopausées selon l’antécédent familial.**

La répartition des antécédents familiaux de diabète 2 est comme suit:

- La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté.
- Lorsque l’un des deux parents est atteint du diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l’ordre de 18%, on a constaté que, si la mère est

diabétique le risque que son enfant le soit augmenté (13%) par rapport à un père diabétique (5%).

- Le pourcentage est presque le même, si le frère ou la sœur sont diabétique(14% et19% respectivement).
- Le risque de transmission de la maladie est de l'ordre de 11% et 8%, si l'oncle maternel ou l'oncle paternel sont diabétiques.
- Le pourcentage est inférieur si les tantes maternelles ou paternelles sont diabétiques(6% et 3% respectivement).
- La proportion des femmes diabétiques sans antécédent familial de diabète type 2 est 8%.

## 2. Examen physique

Une étude comparative de quelques paramètres physiques (Poids, Tailles, IMC) a été établie entre des femmes diabétiques type 2 ménopausées et femmes ménopausées (témoins).

### 2.1. POIDS

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur poids.

**Tableau 07: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur poids.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	T	P
N	60	60	/	/
Poids	76.1 ± 1.8	78.9 ± 1.3	-1.26	0.211

La valeur moyenne de poids ne montre aucune différence significative ( $P > 0.05$ ) entre le poids des femmes diabétiques ménopausées et des femmes ménopausées (témoins).

### 2.2. Taille

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur taille.

**Le tableau 08: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur taille.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	T	P
N	60	60	/	/
Taille	1.6328 ± 0.0045	1.6343 ± 0.0043	-0.24	0.810

La valeur moyenne de Taille ne montre aucune différence significative ( $P > 0.05$ ) entre la taille des femmes diabétiques ménopausées et des femmes ménopausées (témoins).

### 2.3.IMC

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur IMC

**Le tableau 09: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées sains en fonction de leur IMC (indice de masse corporelle).**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	T	P
N	60	60	/	/
IMC	28.25 ± 0.64	29.53 ± 0.50	-1.25	0.213

La valeur moyenne d'IMC chez les des femmes diabétiques ménopausées est identique à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un  $P > 0.05$ . (Il n y a pas une différence significative).

### 2.4. Répartition des malades en fonction de différente classe d'IMC

La figure suivante représente répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées seins en fonction de différente classe d'IMC

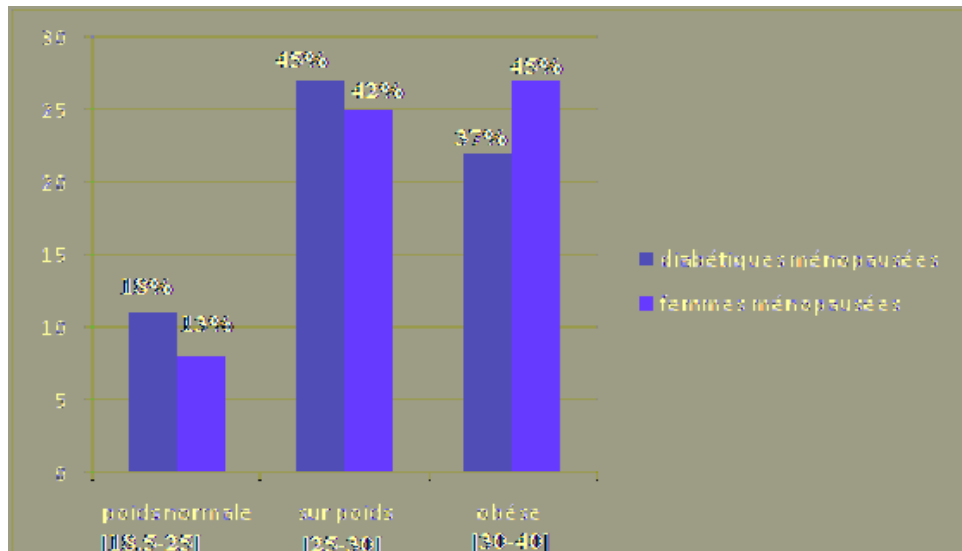


Figure 17: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur IMC.

Selon l’histogramme de répartition des individus de notre échantillon en fonction de l’IMC on remarque que la majorité des femmes sont obèse et en surpoids.

### 2.5. Hypertension artérielle

Le tableau suivant représente la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur TA.

Le tableau10: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées saines en fonction de leur TA.

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V. norme	T	P
N	60	60	/	/	/
TAS	13.23 ± 0.31	11.23 ± 0.12	10-12	5.94	0.000
TAD	7.62 ± 0.16	7.083 ± 0.072	6-8	3.10	0.003

A partir du tableau précédente, on constate que la valeur moyenne d’TA des femmes diabétiques ménopausées est supérieur à celles des témoins (TA systolique P=0.000 <math>\alpha</math>, TA diastolique P=0.003 <math>\alpha</math>) cette différence est donc significative.

### 3. Examen de laboratoire

Une étude comparative de quelques paramètres Biochimiques (Glycémie, créatinine, cholestérol, triglycéride, cholestérol HDL) a été établie entre des femmes diabétiques type 2 ménopausées et femmes ménopausées saines.

#### 3.1. Paramètre glucidique

##### 3.1.1. Glycémie

Le tableau suivant représente la variation de concentration sérique de glucose chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

**Tableau11: variation de concentration sérique de glucose chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V. norme	T	P
N	60	60	/	/	/
Glycémie	2.61 ± 0.13	0.87 ± 0.009	[0.70-1.20]	13.44	0.000

La valeur moyenne de la glycémie chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieur à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un P = 0.000. Donc il existe une différence significative.

##### 3.1.2. HbAc1

Le tableau suivant représente la valeur moyenne d'HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées.

**Tableau 12: valeur moyenne d'HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées.**

Groupe	Valeur normale	Diabétiques ménopausées
N	/	60
HbAc1	(4.2-6.2)	7.729±0.142

Les femmes diabétiques ménopausées de cette étude ont un taux d'hémoglobine glyquée supérieur aux valeurs normales chez une personne non diabétique.

### 3.2. Paramètre de la fonction rénal

#### 3.2.1. Créatinémie

Le tableau suivant représente la variation de la concentration sérique de Créatinine chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

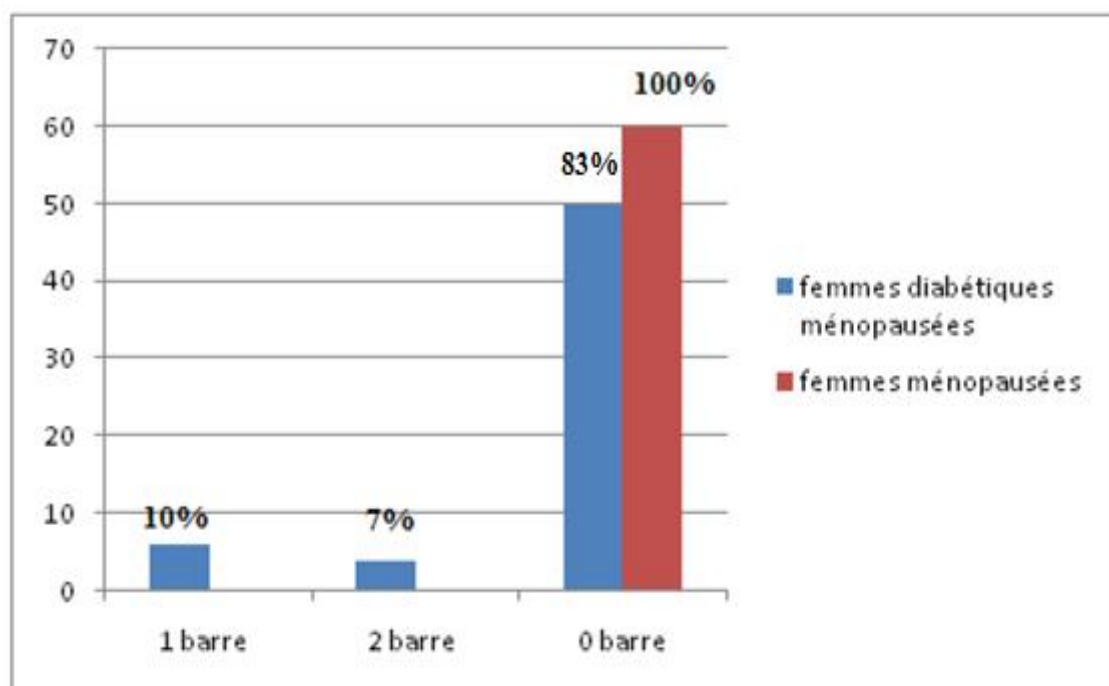
**Tableau 13: la variation de la concentration sérique de Créatinine chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V.norme	T	P
N	60	60	/	/	/
Créatinémie	11.10 ± 0.38	9.87 ± 0.16	[5-13]	2.98	0.004

La valeur moyenne de la créatinémie chez les femmes diabétiques ménopausées est significativement supérieure à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un P = 0.004.

