

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par :

TABTI Kawther

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

Option :

Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème :

Etudes des effets intracellulaires de la metformine à long terme

Soutenu le 04/07/2021 devant le jury composé de :

Président	Mr RAHMOUN.M. N	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Mme SAKER.M	Professeure	Université de Tlemcen
Examineur	Mme BOUDGHANE. A	MCA	Université de Ain-Temouchent

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Je remercie tout d'abord Allah le grand miséricordieux de m'avoir donné force et patience afin d'accomplir ce modeste travail.

Je tiens à remercier chaleureusement mon encadreur « Mme Saker. M », pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet, pour vos précieux conseils, et votre grande disponibilité tout au long de ce travail, pour le partage de votre expérience professionnelle qui a permis d'enrichir cette mémoire, pour votre soutien et vos encouragements, et surtout votre extrême gentillesse. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et apporté.

J'adresse mes sincères remerciements à « Mr Rahmoun », je vous manifeste ma profonde gratitude d'avoir accepté la présidence du jury.

Merci à « Mme Boudghane », l'examinatrice de ce mémoire. Veuillez accepter chère maitre l'assurance de mon respect et de ma reconnaissance. Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.

Je tiens à remercier tous les enseignants qui en intervenant par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions tout au long de mon cursus.

Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Que me pardonnent celles que j'oublie ici.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à ma mère « Malika » qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, c'est grâce à vous et pour vous que j'ai atteint ce requis.

A mon père « Ahmed », école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années d'études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes grandes admirations, mes considérations et mes sincères affections pour vous. Quoique je fasse, je ne pourrais jamais vous récompenser pour les grands sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi. Que Dieu les garde et les protège.

A mes chers frères et ma grande sœur : Abir, Yasser, Bakr et Djafer, source d'appui et d'espoir, je vous remercie pour la bonne ambiance qui a joué un grand rôle dans l'aboutissement de ce mémoire. Merci beaucoup pour votre gentillesse, bonne humeur et la chaleur familiale avec laquelle vous m'avez entouré, que Dieu vous garde et vous protège.

A mes grands-parents, qui m'ont toujours accompagné par leurs prières. Puisse Dieu vous prêter longue et vie et bonne santé.

A mes chères tantes : Mia, Saliha et Noria, et chers oncles : El hadj, Amine et Othman source de soutien et de motivation, merci pour tout ce que vous m'avez données dans ma vie.

A mes chers amis proches : Suzy, Imi, Moni, Mimi, Wassila, Souhila, Chichi, Amel, Kacimo et Mustafa, je vous remercie infiniment pour les cinq ans universitaires passés, je me rappellerai toujours de tous les bons moments que nous avons partagé ensemble et qui resteront gravé dans ma mémoire. Je vous souhaite tout le bonheur du monde, et j'espère que vous ferez partie de ma vie pour bien temps.

A tout ma famille « Tabti et Bouziani » et mes chères amies de la promotion master « Physiologie cellulaire et physiopathologie ».

ملخص:

يعتبر داء السكري من الأمراض الأكثر انتشارا في العالم مع معدل وفيات في ارتفاع مستمر، وهو عبارة عن اضطراب في التمثيل الأيضي يتميز بفرط سكر الدم المزمن المرتبط بخلل في افراز الانسولين أو عمله أو كلا الحالتين. يشمل هذا المرض على عدة أنواع منها مرض السكري من النوع الثاني وهو ما يهمننا في دراستنا. لحد الآن لم يتم إيجاد علاج نهائي لمرض السكري من النوع الثاني لكن تم إيجاد ادوية تعمل على تخفيض مستوى السكر واستقراره لفترة مؤقتة ويعد الميتفورمين أكثرها استعمالا لنجاعته وسرعة تأثيره. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد آلية عمل الميتفورمين في مختلف أعضاء الجسم والنتائج المترتبة عن ذلك. تبين من دراستنا أن للميتفورمين جملة من التأثيرات الإيجابية في الجسم على رأسها تعديل مستوى السكر في الدم من ناحية أخرى فذلك لا يغطي حقيقة تسببه ببعض المضاعفات التي تنتج عن استعماله للمدى الطويل أهمها نقص حاد في مستوى الفيتامين ب 12 الذي ينتج عنه فقر دم حاد الى جانب الحمض اللبني التي قد يؤدي للموت ان لم يتم علاجها بسرعة وبطريقة صحيحة.

كلمات مفتاحية: داء السكري من النوع 2، ميتفورمين، تأثيرات طويلة المدى.

Résumé :

Le diabète sucré est l'une des maladies les plus répandues dans le monde avec un taux de mortalité en constante augmentation. C'est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique associée à des défauts de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou les deux. Cette maladie comprend plusieurs types, dont le diabète de type 2, que traite cette étude. Jusqu'à présent, aucun traitement définitif pour le diabète de type 2 n'a été trouvé, mais des médicaments pour réduire le niveau de sucre et le stabiliser pendant une période de temps sont prescrits, dont la metformine qui est la plus largement utilisée pour son efficacité et sa vitesse d'effet. Le but de cette étude est de déterminer le mécanisme d'action de la metformine dans les divers organes du corps et les conséquences de celui-ci. De notre étude, il a été constaté que la metformine a un certain nombre d'effets positifs dans le corps, dont le premier est d'ajuster le taux de sucre dans le sang ; d'autre part cela ne couvre pas le fait qu'elle provoque certaines complications qui résultent de son utilisation à long terme, dont la plus importante est une carence en vitamine B12, qui entraîne une anémie sévère, ainsi qu'une acidose lactique, qui peut entraîner la mort si elle n'est pas traitée rapidement et correctement.

Mots clés : Diabète de type 2, La Metformine, Les effets à long terme.

Abstract:

Diabetes mellitus is one of the most prevalent diseases in the world with an ever-increasing death rate. It is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia associated with defects in the secretion or action of insulin, or both. This disease includes several types, including type 2 diabetes, the subject of this study. So far, no definitive cure for type 2 diabetes has been found, but drugs that lower the level of sugar and stabilize it for a temporary period are prescribed, and metformin is the most widely used for its efficiency and speed of effect. The aim of this study is to determine the mechanism of action of metformin in various organs of the body and the consequences there of. From our study, it was found that metformin has a number of positive effects in the body, the first of which is to adjust the blood sugar level on the other hand. This does not cover the fact that it causes certain complications that result from its long-term use, the most important of which is severe vitamin B12 deficiency, which leads to severe anemia, as well as lactic acidosis, which can lead to death if left untreated quickly and correctly.

Keywords: Type 2 diabetes, metformin, long term effects.

Liste des figures

		Pages
Figure 01	Principales anomalies métaboliques responsables de l'hyperglycémie.	7
Figure 02	Œil droit d'un patient atteint de rétinopathie diabétique sévère	9
Figure 03	Comparaison entre un œil normal et un œil atteint	9
Figure 04	Effet du diabète de type 2 sur le glomérule	11
Figure 05	Principe de néphropathie diabétique	11
Figure 06	Effet de la neuropathie sur les nerfs	13
Figure 07	La polyneuropathie	13
Figure 08	L'artériosclérose	14
Figure 09	Formation de la plaque d'athérome	14
Figure 10	Propriétés pharmacocinétiques	18
Figure 11	Mécanisme d'action de la metformine	19
Figure 12	Action de la metformine sur le complexe 1 de la mitochondrie	23
Figure 13	Mécanismes énergétiques de l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par la metformine	25
Figure 14	Action de la metformine dans l'intestin	27
Figure 15	Récapitulation des effets de la metformine	28
Figure 16	Effet de metformine sur le système cardiaque	30
Figure 17	Rôle de metformine dans l'inhibition des complications cardiaques	31
Figure 18	Variation de la concentration de la metformine/lactate en fonction du traitement de l'hémodialyse	35
Figure 19	Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12	37
Figure 20	Le transport intracellulaire de la B12	37
Figure 21	Effets de metformine sur la membrane des cellules d'iléon	39
Figure 22	Métabolisme d'homocystéine	41
Figure 23	Les risques de l'hyperhomocystéinémie	42
Figure 24	Mécanisme d'action de la metformine sur la production des lactates	44
Figure 25	Rôle de la metformine dans l'inhibition des fonctions cellulaires	45
Figure 26	Organigramme des effets intracellulaires de la Metformine à long terme	46

Liste des tableaux

Pages

Tableau 1	Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine	16
Tableau 2	Principales manifestations cliniques de la carence en cobalamine	40

Abréviations

ACC	Acétyl-CoA carboxylase.
ACoA	Acétyl-CoA A.
AMP	Adénosine monophosphate.
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique.
AMPK	Protéine kinase activée par l'APM.
ADP	Adénosine diphosphate.
ATP	Adénosine triphosphate.
ASBT	Transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium.
C	Cytochrome.
C1	Complexe 1 de la chaîne respiratoire de la mitochondrie.
C5	Complexe 5 de la chaîne respiratoire de la mitochondrie.
CPT1	Carnitine palmitoyltransférase.
CREB1	Facteur de transcription dépendant de la phosphorylation.
CRTC2	Coactivateur de transcription réglementé CREB2.
Cys39	Cysteine résidue 39.
DAG	Diacylglycérol.
DHAP	Dihydroxyacétone phosphatée.
DIND	Diabète non insulino-dépendant.
DT2	Diabète de type 2.
FBP1	Fructose 1-6 biphosphatase 1.
FI	Facteur intrinsèque.
FXR	Récepteur X des farnésoides.
G3P	Glycérophosphate.
GDPm	Glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale.
GLP1	Glucagon-like peptide 1.

Abréviations

GLUTs	Transporteurs de glucose.
GPR41/43	Pair of mammalian G protein-coupled receptors
IMS	Espace membranaire interne.
LDH	Lactate déshydrogénase.
LKB1	Kinase hépatique B1.
M3R	Récepteur muscarinique.
NADH	Nicotinamide-adenodine-dinucléotide.
ND3	NADH dehydrogenase subunit 3
OCT1	Transporteur des cations organique 1.
OCT3	Transporteur des cations organique 3.
PDH	Pyruvate déshydrogénase.
Pi	Phosphate inorganique.
PI3K	Phosphatidylinositol 13-kinase.
PI3K-Akt	La voie de phosphatidylinositol 13-kinase
PMAT	Transporteur de monoamine de la membrane plasmique.
PKA	Protéine kinase A.
PKC	Protéine kinase C.
PTPm	Le port de transition de perméabilité mitochondriale.
QC	Coenzyme Q (ubiquinone).
SGLT1	Sodium/glucose cotransporteur.
TC	Transcobalanine.
TGR5	Récepteur de l'acide biliaire couplé à la protéine G.

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Généralités	3
I.1 Diabète de type.....	4
I.1.1 Définition.....	4
I.1.2 Epidémiologie.....	4
I.1.3 Physiopathologie	5
I.1.3.1 Insulino-résistance	5
I.1.3.2 Insulino-sécrétion	6
I.1.3.3 Augmentation de la production hépatique de glucose	6
I.1.4 Les complications.....	7
I.1.4.1 Les complications microangiopathiques.....	8
I.1.4.1.1 Rétinopathie.....	8
I.1.4.1.2 Néphropathie.....	10
I.1.4.1.3 Neuropathie.....	12
I.1.4.2 Les complications macroangiopathiques.....	13
I.1.4.2.1 L'artériosclérose.....	13
I.1.4.2.2 L'athérome.....	14
I.1.4.3 Pied diabétique	15

Table des matières

I.1.5 le traitement	15
I.2 La metformine	16
I.2.1 Définition	16
I.2.2 Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine	16
I.2.3 Propriétés pharmacocinétiques	17
I.2.3.1 Absorption	17
I.2.3.2 Distribution.....	17
I.2.3.3 Biotransformation.....	17
I.2.3.4 Elimination.....	17
I.2.4 Propriétés pharmacodynamiques.....	18
I.2.5 Mécanisme d'action.....	19
I.2.6 Contre-indications	20
Chapitre II Effet de la metformine dans les organes de corps.....	21
II.1 Effet de la metformine dans le foie.....	22
II.1.1 Au niveau mitochondrial	22
II.1.2 Mécanismes énergétiques de l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par la metformine	23
II.2 Effet de la metformine dans l'intestin.....	26
II.3 Effet de la metformine dans les muscles	27
II.4 Effet sur le système cardiaque.....	28
Chapitre III : Effet de la metformine à long terme	32
III.1 Méthodes	33
III.1-1 Dosage sanguin.....	33
III.1-2 Gazométrie artérielle	34
III.1-3 Hémodialyse	34
III .2 Les effets de la carence de vitamine B12 lié au metformine	36

Table des matières

III.2-1 Définition et mécanisme d'absorption de vitamine B12.....	36
III .2-2 Action de la metformine sur absorption de vitamine B12.....	43
III .2-3 Carence en vitamine B12 et l'hyperhomocystéinémie	41
III .3 Effets de l'hyperlactatémie causée par la metformine	43
III .3 -1 Classification des hyperlactatémies.....	43
III .3 -2 Lactate et metformine	43
III .3-3 Acidose lactique et metformine.....	45
Conclusion générale.....	48
Référence bibliographique.....	51

Introduction

Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique ces dernières décennies, longtemps considéré comme une maladie propre aux pays riches, il touche aujourd'hui largement les pays en voie de développement, voire les classes sociales les plus défavorisées. Cette maladie métabolique chronique recouvre différents types de diabètes, mais puisqu'elle représente 90 % de tous les patients diabétiques, le diabète de type 2 reste le plus fréquent. Cette véritable « épidémie » est liée à des changements de mode de vie et à une augmentation de l'espérance de vie, et apparaît généralement à maturité. Cependant, elle augmente régulièrement chez les jeunes. Dans le cadre de l'hérédité familiale, elle a été découverte accidentellement ou lors de complications dégénératives. (**Arbouche et al., 2012, Bouhanick et al., 2013**).

Le diabète non-insulinodépendant se définit comme une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulinosécrétion qui entraîne à terme des complications nombreuses de type micro et macrovasculaires. (**Schlienger, 2013**).

Le traitement du diabète de type 2 vise à corriger l'hyperglycémie et à réduire le risque de complications et de mortalité microvasculaires et/ou macrovasculaires. Le choix du traitement médicamenteux doit être basé sur les caractéristiques du patient (en particulier l'âge, le poids, les comorbidités, le degré d'hyperglycémie, l'observance du traitement) et des médicaments (efficacité glycémique, risque d'hypoglycémie, effets secondaires, bénéfices à long terme, coût). La metformine est une molécule antidiabétique utilisée depuis de nombreuses années et actuellement considérée comme le premier choix en monothérapie. (**Sanduloviciu, Jornayvaz, 2015**).

Malgré leurs effets bénéfiques, la metformine est devenue le débat actuel à cause de ses effets secondaires qui provoquent des complications dangereuses rarement associées à un taux élevé de mortalité chez les diabétiques. Il convient de rester vigilant vis-à-vis de cette complication grave en respectant les contre-indications à son usage, pour le moment inchangées. (**El Khoury, 2013**).

Introduction

C'est pourquoi ce travail est une contribution à sur les effets intracellulaires de la metformine à long terme chez les diabétiques de type 2, car ce qui se passe ay niveau intracellulaire finira par se traduire au niveau des organes et se répercutera sur le patient diabétique tôt ou tard.

Ce travail a pour but de se pencher sur les mécanismes qu'ils soient bénéfiques ou délétères à long terme.

Chapitre 1 : généralités

Diabète de type 2

1-Définition :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est une pathologie hétérogène, non auto-immune (**Buyschaert, 2006 ; Perlemuter et al, 2000**).

Définie par l'impotence des cellules à réagir proprement à l'action de l'insuline conduisant à une augmentation chronique de la glycémie (hyperglycémie), ce qui est la résultante de deux anomalies interdépendantes, l'insulino-déficience et l'insulino-résistance (**Buyschaert, 2006 ; Kebieche, 2009 ; Bories, 2012**).

Cette hyperglycémie s'accompagne de divers symptômes : polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, perte de poids, amaigrissement ou obésité, et troubles de la conscience conduisant à un coma fatal (**Kebieche, 2009**).

Il débute après l'âge de 40 ans et représente 90 à 95 % des diabètes, 50% des cas ne sont pas diagnostiqués et donc le diabète reste toujours asymptomatique. En effet, avec l'urbanisation, la sédentarité et le développement de l'obésité, la prévalence du diabète de type 2 a augmenté (**Arbouche et al, 2012**).

2-Epidémiologie :

Le nombre de personne atteintes de diabète de type 2 s'accroît rapidement dans le monde. Cette augmentation est aperçue surtout dans les pays en développement puisqu'elle est liée au développement économique, au vieillissement des populations, à des changements d'alimentation, à une diminution de l'activité physique et à d'autres modifications du mode de vie. (**WU et al, 2014**).

En Algérie, le diabète est considéré comme un des majeurs problèmes de la santé publique, en particulier le diabète de type 2. Selon la fédération algérienne des associations des diabétiques, on estime que dans une population de 32 millions, le nombre de diabétiques a atteint 2 millions. Et selon la Société algérienne de diabétologie, 90% de la population des diabétiques présentent le diabète de type 2 et 10% sont de type 1. (**Salemi, 2010**).

