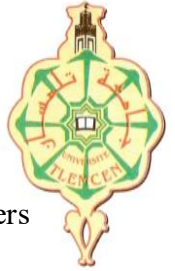




République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCEN

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



Département de biologie

MEMOIRE

Présenté par

BOUHAÏK NARIMENE

BOUHAÏK MANEL

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Sciences biologiques

Option –PHYSIOLOGIE CELLULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Thème

**Interaction médicamenteuse chez les diabétiques de
type 2 hypertendus sous metformine**

Soutenu le 08/07/2021 devant le jury composé de :

Président : RAHMOUN N.	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice : SAIDI MERZOUK A.	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant : SAKER M.	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2020 /2021



Remerciements

On tient tout d'abord à remercier mon Dieu « Allah » le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En premier lieu on tient remercier Madame Saker Meriem professeur au département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou-Bakr BELKAID Tlemcen. Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses encouragements, ses orientations et ses conseils judicieux. On n'oubliera jamais la gentillesse et la disponibilité tous le long de la réalisation de ce mémoire.

On adresse nos plus sincères remerciements à « Monsieur Rahmoun Nadjib » Professeur au département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou-Bakr BELKAID Tlemcen. De nous fait l'honneur de présider ce jury.

On remercie vivement l'examinatrice de ce mémoire madame Saidi Merzouk Amel Pour avoir pris de votre temps afin de participer à ce jury.

Finalement, Toute notre gratitude pour ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci





Dédicaces

On dédie ce modeste travail à :

- ✚ A l'homme de notre vie, notre exemple éternel, notre soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour nous voir réussir, que dieu te garde pour nous, mon père. on vous aime.
- ✚ A la lumière de nos jours, la source de nos efforts, la flamme de notre cœur, notre vie et notre bonheur ; maman on vous adore.
- ✚ A nos chers frères : Chiheb et Ahmed à qui on souhaite une longue vie pleine de santé et de réussite.
- ✚ A Yacine mon âme sœur je te remercie énormément pour votre soutien depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours meilleure. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. **(Narimene)**
- ✚ A tous nos ami(e)s, des souvenirs, des moments heureux passés ensemble, avec nos vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

Merci à toutes les autres personnes que nous avons connu mais que nous n'avons pas citées.



Liste des abréviations

ADO : Antidiabétique **Aurax**.

AMP : Adénositemonophosphate.

AMPK : AMP-activated protein kinase.

ASC : aire sous la courbe.

ATP : Adénosite triphosphate.

AVC : accident vasculaire cérébral.

Cmax : concentration maximale observée.

DG : Diabète gestationnel.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DM : Diabète sucré ou Mellitus.

DPP-4 : dipeptidyl-peptidase-4.

DT2 : Diabète de type 2.

GDM : Diabète sucré gestationnel.

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1.

GLUT : Transporteurs du glucose.

HbA1c : hémoglobine A glyquée.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA : système d'histocompatibilité majeur.

HTA : Hypertension artérielle.

IDF : the international diabète fédération.

IEC :Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IMC :Indice de masse corporelle.

JC:Jésus-Christ.

LP:Glipizide

MODY:Maturity Onset Diabetes in the Young.

NDDG:National Diabetes Data Group.

OCT1 :Organic cation transporter 1.

OMS :l'organisation mondiale de la santé.

SA :semaines d'aménorrhée.

SGLT1 :cotransporteurs glucose sodium.

SH:radical sulfonyluride.

STH:Somatotrophic hormone.

SUR1 :sulfonylureareceptor.

T max :temps maximale.

U.K.P.D.S:United Kingdom Prospective Diabetes Study.

U.S.A :États-Unis d'Amérique.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

VO_{2max} : Quantité maximale d'oxygène.

Liste des figures

Figure 01 : Distribution du diabète dans le monde	8
Figure 02 : Critères modifiés de diagnostic du diabète.....	10
Figure 03 : Classification du diabète selon l’OMS.	11
Figure 04 : Complications du diabète	12
Figure 05 : Physiopathologie du diabète de type 2.	16
Figure 06 : Prévalence du diabète en fonction de l’âge.	17
Figure 07 : Perturbations métaboliques dans le diabète de type 02. ...	18
Figure 08 : Galega officinalis	26
Figure 09 : Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées.	27
Figure 10 : Mode d’action de la metformine.	29

Liste des tableaux

Tableau 01 : Critères d'efficacité et de tolérance des principales classes médicamenteuses. 24