#### 3.2.2. Acétonurie

La figure ci – dessous présente la distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction d'Acétonurie.



**Figure18: Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction d'Acétonurie**



A partir de l’histogramme on remarque l’absence totale d’acétone dans les urines chez les femmes ménopausées mais chez les femmes diabétiques ménopausées il y a une différence dans la répartition de l’acétonurie. 10% des femmes diabétique ayant une barre, 7% ayant 2 barres et 83% ayant 0 barre.

### 3.2.3. Glycosurie

La figure suivante présente la distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de Glycosurie.

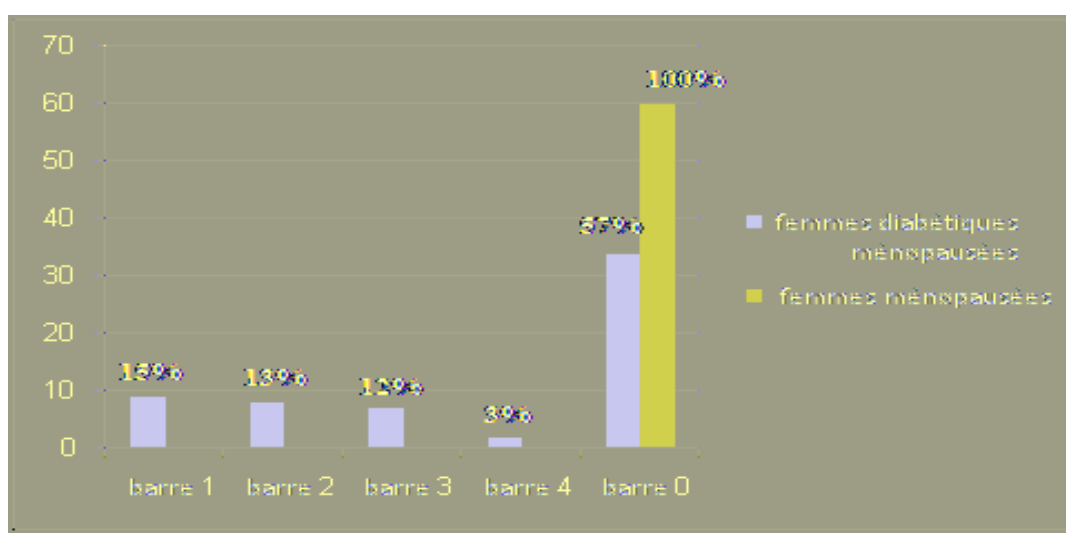


Figure19: Distribution des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de Glycosurie

A partir de l’histogramme on remarque l’absence totale de glucose dans les urines chez les femmes ménopausées mais chez les femmes diabétiques ménopausées il ya une différence dans la répartition de glycosurie.57% pour 0 barre ,15% pour 1 barre, 13% pour 2 barres ,12% pour3 barres et 3% pour 4 barres.

Le tableau suivant représente la Relation entre l’acétonurie et la glycosurie chez les femmes diabétiques ménopausées.

Tableau 14: Relation entre l’acétonurie et la glycosurie.

Groupe	Diabétiques ménopausées	Diabétiques ménopausées
Paramètres	Glycosurie	Acétonurie
<b>G</b>	<b>26.79</b>	
<b>P</b>	<b>0.000</b>	

A partir de tableau ci-dessus, on constate qu'il y a une forte relation entre la glycosurie et l'acétonurie chez les femmes diabétiques ménopausées.

### 3.3. Paramètres lipidiques

#### 3.3.1. Cholestérol

Le tableau suivant représente la variation de concentration sérique de cholestérol chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

**Tableau 15: variation de concentration sérique de cholestérol chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V. norme	T	P
N	60	60	/	/	/
Cholestérolémie	2.054 ± 0.059	1.83 ± 0.012	[1.50-2.50]	27.978	0.000

A partir de tableau ci-dessus on remarque que La valeur moyenne du cholestérol chez les femmes diabétiques ménopausées est significativement supérieure à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un P = 0.000.

#### 3.3.2. Triglycéride

Le tableau suivant représente la variation de concentration sérique de triglycéride chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées

**Tableau 16: variation de concentration sérique de triglycéride chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.**

Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V. norme	T	P
N	60	60	/	/	/
Triglycéride	1.56 ± 0.053	1.27 ± 0.014	[0.40-1.50]	5.34	0.000

A partir de tableau ci-dessus on remarque que La valeur moyenne du triglycéride chez les femmes diabétiques ménopausées est significativement supérieure à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un P = 0.000.

### 3.3.3. HDL

Le tableau suivant représente la variation de concentration sérique de HDL chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.

**Tableau 17: variation de concentration sérique de HDL chez les femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées.**

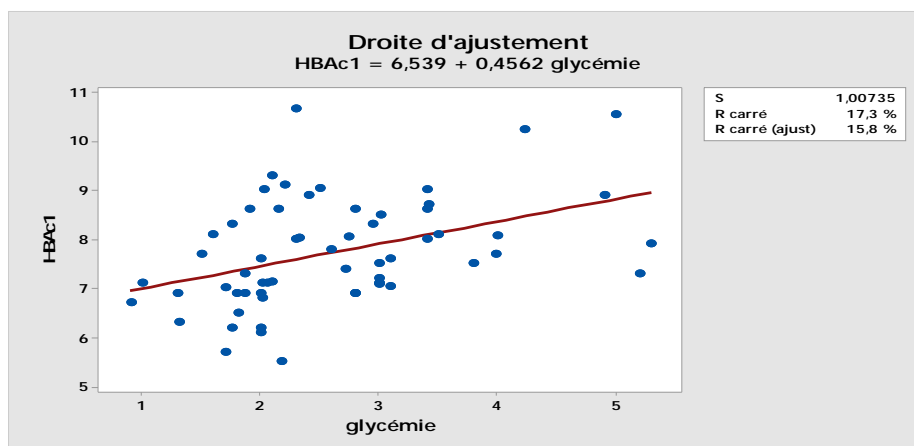
Groupe	Diabétiques ménopausées	Témoins	V. norme	T	P
N	60	60	/	/	/
HDL	0.44 ± 0.0098	0.52 ± 0.0048	≥ 55	-7.920	0.000

A partir de tableau ci-dessus on remarque que La valeur moyenne de HDL chez les femmes diabétiques ménopausées est significativement inférieure à celle des femmes ménopausées (témoins) avec un P = 0.000. Donc il existe une différence significative.

### 3.3.4. Etude de la relation entre l’HbAc1 et les différents paramètres biochimiques.

#### a) HbAc1 en fonction de glycémie

La figure ci – dessous présente la droite d’ajustement de relation d’HbAc1 en fonction de glycémie.



**Figure20: Droite d’ajustement de relation d’HbAc1 en fonction de glycémie.**

L'étude de régression entre les taux de glucose et HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées montre qu'il y a une corrélation significativement positive entre HbAc1 et le taux de glucose.

**b) HbAc1 en fonction de cholestérol**

La figure ci – dessous présente la droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de cholestérol.

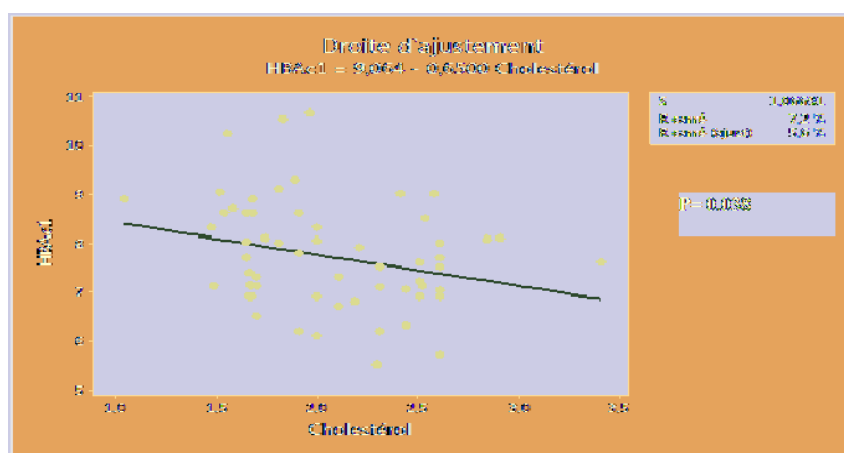


Figure 21: Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de Cholestérol.

L'étude de régression entre les taux de cholestérol et HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées montre qu'il y a une corrélation significativement négative entre HbAc1 et le taux de cholestérol.

**c) HbAc1 en fonction de triglycéride**

La figure ci – dessous présente la droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de cholestérol.