3-Physiopathologie :

Le diabète est une maladie d'évolution lente, sa physiopathologie commence avant son diagnostic de plusieurs années. L'apparition du diabète de type 2 s'explique par trois phénomènes présentés ci-dessous

3-1. Insulino-résistance :

La résistance à l'insuline est présente dans le foie et les tissus adjacents, ce qui entraîne une diminution de la sensibilité des récepteurs de l'insuline, une diminution de l'absorption du glucose, une augmentation de la production du glucose par les muscles et le foie, une diminution de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sensibilité à l'insuline. **(Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003).**

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme et le seul moyen d'éviter une hyperglycémie prolongée, qui serait dangereuse. Cette hormone agit sur ses cibles par l'intermédiaire d'un récepteur à activité tyrosinekinase exprimée de façon quasiment ubiquitaire dans l'organisme, mais à des niveaux variables. La liaison de l'insuline à son récepteur a pour effet d'augmenter l'entrée du glucose dans les cellules cibles, de manière à diminuer la glycémie. Cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine de glucose, c'est-à-dire une hyperglycémie. **(Boal, 2006).**

Il s'agit principalement d'insulino-résistance musculaire, qui affecte la synthèse du glycogène. En l'occurrence du gène, on l'a trouvé chez les enfants ayant une tolérance stricte au glucose normal, mais ayant deux parents diabétiques. Cependant, les gènes impliqués ne sont pas clairs. **(Marshall et al, 2005).**

Sur le plan métabolique, la résistance à l'insuline est secondaire à l'excès de graisse dans les muscles et le tissu adipeux viscéral, qui libère de grandes quantités d'acides gras libres.

Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la gluconéogenèse hépatique.

Au niveau musculaire, il existe une vraie compétition entre les acides gras libres et le glucose afin d'être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en premier lieu, ce qui entraîne une production accrue d'acétyl-CoA qui, à son tour, empêche 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 a pour effet de supprimer le glycogène synthase. Le stockage et l'utilisation du glucose sont abaissés au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse, le tout permettant d'augmenter la glycémie. **(Grimaldi, 2000 ; Arbouche et al, 2012).**

3-2. Insulino-sécrétion :

Une sécrétion insuffisante d'insuline est liée à des dommages aux cellules β de Langerhans. Ces cellules sécrétant de l'insuline ont perdu en moyenne 50% de la masse lors du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules β sera liée aux Phénomènes de glycotoxicité et de lipotoxicité. Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β , il existe un cercle vicieux : l'hyperglycémie majore la destruction des cellules β , ce qui diminue l'insulinémie.

L'insulino-sécrétion a des multi-anomalies ; perte pulsatile de la sécrétion basale, le pic précoce causé par le glucose intraveineux disparaît, une sécrétion excessive de glucose et d'hormones stimulera la diminution de l'insuline basale. Au fil du temps, la sécrétion d'insuline diminue progressivement **(Guillausseau et Laloi-Michelin, 2003).**

3-3. Augmentation de la production hépatique de glucose :

Après quelques années, en plus de ces premiers phénomènes, une augmentation de la production hépatique de glucose apparaîtra qui sert à aggraver cette hyperglycémie **(Bories, 2012).**

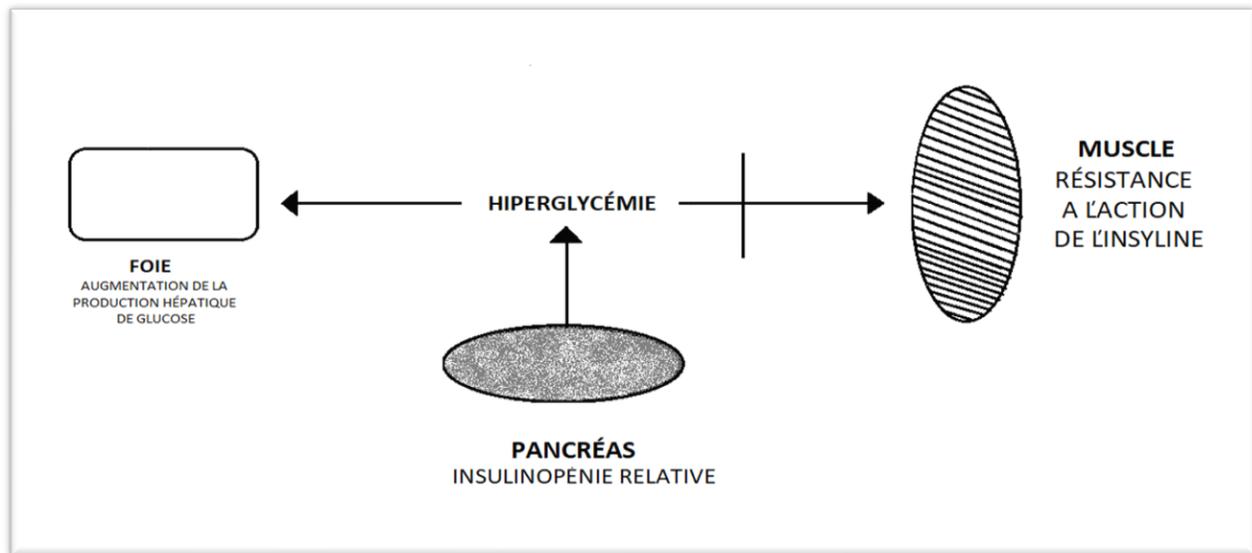


Figure 1 : Principales anomalies métaboliques responsables de l'hyperglycémie (**Broussolle et al, 1990**)

4-Les complications :

Le mauvais contrôle glycémique développe des complications diabétiques de manière propre pour chaque patient (**Hennen, 2001**).

Celles-ci sont nombreuses, générales ou locales, insidieuses, chroniques et fréquemment graves. La base de la plupart des complications contient soit de l'hyperglycémie, de l'insulinorésistance, ou une inflammation de bas-grade, athérogenèse accélérée et sensibilité aux infections. (**Schlienger, 2013**).

On distingue deux grands groupes : les microangiopathies et les macroangiopathies qui concernent la totalité des vaisseaux corporels (Racah, 2004). La microangiopathie corrompt la microcirculation et la macro-angiopathie touches les gros vaisseaux de l'aorte jusqu'aux artères distales supérieures à 200 µm (**Baalbaki, 2012**).

4-1. Les complications microangiopathiques :

Les complications des microangiopathies sont propres au diabète (**Bories, 2012**), elles correspondent aux lésions des parois capillaires des petites artères et veines d'un diamètre inférieur à 30 μm , alors facilement obstruées (**Perlemuter et al, 2000 ; Slama, 2000**).

La survenue de ces complications est liée à la durée de l'exposition à l'hyperglycémie chronique et à son incidence, qui affecte principalement la rétine, les capillaires rénaux et du système nerveux. (**Bories, 2012**). Cependant, certains facteurs modulant ce risque, soit en l'aggravant ou en la limitant, au premier rang on trouve le rôle néfaste d'une hypertension artérielle (**Slama, 2000**).

4-1.1 Rétinopathie :

Il s'agit de l'anomalie oculaire la plus courante et la plus fréquente du diabète (**Bories, 2012**).

C'est la quatrième cause de perte de vision chez les patients diabétiques plus de 65 ans. L'incidence des hommes est légèrement supérieure à celle des femmes (**Schlienger, 2013 ; Bouhanick et al, 2013**). La RD représente 60% des patients atteints de diabète du type 2, après 20 ans de diabète, 10 à 20% des personnes ont une forme proliférante (**Raccah, 2004**). Cette microangiopathie est causée par un épaissement de la membrane basale des capillaires de la rétine, suivie d'une diminution des péricytes et d'une diminution du nombre de cellules endothéliales, provoquant des télangiectasies, la formation de micro-anévrysmes et le blocage des capillaires rétinien. L'occlusion étendue des capillaires rétinien, puis des artéioles rétinien conduit à une ischémie rétinienne (**Baalbaki, 2012**).

Les patients avec les trois facteurs indépendamment liés à la rétinopathie ont un taux élevé d'hémoglobine glyquée, une durée longue de diabète et des pressions artérielles systoliques élevées (**Bouhanick et al, 2013**).

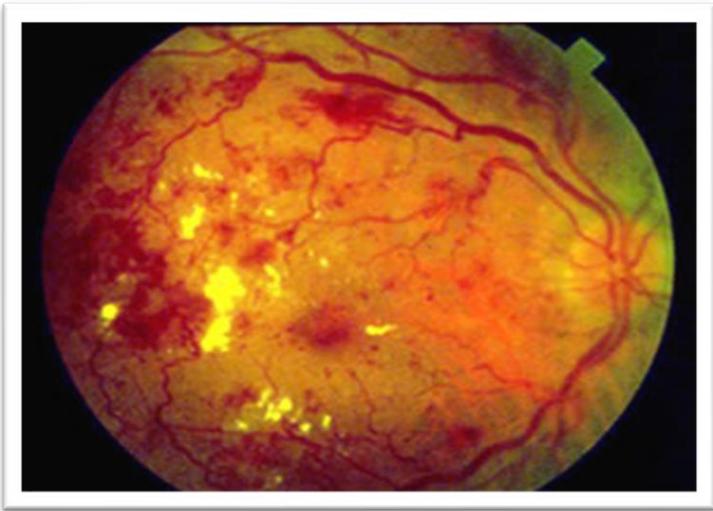


Figure 2 : Œil droit d'un patient atteint de rétinopathie diabétique sévère (Kee, 2018).

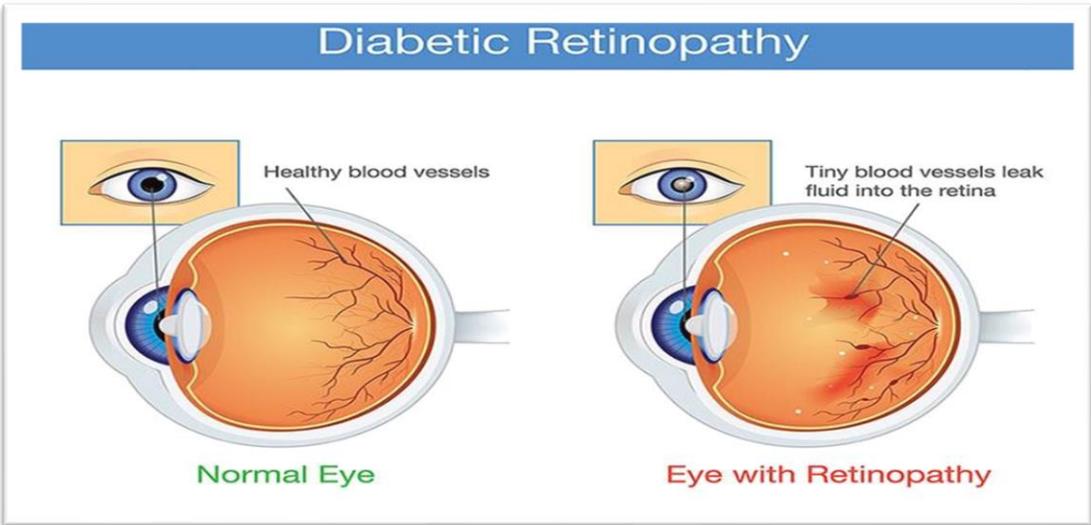


Figure 3 : Comparaison entre un œil normal et un œil atteint (Kee, 2018).

4-1.2 Néphropathie :

Le diabète occupe la première place des causes d'insuffisance rénale chronique. La néphropathie est le résultat de la micro-angiopathie (**Schlienger, 2013**) ; qui s'expose à 5 stades différents en cours de développement d'une hyperglycémie :

1. Néphropathie fonctionnelle : au moment du diagnostic le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire sont élevés, les lésions histologiques atteignent une hypertrophie glomérulaire avec augmentation de la zone de filtration.

2. Néphropathie latente : la membrane basale glomérulaire s'épaissit, le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire restent élevés. Ces faits surviennent dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic initial.

3. Néphropathie débutante : elle correspond à l'apparition d'une microalbuminurie (30 et 300 mg / 24 heures).

4. Néphropathie avérée : environ 15 ans après le diagnostic de diabète La protéinurie dépasse 300 mg / 24 heures et le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire reviennent à la normale. Le patient aura développé une hypertension et une rétinopathie sévère.

5. Insuffisance rénale terminale : dès que la protéinurie dépasse 300 mg / 24 heures, Le patient doit être informé de la progression de l'insuffisance rénale. Quand la clairance de la créatinine atteint 10 ml/minute, il faut envisager une thérapeutique de substitution (**Perlemuter et al, 2000 ; Hennen, 2001 ; Arbouche et al, 2012**).

La prévalence de néphropathie et le nombre des diabétiques non insulino-dépendants atteignant le stade final d'insuffisance rénale ne cessent d'augmenter (**Villar et Zaoui, 2010**).

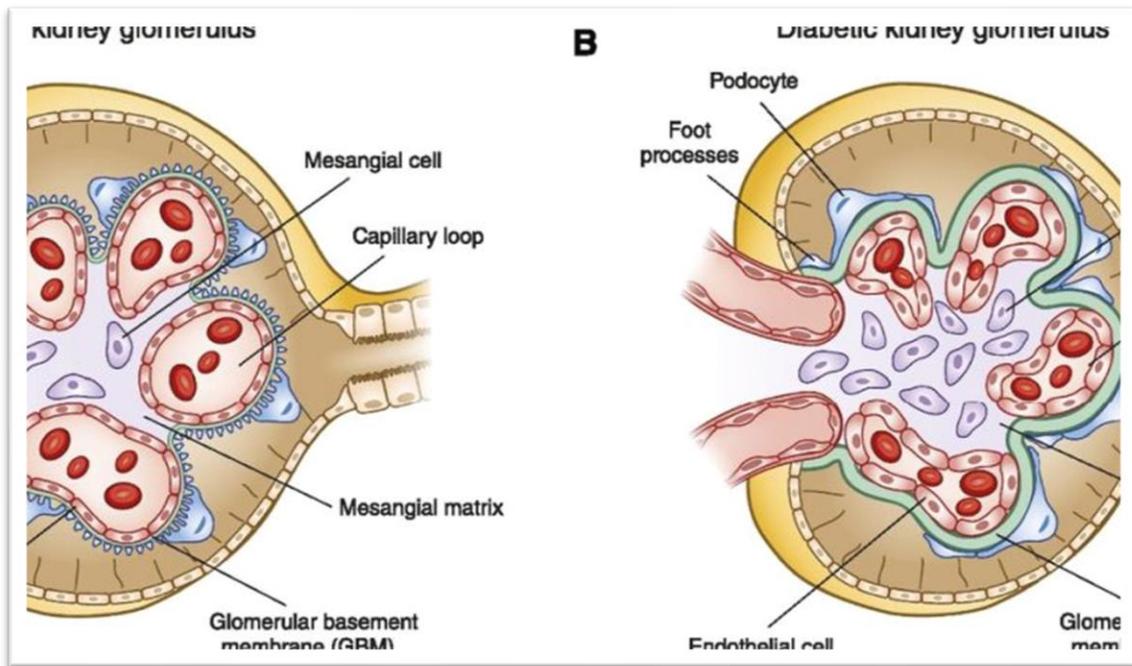


Figure 4 : Effet de diabète de type 2 sur le glomérule (PACD blog, 2019).

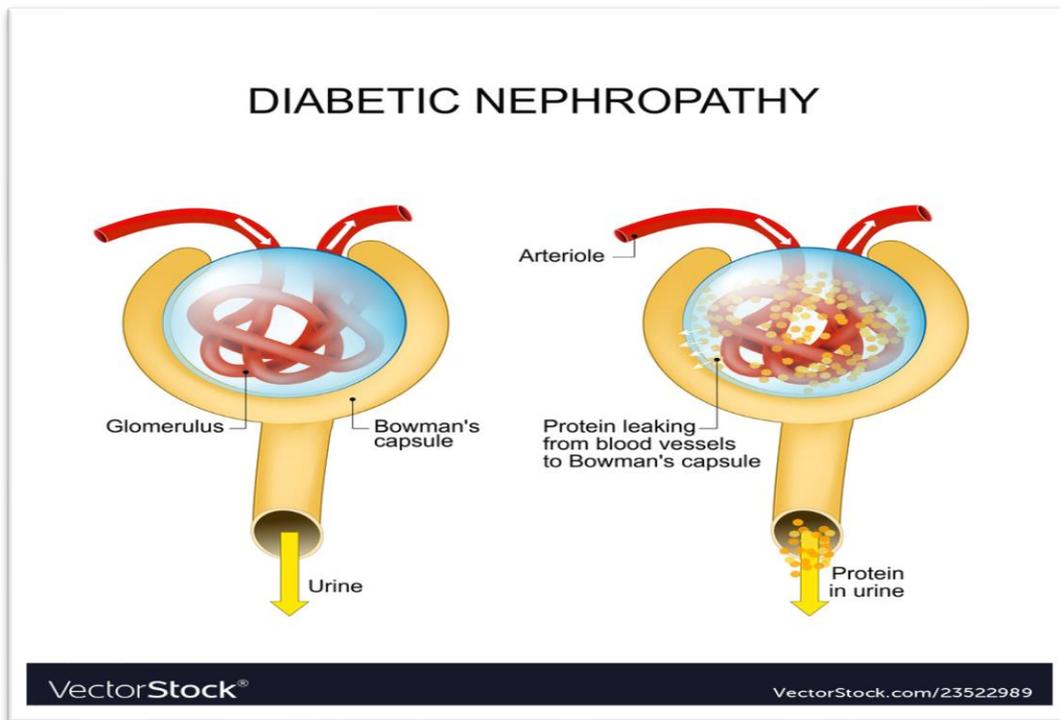


Figure 5 : Principe de néphropathie diabétique (Stock, 2019).