Table des matières

INTRODUCTION	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	4
CHAPITRE 1: GENERALITES SUR LE DIABETE	5
<i>I. L'Histoire de diabète</i> :.....	6
<i>II. Epidémiologie</i> :	8
<i>III. Définition</i> :	8
<i>IV. Diagnostic du diabète</i> :.....	9
<i>V. Classification du diabète</i> :	10
V. 1. Diabète de type 1 : Diabète insulino dépendant (DID) :.....	10
V. 2. Diabète de type 2 : Diabète non insulino dépendant (DNID) :	10
V. 3. Diabète gestationnel :.....	10
V. 4. Autres types de diabète :.....	11
<i>VI. Complication du diabète</i> :	12
CHAPITRE 2: DIABETE DE TYPE 2	13
<i>I. Définition</i> :	14
<i>II. Epidémiologie</i> :	14
<i>III. Physiopathologie</i> :.....	15
III .1. Insulinor ésistance :.....	15
III .2. Hyperinsulinisme :	15
III .3. Insulinod éficience :	15
<i>IV. Etiologie</i> :	16
<i>V. Facteurs de risque de diabète type 2</i> :	16
V.1. Glycémie :.....	16
V .2. L'âge :	17
V .3. Facteurs génétiques :	17
V .4. Obésité :	18
V .5. Sédentarité :	18
V .6. Alimentation :	18
V .7. Stress :	19
V .8. Hypertension artérielle :.....	19
V .9. Hormones et médicament :	19

CHAPITRE 3: TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE2	20
<i>I.L'objectif du traitement :.....</i>	<i>21</i>
<i>II.Mesures hygiéno-diététiques</i>	<i>21</i>
II.1 Régime alimentaire	21
II.2. Activité physique :	21
<i>III. Traitements médicamenteux :</i>	<i>22</i>
III.1. Les glinides :.....	22
III.2. Les sulfamides :.....	22
III.3. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases	22
III.4. Les thiazolidinediones :	23
III.5. L'insulinothérapie :	23
III.6. Les biguanides :.....	23

CHAPITRE 4: TRAITEMENT METFORMINE..... 25

<i>I. Définition:</i>	<i>26</i>
<i>II. Perspective historique :</i>	<i>26</i>
<i>III. Mode d'action :.....</i>	<i>28</i>
<i>IV. Pharmacocinétique :.....</i>	<i>29</i>
IV.1. Absorption :.....	29
IV.2. Distribution.....	29
IV.3. Biotransformation :	29
IV.4. Elimination	30
<i>V. Les effets de la metformine :.....</i>	<i>30</i>
V.1. Effets bénéfiques de la metformine :	30
V.2. Effets secondaires de la metformine :	30

CHAPITRE 5: LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 31

<i>I.Définition :</i>	<i>32</i>
<i>II.Interaction médicament-médicament :</i>	<i>32</i>
II.1 les inhibiteurs calciques :.....	32
II.2. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :	32
II.3. les produits de contraste iodés	
:.....	33
II.4. Médicament antiépileptique	
:.....	33
II.5. Les diurétiques	
:.....	33
II.6. Agents	
cationiques:.....	33
II.7. Lévothyroxine :.....	34
II.8. Antibiotique :.....	34
II.9.Anti-angineux :.....	34

CONCLUSION 35

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 37

Résumé

Introduction

Le diabète est l'une des maladies les plus rapide à la croissance dans le monde et devrait affecter 693 millions d'adultes d'ici 2045. Les Complications macrovasculaires dévastatrices (maladies cardiovasculaires) et les complications microvasculaires (comme l'insuffisance rénale diabétique, la rétinopathie diabétique et neuropathie) entraînent une mortalité accrue, la cécité, une insuffisance rénale et une diminution générale de la qualité de la vie chez les personnes atteintes de diabète. **(Cole et al., 2020)**

Le diabète sucré (DM) est une maladie chronique multifactorielle déclenchée par plusieurs facteurs génétiques et / ou environnementaux. **(Artasensi et al., 2020)**

Le diabète sucré (DM) est devenu un grand problème de santé publique ; on estime que 8,8% de la population adulte ont été touché en 2015, alors que les estimations futures sont encore plus alarmantes. En 2040, la proportion de la population adulte mondiale touchée par le de diabète devrait passer à 10,4%, ce qui se traduit par à 642 millions de patients diabétiques. **(Faselis et al., 2019)**

Environ de 90 % de tous les cas de diabète sont des DT2 en raison d'à la fois une action insuffisante de l'insuline (résistance à l'insuline) et une production d'insuline altérée par les cellules des îlots du pancréas. **(Berbudi et al., 2019)**