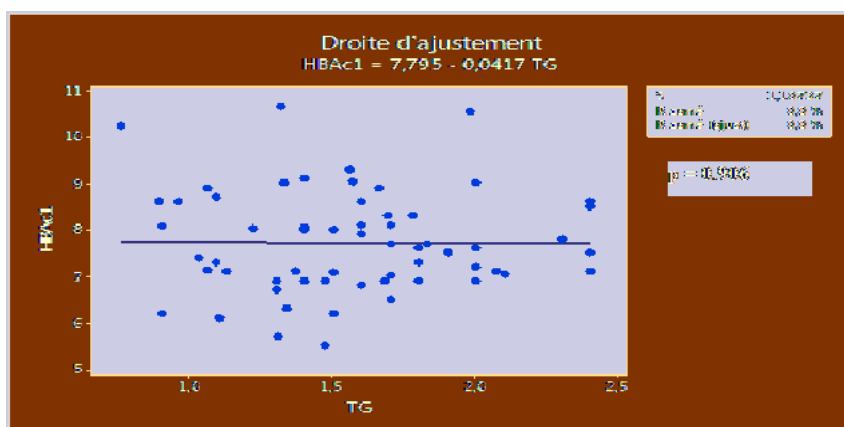
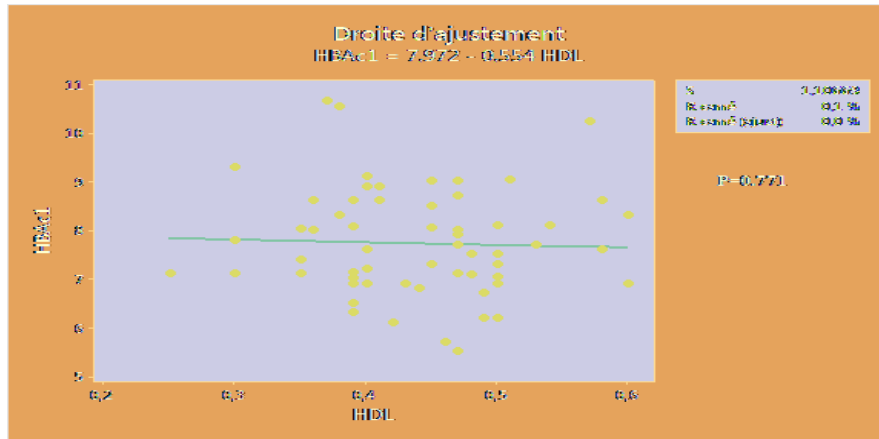


Figure 22: Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction de Triglycéride

L'étude de régression entre les taux de triglycéride et HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées montre qu'il y a une corrélation significativement négative entre HbAc1 et le taux de triglycéride.

**d) HbAc1 en fonction d'HDL**

La figure ci – dessous présente la droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction des taux d'HDL.

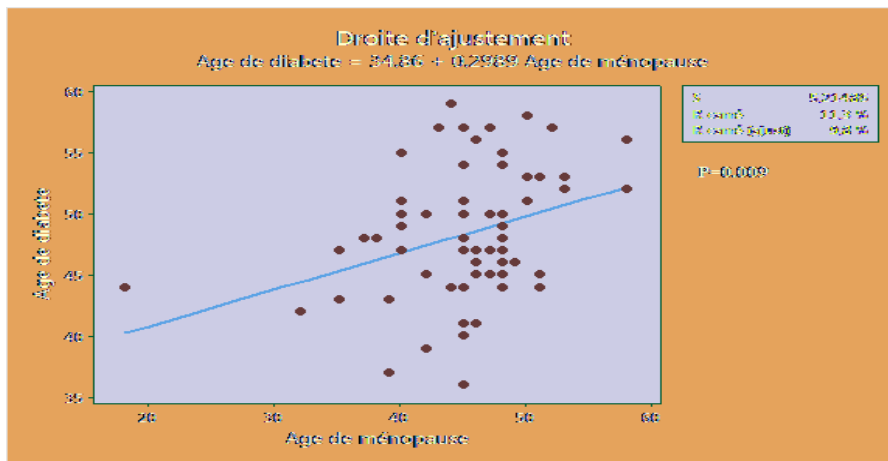


**Figure 23: Droite d'ajustement de relation d'HbAc1 en fonction d'HDL.**

L'étude de régression entre les paramètres biochimiques et HbAc1 chez les femmes diabétiques ménopausées montre qu'il y a une corrélation significativement négative entre HbAc1 et le taux de HDL.

**e) Age de diabète en fonction de l'âge de ménopause**

La figure ci – dessous présente la droite d'ajustement de relation d'âge de diabète en fonction d'âge de ménopause



**Figure 24: Droite d'ajustement de relation d'âge de diabète en fonction d'âge de ménopause.**

L'étude de régression entre d'âge de diabète en fonction d'âge de ménopause montre qu'il y a une corrélation significativement positive entre l'âge de diabète et l'âge de ménopause.

### 3.3.5. Étude de la relation entre l'HbA1c et les variations dans les paramètres biochimiques (normale, hypo, hyper)

#### 3.3.5.1. Variation glycémique et HbA1c

La Figure ci – dessous montre la relation entre l'HbA1c et la variation glycémique (normale, hypoglycémie et hyperglycémie).

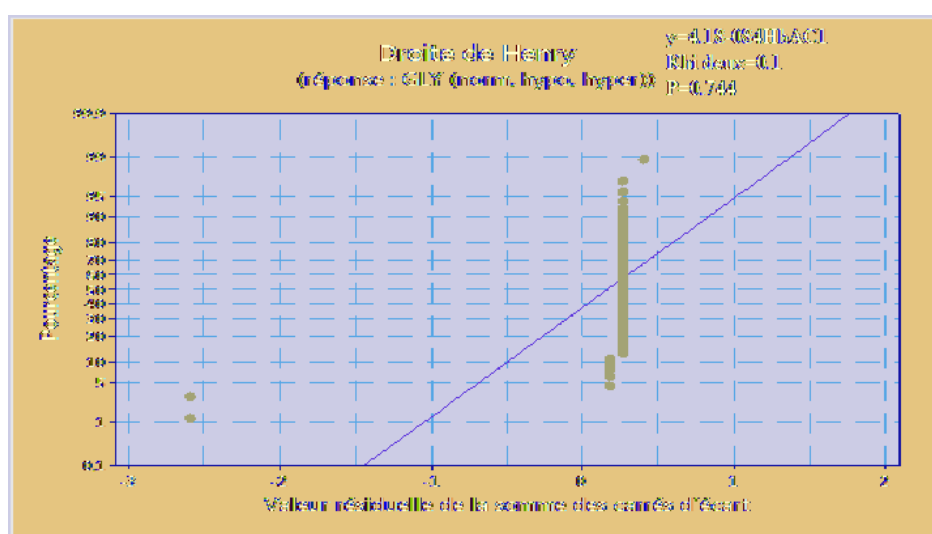


Figure 25 : la relation entre l'HbA1c et la variation glycémique (normale, hypoglycémie et hyperglycémie).

Les variations dans les valeurs de Glycémie n'ont aucune influence sur le taux d'HbA1c avec un  $P = 0.744$ .

#### 3.3.5.2. Variation de créatinine et HbA1c

La Figure ci – dessous montre la relation entre l'HbA1c et la variation créatinémie (normale, hypo créatinémie et hyper créatinémie).

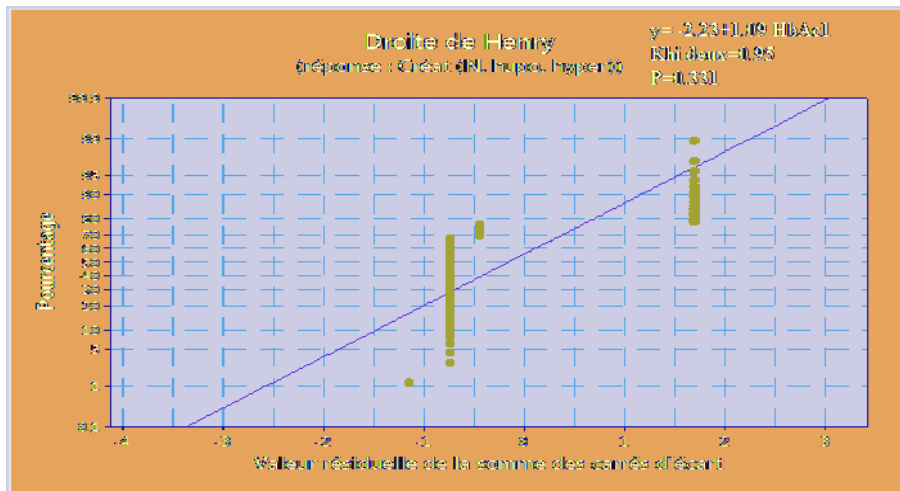


Figure 26: la relation entre l’HbA1c et la variation dans le taux de créatinémie.

Les variations dans les valeurs de Créatinine n’ont aucune influence sur le taux d’HbA1c avec un  $P = 0.331$ .

### 3.3.5.3. Variation de triglycéride et HbA1c

La Figure ci – dessous montre la relation entre l’HbA1c et la variation triglycéride (normale, hypo triglycéride et hyper triglycéride).