4-1.3 Neuropathie :

La neuropathie diabétique est une complication très courante qui touche le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome (**Bories,2012**).

Pour le système nerveux périphérique, la forme la plus fréquente d'atteinte est la polyneuropathie des membres inférieurs due à la plus grande fragilité des fibres sensibles longues, peu sensibles, peu myélinisées, qui se traduit par plusieurs formes cliniques :

Polynévrite diabétique : la forme la plus répandue à prédominance sensitive, attachant la partie distale des membres inférieurs et évaluant de façon ascendante.

Mono et multinévrite touche les nerfs crâniens et les membres supérieurs.

Elle est asymptomatique et représente 80% des neuropathies, provoquant une diminution et /ou une perte de la sensibilité du pied entraînant une déformation de celui-ci avec des troubles de la marche et de posture (**Baalbaki, 2012**).

En revanche, la neuropathie autonome touche le système génito-urinaire, digestif et cardiaque qui explique l'impuissance, les dysfonctions de la miction, la gastroplogie, la diarrhée et la perte de contrôle des sphincters dont se plaignent les diabétiques.

On trouve la neuropathie chez 50% des diabétiques, sa prévalence varie selon la durée du diabète, l'âge, qualité du contrôle glycémique et aussi la présence d'autres pathologies comme le diabète pancréatite (**Raccah, 2004 ; Baalbaki, 2012**).

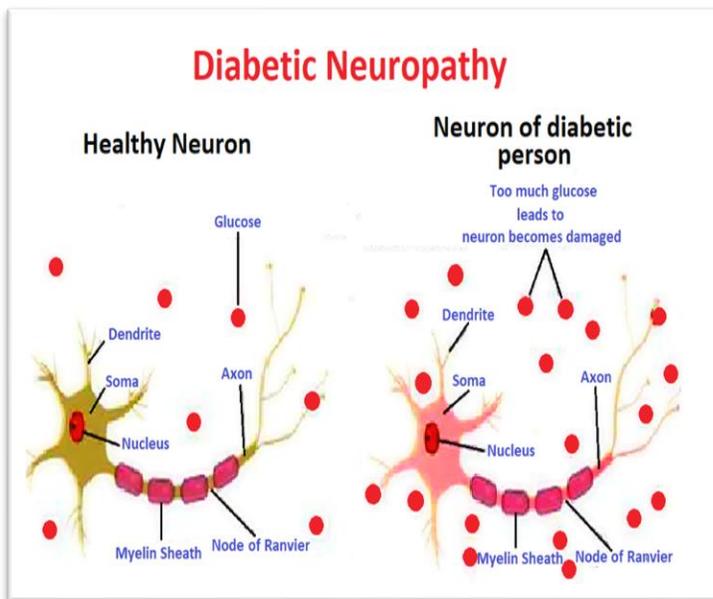


Figure 6 : Effet de la neuropathie sur les nerfs

(Oscar, 2019).

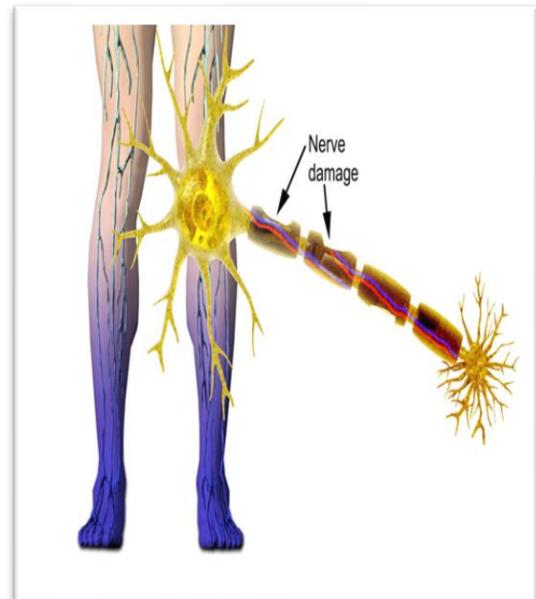


Figure 7 : La polyneuropathie

(Dewaele, 2017).

4-2 les complications macro-angiopathiques :

La maladie macro-vasculaire est la cause de la complication la plus grave du diabète, et lorsqu'elle est accompagnée d'hypertension et de dyslipidémie, la condition sera encore aggravée. Elle affecte les grosses artères (Oroudji, 2005). Il existe deux types d'atteintes :

4.2.1. L'artériosclérose :

C'est le durcissement de toute la paroi artérielle (non limitée à l'intima), pure (pas d'athérome), non focale, et apparaît généralement plus tôt (Chevenne et Fondrede, 2001 ; Baalbaki, 2012). L'athérosclérose est devenue la principale cause de mortalité des patients diabétiques de plus de 40 ans. Elle est liée au cœur (infarctus du myocarde) et au cerveau (l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est de 2 à 5 fois plus élevée que celle des personnes non diabétiques.), et la moitié de l'amputation causée par l'artérite des membres inférieurs est quatre fois plus fréquente chez les patients non diabétiques (Slama, 2000 ; Oroudji, 2005 ; Baalbaki, 2012).

4-2.2 L'athérome :

L'athérome est une maladie à évolution lente marquée par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans les artères de gros et moyen calibre. Cette progression peut conduire à des manifestations ischémiques chroniques entrecoupées d'épisodes athérothrombotiques aigus (Baalbaki, 2012).

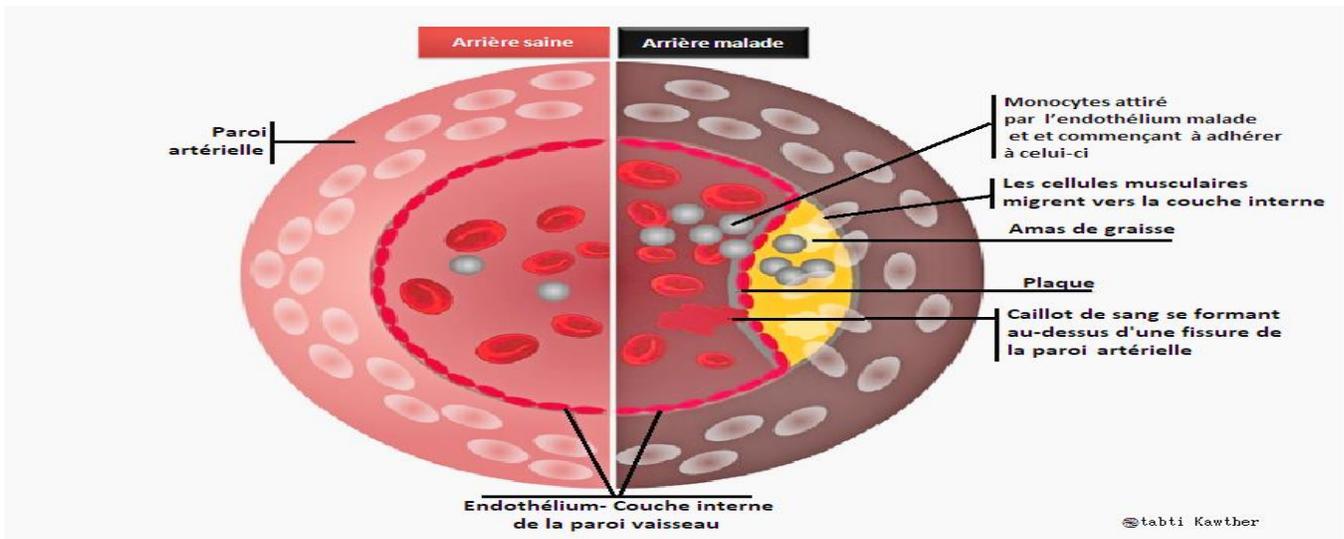


Figure 8 : L'artériosclérose (Koulikoff, 2017).

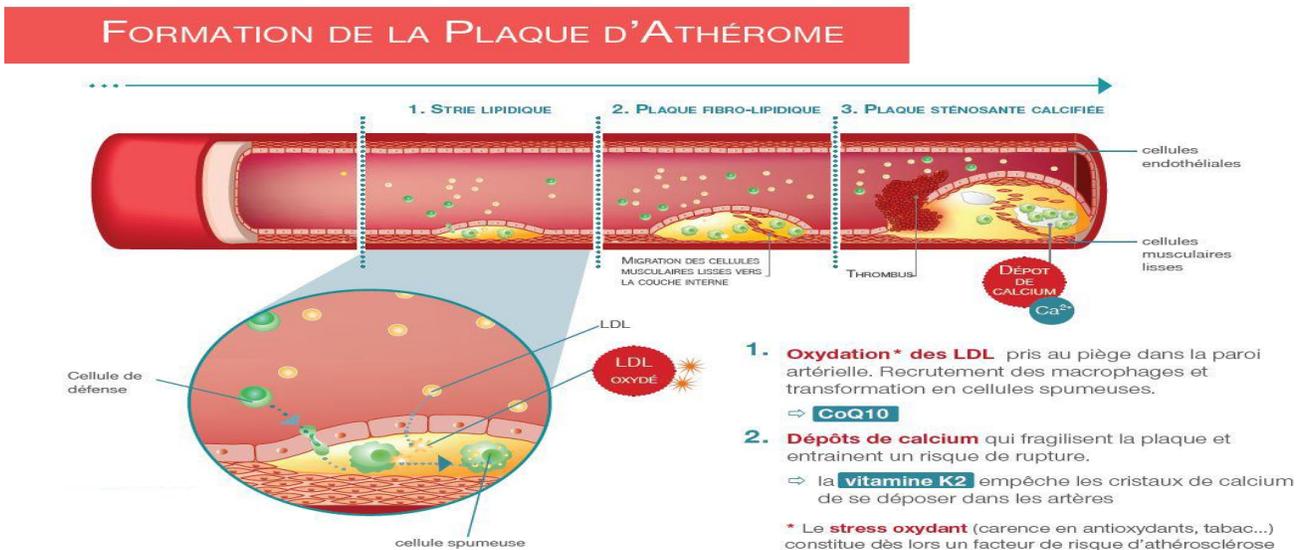


Figure 9 : Formation de la plaque d'athérome (Bionutrics, 2020)

4-3 Pied diabétique :

Le pied est la principale cible du diabète et constitue une complication grave et fréquente, étant l'une des premières causes d'hospitalisation prolongée (**Baalbaki, 2012**).

Concernant la conséquence de la majorité des complications infligées par la maladie, des traumatismes insignifiants vont rapidement se transformer en ulcères chroniques et en gangrène focale se formant sur des tissus fortement compromis par des phénomènes ischémiques.

La fréquence des amputations des membres inférieurs prouve la sévérité des lésions puisque 85 % des amputations chez les diabétiques sont précédées d'une ulcération du pied, qui croît fortement avec l'âge (**Grimaldi, 2000**).

Elles résultent de la conjonction de facteurs spécifiques : diminution de la vascularisation, présence de lésions neurologiques qui entraînent une diminution de la sensibilité et une déminéralisation des os du pied (**Baalbaki, 2012**).

La surveillance de l'apparition de lésions est la mesure préventive la plus efficace. Le dépistage annuel a pour but d'identifier les diabétiques à risque d'ulcération et de mettre en place une prévention professionnelle et une éducation ciblée des patients (**Schlienger, 2013**).

5-traitement :

Le diabète est incurable. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire. Cependant, une meilleure alimentation et une activité physique régulière constituent une véritable modalité de traitement et peuvent permettre d'éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent prescrire un ou plusieurs médicaments antidiabétiques, qui abaissent la glycémie ou aident à la contrôler, parmi lesquelles la metformine occupe la première place.

La Metformine :**1-déffinition**

La metformine (chlorhydrate de 1,1 diméthyl biguanide) est un dérivé de la substance hypoglycémique galegine. Elle est utilisée comme adjuvant pour le traitement du diabète bien qu'elle ait été approuvée pour le traitement de l'hyperglycémie et du syndrome métabolique. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle abaisse la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie, c'est pourquoi la metformine est considérée comme une substance antihyperglycémique. Cet antidiabétique peut être utilisé à tous les stades de l'évolution du DT2, en monothérapie ou en association avec des sulfonylurées et autres sécrétagogues, des thiazolidinediones et l'insuline. Le chlorhydrate de 1,1-diméthyl biguanide est le seul dérivé du biguanide sur le marché, administré par voie orale, avec une dose initiale de 500 ou 850 mg, 2 à 3 fois par jour et selon l'OMS la dose habituelle est de 2000 mg par jour (**Del Barco et al, 2011 ; Faure, 2011 ; Boucoucha et al, 2013 ; Foretz, 2014**).

2- Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine :

Tableau 01 : propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine
(Rev January, 2018)

Dénomination commune	Chlorhydrate de metformine.
Nom chimique	Chlorhydrate de 1, 1-diméthyle-biguanide.
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
Structure chimique (formule brute)	C ₄ H ₁₂ CIN ₅ .
Masse moléculaire	165,6 g/mol.
Point de fusion	222-226 °C.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau à 95%, Peu soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène

3-Propriétés pharmacocinétiques :

3-1 Absorption :

La biodisponibilité n'est que de 50 à 60 %. Suite à une prise orale, la concentration plasmatique optimale est atteinte en 2h30. La fraction non absorbée se retrouve dans les fèces (**Faure, 2017**).

3-2 Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes.

Le pic sanguin est plus bas que le pic plasmatique, et se produit approximativement au même moment.

Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution.

Le volume moyen de distribution est de 63 à 276 L.

3-3 Biotransformation :

La metformine est évacuée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

3-4 Elimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, indiquant une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de fonction rénale, la clairance rénale est réduite proportionnellement à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine (**Sanofi-Aventis, 2018**).

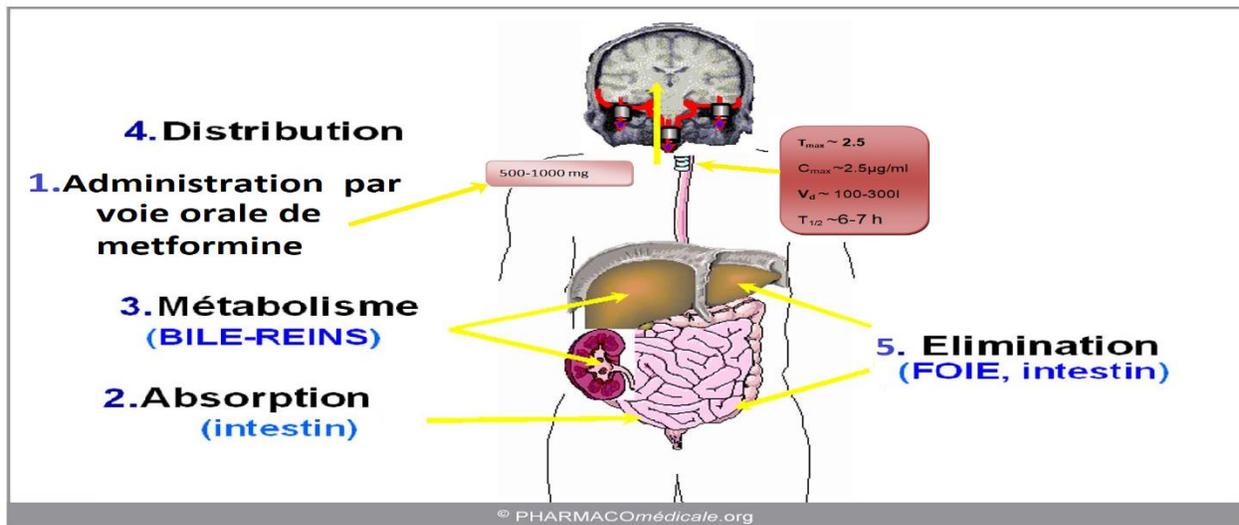


Figure 10 : Propriétés pharmacocinétiques (Pharmacomédicale, 2016)

4-Propriétés pharmacodynamiques (effet anti hyperglycémiant) :

En outre, la metformine renforce l'effet de l'insuline sur la captation du glucose par les adipocytes et les muscles. Dans le muscle, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène, mais sans augmenter son oxydation. Cependant, il n'est pas certain que cet effet périphérique observé *in vivo* soit direct. Il semble plus probable qu'il résulte de l'amélioration de la glucotoxicité (Kirpichnikov et al, 2002). Au niveau intestinal, la metformine réduit l'absorption du glucose, mais ceci n'est probablement que marginalement impliqué dans son effet thérapeutique. La metformine module également le système des incrétines, en potentialisant la sécrétion de GLP1 ou en augmentant sa sensibilité (Bailey et al, 2008 ; Migoya et al, 2010 ; Kieffer, 2011). La metformine est classée comme un insulino-sensibilisateur car elle réduit l'hyperglycémie chez les patients de diabète du type 2 sans augmenter leur taux d'insuline ; cependant, une sécrétion d'insuline est nécessaire à son action. L'effet antihyperglycémique de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose principalement par l'inhibition de la néoglucogenèse et, à un moindre degré, par l'inhibition de la glycolyse (Sambol et al, 1996).

5- Mécanisme d'action de la metformine :

Le mécanisme d'action de la metformine était jusqu'à présent mal compris. En effet, l'hypothèse principale était qu'elle activait la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK).