La prévalence du diabète est non négligeable et touche majoritairement les diabétiques de type 2 avec une prédominance féminine. Il est associé à la sédentarité, à l'HTA, à la dyslipidémie et à l'obésité. **(Drago et al., 2021)**

Des études antérieures ont trouvé plusieurs facteurs de risque de DT2, l'âge, L'indice de masse corporelle (IMC), tour de taille, sexe, origine ethnique, faible activité, tabagisme, régime alimentaire comprenant une faible quantité de fibres et une quantité élevée de graisses saturées, origine ethnique, antécédents familiaux de diabète, antécédents de diabète sucré gestationnel, tension artérielle élevée, dyslipidémie, et différents traitements médicamenteux (diurétiques, β -bloquants non sélectionnés, statines). **(Laakso, M., 2019)**

L'hypertension artérielle et le diabète de type 2 sont des facteurs de risque cardiovasculaires souvent associés. **(Sow et al., 2020)**

Le diabète et l'hypertension artériellesont de véritables problèmes de santé publique. Leurs facteurs favorisants sont particulièrement la sédentarité et l'obésité. Les personnes hypertendues ont un risque plus élevé de développer un diabète et les personnes diabétiques ont également un risque accru de développer une hypertension artérielle. **(Altman., 2008)**

Jusqu'à maintenant, aucun traitement ne permet de guérir définitivement le diabète. C'est une maladie chronique et un traitement à vie est nécessaire. L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique constituent toutefois un véritable mode de traitement, et peuvent aider à éviter le recours aux médicaments. Si ces mesures ne suffisent pas, les médecins peuvent donner un ou plusieurs médicament antidiabétique pour diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler. **(Ouadjed, 2017)**

La metformine est considérée comme le traitement de première intention dans le diabète de type 2 dès que les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes. C'est le seul médicament agissant sur l'insulinosensibilité. **(Berdi et al., 2020)**

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence les interactions médicamenteuse liée à la prise systématique de la metformine par les diabétiques de type 2 hypertendu.

Synthèse Bibliographique



Chapitre 1

Généralités sur le diabète

I.L'Histoire de diabète :

Les premiers signes du diabète ont été apparait il y a plus de 3 000 ans en Égypte par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient soudainement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre époque, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec (Arrêtée de Cappadoce). Le terme de diabète qui vient du Grec diabetes, « passer à travers », était destiné à caractériser des personnes ayant une maladie dramatique qui entraînait une mort rapide chez des sujets jeunes. Ainsi était décrite 100 ans avant Jésus-Christ (JC) une maladie qui est connue aujourd'hui comme étant le diabète de type 1. Ce n'est que 1 500 ans après JC qu'un médecin européen (Paracelsus) mit en évidence dans les urines des diabétiques une substance qui se présentait comme une poudre blanche. À cette époque, cette substance qui était du glucose fut confondue avec du sel. Cent ans plus tard (1600 après JC), on découvrit que les urines des diabétiques avaient un goût sucré. Le nom de diabète sucré (diabetes mellitus) fut utilisé pour la première fois. Il fallut une centaine d'années supplémentaires (1700 ans après JC) pour que Thomas Cawley découvre que la substance présente en abondance dans l'urine des diabétiques était un sucre. En 1800 après JC, Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse globale ne dépasse pas 2 g, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction. Ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Von Mering et Minkowski démontrèrent que l'exérèse totale du pancréas entraînait le diabète. En 1902, Eugène Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. À partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer :

- En 1916, Hopman découvre que les îlots de Langerhans sont le site de la sécrétion insulinique ;

- En 1921, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas. Ils l'appellent « insuline » et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulino-dépendant ;

- En 1936, le Danois Hagedorn met au point le procédé de fabrication des insulines retardés en ajoutant à l'insuline de la protamine et du zinc ;

- En 1943, Marcel Janbon et Auguste Loubatières découvrent les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides, médicaments qui sont toujours d'actualité dans le traitement du diabète sucré ;

- En 1950, Berson et Yallow, aux États-Unis, mettent au point le dosage radio-immunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétiques ;

- En 1955, Sanger, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ;

- Dans les années 1970, on découvre que le diabète est une maladie auto-immune ;

- En 1975 sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA). Le diabète de type 1 apparaît comme une maladie

déclenchée par des facteurs d'environnement (agression virale) survenant chez des sujets génétiquement prédisposés ;

■ En 1977 sont mis au point les premiers dosages de l'HbA1c (hémoglobine A glyquée). La technique sera ultérieurement améliorée pour aboutir aujourd'hui à un dosage fiable qui est largement utilisé en routine pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques ;