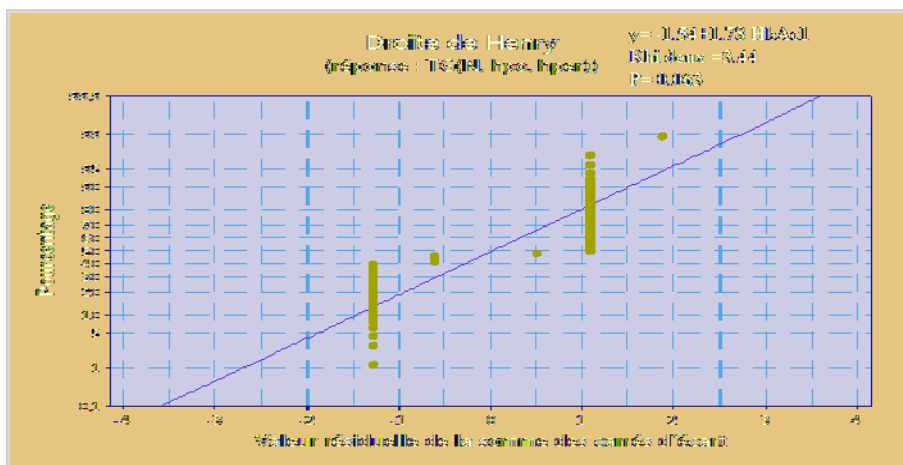


Figure 27: la relation entre l’HbA1c et la variation dans le taux de triglycéride.

Les variations dans les valeurs de Triglycéride n’ont aucune influence sur le taux d’HbA1c.

### 3.3.5.4. Variation d’HDL et HbA1c

La Figure ci – dessous montre la relation entre l’HbA1c et la variation d’HDL

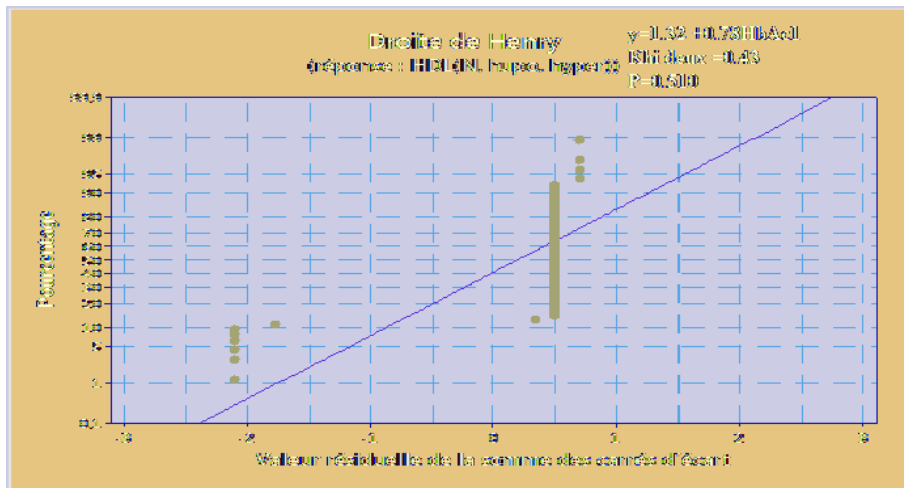


Figure 28 : la relation entre l’HbA1c et la variation dans le taux de HDL.

Les variations dans les valeurs d’HDL n’ont aucune influence sur le taux d’HbA1c avec un P = 0.510.

#### 4. Dépistage des complications

La figure suivante représente la distribution des complications de la maladie des femmes diabétiques ménopausées.

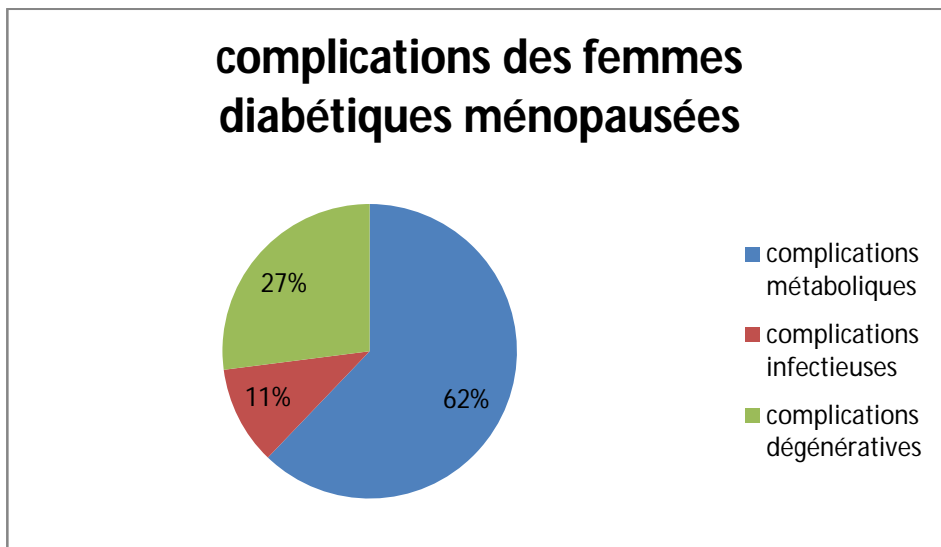


Figure 29: Distribution des complications des femmes diabétiques ménopausées.

A partir de la représentation graphique ci-dessus, on constate que:

- les complications métaboliques, spécifiquement l’hyperglycémie et le taux de HDL, représentent 62% chez les femmes diabétiques ménopausées.
- Les complications dégénératives viennent en deuxième position avec un taux de



27 % chez les femmes diabétiques ménopausées.

➤ En dernier, on trouve les complications infectieuses avec un taux de 11% chez les femmes diabétiques ménopausées.

Le tableau suivant décrit l'effet de différentes complications sur l'équilibre glycémique.

**Tableau 18: Etude de la relation de différentes complications du diabète et l'équilibre glycémique**

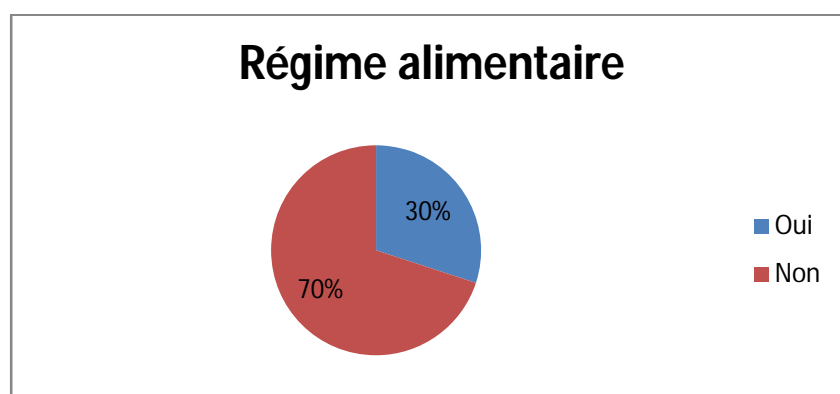
	P
complication métabolique VS Equilibre glycémique	<b>0.335</b>
complication dégénérative VS Equilibre glycémique	<b>0.237</b>
complication infectieuse VS Equilibre glycémique	<b>0.618</b>

A partir du tableau ci-dessus on constate que les différentes complications n'ont aucune influence sur l'équilibre glycémique.

## 5. Traitements

### 5.1. Régimes alimentaires

La figure suivante représente la Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.



**Figure 30: Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de l'utilisation de régime alimentaire.**

A partir de figure ci-dessus on remarque que la majorité des femmes diabétiques ménopausées ne suivent aucun régime alimentaire avec un pourcentage très élevé de 70%.

## 5.2. Mode de suivi de diabète

La figure suivante représente la Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivi de diabète.

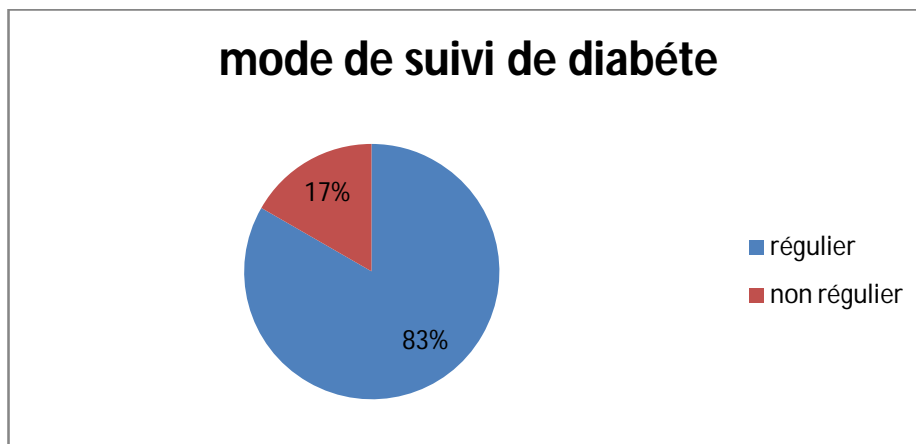


Figure 31: Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de mode de suivi de diabète.