Cependant, une équipe de chercheurs de l'Université de Yale a récemment identifié le mécanisme d'action de cette vieille molécule. La metformine inhibe l'isoforme mitochondriale du glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la conversion du glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphatée (DHAP), ce qui entraîne une réduction de la conversion du lactate en pyruvate. De ce fait, l'utilisation du glycérol et du lactate comme substrats pour la gluconéogenèse diminue et la concentration de glycérol et de lactate augmente dans le plasma

(Sanduloviciu et Jornayvaz ,2015).

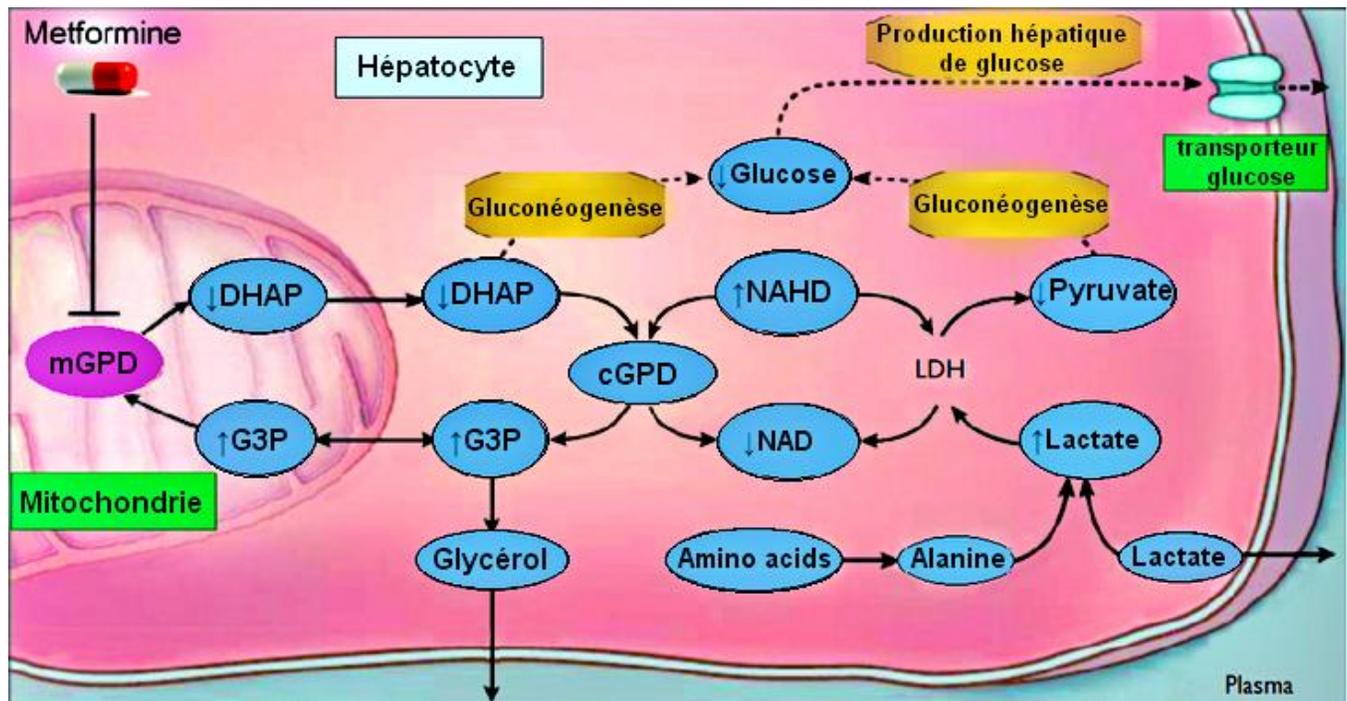


Figure 11 : Mécanisme d'action de la metformine (Sanduloviciu, 2015).

6-Contre-indications :

La metformine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Un État associé à une hypoxie tissulaire (Insuffisance cardiaque ou respiratoire, Infarctus du myocarde récent...).
- L'insuffisance rénale chronique, pathologie susceptible d'altérer la fonction rénale, déshydratation (diarrhée sévère, nausées, vomissements, hypovolémie, fièvre).
- L'insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (en raison d'un risque accru de risque accru d'acidose lactique).
- Diabète avec acidocétose, précoma diabétique
- L'infections sévères (septicémie, infection urinaire...) ou choc (**Barau, 2016 ; Faure, 2017**).

Chapitre 2 : Les effets de la metformine dans le corps.

1. Effets de la metformine dans le foie :

Au niveau hépatique, l'entrée de la metformine est dépendante du transporteur OCT1. **(Jensen et al, 2016).**

La metformine induit de manière primaire une inhibition modérée du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraîne une diminution pondérée du rapport ATP/AMP, mais suffisante pour réduire le flux de la gluconéogenèse et de la lipogenèse. Cette baisse de la charge énergétique intracellulaire s'accompagne d'une activation de l'AMPK qui inhibe également, à court terme et à long terme, ces deux dernières voies anaboliques et stimule l'oxydation des acides gras. Ces effets aboutissent à une réduction de la production de glucose, une amélioration de la stéatose et de la sensibilité à l'insuline hépatique, et finalement à la diminution de l'hyperglycémie. **(Hawley et al, 2010 ; Andrzejewski et al, 2014 ; Bridges et al, 2014 ; Waise et al, 2018).**

1-1. Au niveau mitochondrial :

Après accumulation dans la mitochondrie par un processus non encore élucidé, qui pourrait être associé à la charge positive de la molécule, la metformine inhibe le complexe 1 (C1) de la chaîne respiratoire mitochondriale de manière réversible et non compétitive. Cette inhibition se produit vraisemblablement par interaction directe du médicament avec la boucle matricielle contenant Cys39 de la sous-unité ND3 de la chaîne respiratoire, qui stabilise l'enzyme dans un état de conformation désactive en boucle ouverte. L'inhibition de C1 entraîne une diminution de l'oxydation du NADH, une diminution du pompage des protons à travers la membrane mitochondriale interne et une diminution du taux de consommation d'oxygène, ce qui entraîne une diminution du gradient de protons ($\Delta\psi$) et une diminution de la synthèse d'ATP pilotée par les protons à partir d'ADP et de phosphate inorganique (Pi). **(Figure 12). (Bridges et al, 2016 ; Fontaine, 2018 ; Vial et al, 2019).**

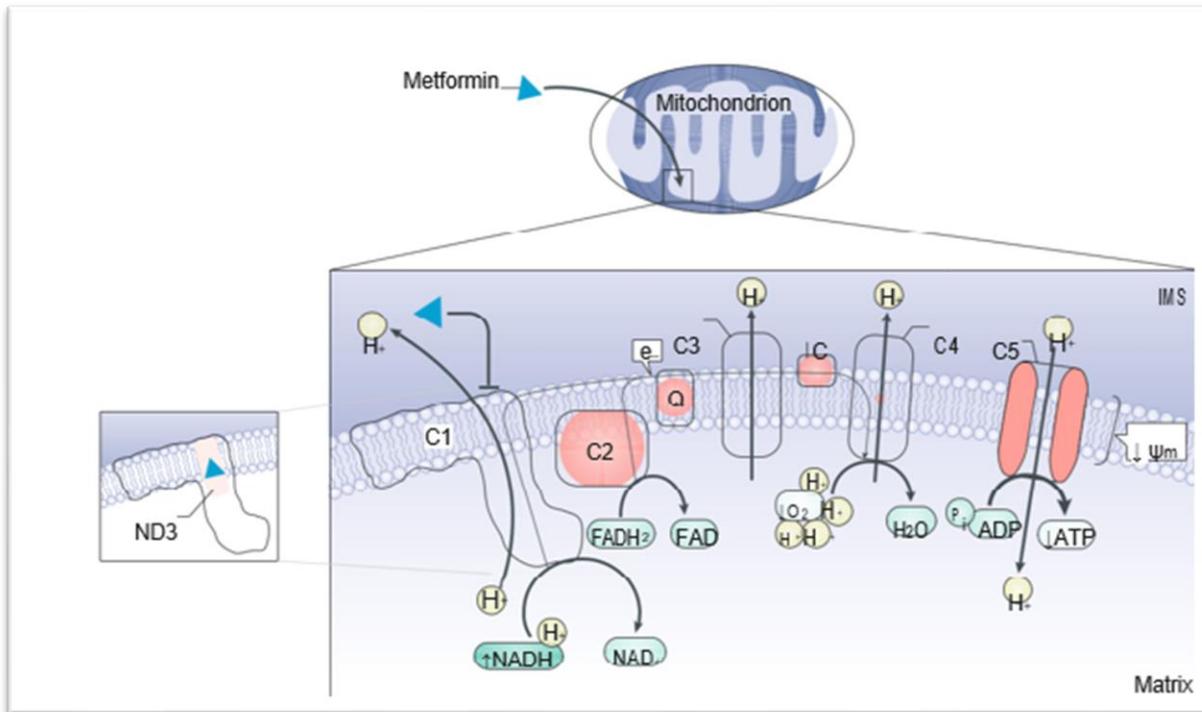


Figure 12 : Action de la metformine sur le complexe 1 de la mitochondrie (Foretz et al, 2019).

1-2 Mécanismes énergétiques de l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par la metformine :

Après l'inhibition de complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale qui entraîne un effet léger sur la charge énergétique cellulaire globale par diminution d'ATP et accumulation d'AMP, on observe quatre voies d'inhibition de la gluconéogenèse :

- Les changements induits par la metformine dans le rapport AMP/ATP activent l'AMPK par sa phosphorylation par LKB1. Ensuite, l'AMPK inhibe la transcription des gènes gluconéogenèse (Pck1 et G6pc) via la phosphorylation et la séquestration cytoplasmique du cofacteur transcriptionnel CRTC2. Ce mécanisme dépendant de l'AMPK a été remis en cause par l'utilisation de souris déficientes en AMPK hépatique. (**Figure 13.A**) (Caton et al, 2010).

- La gluconéogenèse est une voie métabolique très consommatrice d'énergie. Par conséquent, la réduction des niveaux d'ATP cellulaire est suffisante pour réduire le flux de production de glucose. En outre, l'élévation des niveaux d'AMP contribue à l'inhibition de la production de glucose par l'inhibition allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1), une enzyme clé de la gluconéogenèse. **(Figure 13. B) (Foretz et al, 2010 ; Foretz et al, 2019).**
- L'accumulation d'AMP induite par la metformine inhibe l'adénylate cyclase et diminue la synthèse de l'AMPc, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA) et de la signalisation en aval. La gluconéogenèse est supprimée à la fois par la diminution de l'activité enzymatique gluconogène et par l'inhibition de l'expression génique gluconogène induite par le glucagon, associée à l'absence de phosphorylation de régulateurs (par exemple, CREB1 et I3PR) **(Figure 13.C) (Miller et al, 2013 ; Foretz et al, 2019).**
- L'activation chronique de l'AMPK induite par la metformine pourrait indirectement diminuer la gluconéogenèse en améliorant la sensibilité hépatique à l'insuline. L'AMPK inhibe la lipogenèse par la phosphorylation et l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), diminuant ainsi la synthèse de malonyl-CoA, qui active la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT1) et stimule l'oxydation des acides gras en augmentant l'importation d'acyl-CoA dans les mitochondries. Au fil du temps, l'activation de l'AMPK induite par la metformine diminue la stéatose hépatique et améliore la sensibilité à l'insuline, ce qui a pour effet d'inhiber la gluconéogenèse **(Figure 13. D) (Boudaba et al,2018 ; Esquejo et al,2018 ; Foretz et al,2019).**

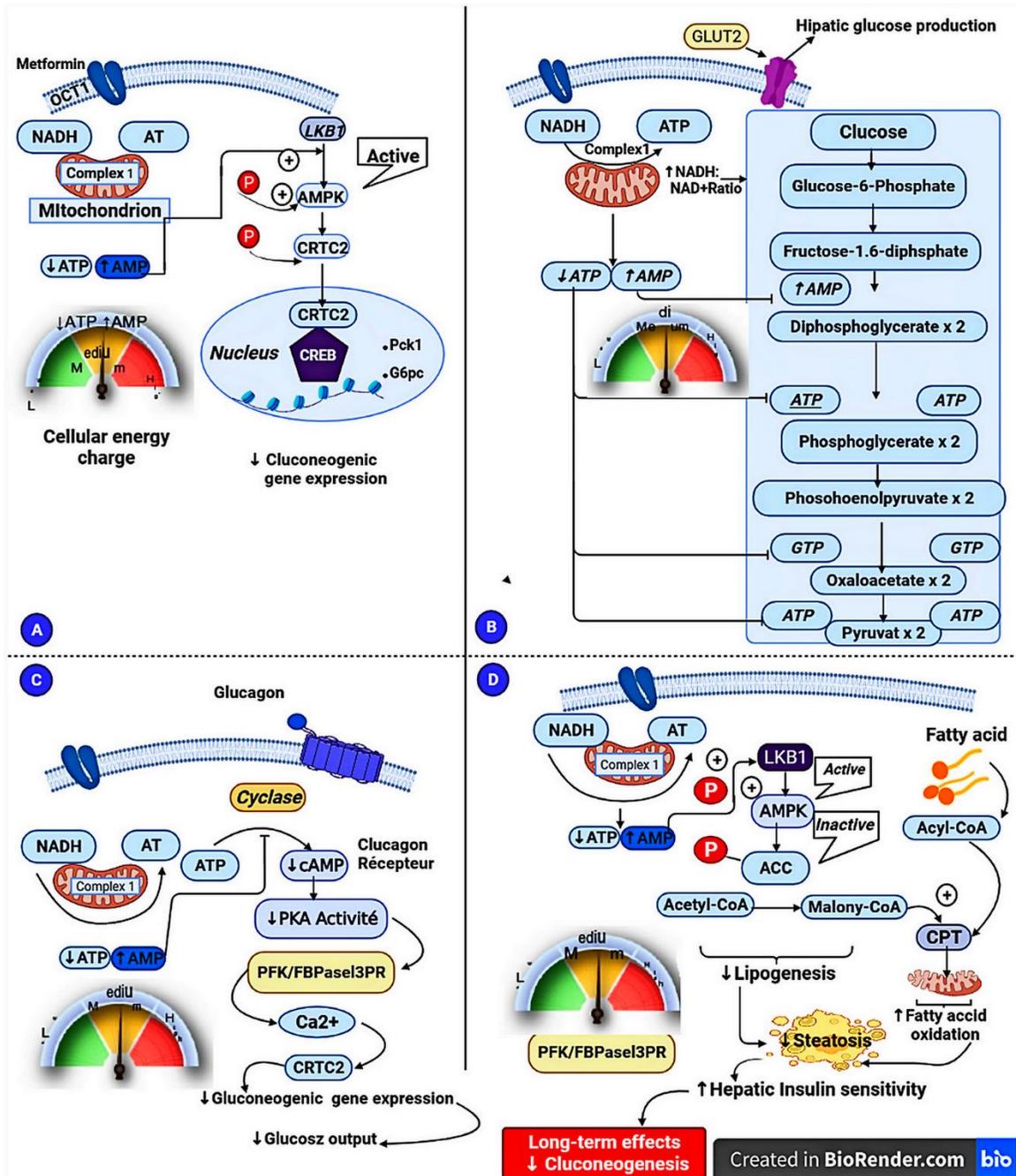


Figure 13 : Mécanismes énergétiques de l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par la metformine (Foretz et al, 2019).

2. Effets de la metformine dans l'intestin :

La metformine est absorbée de la lumière intestinale dans les entérocytes par le transporteur de monoamine de la membrane plasmique (PMAT) et OCT3 et transportée dans la circulation sanguine par OCT1. La metformine stimule la sécrétion de l'hormone hypoglycémiant glucagon-like peptide 1 (GLP1) par les cellules entéroendocrines L par des mécanismes directs et indirects. Il est à noter que la sécrétion de GLP1 est directement contrôlée par le récepteur muscarinique M3 (M3R), la signalisation Wnt et l'activation de l'AMPK dans les cellules L. Les effets de sécrétion du GLP1 directement induits par la metformine sont également médiés indirectement par la modulation du pool d'acides biliaires et de la composition du microbiote intestinal. Par exemple, l'effet inhibiteur de la metformine sur le transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium (ASBT) réduit la réabsorption des acides biliaires, ce qui entraîne une augmentation des concentrations luminales d'acides biliaires et une stimulation ultérieure du récepteur des acides biliaires TGR5, ainsi qu'une diminution des concentrations intracellulaires d'acides biliaires limitant l'activation du récepteur X des farnésoïdes (FXR). En outre, la metformine augmente l'abondance des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC) et facilite la sécrétion de GLP1 induite par les AGCC via la signalisation par GPR41 et GPR43 dans les cellules L. L'augmentation de l'abondance des espèces de *Lactobacillus* augmente la libération de GLP1 par un mécanisme de détection du glucose-SGLT1.