■ En 1979, les premières insulines produites par génie génétique sont développées. En quelques années, ces insulines vont remplacer les insulines d'origine animale (de bœuf ou de porc) qui étaient utilisées jusqu'alors ;

■ Dans les années 1990, commence la production d'analogues de l'insuline à vie courte d'abord, puis à action prolongée ;

■ Au cours des dernières années, après une longue durée de stagnation, de nouvelles médications antidiabétiques voient le jour : les glitazones, les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) et les analogues du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). Le positionnement de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est l'objet de réévaluations permanentes, motivées par les données des nouvelles études et par le retrait de certaines classes thérapeutiques comme la pioglitazone. Cette dernière a été retirée de la pharmacopée française en juin 2011. Il n'en reste pas moins que la plupart de ces médicaments sont venus compléter notre arsenal thérapeutique qui se limitait, en dehors de l'insuline, à la metformine et aux sulfamides hypoglycémisants pour les antidiabétiques oraux. (Monnier et al., 2014).

II. Epidémiologie :

Le diabète apparaît rapidement comme l'une des plus grandes catastrophes sanitaires, il représente un coût financier important en raison du taux élevé des complications dégénératives et cardiovasculaires (Arbouche et al., 2012). Les approximations actuelles comptent en 2007, sur une population de 246 millions, 5,9% diabétiques âgés entre 20-79 ans dont plus de 70% vivent dans les pays émergents (Arbouche et al., 2012). Selon l'International Diabetes Federation (IDF) en 2010, 6% de la population mondiale souffre du diabète, et en 2012, 371 millions de personnes diabétiques dans le monde (Figure 1). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la prévalence augmenterait de 4,0% de personnes touchées dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025 (Kebieche, 2009). Le nombre de décès affectés par le diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale (Arbouche et al., 2012). Chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de ses complications. L'OMS devine que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (Kebieche, 2009). On assiste au Maghreb et en Algérie à une véritable transition épidémiologique avec une augmentation croissante des maladies chroniques non transmissibles comme le diabète, les cancers ou les maladies cardiovasculaires. Le diabète s'est décalé d'une génération et affecte maintenant les personnes d'âge actif surtout dans les pays en voie de développement (Arbouche et al., 2012). Selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques, l'Algérie compte 2 millions de diabétiques, de tous types confondus (Salemi, 2010).

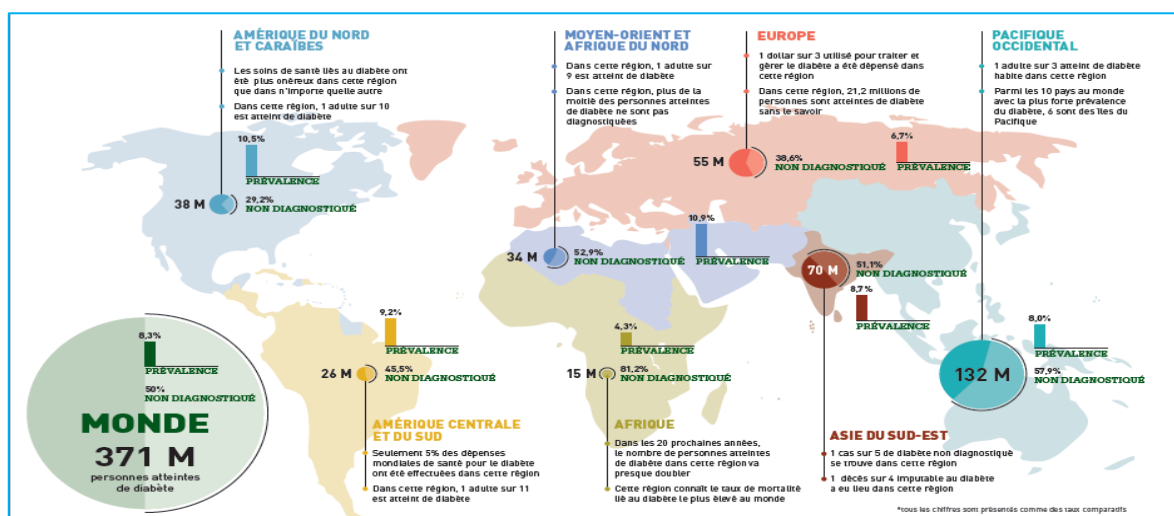


Figure 01 : Distribution du diabète dans le monde (International Diabetes Fédération, 2012)