A partir de figure on remarque que Les femmes diabétiques ménopausées qui ont suivi leur diabète régulièrement sont supérieures à ceux qui ne sont pas suivi (83%).

## 5.3. Equilibres Glycémique

La figure représente la Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction d'équilibre Glycémique.

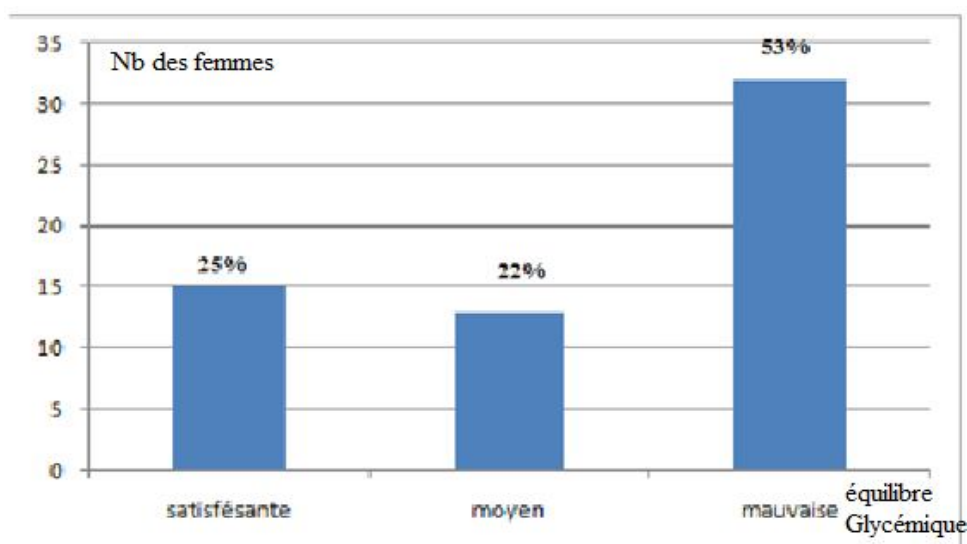


Figure 32: Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction d'équilibre Glycémique.

- La majorité des femmes diabétiques ménopausées ont un équilibre glycémique mauvais (53%).
- celles qui ont un équilibre glycémique moyen représentent 22%, et un équilibre glycémique satisfaisant est constaté chez 25%.

Le tableau suivant représente la Répartition de l'Equilibre Glycémique des femmes diabétiques ménopausées en fonction de Mode de suivi.

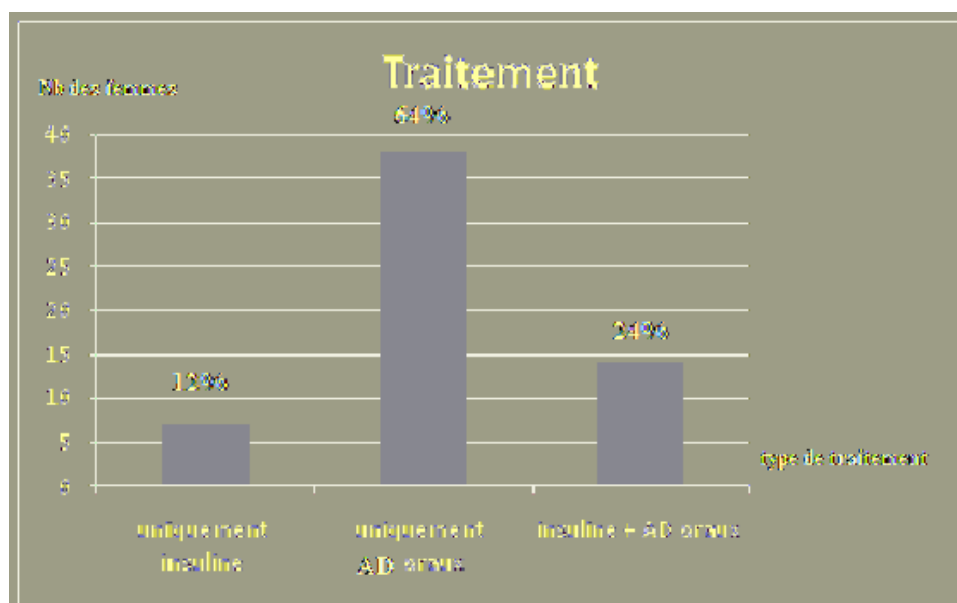
**Tableau 19: Répartition de l'Equilibre Glycémique des femmes diabétiques ménopausées en fonction de Mode de suivi**

Paramètres	l'Equilibre Glycémique	Mode de suivi
<b>G</b>	<b>1.542</b>	
<b>P</b>	<b>0.214</b>	

Le tableauci-dessus montre, qu'il n'existe pas de preuve suffisante permettant de conclure que la mode de suivi a un effet sur l'équilibre glycémique.

#### 5.4. Types des Traitements

La figure 33: représente la Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de traitements utilisées.



**Figure 33: Distribution des femmes diabétiques ménopausées en fonction de traitements utilisés.**

L'histogramme montre que le type de traitement le plus dominant chez les femmes diabétiques ménopausées est l'anti-diabète oraux, et les femmes qui utilisent l'insuline +anti-diabète représente la tranche moyennes par contre ceux qui utilisent l'insuline seulement représente la tranche mineures.

## 6. Répartition des femmes diabétiques ménopausées en fonction des différentes lésions.

### 6.1. Trouble de vision

Le tableau suivant représente la Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de trouble de vision.

**Tableau 20: Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de trouble de vision**

Groupe	femmes diabétiques ménopausées	femmes ménopausées
N	60	60
Oui	42	4
Non	18	56
Z	9.40	
P	0.000	

A partir du tableau ci-dessus on constate que Les femmes diabétiques ménopausées qui ont un trouble de vision sont supérieures à ceux qui ne sont pas diabétique, avec une différence significative (p=0.000).

### 6.2. Déshydratations de la peau

Le tableau suivant représente la Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de la déshydratation de la peau

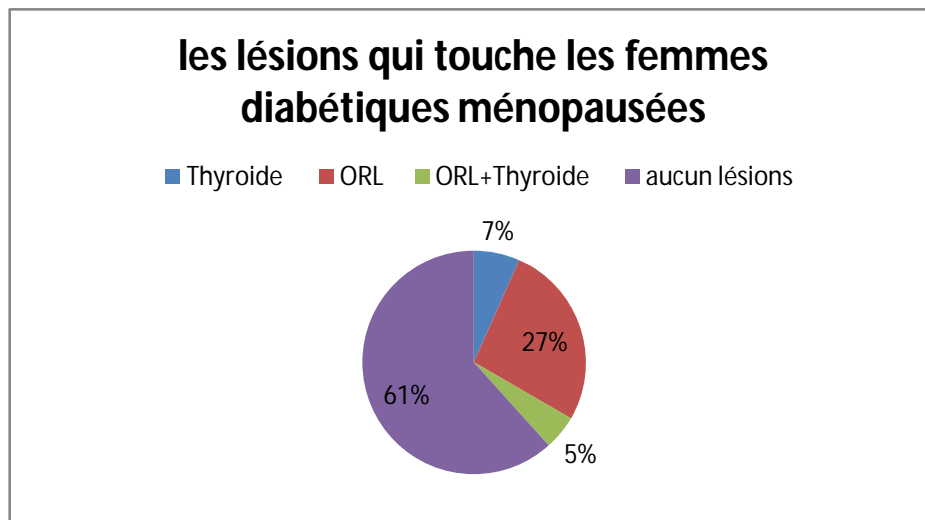
**Tableau 21: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de la déshydratation de la peau**

Groupe	femmes diabétiques ménopausées	femmes ménopausées
N	60	60
Oui	35	6
Non	25	54
Z	6.49	
P	0.000	

A partir du tableau ci-dessus on constate que Les femmes diabétiques ménopausées qui ont une déshydratation de la peau sont supérieures à celles qui ne sont pas diabétique, avec une différence significative ( $p=0.000$ ).

### 6.3. Autres lésions

La figure suivante représente les lésions qui touchent les femmes diabétiques ménopausées



La figure 34: les lésions qui touchent les femmes diabétiques ménopausées.

A partir des représentations graphiques ci-dessus, on constate :

- Les lésions ORL chez les femmes diabétiques ménopausées représentent 27%.
- Les femmes diabétiques ménopausées thyroïdiennes représente 7% par contre ceux qui atteints lésions thyroïdiennes et ORL représente 5%.
- la majorité n'ayant aucune lésion avec un pourcentage 61%.

## 7. Evaluation des signes cliniques

### 7.1. Nervosités

Le tableau suivant représente la Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de nervosité

**Tableau 22: Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de nervosité.**

Groupe	femmes diabétiques ménopausées	femmes ménopausées
N	60	60
Oui	50	48
Non	10	17
Z	1.75	
P	0.080	

A partir du tableau ci-dessus on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre Les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de nervosité avec un  $P=0.080$ .

### 7.2. Insomnie

Le tableau suivant représente la Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'insomnie.