La diminution de l'abondance de *Bacteroides fragilis* augmente les niveaux de l'acide biliaire glycooursodéoxycholique (GUDCA, un puissant antagoniste endogène du FXR) pour moduler la sécrétion de GLP1. Le GLP1 agit localement dans l'intestin en activant un axe neuronal intestin-cerveau-foie qui contribue à la régulation des niveaux sanguins de glucose via une réduction de la production hépatique de glucose. **(Figure 14). (McCreight et al, 2016 ; Wu et al, 2017 ; Borg et al, 2019).**

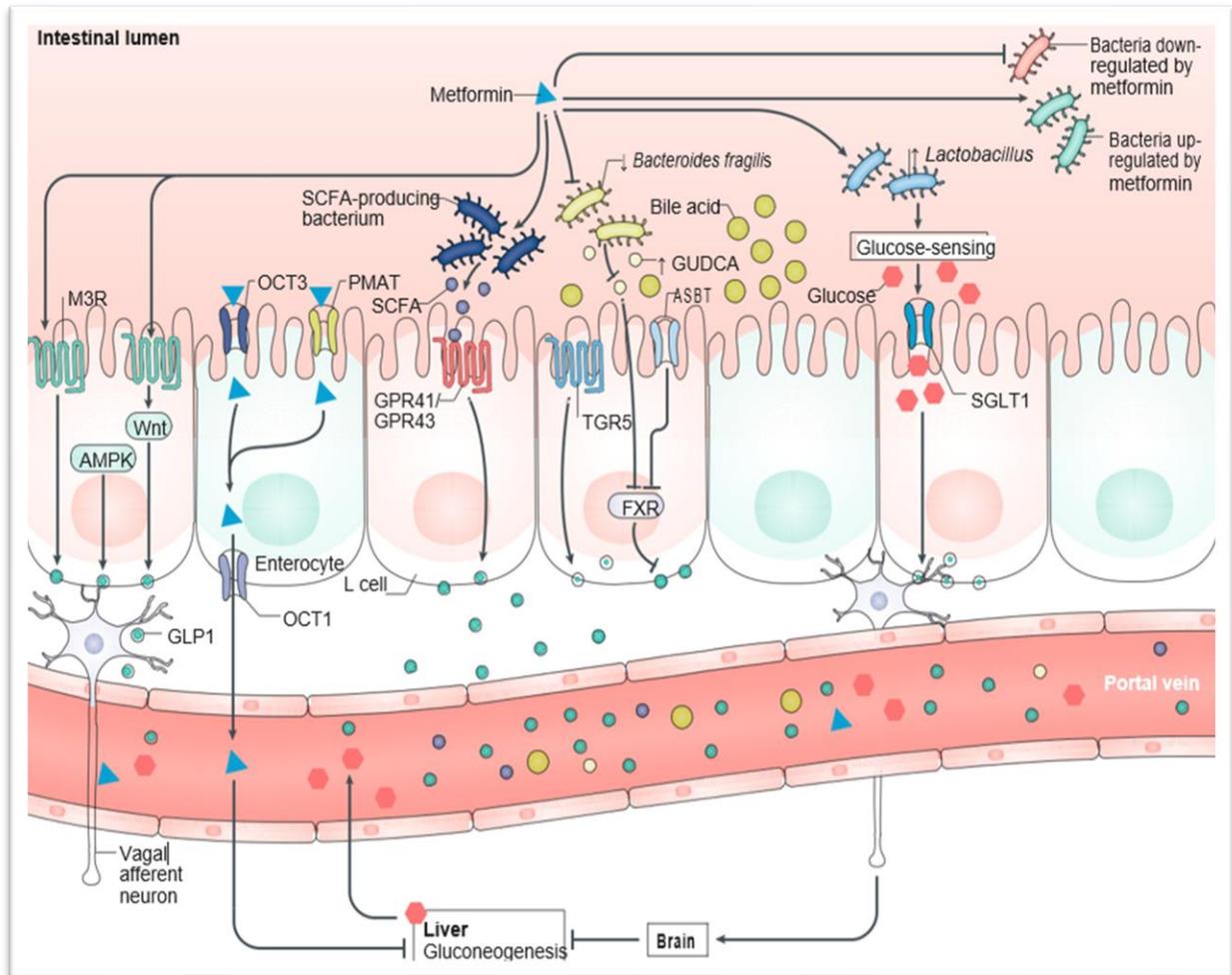


Figure 14 : Action de la metformine dans l'intestin (Foretz et al, 2019).

3. Effets de la metformine dans les muscles :

La metformine a également agi sur le muscle squelettique en augmentant l'absorption du glucose stimulée par l'insuline par l'activation et la phosphorylation de l'AMPK qui a agi sur les transporteurs GLUTs et a augmenté leur capacité d'absorber et d'insérer le glucose dans la cellule. (LaMoia et Shulman, 2021).

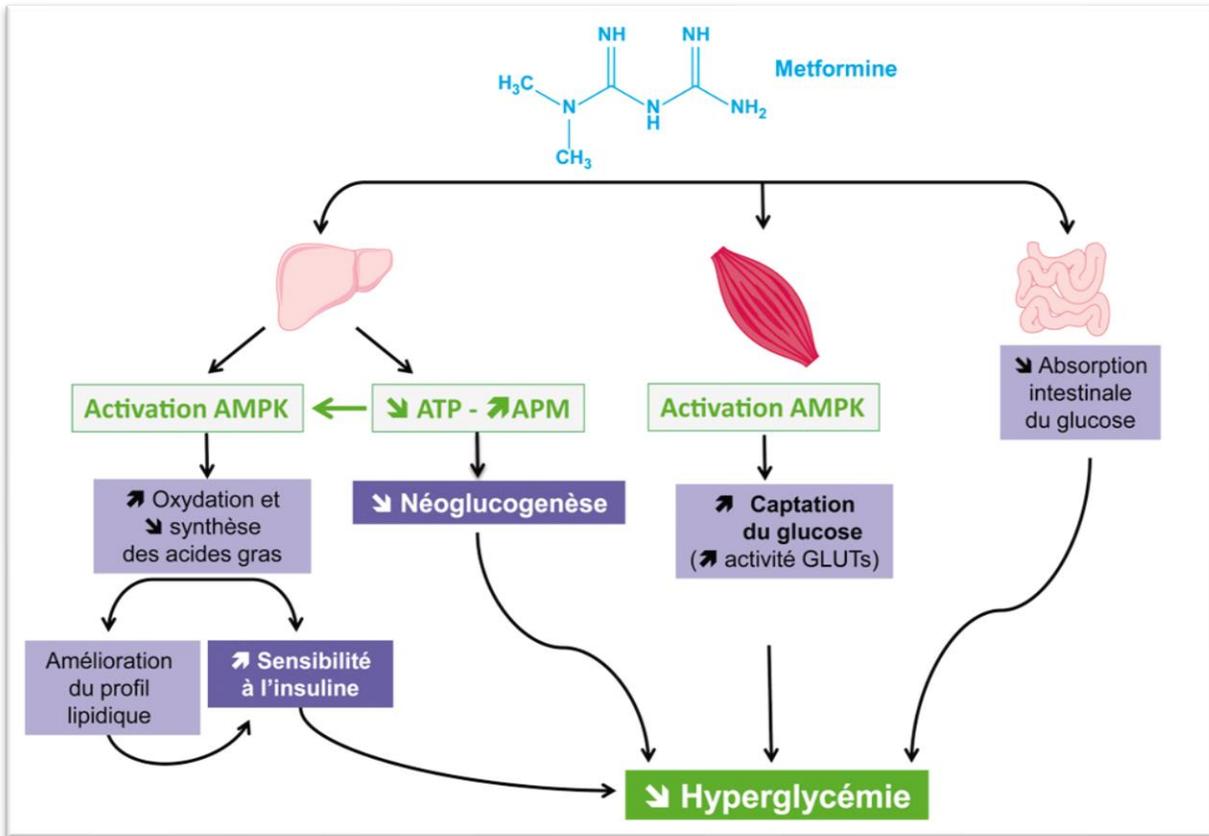


Figure 15 : Récapitulation des effets de la metformine (Faure, 2017)

4. Effets sur le système cardiaque :

L'identification des cibles moléculaires qui sous-tendent les effets protecteurs de la metformine est importante pour le développement de médicaments de seconde génération qui pourraient améliorer la gestion des complications cardiovasculaires. (AMPK) est une cible de l'action anti-hyperglycémique de la metformine et joue un rôle essentiel dans la protection cardiovasculaire médiée par la metformine (Batchuluun et al, 2014).

L'AMPK est un régulateur majeur de l'énergie cellulaire et activé par une augmentation du rapport AMP : ATP pendant un stress énergétique. Il a été démontré que l'AMPK maintient l'équilibre énergétique des cellules pendant l'ischémie en augmentant les niveaux d'ATP. La metformine a augmenté l'activation de l'AMPK dans les cœurs ischémiques et non ischémiques, mais n'a pas réussi à protéger les souris transgéniques dominantes négatives AMPK α 2 cardiaques spécifiques, ce qui suggère que l'AMPK est essentielle pour les effets protecteurs de la metformine (**Batchuluun et al, 2014**).

Cependant, la réduction de la taille de l'infarctus médiée par la metformine implique également d'autres molécules cibles potentielles, notamment la voie phosphatidylinositol3-kinase (PI3K-Akt) et la concentration d'adénosine. Le pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) s'ouvre, conduisant à la nécrose et à l'apoptose lors de la reperfusion. Il a été signalé que la metformine réduit la taille de l'infarctus du myocarde dans le cœur des non-diabétiques et des diabétiques en empêchant l'ouverture du mPTP par l'activation de la PI3K et de l'Akt (**Batchuluun et al, 2014**).

Il a également été démontré que la metformine augmentait l'oxydation des acides gras par l'activation de l'AMPK, diminuant ainsi les quantités d'acides gras libres intracellulaires disponibles pour la production de diacylglycérol, acides gras libres intracellulaires disponibles pour la production de diacylglycérol (DAG) et de triacylglycérol.

Dans le cas du diabète, l'hyperglycémie augmente la synthèse de novo du DAG intracellulaire, qui se compose de deux chaînes d'acides gras liées de manière covalente à une molécule de glycérol (**Batchuluun et al, 2014**).

Le DAG synthétisé agit en amont de la voie PKC ; par conséquent, l'augmentation du DAG induit l'activation de PKC, ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif. Notre étude récente a montré que le traitement par la metformine augmentait significativement la phosphorylation de l'AMPK et réduisait considérablement les sous-groupes intracellulaires de DAG, notamment le 1-palmitoyl-2oléoyl-glycérol, 1,2-dipalmitoyl-glycérol et 1,2-dioléoyl-glycérol. De plus, la metformine a inhibé la voie de la PKCNAD (P)H oxydase.

Réduisant ainsi le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie dans les cellules endothéliales aortiques. Ainsi, AMPK est susceptible d'être cruciale pour la capacité de la metformine, non seulement à maintenir l'homéostasie énergétique en cas d'ischémie, mais aussi à prévenir le stress oxydatif induit par le diabète (Batchuluun et al, 2014).

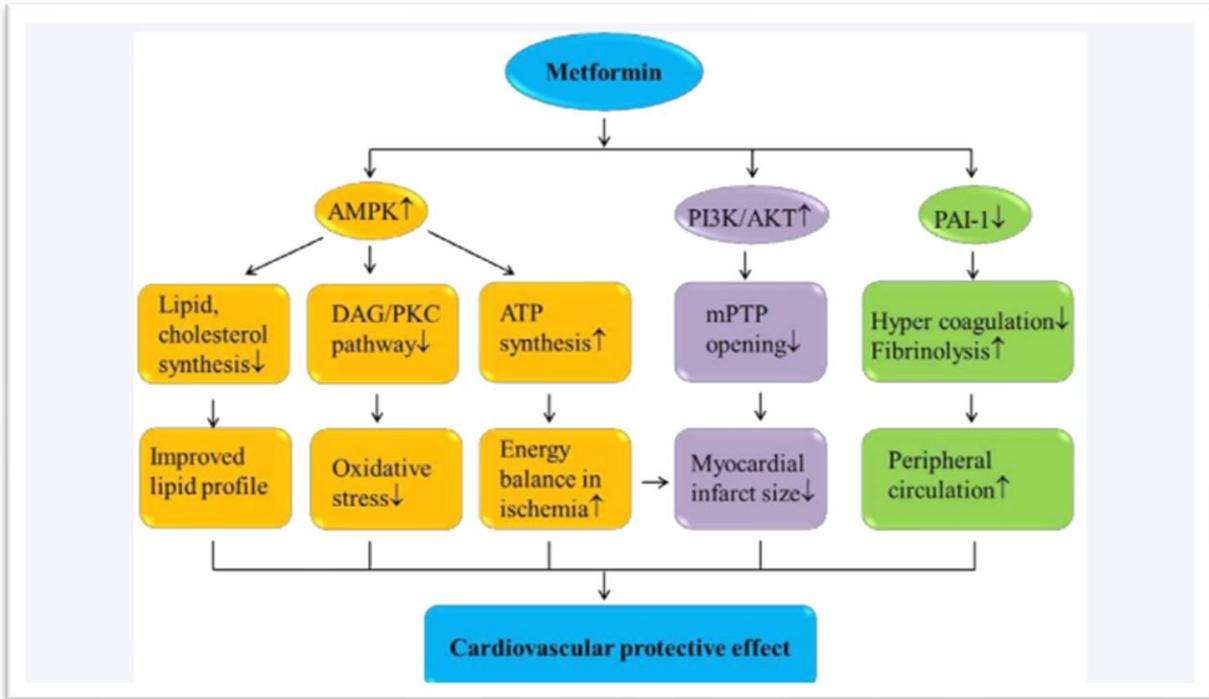


Figure 16 : Effet de metformine sur le système cardiaque (Batchuluun et al, 2014).

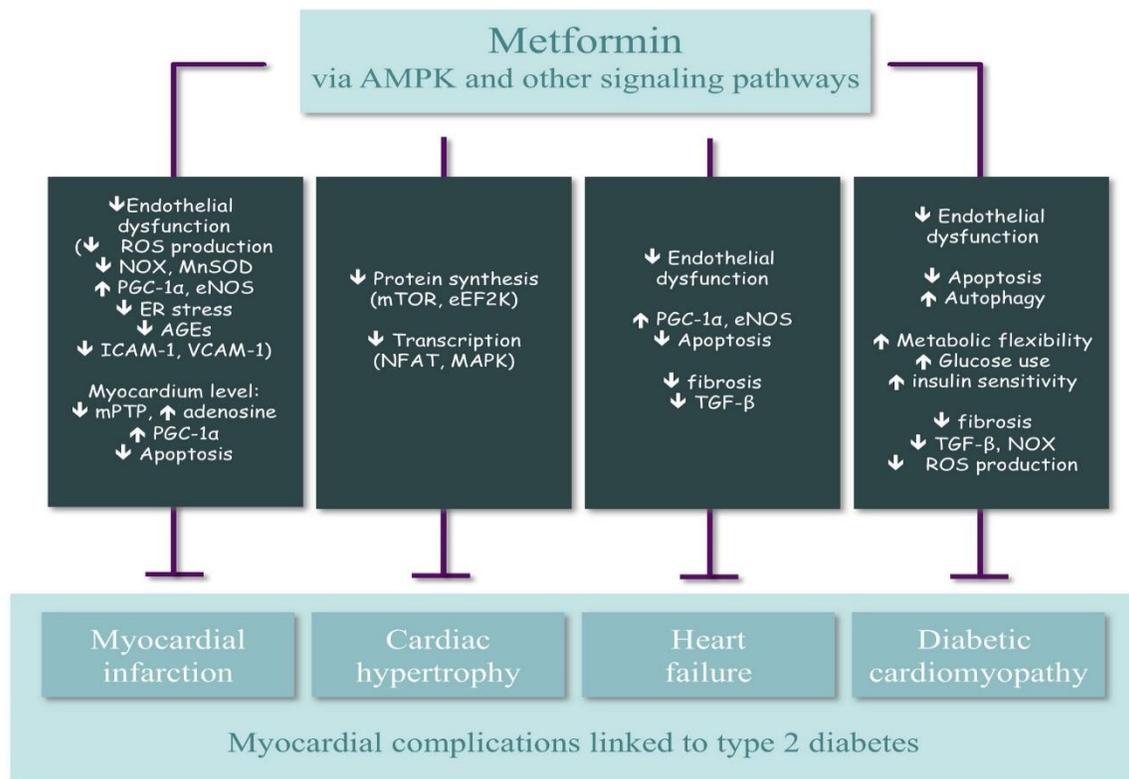


Figure 17 : Rôle de metformine dans l’inhibition des complications cardiaques (LaMoia et Shulman, 2021).

Chapitre 3 : Effets secondaires de la metformine à long terme

1-Méthodes

Nous avons réalisé l'étude ci-dessous après avoir examiné certains des tests effectués sur des patients diabétiques sous traitement à la metformine. Les expériences les plus marquantes ont été :

1-1 Dosage sanguin :

Une étude d'évaluation de statut vitaminique B12 a été menée chez 180 des patients de diabète de type 2 dont 130 étaient sous Metformine versus 50 sans Metformine après avoir présenté différents symptômes tels que : une fatigue importante, une faiblesse généralisée, une anémie, des essoufflements, des palpitations, des nausées, des troubles digestifs avec vomissements comparativement à un groupe témoin, afin d'établir une corrélation entre le statut vitaminique, la dose, la durée de prise de Metformine et les différents paramètres clinico-métaboliques (Zbadi et al, 2016).