III. Définition :

Le diabète est une affection métabolique grave, résulte d'une insuffisance de sécrétion en insuline par les cellules β pancréatiques ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. (Drago et al., 2021)

Le diabète sucré ou mellitus (DM) est l'une des maladies chroniques et sévères caractérisée par un excès de glucose sanguin. En cas de déséquilibre glycémique, il existe un risque de

complications à court et à long terme. La prise en charge du DM est basée sur le contrôle des glycémies et des facteurs de risque cardiovasculaire. Malgré les progrès réalisés, tant sur le plan thérapeutique que technologique, moins de 40 % des patients avec un DM finiront par maintenir durablement une hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7 % et un risque de complications cardiovasculaires équivalent à l'absence de DM. **(Montserrat et al., 2020)**

IV. Diagnostic du diabète :

Le diagnostic de diabète sucré est pris par rapport à la présence d'une rétinopathie diabétique qui est la complication microvasculaire de référence. C'est en effet, en fonction de l'apparition de cette atteinte microvasculaire que les seuils glycémiques ont été déterminés. Selon les évaluations, une identification du diabète centrée sur l'HbA1c a des bonnes sensibilités et spécificité pour un seuil $\geq 6,5\%$. Il est équivalent ou supérieur, par rapport à la mesure de la glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l et/ou $\geq 11,1$ mmol/l deux heures après la charge en glucose. **(Egli et Ruiz, 2010)**

Glycémie plasmatique veineuse variable mesurée :

- Valeur de glucose plasmatique occasionnelle ≥ 200 mg / dl ($\geq 11,1$ mmol / l),
- Glycémie plasmatique à jeun ≥ 126 mg / dl (7,0 mmol / l) (temps de jeûne 8 à 12 h),
- Valeur OGTT 2-h dans le plasma veineux ≥ 200 mg / dl ($\geq 11,1$ mmol / l),

Valeur mesurée HbA1c :

- HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol / mol Hb). **(Petersmann et al., 2019)**

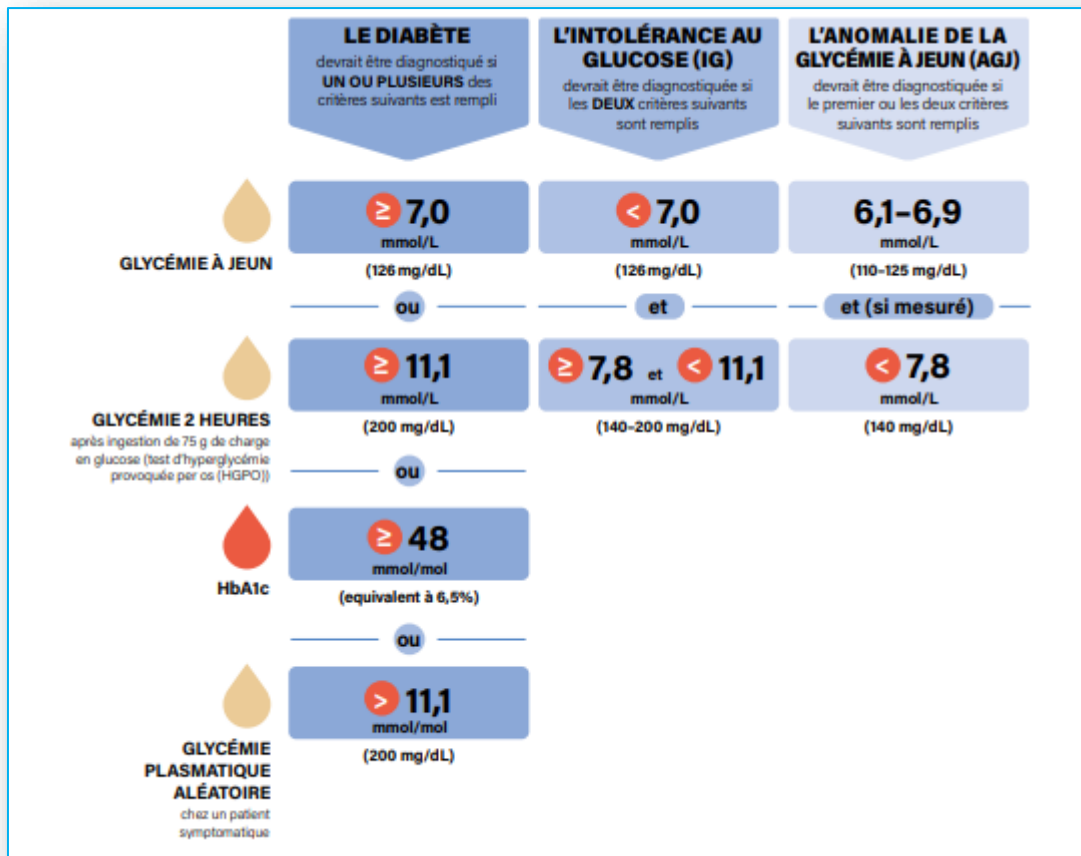


Figure 02 : Critères modifiés de diagnostic du diabète. (WHO et IDF, 2016)