**Tableau 23: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de l'insomnie**

Groupe	femmes diabétiques ménopausées	femmes ménopausées
N	60	60
Oui	52	54
Non	8	6
Z	0.57	
P	0.56	

A partir du tableau ci-dessus on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre Les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de l'Insomnie avec un  $P=0.56$ .

### 7.3. Bouffé de chaleur

Le tableau suivant représente la Répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du bouffé de chaleur

**Tableau 24: la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction du bouffé de chaleur**

Groupe	femmes diabétiques ménopausées	femmes ménopausées
<b>N</b>	<b>60</b>	<b>60</b>
<b>Oui</b>	<b>48</b>	<b>45</b>
<b>Non</b>	<b>12</b>	<b>15</b>
<b>Z</b>	<b>0.66</b>	
<b>P</b>	<b>0.0511</b>	

A partir du tableau ci-dessus on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre Les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de Bouffée de chaleur avec un  $P=0.511$ .

# Discussion



---

## Discussion

### 1. Age de Ménopause

Nos résultats montrent que l'âge de ménopause chez les femmes diabétiques de type 2 est plus précoce (45 ans) que chez les femmes non diabétiques (48 ans).

On a remarqué aussi que chez les femmes diabétiques ménopausées la ménopause précède la maladie. En effet, le premier organe touché après la ménopause est le pancréas.

**A-L-Dessapt et alen 2012** montre que la ménopause favorise l'installation d'une insulino-résistance, confèrent un risque accru de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

Les études américaines HERS (hormonotherapy: the heart and estrogen/progestin replacement Study) et WHI (Women's Health Initiative Hormone Trial) rapporte une résistance de l'action de l'insuline et l'incidence de diabète type 2 chez les femmes.

### 2. Antécédents familiaux

La répartition des antécédents familiaux de diabète était différente selon le degré et le lien de parenté. Lorsque l'un des deux parents est atteint du diabète de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 18%, on a constaté que, si la mère est diabétique le risque que son enfant le soit, est augmentée par rapport à un père diabétique.

Le pourcentage est presque le même, si le frère ou la sœur sont diabétique 14% et 19%. Le pourcentage est inférieur si l'oncle maternel ou l'oncle paternel sont diabétiques.

Le pourcentage est très inférieur si les tantes maternelles ou paternelles sont diabétiques.

La proportion des femmes diabétiques sans antécédent familial de diabète type 2 est 8%.

Dans l'étude de **CEEDMM en 2011**, il a été noté qu'il y a un risque d'atteint de diabète 2 chez les personnes qui ayant des antécédents familiaux de diabète type 2.

**Guillaume en 2004**, a confirmé que La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres.

Selon l'étude de **Auberval en 2010**, le diabète de type deux est une maladie également à prédisposition génétique.

**Campagna et al en 2010**, montrent que lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour le descendant est de 20 à 30%. Il atteint 50% lorsque les deux parents sont diabétiques.

L'ensemble des études épidémiologiques étrangères concorde vers une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les sujet ayant des antécédents familiaux de diabète. (**HAS en 2014**).

Les recommandations françaises restreignent la population cible aux antécédents du première degré (père, mère, frère, sœur).

### 3. IMC

La ménopause est une période de changements importants durant laquelle les modifications pondérales sont au premier plan des préoccupations des femmes.

L'utilisation de techniques précises a mis en évidence que la ménopause accélère le dépôt sélectif de graisses au niveau intra abdominal, entraînent une augmentation de l'adiposité centrale avec ses conséquences délétères sur le plan cardio-vasculaire.

Nos résultats concernant l'étude d'IMC montre que l'IMC chez les femmes diabétiques ménopausées est identique à celle des femmes ménopausées (zone de sur poids). Ces résultat sont similaires avec l'étude de **Z. Arbouchelezoul en 2007**, qui ont montré que l'IMC moyen à l'inclusion dans les deux groupes, se situe dans la zone de surpoids, avec un IMC sensiblement plus élevé chez les diabétiques comparativement aux non diabétique (différence statistiquement non significative).

### 4. HTA

Nous avons constaté que la valeur moyenne d'hypertension artérielle (HTA) chez les femmes diabétiques est élevée par rapport aux femmes non diabétique, cela a été expliqué par **N.S. Levitt et al, en 2005**, qui dit que le diabète de type 2 est très souvent associé à l'hypertension artérielle, à l'obésité. Ces éléments caractérisent le syndrome métabolique, un facteur de risque identifié des maladies cardiaques.

Aussi, **Z. Arbouchelezoul en 2007** dit que l'hypertension est un facteur de risque important à contrôler chez la diabète type 2 puisque l'étude UKPDS (United Kingdom prospective Diabète Study) a montré que les objectifs tensionnels sont donc stricts chez les

diabétiques et doivent se rapprocher de 13 mm Hg pour la systolique et 8 mm Hg pour la diastolique.

## 5. Glycémie

Dans nos résultats on observe une hyperglycémie chez la quasi-totalité des malades. **DELPECH Romain en 2015**, a expliqué l'hyper glycémie par une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles et tissu adipeux) à l'action de l'insuline (insulino-résistance), une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline.

La Fédération française de cardiologie montre que le diabétique caractérisée par une glycémie après un jeûne de 8 heures supérieure à 1,26 g/l sur 2 dosages consécutifs ou par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l, quel que soit le moment de la journée ou après une charge orale de 75 g de glucose.

Dans l'étude de **Z.Arbouchelezoul, 2007** sur 30 femmes diabétiques ménopausées et 25 ménopausées non diabétiques il conclue que les glycémies des patientes diabétiques, sont plus élevées que celles des patientes non diabétiques de façon statistiquement significative.

## 6. HbA1c

Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) reste l'élément central permettant d'apprécier l'équilibre glycémique chez le diabétique.

Dans notre travail on trouve que Le moyen d'HbA1c (7.72%) est supérieur aux celles des valeurs normales chez une personne non diabétique, ce qui signifie une glycémie moyenne supérieure à 1.50 g/l.

**Slama-Chaudhry et alen 2013** détermine la valeur normale de l'HbA1c par le seuil inférieur à 6.5%.

Selon **HAS**: Dans le diabète de type 2, un taux d'HbA1c supérieur à 7% est liée avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée ; il est liée aussi avec des complications macrovasculaire évoluées.

Dans notre étude on trouve aussi une corrélation significativement positive entre HbA1c et le taux de glucose et ceci est expliquée d'après **Maitrejean en 2008** par la quantité d'HbA1c qui est directement proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang et que la molécule de glucose reste liée à l'hémoglobine pendant toute la durée de vie du globule rouge (environ 3 mois). Ainsi, la mesure de l'HbA1c reflète la glycémie moyenne d'une personne au cours de cette période.

## 7. Créatinine

Concernant les paramètres de la fonction rénale Le diabète peut endommager les vaisseaux sanguins dans les reins. Le premier signe de problème rénal est la présence d'albumine dans l'urine. Plus tard, la fonction rénale peut diminuer. La fonction rénale est vérifiée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) d'après les résultats du dosage de créatinine dans le sang. **National Kidney Foundation en 2006**.

Dans notre étude on trouve la valeur moyenne de la créatinémie chez les femmes diabétiques ménopausées est supérieur à celle des femmes ménopausées (existe une différence significative).

Par contre, **M. MAMMAD Mohamed en 2011**, dans leur thèse il trouve une légère augmentation non significative concernant les teneurs plasmatiques en créatinine entre les deux groupes (femmes témoins, femmes obèses diabétiques de type 2).

## 8. Acétonuries et Glycosurie

La présence d'acétone témoigne d'une carence grave en insuline. Par manque d'insuline, le glucose ne pénètre plus dans les cellules. L'organisme va utiliser les acides gras du tissu graisseux pour fournir de l'énergie. Une partie des acides gras est transformée en corps cétoniques, responsables de la cétose puis de l'acidose. Ils sont éliminés dans les urines sous forme d'acétone. (**Marédia, maison régionale du diabète**).

Les résultats de notre étude montrent que la minorité (acétonurie (10 femmes), glycosurie (26 femmes)) des femmes diabétiques ayant le glucose ou l'acétone dans leurs urines. **Laurent GUERREIRO en 2007** montre que Si Glycémie est supérieur à 2.50 g/l, il faut vérifier la présence de l'acétone dans les urines.

Ceci explique nos résultats concernant la relation entre l'acétonurie et la glycosurie, où on trouve que la glycosurie a un effet sur l'acétonurie: l'augmentation de la glycosurie entraîne l'augmentation de l'acétonurie. (Relation proportionnelle).

## 9. Cholestérol

Le contrôle de la glycémie n'est pas suffisant pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète de type 2. Un contrôle intensif et précoce du cholestérol est indispensable.

Dans notre étude, on a trouvé une augmentation significative de la concentration sérique du Cholestérol total chez les femmes ménopausées diabétiques par rapport les femmes témoins ( $p < 0.05$ ).

Nos résultats concordent avec l'étude **A. Ben Brahim et alen 2012** qui ont montré le même résultat avec une étude sur Profil lipidique chez femme tunisienne diabétique et ménopausée.