Résultats :

L'âge moyen des patients était de $55,25 \pm 9,08$ ans, avec des extrêmes allant de 38 à 83 ans, à prédominance masculine (60%). Le poids moyen de la population était de $74,58 \pm 16$ Kg, le minimum étant de 48 Kg et le maximum de 123 Kg avec un tour de taille moyen de $96,94 \pm 16,40$ cm, L'indice de la masse corporelle moyenne des patients était de $26,67 \pm 5,35$ kg/m². La durée moyenne de prise de la Metformine était de $3,46 \pm 4,37$ ans avec une dose moyenne de $2353 \pm 419,81$ mg/jour. Le taux sérique de vitamine B12 était significativement plus faible chez les patients sous Metformine (427.93 pg/ml versus 570.2pg/ml p :0,001). 7,6% des patients sous Metformine présentaient une carence en VB12 (taux < 200 pg/ml) versus 2% sans Metformine. Un déficit en VB12 (taux entre 200 et 300pg/ml) a été noté chez 19,2% des patients sous Metformine versus 6% sans Metformine. Cette carence de vitamine B12 chez les patients sous Metformine est associée à une hyperhomocystéinémie (24,0 vs 18,4 g/ml ; p < μ 0,001) et de l'acide méthyl-malonique. (Zbadi et al, 2016).

1-2 Gazométrie artérielle :

C'est un prélèvement artériel qui sert à indiquer le pH sanguin par mesure de :

- $[\text{HCO}_3^-]$: normale entre 22 et 26 mmol/l.
- PaCO_2 : normale entre 36 et 44 mmHg

Selon l'équation de Henderson-Hasselbach on détermine le $\text{pH} = 7.4 \pm 0.02$.

Avec un trou ionique de 14 ± 2 [$\text{TA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$].

Chez les diabétiques de type 2 sous traitement de metformine on observe

- Un $\text{pH} < 7.38$.
- Une $[\text{HCO}_3^-] < 22$.
- Augmentation d'anion indosé avec un $\text{TA} > 16$.
- Lactate $> 4\text{mmol}$.

Ses paramètres sont dose-dépendants de la metformine. (Pumpurik et al, 2019).

1-3 Hémodialyse :

A titre d'exemple, un patient qui présente une hyperlactatémie à 31 mmol/l et concentration de metformine à 31,4 mg/l sous des séances d'hémodialyse. Durant les 90 premières minutes d'hémodialyse, la concentration de metformine et lactates chute très nettement avant de remonter discrètement durant la fin de la séance, phénomène lié au relargage de la molécule du compartiment intracellulaire au compartiment plasmatique. Après interruption de l'hémodialyse, est noté un effet rebond de la concentration de lactates et de metformine qui redescend rapidement après introduction de la deuxième séance de dialyse. Ce processus montre la corrélation entre la concentration de metformine dans le corps et la quantité de lactate produite par les cellules (Figure 19). (Pumpurik et al, 2019).

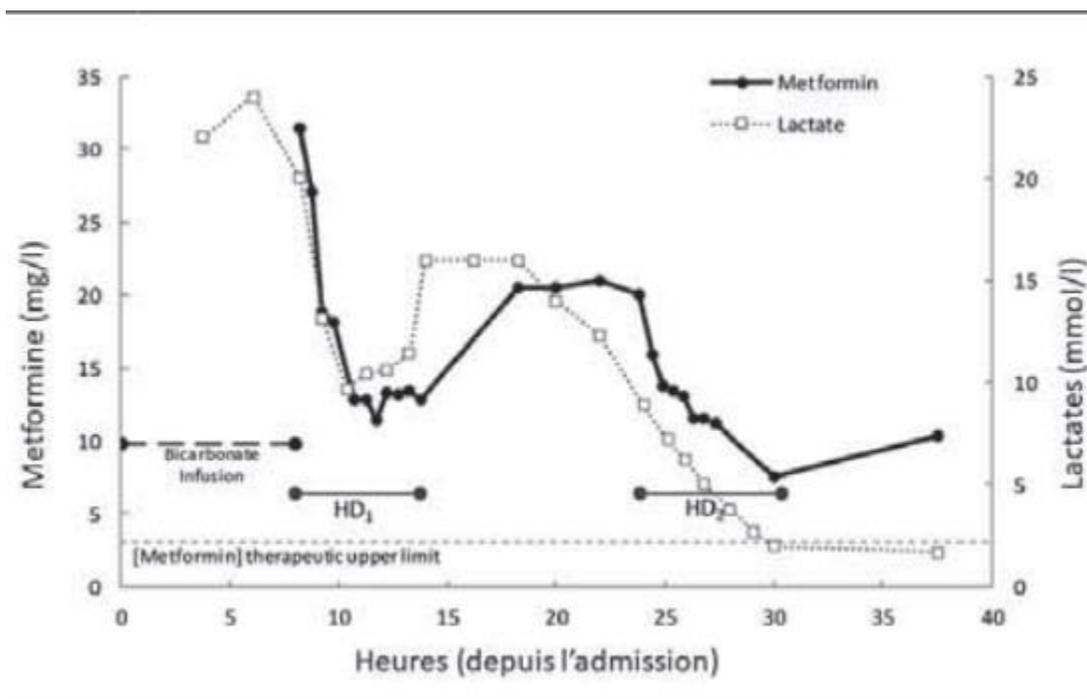


Figure 18 : Variation de la concentration de la metformine/lactate en fonction du traitement de l'hémodialyse (Callelo et al, 2015).

2-Les effets de la carence de vitamine B12 lié au metformine :

2-1 Définition et mécanisme d'absorption de vitamine B12 :

La vitamine B12 ou cobalamine est une vitamine soluble dans l'eau qui joue un rôle fondamental dans la synthèse de l'ADN, l'hématopoïèse et la fonction neurologique. **(Fatima et Noor, 2013).**

La vit B12 de l'alimentation est dissociée de ses liaisons avec diverses protéines alimentaires par hydrolyse peptique acide (estomac) :

- Elle se lie d'abord à des haptocorrines (glycoprotéines produites par les sécrétions salivaires et gastriques).
- Au niveau de l'intestin grêle, les haptocorrines sont dégradées sous l'action des protéases pancréatiques : la B12 est libérée et se lie au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus gastrique (la sécrétion est stimulée par la gastrine).
- Le complexe B12 – FI se fixe sur un récepteur spécifique appelé cubuline de la bordure en brosse des entérocytes de l'iléon terminal puis est endocyté et dégradé.
- Dans l'entérocyte la B12 se fixe à un 3^{ème} transporteur, la transcobalamine (TC), et le complexe B12 – TC est libéré dans le sang. **(Figure 19)**
- Le complexe B12 – TC est appelé Holo transcobalamine : c'est ce complexe qui est reconnu par les diverses cellules utilisatrices de la B12 **(Figure 20). (Lurz, 2020).**

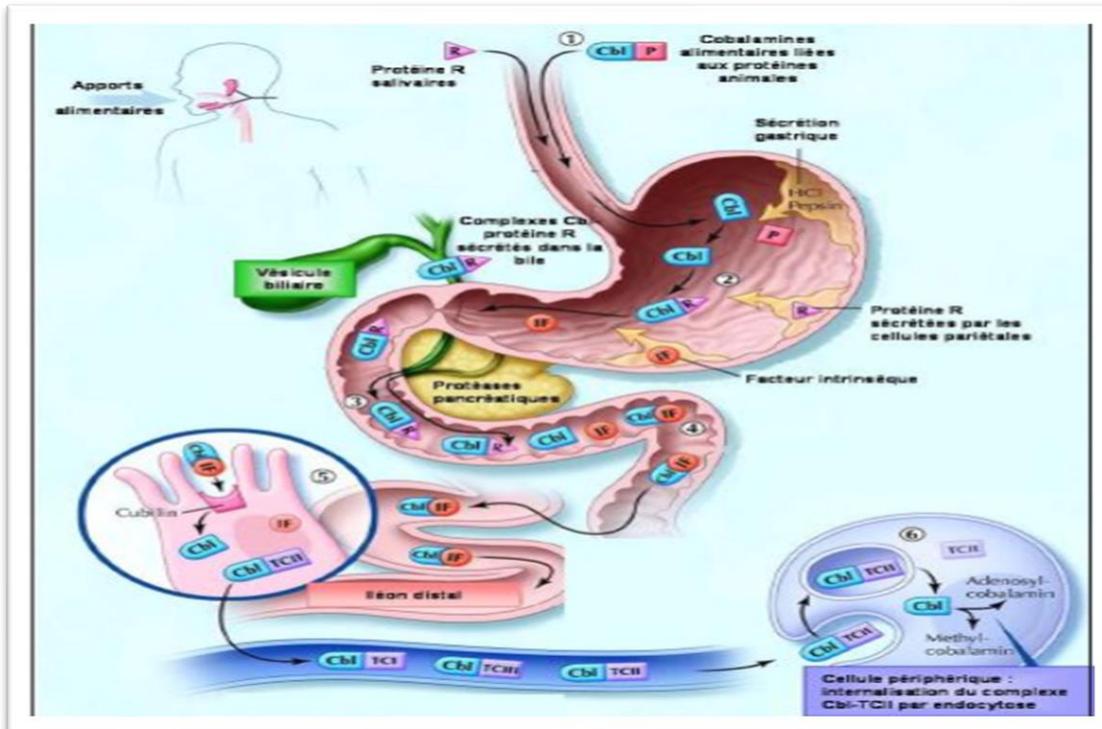


Figure 19 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12 (Mimoun, 2017)

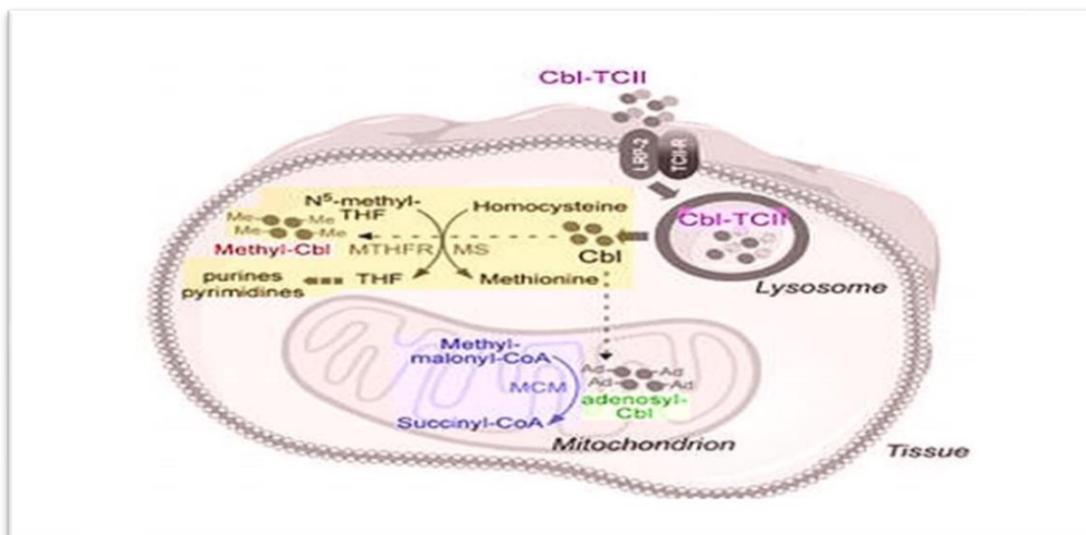


Figure 20 : le transport intracellulaire de la B12(Mimoun, 2017)

2-2 Action de la metformine sur l'absorption de la vitamine B12 :

La diminution de l'absorption et des niveaux de vitamine B12 après l'utilisation de la metformine commence généralement dès le 4^e mois. Les mécanismes proposés pour expliquer la carence en vitamine B12 induite par la metformine chez les patients atteints de DT2 sont les suivants :

- Des altérations de la motilité de l'intestin grêle qui stimulent la prolifération bactérienne et la carence en vitamine B12 qui en résulte.
- Inhibition ou inactivation compétitive de l'absorption de la vitamine B12.
- Altérations des niveaux du facteur intrinsèque (FI) et de l'interaction avec le récepteur endocytaire de la cubiline. La metformine a également un effet sur la cubiline qui peut affecter l'absorption du complexe B12-facteur intrinsèque et entraîner une carence.
- Il a également été démontré que la metformine inhibe l'absorption calcium-dépendante du complexe vitamine B12-FI au niveau de l'iléon terminal.

La queue hydrophobe des biguanides, comme la metformine, s'étend dans le noyau hydrocarboné des membranes. Le groupe biguanide protoné donne une charge positive à la surface de la membrane, qui déplace les cations divalents. Ainsi, les biguanides modifient le potentiel des membranes et affectent leurs fonctions dépendantes du calcium (**Figure 21**). (**Andrès, 2016**).

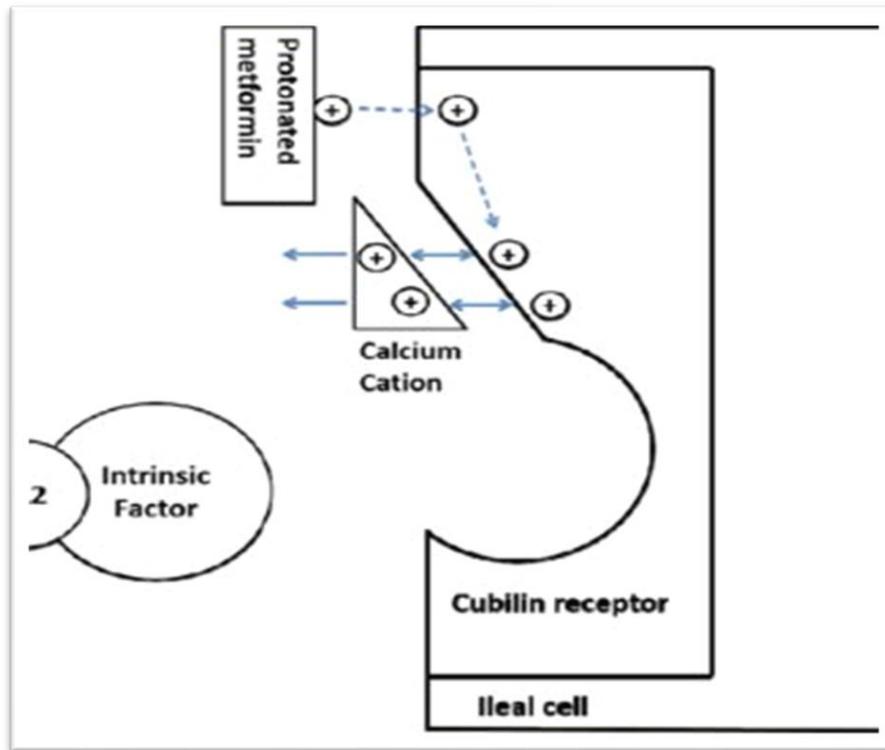


Figure 21 : Effets de metformine sur la membrane des cellules d'iléon (Ahmed, 2016).

La carence en vitamine B12 peut avoir des conséquences graves telles que l'anémie mégaloblastique, la myélopathie et la neuropathie, et des concentrations subnormales de cobalamine ont été associées à la démence. (Lurz, 2020).

Tableau 2 : Principales manifestations cliniques de la carence en cobalamine (Fatima et Noor, 2013).

Système	Manifestation
Hématologie	Macrocytose ; hypersegmentation des neutrophiles ; sont générateurs de macrocytaire anémie ; mégaloblastose médullaire ("moelle épinière bleue").
	Thrombocytopénie et neutropénie isolées ; pancytopénie
	Anémie hémolytique ; microangiopathie thrombotique (présence de schistocytes)
Neuropsychiatrie	Sclérose combinée de la moelle épinière
	Polynévrites (surtout sensibles), ataxie, phénomène de Babinski. Phénomène de Babinski
	Syndromes cérébelleux affectant les nerfs crâniens, notamment névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire ou fécale, etc.
	Modifications des fonctions supérieures, voire démence, accident vasculaire cérébral et l'athérosclérose (hyperhomocystéinémie) ; Syndromes parkinsoniens ; Dépression.
Digestif	Glossitis de Hunter ; jaunisse ; élévation de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine. ("destruction intramédullaire").
	Ulcères cutanéomuqueux résistants et récidivants.
	Douleurs abdominales ; dyspepsie ; nausées ; vomissements ; diarrhée ; troubles du fonctionnement intestinal.
Gynécologique	Atrophie de la muqueuse vaginale et infections vaginales et urinaires chroniques (notamment mycoses) ; hypofertilité et fausses couches répétées
Autres	Maladie thromboembolique veineuse ; angine (hyperhomocystéinémie)

2-3 Carence en vitamine B12 et L'hyperhomocystéinémie :

L'hyperhomocystéinémie est l'augmentation dans le plasma, (partie liquide du sang), de l'homocystéine qu'est un acide aminé (éléments de base constituant une protéine) contenant du soufre qui provient du métabolisme (formation) de la méthionine et cystéine, par intermédiaire de B12, B9 et B6 (Smach et al, 2013).