V. Classification du diabète :

V.1. Diabète de type 1 : Diabète insulino-dépendant (DID) :

Dans ce type, le diabète est principalement causé par la destruction des cellules bêta du pancréas, qui s'accompagne d'une carence en insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction des cellules bêta est inconnue. (Zubin et al., 2018). La carence totale est la conséquence d'une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par un mécanisme auto-immun.

V. 2. Diabète de type 2 : Diabète non insulino-dépendant (DNID) :

Est le plus souvent attribuable à une carence insulino-dépendante relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline associant une insulino-résistance. La cétose n'est pas aussi courante. (Zubin et al., 2018). C'est un défaut de fabrication de l'insuline par le pancréas ou d'une inaptitude des cellules à utiliser celle-ci.

V. 3. Diabète gestationnel :

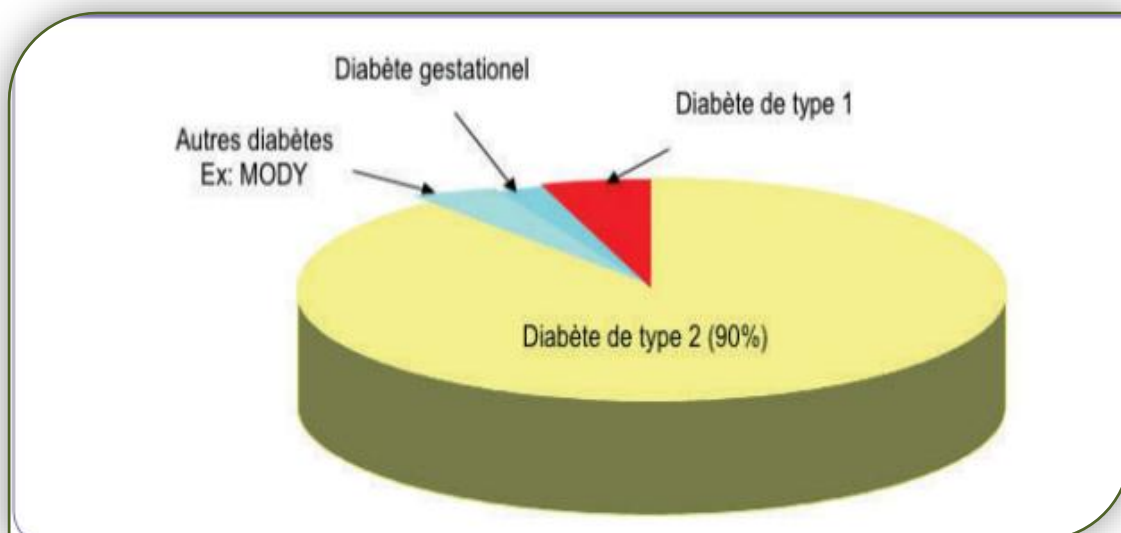
Provient d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse. (Zubin et al., 2018). Le diabète sucré gestationnel (GDM) est une forme temporaire de diabète au cours de la grossesse, qui provoque des symptômes diabétiques maternels et un développement fœtal anormal, et influence la santé de la mère-enfant dans la pratique clinique. (Han et al., 2019). Le DG est défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse. Il regroupe de ce fait deux entités : un diabète préexistant méconnu (pré-gestationnel), ou un diabète émergent après 24 semaines d'aménorrhée (SA) quand l'insulinorésistance augmente physiologiquement. (Cosson, 2017)

V. 4. Autres types de diabète :

Contiennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments. Y compris le diabète auto-immun latent chez l'adulte, terme utilisé pour décrire le petit nombre de personnes qui présentent un diabète de type 2 apparent et chez qui il semble y avoir une perte de cellules bêta du pancréas à médiation immunitaire. (Punthakee et al., 2018)

Il existe aussi des types plus rares par exemple : les MODY (MaturityOnsetDiabetes in the Young), en général non insulinodépendants. Sont fortement déterminés par une composante génétique. (Tenenbaum et al., 2018)