## 10. Triglycérides

Nos résultats montrent une augmentation sérique de triglycérides chez les femmes ménopausées diabétiques par rapport les femmes témoins.

**Jean Bergeron et alen 2009** montrent que chez les diabétiques de type 2, il existe une dyslipidémie particulière qui constitue un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires. Le bilan lipidique d'un diabétique de type 2 comporte généralement une élévation des triglycérides.

Aussi, **Isabelle Catala, 2012** montrent que les diabétiques de type 2 ont un profil lié en partie au déséquilibre de leurs différents composants lipidiques : ils possèdent des LDL petits et denses qui ont tendance à se déposer sur les parois vasculaires, leur taux de triglycérides est élevé.

## 11. HDL

La concentration des HDL diminue lorsque le diabète est déséquilibré. La baisse concerne surtout les HDL2 et semble essentiellement liée à l'augmentation de leur catabolisme. **J.M. Lecerf en 2000.**

Nous avons noté une diminution significative de taux sérique d' HDL chez les femmes

Diabétiques ménopausées par rapport aux femmes témoins. Cette hypocholestérolémie d'HDL est expliquée d'une part, par **H. Hanaire en 2005** qui dit que Le diabète de type 2 s'accompagne fréquemment de concentrations basses de HDL-cholestérol et d'une élévation des triglycérides.

## 12. Complications

Dans notre étude on trouve une variabilité dans la Distribution des complications chez les femmes diabétiques ménopausées, complications métaboliques 62%, complications dégénérative 27%, complications infectieuses 11% et on remarque que les complications métaboliques occupent la première place.

**Z. Konaté et alen 2016** trouvent le même ordre, complications métaboliques 37%, complications dégénérative 33%, complications infectieuses 30% dans une étude sur les trois complications précédentes chez 160 diabétiques hypertendus.

## 13. Bouffé de chaleur

Selon **Hélène Jolly en 2012**: la majorité des femmes, la ménopause survient entre 45 et 55 ans. Avec elle, des troubles fonctionnels, appelés troubles du climatère, font quelquefois leur apparition. Parmi eux, les bouffées de chaleur représentent l'un des signes les plus caractéristiques et les plus précoces de la ménopause. Les ovaires produisant de moins en moins d'hormones, la carence qui en résulte peut déclencher des bouffées de chaleur, parfois accentuées par des situations stressantes.

Dans notre étude on conclue qu'il n'existe pas une différence significative entre Les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de Bouffée de chaleur avec un  $P=0.511$  par ce que le bouffée de chaleur touche les deux catégories des femmes (diabétiques ménopausées et ménopausées saines).

La chute des œstrogènes et un dysfonctionnement des neurotransmetteurs du cerveau seraient en cause dans l'apparition de ces bouffées de chaleur. **Sylvie Dellus ,2011.**

## 14. Trouble de vision

Dans notre étude, la répartition des femmes diabétiques ménopausées et femmes ménopausées en fonction de trouble de vision, montre que Les femmes diabétiques ménopausées qui ont un trouble de vision sont supérieures à ceux qui ne sont pas diabétique, avec une différence significative ( $p=0.000$ ).

**Langis Michaud en 2014** dites que Les problèmes de rétinopathie affectent déjà 20 % des personnes diabétiques de type 2 au moment du diagnostic et la plupart d'entre eux après 15 ans de maladie.

Selon l'Agence de santé publique du Canada La rétinopathie diabétique est une maladie oculaire qui survient lorsque les taux de sucre dans le sang sont élevés et font gonfler les vaisseaux sanguins de l'œil, qui fuient alors dans la rétine.

## 15. Déshydratation

A partir du nos résultats on constate que Les femmes diabétiques ménopausées qui ont une déshydratation de la peau sont supérieures à ceux qui ne sont pas diabétique, avec une différence significative ( $p=0.000$ ).

De nombreux diabétiques ont une peau à tendance sèche. Il est donc très important qu'ils prennent soin de leur peau. **Franç Jé en 2012**

## 16. Nervosité et insomnie

A partir du nos résultats on constate qu'il n'existe pas une différence significative entre Les femmes diabétiques ménopausées et les femmes ménopausées en fonction de l'Insomnie avec un ( $P=0.56$ ).

**Ludovic Friedrich en 2005** a prouvé qu'Insomnies, Dépression nerveuse Trouble du sommeil Perte d'attention Irritabilité et Pertes de mémoire sont des Signes mentaux à la ménopause.

# Conclusion



## Conclusion

Le travail que nous avons entrepris a permis de préciser nos connaissances sur certains aspects biochimiques et physiopathologiques du diabète de type 2 chez les femmes ménopausées.

La comparaison des femmes diabétiques ménopausées avec un groupe témoin qui inclut les femmes ménopausées saines a montré l'existence des différences significatives dans les taux des différents paramètres biochimiques et physiopathologiques.

L'évolution était marquée de complications métaboliques, dégénératives et infectieuses.

Concernant les signes cliniques de la ménopause, cette ne montre pas des différences significatives entre les deux groupes (malades et témoins). Ces résultats sont en concordance avec d'autres études dans différentes régions dans le monde.

On pourrait donc conclure que le diabète de type deux intervenir directement dans le métabolisme des glucides et lipides.

La femme diabétique de type 2 ménopausée, cumule les facteurs de risque vasculaires dont un profil lipidique dans le sens athérogène.

L'incidence du diabète de type 2 est plus élevée chez les femmes dont la ménopause est précoce.

Ce travail joint à d'autres, ouvre les possibilités de poursuivre les recherches dans ce domaine.

# **Bibliographie**

## Bibliographie

- [01] A. Ben Brahim, F. Ben Dahmen, A. Ben Amor, I. Ben Ahmed, S. Azzabi, F. Marzougui. Vol 38, N.S 2, mars 2012.
- [02] A. Campagna; Romon I; Foss S. et Roudier C. 2010. Maladies chroniques et traumatismes. Inst de veille sanitaire, 1-12.
- [03] A. Grimaldi, Diabétologie, Université Pierre et Marie Curie, 2000.
- [04] Ahmed HAKIM. A.G. Zouheir SAHNOUN. L'insuline. Laboratoire de pharmacologie faculté de médecine de Sfax.
- [05] Alain GOUGEON, Henri ROZENBAUM, French Institute of Health and Medical Research. Septembre 2014. P 253. P 256.
- [06] A-L-Dessapt P. Gourdy, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction. 2012, P 15.
- [07] Allan GAW, Michael J. MURPHY, Robert A. COWAN, Denis ST. J. OREILLY, Michael J. STEWART, James SHEPHERD. Biochimie clinique. Elsevier. 2003. P 58-59.
- [08] Anne RADENNE, Régulation de la Synthèse des Acides Gras par l'insuline et la T3 : mise en évidence de l'action Génomique et non Génomique de la T3. Université du QUEBEC à Montréal, Novembre 2008, P 4-8
- [09] Anonyme, Cancérologique, le Moniteur, 2006 p 45 p 50.
- [10] Anonyme, La ménopause, Masson, 2008 p 25
- [11] A. Raisonier, Université Pierre et Marie Curie Faculté de médecine, 2004, p 40 p 99 p 102, p 104.
- [12] Berdah S, doctorat en médecine. Université Paris Diderot-Paris 7, 2010
- [13] Bertrand Perret, Faculté de médecine de Toulouse-Purpan, Hormone stéroïdiennes métabolisme, mécanismes d'action, dosage P4
- [14] Birkhauser M, Braendle W, Kuhl H, Muck A.O, Neulen J, Thaler C.J. 2009, p 43.
- [15] Charbonnel. B, Cariou. B. Médecine thérapeutique. Ed hors-série. 1998 P 103-111.
- [16] Christophe Porcher. Physiologie de régulations BI 632 L3, Institut de neurobiologie de la méditerranée, p 32
- [17] C. ZINSOU. Biosynthèse des lipides (lipogénèse), chapitre 12, P5-6.