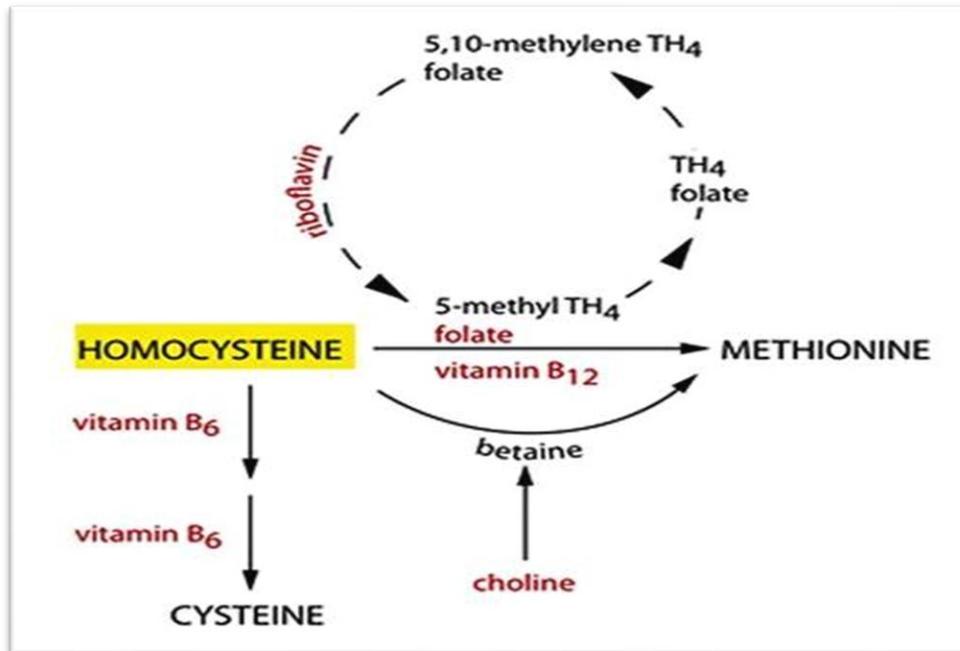


Figure 22 : Métabolisme d'homocystéine (Pauling, 2017).

Un certain nombre de maladies sont liées aux taux élevés d'homocystéine dans le sang.

Risques cardiovasculaires : Des risques cardio-vasculaires et des thromboses peuvent survenir en raison de taux élevés d'homocystéine. La microalbuminurie, qui indique les risques de maladies cardiaques et de dysfonctionnement rénal à l'avenir, y est également associée. Les artères, le collagène, les protéoglycanes et l'élastine nécessaires à la construction de la structure des 3 artères principales sont dégradés et inhibés par elle. Il est également connu pour endommager de façon permanente les ponts disulfures de cystéine, les résidus d'acides aminés de lysine. (Kerkar, 2017).

Maladie neuropsychiatrique : Avec un taux élevé d'homocystéine dans le sang, vous avez deux fois plus de chances de développer la maladie d'Alzheimer. Les risques de développer une déficience cognitive légère et une démence peuvent également survenir en raison de niveaux élevés d'homocystéine et de faibles niveaux de vitamine B6 et B12. Un taux élevé peut également provoquer un stress oxydatif qui pourrait conduire à la schizophrénie. **(Kerkar, 2017).**

Santé osseuse : L'hyperhomocystéinémie peut entraîner un taux accru de fractures chez les personnes âgées. Tous les intermédiaires réactifs de l'oxygène réagissent avec l'homocystéine. Cela endommage les cellules endothéliales et le thrombus peut se former.

(Kerkar, 2017).

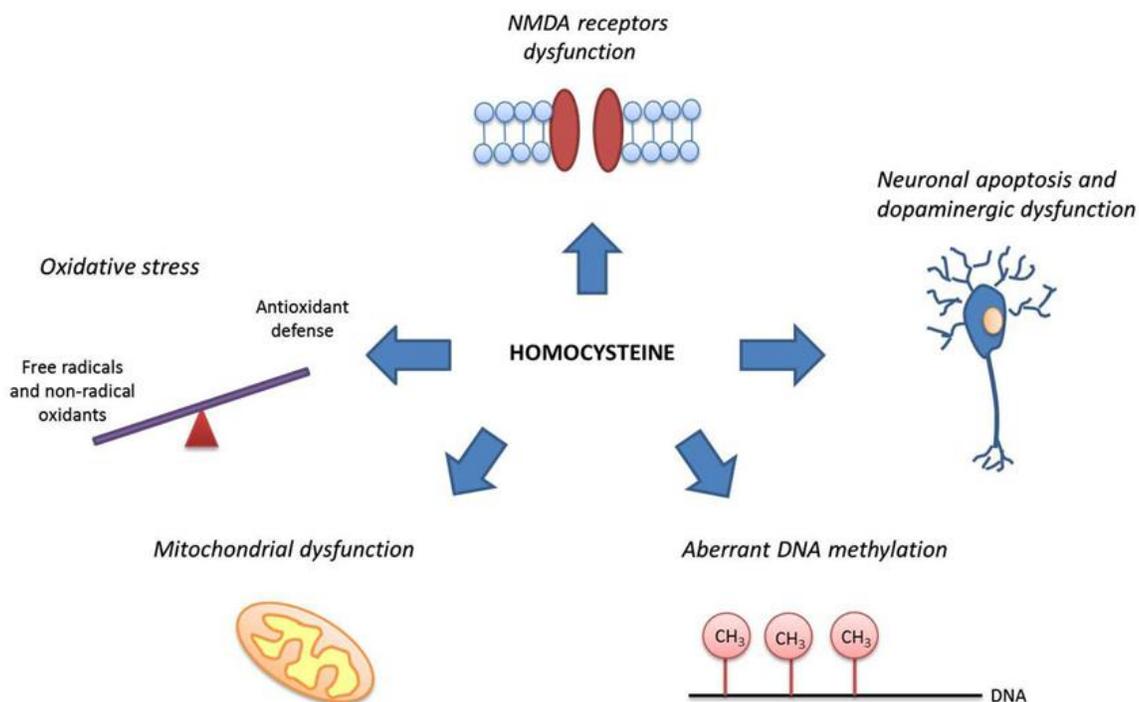


Figure 23 : Les risques de l'hyperhomocystéinémie **(Moustafa et al, 2014).**

3-Effets de l'hyperlactatémie causée par la metformine :

3-1 Classification des hyperlactatémies :

On distingue classiquement deux mécanismes responsables de hyperlactatémie selon Cohen et woods

- Type A : La perfusion provoque une hypoxie Insuffisante (faible débit, ischémie, surtout mésentérique), Ou oxygénation insuffisante (hypoxémie, anémie, sepsis, Convulsions, exercice intense).
- Type B : hypoxie acellulaire
 - Secondaire à un désordre métabolique (par exemple : hyperglycémie, insuffisance hépatique, alcalose).
 - Secondaire à des médicaments/toxiques (par exemple : metformine, propofol, salicylés, cyanure).
 - Secondaire à un déficit enzymatique (**Pampurik et al, 2019**).

3-2 Lactate et metformine :

La metformine augmente la concentration d'acide lactique par plusieurs mécanismes putatifs.

- Premièrement, il réduira l'absorption intestinale du glucose, qui sera converti en acide lactique au niveau des organes internes.
- Deuxièmement, l'inhibition de la respiration mitochondriale dirige le métabolisme du glucose vers la voie non-oxydante conduit à la production d'acide lactique.
- La metformine augmente la glycolyse et diminue la néoglucogénèse hépatique (formation de glucose à partir de précurseurs non-glucidiques tels que l'acide lactique) se fait principalement par l'activation de l'AMP kinase.

En résumé, la metformine augmente d'une part la production de lactate (en accélérant la glycolyse et en favorisant la voie de métabolisme anaérobie) et diminue d'autre part son élimination par la néoglucogénèse. (Pampurik et al ,2019).

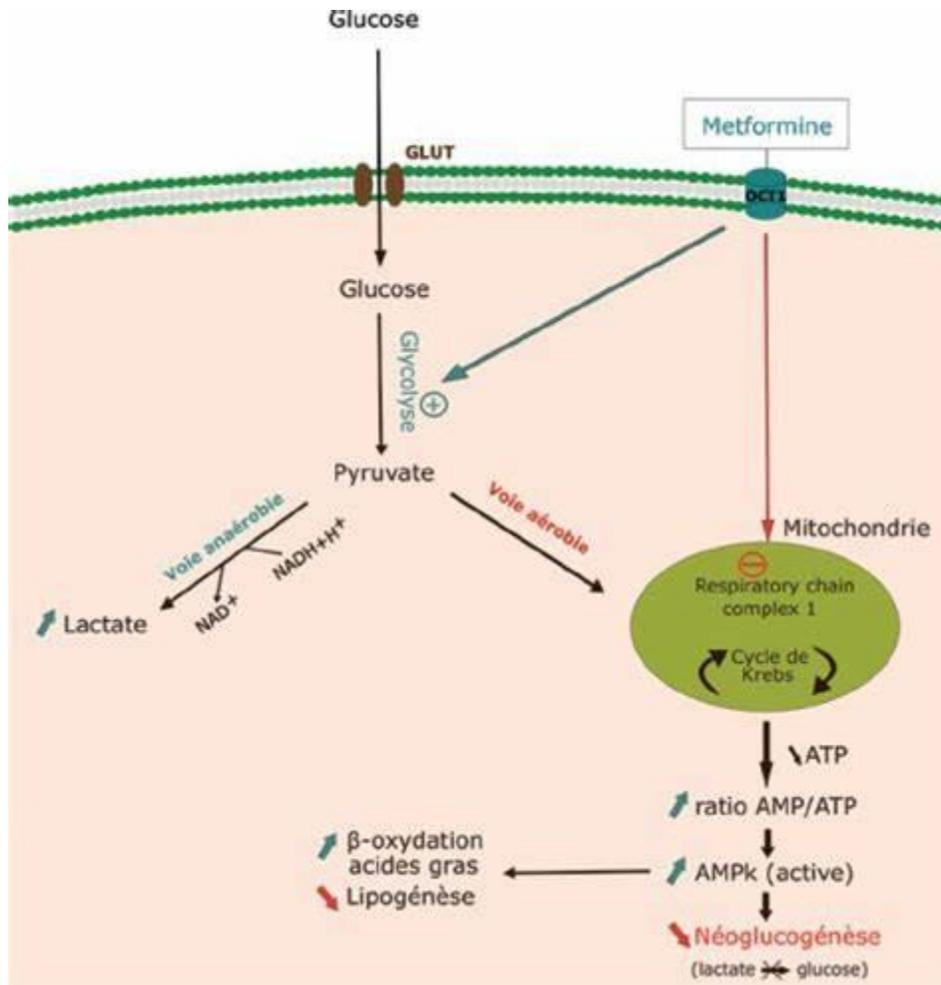


Figure 24 : Mécanisme d'action de la metformine sur la production des lactates (Pampurik et al, 2019).

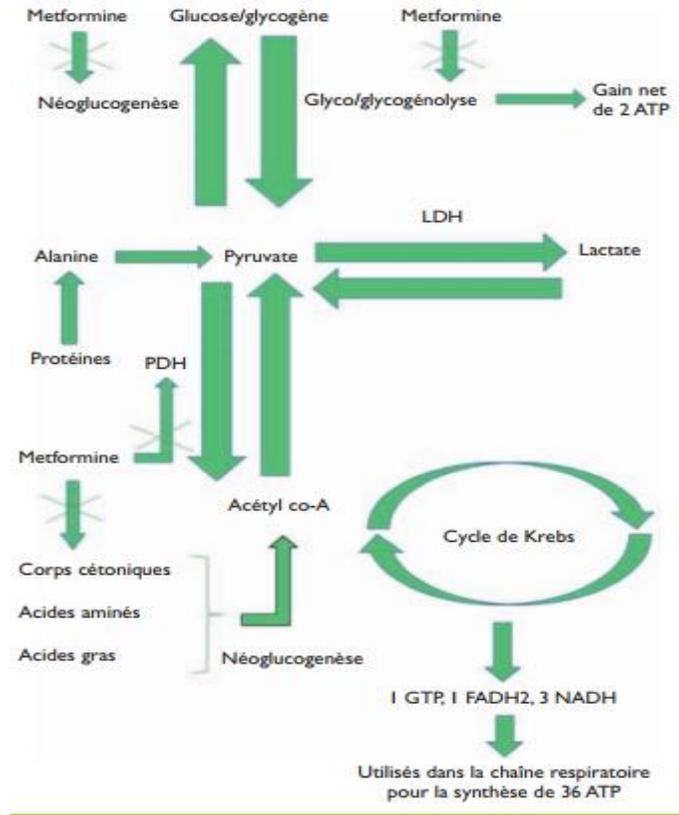


Figure 25 : Rôle de la metformine dans l'inhibition des fonctions cellulaires (El Khoury, 2013).

3-3 Acidose lactique et la metformine :

L'acidose lactique est définie par un $\text{pH} < 7,38$ en présence de lactates $> 4 \text{ mmol/l}$ et d'un trou anionique élevé.

La MALA survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre production et élimination de lactate mais ce processus est souvent complexe et multifactoriel et l'imputabilité réelle de la metformine peut être difficile à déterminer.

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme déterminants dans la survenue d'une

MALA:

- L'insuffisance rénale aiguë: la metformine étant excrétée exclusivement par le rein, le risque d'acidose lactique secondaire à l'accumulation de la molécule est proportionnel au stade de l'insuffisance rénale aiguë.
- La présence concomitante d'un défaut de perfusion/oxygénation tissulaire favorisant la production de lactate dysoxique (par exemple: sepsis, ischémie, anémie etc.).
- L'existence préalable ou concomitante d'une insuffisance hépatocellulaire.
- Le polymorphisme génétique du transporteur OCT1 hépatique et OCT2/MATE1 rénal modifie les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule et peut favoriser l'acidose lactique **(Pampurik et al, 2019)**.

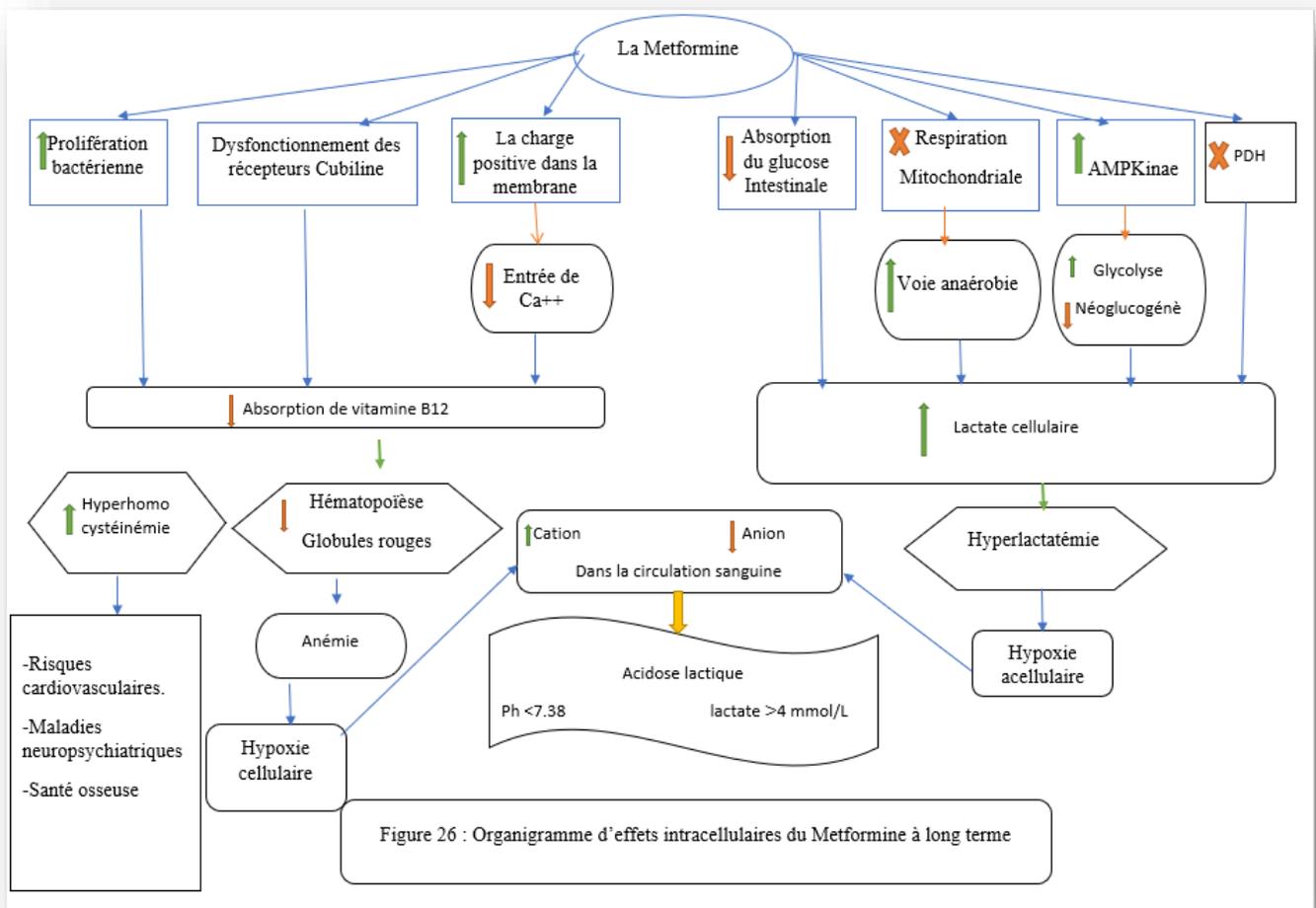


Figure 26 : Organigramme des effets intracellulaires de la Metformine à long terme

Conclusion

Conclusion

Cette étude a été réalisée dans l'optique de mieux comprendre l'action intracellulaire de la metformine et sa conséquence sur les métabolismes corporelles.