Figure 03 : Classification du diabète selon l'OMS. (Tenenbaum et al.,2018)



VI. Complication du diabète :

Une glycémie en permanence haute peut être à l'origine des complications graves. On distingue classiquement les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et les complications macroangiopathiques (AVC, coronaropathie...).(Sow et al., 2020)

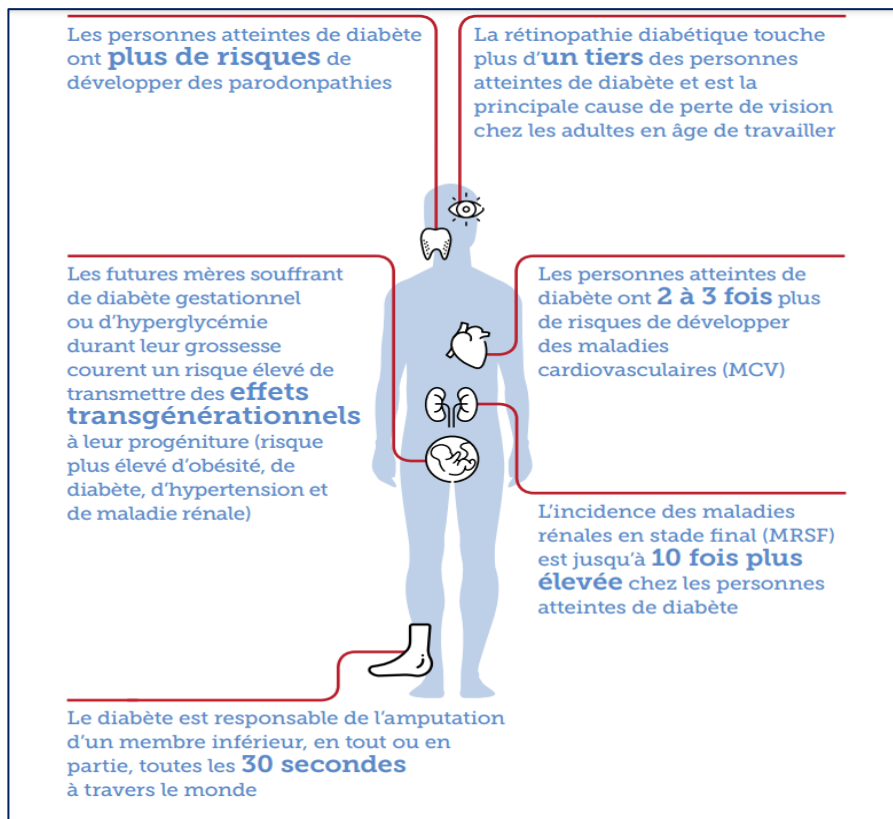


Figure 04 : Complications du diabète (Fédération internationale du diabète, 2017)

Chapitre 2

Diabète de type 2

Le diabète sucré de type 2 est comme la plupart des maladies, une affection qui dépend à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, deux sont au premier plan : l'âge et les états de surcharge pondérale. Le vieillissement des populations et la progression inexorable du surpoids et de l'obésité dans tous les pays du monde ont déjà conduit à une « épidémie » de diabète sucré. (Monnier et al, 2014)

I. Définition :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en pleine diffusion mondiale (Ben Abdelaziz et al., 2007) qui résulte une mortalité et une morbidité significative au niveau mondial (Garneau, 2009). Appelé également diabète non insulino-dépendant, il est aussi décrit sous le nom de diabète « gras » ou diabète de la maturité car il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes en surpoids (Awiph, 2013).

Elle représente 90% de l'ensemble des formes de diabète, 80% des diabétiques étant en surpoids ou obèses. Le diabète de type 2 qui concerne les deux sexes avec une discrète majorité masculine, touche surtout des individus âgés de plus de 50 ans, il est toutefois en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans et même en train d'apparaître comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout au U.S.A. (Halimi, 2005).

Dans ce cas de diabète, le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou le corps ne fonctionne pas correctement pour utiliser l'insuline qu'il fabrique (Type 2 diabètes, 2013). La résistance à l'insuline correspond à un défaut de signalisation des récepteurs à l'insuline dans les cellules. Celle-ci va causer l'apparition d'une hyperglycémie chronique chez les individus pré diabétiques (Simoni, 2013).

Afin de réduire l'hyperglycémie, les cellules β du pancréas, vont augmenter leur capacité de production d'insuline. Lorsque l'expansion fonctionnelle des cellules β ne parvient plus à compenser l'hyperglycémie chronique, le DT2 apparaît (Simoni, 2013).