## Bibliographie

- [18] Darbellay P, Uckay I., Dominiguez D., Magnai D., Filtri L., Lew D & Assal M. revue Médicale Suisse 2011. p 1
- [19] DELPECH Roman. Université Toulouse 3 Paul SABATIER .faculté des sciences Pharmaceutique, 2005 P 12.
- [20] Diabète et maladie rénal, National Kindney Foundation, 2006. P15.
- [21] Diabète et Maladies Métabolique, collège des enseignants d'endocrinologie (CEEDMM), 2011 P 7
- [22] Elodie Riant, Doctorat.université de toulouse III paulsabatie, , 2009.P 13
- [23] Franc JEU. Diabète sucré. Information médical pour éclairer les décisions des CAUT. Diabète sucré. Agence mondial antidopage. Version 2, mai 2012.
- [24] Gaillard, O 21. (2000).insuline,immunoanalbiolspéc p 15
- [25] Ghizlane EL-MGHARI, Salwa BAKI, Nawel EL-ANSARI. Vol 4. N2. 2014
- [26] HAS(haute autorité de santé), prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, octobre 2014, p 2 P 11)
- [27](<http://sante.canoe.ca/condition/getcondition/diabete-de-type-1>).
- [28](<https://www.diabetes-children.ca/fr/diabete-de-type-1/quest-ce-que-le-diabete-de-type-1/>)
- [29](<http://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitments/médicaments-et-insuline/linsuline>)
- [30] <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-ovaire-4134/>
- [31] Hélène Jolly. Bouffée de chaleur : un désagrément au quotidien (Doctissimo Santé) P 1.
- [32] Isabelle Catala, Dyslipidémie du diabétique : impossible de se passer des Statines. Medscape, Avril.2012, P1.
- [33] Jacque. M, Alfred. P, Michel. G. Décision en endocrinologie diabétologie et nutrition, vigot 1997. P 239-260.
- [34] Jacques M, Marie L. Agnès H & Jocelyne B, Revu de formation médicale contenue, société francophone du diabète alfediam, 2015. Elsevier Masson p11
- [35] Jacques Young. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, ELSEVIER MASSON, 2007 p 274 p 280 p288

## Bibliographie

- [36]- J. Delattre. Durand, J. –C. Jardillier. Biochimie pathologique, Médecine-Sciences Flammarion.france, 2003. P 190.
- [37]Jean Bergeron, M. D, FRCP. Gestion des lipides dans le diabète de type 2. 2009. p1
- [38]Jean-Louis Beaudeau. Geneviève Durand, Biochimie médicale, Lavoisier Medecine Science publication, 2eme Edution 2008, p 142-144.
- [39] jean. M, Doem A. Glucose et hémoglobine glyquée (HbAc1) : mesure et reference, 2008.
- [40] J.M. lecerf. Lipides et diabète. Métabolisme- Horme- Nitrition, Vol IV, N 2. 2000, P 65.
- [41]Johan WENS, Patricia SUWERT, Frank NOBELS, Luc FEYEN, Paul Van CROMBRUGGEN, Hilde BASTIAENS, Paul Van Royen. Société scientifique de médecine générale, SSMG 2007. P10.
- [42]J. Sarfati, P. touraine, Elsevier Masson SAS, medecine des maladies métabolique. Vol 1, N 4, 2007, P19.
- [43]Langis Michaud, O.D.M.Sc. Lediabète et l'œil, comprendre le diabete, Juillet 2014.
- [44]Laurent GUERREIRO, Synthèse diabète, 2007, P 11.
- [45] Les fondamentaux de la pathologie digestive, Elsevier-Masson – Octobre 2014
- [46]Leskens V. Mémoire de fin d'études Formation de Particien en Santé Bien-être .Bien vivre sa ménopause et prévenir l'ostéoporose, Université Paris, 2011.
- [47] Licence STE – Biochimie 1 : les lipides : Somaire, p 1
- [48] Louis Monnier. Diabétologie. Elsevier Masson, 2010, p 43.
- [49]Ludovic Friedrich, traitements des symptomes climatériques (hors.THS), CHU de Roven, 2005. P 9.
- [50]Marédia. Maisson régionale du diabète, le diabète Notions générales.
- [51] Mohamed M.MAMMAD,Master en physiologie cellulaire,. Université des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre .2010-2011.
- [52]N. S. levitt, E. Ohwovoriol, tossou. Kamlan, Ahmed Twahir. KaushikRamaiya, J. C Mbanya. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l'afrique sub-Saharienne. Mai 2005 P 23.
- [53] N Auberval.2010.Thèse de 3 éme cycle.Université des Strasbourg, p 32.
- [54] Patricia Fischer-GHANASSIA, Patricia Fischer-GHANASSIA, Edouard GHANASSIA, 2012, Endocrinologie Nutrition, 6eme Editon,Vernazobres-Grego, paris p146- 212.

## Bibliographie

- [55] Peter marien, ASCENSIA diabète care, P1.
- [56] Progestérone, biomnis biologie médicale spécialisée, 2013 P1.
- [57] Réseau québécois d'action pour la santé des femmes (RQAASF), la physiologie de la ménopause. 2004, fiche 3.2.1. P 1, P 3
- [58] Serge HALIMI, Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b). Avril 2003, corpus médical-faculté de médecine de Grenoble P 2
- [59] Serge Weinman, pierre Méhul, Toute la Biochimie, DUNOD, paris, 2004, p 86 p 326-330.
- [60] Serge. P, Thérapeutique pratique .19° édition, Estem, 2009
- [61] Simon IDELMAN, Jean VERDETTI. Endocrinologie et communication cellulaire, EDP science. 2000. p280 P 420 – p422).
- [62]Slama- Chaudhry, O. Braillard, O. weller. Prise en charge du diabète en médecine de premier recours. Decembre 2013, P 5.
- [63] Sylvie Dellus, Bouffée de chaleurs : les solutions sans hormones (Santé magazine), 2011. P 1.
- [64]Torga A. La ménopause : Solutions et remèdes naturels, Herbalcom, 2012, p185.
- [65]Université médicale virtuelle Francophone. Ménopause, collège des enseignements d'endocrinologie, Diabète et maladies Métabolique (CEEDMM) ,2010-2011, p 3).
- [66] Z. Arbouchelezoul, les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Novembre 2007 P 108-109.
- [67]Z. Konatè, K.ME.V.Ebouat, M. Djodjo, K. Botti, L. Yeo, S. Koné, M.Z.Coulibaly, S.K.N. Attoungré, H.Yapo- Etté, B. Quattara, A.K.Kadjo. Vol 143. April 2016, P1.

# **Annexe**

## Fiche technique /Questionnaire

<b>A: Informations générales :</b>
1- Nom:
2- Prénom:
3- Age:
4- Sexe:
5- Domicile:
<b>B: Information générales 2</b>
1- Date de découverte de diabète:
2- Mode de découverte:
3- Antécédentes familiales:
4- Durée d'apparition de symptôme avant la découverte:
5- Age au moment de ménopause :
6- Stade de diabète :
<b>C:L'examenphysique</b>
1. Etat générale:
- Poids en Kg:
- Taille en cm:
- IMC :
- Température:
2. Appareil cardiovasculaire:
- Tension artériel
- debout
- couchés
- Les poules en battement / mn
3. Lésions:
- Trouble de vision:
- Oui <input type="checkbox"/>
- Non <input type="checkbox"/>
- Autres lésions:
4. Examen ORL:
5. Thyroïde (glande) :
.6.La peau :
- Des hydratations :
- Oui <input type="checkbox"/>
- Non <input type="checkbox"/>
- Des infections :
<b>D : Examen de laboratoire</b>
1- Glycémie
2- Créatinémie
3- Acétonurie
4- Glycosurie



5-HbA1c		
6-cholestérolémie :		
7-Triglycéride		
8- HDL		
<b>E : Traitements</b>		
1-régime:		
2-Insulinothérapie :		
3-Anti diabétique oraux		
4-Traitement initial de D2		
<b>F : Evaluation des signes cliniques</b>		
Bouffée de chaleur	-intense	-modérée
Irritabilité et nervosisme	-intense	-modérée
Insomnie	-Oui <input type="checkbox"/>	-Non <input type="checkbox"/>
<b>G : Evolution</b>		
Durée d'évolution du diabète après ça découvert :		
1- Complication :		
- Métabolique :		
- Infectieuse :		
- Dégénérative :		
- Autre :		
2- Décès :		
- Oui <input type="checkbox"/>		
- Non <input type="checkbox"/>		
3- Cause de décès :		
4- Equilibre glycémique :		
- Satisfaisant : <input type="checkbox"/>		
- Moyen : <input type="checkbox"/>		
- Mauvaise : <input type="checkbox"/>		
5- Mode de suivi :		
- Régulier : <input type="checkbox"/>		
- Non régulier : <input type="checkbox"/>		



Université Larbi Tébessi - Tébessa



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi - Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

### Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : *Boutouate, Bouthaina*  
Régulièrement inscrit(e) en Master au département : *Sciences de la nature et de la vie*  
N° de carte d'étudiant : *40.88.115.12012*  
Année universitaire : *2016 - 2017*  
Domaine : *Sciences de la nature et de la vie*  
Filière : *Science Biologique*  
Spécialité : *Biochimie et Biologie moléculaire*  
Intitulé du mémoire : *Etude du métabolisme Glucidique et lipidique chez les femmes diabétiques type deux ménopausées.*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : *05 - 06 - 2017*

Signature de l'étudiant(e) :



Université Larbi Tébessi - Tébessa



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi - Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

### Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : *Ben arfa Hadjer*  
Régulièrement inscrit(e) en Master au département : *Science de la nature et de la vie*  
N° de carte d'étudiant : *4055962 / 2012*  
Année universitaire : *2016 - 2017*  
Domaine : *Science de la nature et de la vie*  
Filière : *Science Biologique*  
Spécialité : *Biochimie et Biologie moléculaire*  
Intitulé du mémoire : *Etude du métabolisme Glucidique et lipidique Chez les femmes diabétique type deux ménopausées.*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : *05-06-2017*

Signature de l'étudiant(e) :