Dans cette méta analyse il en ressort que la metformine affecte des molécules et des parties ciblées soit par la stimulation ou l'inhibition ou par un changement total de leurs fonctions ce qui produit des effets bénéfiques ou indésirables. Nous pouvons classer les effets de la metformine sur le corps comme suit :

Au niveau du foie : après avoir internalisée par les cellules hépatiques la metformine induit de manière primaire une inhibition modérée du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale qui induit à son tour une diminution de rapport ATP/AMP servant à :

- Réduire le flux de la glyconéogenèse et de la lipogenèse, car ces voies nécessitent une charge énergétique élevée.
- Activation de l'AMPK qui inhibe les deux dernières voies et stimule l'oxydation des acides gras, réduisant la production de glucose, améliorant la stéatose et la sensibilité à l'insuline hépatique, et finalement diminution de l'hyperglycémie.
- Stimulation de la voie anaérobie et la production de lactates par inhibition de la chaîne respiratoire et l'inhibition de l'enzyme PDH causant une hyperlactatémie.

Au niveau de l'intestin : la metformine sert à :

- Réduire l'absorption intestinale de glucose
- Active l'axe neuronale-intestin-cerveau-foie qui contribue à la régulation des niveaux sanguins de glucose.
- Réduire l'absorption de vitamine B12 par un changement de charge de la membrane inhibant l'entrée de Ca^{++} , une augmentation de la prolifération bactérienne et un dysfonctionnement des récepteurs.

Au niveau du système cardiaque : l'activation de l'AMPK et la régulation du rapport ATP/AMP a des conséquences sur ce niveau tel que :

Conclusion

- Réduction de la taille de l'infarctus du myocarde dans le cœur en empêchant l'ouverture du mPTP par l'activation de la PI3K et de l'Akt
- Maintien de l'homéostasie énergétique en cas d'ischémie.
- Réduction du risque du stress oxydatif.

Au niveau musculaire : aussi par l'activation de l'AMPK, la metformine stimule les récepteurs GLUTs et augmente l'entrée du glucose dans les cellules pour le stocker.

En conclusion, la metformine à plusieurs effets bénéfiques dans le corps dont le majeur est la diminution de l'hyperglycémie et aussi la protection cardiaque, en revanche, cela ne cache pas le fait qu'elle a des effets secondaires graves tels que l'anémie et l'acidose lactique.

En général, l'utilisation de la metformine n'affecte pas le niveau de vitamine B12 dans le corps jusqu'à ce qu'elle ait été utilisée pendant 5 ans ou plus. D'un point de vue clinique, ces carences en vitamine B12 se manifestent avant tout par une asthénie et des manifestations neurologiques, à type de polyneuropathie, trouvées chez la moitié des patients. Cette carence peut être corrigée par un apport oral de vitamine B12 (notons qu'environ 1 % de la vitamine B12 cristalline (libre) administrée par voie orale est absorbée par un mécanisme de diffusion passive (voie indépendante du facteur intrinsèque et de la cubuline.) ou par voie parentérale et un apport per os de calcium sans arrêt du metformine.

Afin d'éviter le risque de l'acidose lactique, il est recommandé de ne pas donner de metformine aux patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Si le patient est déjà atteint d'acidose lactique sous traitement de metformine il faut :

- Réduire au minimum la dose de metformine utilisée (500mg, une fois par jour) ou arrêter son utilisation.
- Soutien hémodynamique
- Antibiothérapie à large spectre.
- Bicarbonates si $\text{pH} < 7,2$.
- Hémodialyse.

Références

Références

A

- Ahmed M A, (2016). Metformin and vitamin B12 deficiency: where do we stand? *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 19(3), 382-398.
- Andrés E, (2016). Syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires-Carence en vitamine B12-Metformine. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(3), 226-230.
- Andrzejewski S, Gravel S P, Pollak M & St-Pierre, J. Metformin directly acts on mitochondria to alter cellular bioenergetics. *Cancer Metab.* 2, 12 (2014).
- Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, & Semrouni. (2012). *L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecins generalistes (SANOFI ed.). 9ème congrés de la Federation Maghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie.*

B

- Baalbaki L, (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1 : focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires).
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH., (2008). Metformin And the Intestine *Diabetologia* ,51: 1552-155.
- Batchuluun B, Sonoda N, Takayanagi R., & Inoguchi T, (2014). The cardiovascular effects of metformin: conventional and new insights. *J Endocrinol Diabetes Obes*, 2(2), 1035.
- Besson V, Garuz F & Monin V, (2011). *La demarche de soin dietétique : De la theorie à la pratique. Commission Activités therapeutiques.*
- Boal F, (2006). *La Cysteine-string protein : étude de ses interactions protéiques dans la sécrétion d'insuline.*
- Borg M. J, Bound M., Grivell, J, Sun Z, Jones K. L, Horowitz M & Wu, T. (2019). Comparative effects of proximal and distal small intestinal administration of metformin on plasma glucose and glucagon-like peptide-1, and gastric emptying after oral glucose, in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(3), 640-647.
- Bories T, (2012). *Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure.*
- Bionutrics, (2020). *La plaque d'athérome.*

Références

- Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen., (2011). Metformin et digestive disorders. *Diabetes et metabolism*,37(2),90-96.
- Boudaba, N, Marion A, Huet C, Pierre R, Viollet B, & Foretz M, (2018). AMPK re-activation suppresses hepatic steatosis but its downregulation does not promote fatty liver development. *EBioMedicine*, 28, 194-209
- Boudiba A & Mimouni-Zerguini S, (2008). Améliorer la prévention.
- Bouhanick B, Barigou M, Kantambadouno J.-B & Chamontin B, (2013). Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? *Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses*. La Presse Médicale (0).
- Bridges H R, Jones A J, Pollak M N & Hirst J, Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem. J.* 462, 475–487 (2014).
- Bridges H R., Sirvio V A, Agip A N. & Hirst J, Molecular features of biguanides required for targeting of mitochondrial respiratory complex I and activation of AMP-kinase. *BMC Biol.* 14, 65 (2016).

C

- Caton P W, Nayuni N K, Kieswich J, Khan N Q, Yaqoob M Kasich & Corder R, (2010). Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5. *Journal of Endocrinology*, 205(1), 97.
- Calello D P, Liu K D, Wiegand T J, Roberts D M, Lavergne V, Gosselin S & Ghannoum, M. (2015). Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Critical care medicine*, 43(8), 1716-1730.

D

- D.Chevenne, Fondrede M, (2001). Actualité des marqueurs biologique du diabete
- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufí S, Oliveras-Ferraros C, BoschBarrera J, Joven J, Martincastillo B and Menendez, J.A., (2011). Metformin: Multi-Faceted Protection Against Cancer. *Oncotarget* 2.P:896–917.
- Diabetic Kidney Disease, (2019) | PACD Blog (arab-diabetes.com).

Références

- Diabetic Vascular Disease, (2017) | D.R.A Medical (dramedical.com).
- Diabetic nephropathy diabetic kidney disease Vector Image, (2019) (vectorstock.com).

E

- El Khoury J W & Décosterd D, (2013). Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? *Rev Med Suisse*, 9, 1473-1477.
- Esquejo R M., Salatto C T, Delmore J, Albuquerque B, Reyes A, Shi Y & Miller R A, (2018). Activation of liver AMPK with PF-06409577 corrects NAFLD and lowers cholesterol in rodent and primate preclinical models. *EBioMedicine*, 31, 122-132.

F

- Fatima, S & Noor, S, (2013). A review on effects of metformin on vitamin B12 status. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 1(8), 652-660.
- Faure Sébastien, (2017). *Les Antidiabétiques Actualités Pharmaceutique*. France: N571.P: 1-5.
- Faure S, (2011). Biguanides. *Actualités Pharmaceutiques*, (506) :51-54.
- Faure S, (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques* 56(571), 1-5
- Fontaine E, (2018). Metformin-induced mitochondrial complex I inhibition: facts, uncertainties, and consequences. *Front. Endocrinol.* 9, 753.
- Foretz M, Viollet B, (2014). Les Nouvelles Promesses De La Metformine. Vers Une Meilleure Compréhension De Ses Mécanismes D'action. *Med Sci (Paris)* ;30(1) :82-92
- Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G & Viollet B, (2010). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *The Journal of clinical investigation*, 120(7), 2355-2369.
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 569-589.

Références

- Frédérique Koulikoff, (2017). Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère artériosclérose, INSERM.

G

- Grimaldi A, (2000). Diabétologie. Questions d'internat. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière.
- Guillausseau P J & Laloi-Michelin M, (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. La Revue de Médecine Interne, 24(11), 730-737.

H

- Hawley, S. A. et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab.* **11**, 554–565 (2010).
- Hennen, G. (2001). Endocrinologie. Bruxelles : DeBoeck université.

J

- Jensen J B, Sundelin E I, Jakobsen S, Gormsen L C, Munk O L, Frøkiær J & Jessen, N. (2016). [11C]-Labeled metformin distribution in the liver and small intestine using dynamic positron emission tomography in mice demonstrates tissue-specific transporter dependency. *Diabetes*, 65(6), 1724-1730.
- Kebieche M, (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine. Mentouri Constantine.
- Kee L, (2018). Introduction to Diabetic Retinopathy Part 1 (nanyang.com.sg).
- Kieffer TJ, Cho YM., (2011). New Aspects of An Old Drug: Metformin As A Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Enhancer and Sensitiser; *Diabetologia* ;54(2):219-22.
- Kirpichnikov D, Mcfarlane SI, Sowers JR, (2002). Metformin: An Update. *Med.* ;137(1):25-33.

Références

L

- LaMoia T E & Shulman G I, (2021). Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77-96.
- Lurz E, (2020). Vitamin B12; Absorption, Metabolism, and Deficiency.
- Linus Pauling Institute, (2017). High homocysteine .Oregon State University 307 Linus Pauling Science Center Corvallis, Oregon 97331.

M

- Marshall W J, Bangert S K & Raynaud É, (2005). *Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic* : Elsevier.
- McCreight, L. J., Bailey, C. J. & Pearson, E. R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* **59**, 426–435 (2016).
- Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RN, Tanen M, Hilliard D, Weiss B, Larson P, Gutierrez M, Jiang G, Liu F, Pryor KA, Yao J, Zhu L, Holst JJ, Deacon C, Herman G, Thornberry N, Amatruda J, Williams-Herman D, Wagner JA, Sinharoy R., (2010). Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Administered in Combination with Metformin Result in An Additive Increase in The Plasma Concentration of Active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther* ;88(6):801-8.
- Miller R A, Chu Q, Xie J, Foretz, M, Viollet B & Birnbaum, M. J. (2013). Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*, 494(7436), 256-260.
- Mimoun, K. (2017). Effets de la carence en vitamine B12 au niveau cérébral chez le modèle murin invalidé pour le gène CD320 : approche comportementale et mécanismes moléculaires de l'apprentissage hippocampo-dépendant (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- Moustafa A Mustafa, Hewedi D H, Eissa A M, Frydecka D & Misiak B, (2014). Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 343.

Références

N

- Neuropathie diabétique, (2019). Quel traitement pour une meilleure qualité de vie ? - Neurologie-Psychiatrie - jm update Spécialiste - lejournalmedecin.com.

O

- Oroudji M B, (2005). Correlations entre les spécificités démographiques de la Seine-Saint-Denis et les difficultés de la mise à l'insuline en ambulatoire des diabétiques de type 2 : enquête auprès des médecins généralistes de la Seine-Saint-Denis., Pierre et Marie Curie.

P

- Pampurik C, De Seigneux S & Teso A D, (2019). Metformin-associated lactic acidosis: myth or reality? Revue medical Suisse, 15(639), 422-426.
- Perlemuter L, L'Hortet, G C & Sélam J.-L, (2000). Diabète et maladies métaboliques : Masson.
- Pramod Kerkar M D, FFARCSI DA, (2017). Pain Assist Inc. What is Hyperhomocysteinemia, Know its Causes, Symptoms, Treatment, Diagnosis.
- Pharmacomedicale.org, (2016). Interactions pharmacocinétiques de la metformine.

R

- Raccach D, (2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC - Endocrinologie, 1(1), 29-42
- Rev January., (2018). Glucophage® (Metformin Hydrochloride) Tablets, Glucophage® XR 5Metformin Hydrochloride) Tablets Extended-Release Tablets. Distribué Par : Bristol-Myers, Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA, 1125493A9.

S

- Salemi Ouassila, (2010). Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie).
- Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, Liu CY, Lin ET, Goodman AM & Karam J H, (1996). Pharmacokinetics And Pharmacodynamics of Metformin in Healthy Subjects and Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Clin Pharmacol; 36:1012–21.

Références

- Sanduloviciu M & Jornayvaz F R, (2015). Metformin: new data for an old molecule. *Revue medicale suisse*, 11(477), 1222-1226.
- Sanofi-Aventis, (2018). Glucophage® Comprimés De Chlorhydrate De Metformine.pdf.
- Schlienger J-L, (2013). Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale* (0).
- Slama G, (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.
- Smach M A, Naffeti S, Charfeddine B, Abdallah J B, Othmen L B, Letaef A, & Limem K. (2013). Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathologie Biologie*, 61(5), 184-192.

V

- Vial G, Detaille D & Guigas B, (2019). Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin. *Front. Endocrinol.* 10, 294
- Villar E & Zaoui, (2010). Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(7), 585-590.

W

- Waise T M Z, Dranse H J & Lam T K T, (2018). The metabolic role of vagal afferent innervation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 625–636.
- Wu T, Horowitz M & Rayner C K, (2017). New insights into the anti-diabetic actions of metformin: from the liver to the gut. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 157–166.
- Wu Yanling, Ding Yanping, Tanaka Yoshimasa, Zhang Wen. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*.

Z

- Zbadi R, Derrou S, Ouleghzal H & Safi S, (2016, September). Vitamine B12 chez une population de patients diabétiques traités par Metformine. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, pp. 325-326). Elsevier Masson.

ملخص:

العنوان: دراسة التأثير الخلوي للميتفورمين في الجسم على المدى البعيد

يعتبر داء السكري من الأمراض الأكثر انتشارا في العالم مع معدل وفيات لا ينفك يرتفع، وهو عبارة عن اضطراب في التمثيل الغذائي يتميز بفرط سكر الدم المزمن المرتبط بخلل في افراز الانسولين أو عمله أو كلا الحالتين. يشمل هذا المرض على عدة أنواع منها مرض السكري من النوع الثاني وهو ما يهمننا في دراستنا. لحد الآن لم يتم إيجاد علاج نهائي لمرض السكري من النوع الثاني لكن تم إيجاد ادوية تعمل على تخفيض مستوى السكر واستقراره لفترة مؤقتة ويعد الميتفورمين أكثرها استعمالا لنجاعته وسرعة تأثيره. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد آلية عمل الميتفورمين في مختلف أعضاء الجسم والنتائج المترتبة عن ذلك. تبين من دراستنا أن للميتفورمين جملة من التأثيرات الإيجابية في الجسم على رأسها تعديل مستوى السكر في الدم من ناحية أخرى فذلك لا يغطي حقيقة تسببه ببعض المضاعفات الحمض اللبني التي تنتج عن استعماله للمدى الطويل أهمها نقص حاد في مستوى الفيتامين ب 12 الذي ينتج عنه فقر دم حاد الى جانب التي قد يؤدي للموت ان لم يتم علاجها بسرعة وبطريقة صحيحة.

كلمات مفتاحية: داء السكري من النوع 2، ميتفورمين، تأثيرات طويلة المدى.

Résumé :

Titre : Etudes des effets intracellulaires de la metformine à long terme

Le diabète sucré est l'une des maladies les plus répandues dans le monde avec un taux de mortalité en constante augmentation. C'est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique associée à des défauts de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou les deux. Cette maladie comprend plusieurs types, dont le diabète de type 2, que traite étude. Jusqu'à présent, aucun traitement définitif pour le diabète de type 2 n'a été trouvé, mais des médicaments pour réduire le niveau de sucre et le stabiliser pendant une période de temps sont prescrits, dont la metformine qui est la plus largement utilisée pour son efficacité et sa vitesse d'effet. Le but de cette étude est de déterminer le mécanisme d'action de la metformine dans les divers organes du corps et les conséquences de celui-ci. De notre étude, il a été constaté que la metformine a un certain nombre d'effets positifs dans le corps, dont le premier est d'ajuster le taux de sucre dans le sang ; d'autre part cela ne couvre pas le fait qu'elle provoque certaines complications qui résultent de son utilisation à long terme, dont la plus importante est une carence en vitamine B12, qui entraîne une anémie sévère, ainsi qu'une acidose lactique, qui peut entraîner la mort si elle n'est pas traitée rapidement et correctement.

Mots clés : Diabète de type 2, La Metformine, Les effets à long terme.

Abstract:

Title:

Diabetes mellitus is one of the most prevalent diseases in the world with an ever-increasing death rate. It is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia associated with defects in the secretion or action of insulin, or both. This disease includes several types, including type 2 diabetes, the subject of this study. So far, no definitive cure for type 2 diabetes has been found, but drugs that lower the level of sugar and stabilize it for a temporary period are prescribed, and metformin is the most widely used for its efficiency and speed of effect. The aim of this study is to determine the mechanism of action of metformin in various organs of the body and the consequences there of. From our study, it was found that metformin has a number of positive effects in the body, the first of which is to adjust the blood sugar level on the other hand. This does not cover the fact that it causes certain complications that result from its long-term use, the most important of which is severe vitamin B12 deficiency, which leads to severe anemia, as well as lactic acidosis, which can lead to death if left untreated quickly and correctly.

Keywords: Type 2 diabetes, metformin, long term effects.