II. Epidémiologie :

Le diabète est une maladie très répandue, dont la prévalence est importante, concerne essentiellement le diabète de type 2 qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabétiques (Villar et Zaoui, 2010) Cette véritable « épidémie » est liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de son espérance, apparaît généralement à la maturité, cependant, il est en constante progression chez le jeune adulte (Boudiba et Zerguini, 2008). Il est découvert de façon imprévu ou lors de complications dégénératives, dans un contexte d'hérédité familiale (Besson et al., 2011).

C'est l'une des maladies majeures du 19^{ème} siècle, responsable de 3,8 millions de décès par année, ce qui est d'une ampleur similaire aux décès causés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (2,8 -3,5 millions), associée à un excédent de morbi-mortalité cardiovasculaires, avec des coûts exorbitants des soins de santé (Arbouche et al., 2012).

III. Physiopathologie :

Le diabète type 2 est une maladie définies par deux types d'anomalies : des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance) et des altérations de l'insulinosécrétion (insulinodéficience). (Makhlouf et Chahboub, 2015)

III .1. Insulinorésistance :

L'insulinorésistance est définie comme une erreur d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie). Cette insulinorésistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulinodépendants. (Makhlouf et Chahboub, 2015)

Sur le plan métabolique, chez les personnes obèses, le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acide gras libres qui sont transportés dans le foie où il favorise la synthèse de triglycéride et stimulent la synthèse de glucose (néoglucogenèse hépatique). Au niveau musculaire, l'augmentation des acides gras circulants conduit à leur utilisation préférentielle par rapport au glucose pour assurer le travail musculaire tandis que les stocks de glycogène (la forme de stockage du glucose) restent intacts. Ainsi, le stockage et l'utilisation préférentielle du glucose sont diminués au niveau musculaire. Au niveau hépatique, est observée une augmentation de la production du glucose. Cette augmentation est expliquée par l'insulinorésistance, mais également par une augmentation de la production du glucagon, une hormone sécrétée par le pancréas et qui a des effets opposés à ceux de l'insuline. Ceci concourt à augmenter la glycémie. (Makhlouf et Chahboub, 2015)

L'insuline sécrétée se trouve incapable de surveiller le flux de glucose sanguin circulant et celui de la néoglucogenèse hépatique. On voit alors s'installer une hyperglycémie chronique dont le rôle délétère sur la cellule β aggrave également le déficit de l'insulinosécrétion. (Makhlouf et Chahboub, 2015)

III .2. Hyperinsulinisme :

La quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cette hyperinsulinisme secondaire à une insulinorésistance des tissus périphériques peut durer de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale. (Makhlouf et Chahboub, 2015)

III .3. Insulinodéficience :

L'augmentation initiale de la sécrétion d'insuline en réponse à l'insulinorésistance conduit chez les diabétiques de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas, celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de

la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulinorésistance contribue d'ailleurs à la faillite de production d'insuline par le pancréas. (Makhlouf et Chahboub., 2015)

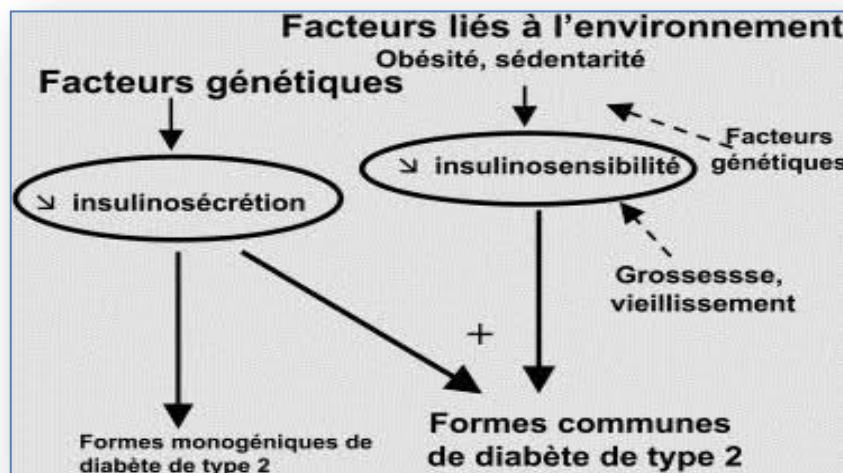


Figure 05 : Physiopathologie du diabète de type 2. (Guillausseau et al., 2003)

IV. Etiologie :

L'étiopathogénie du diabète de type 2 est complexe et reste imparfaitement connue. Son étiologie est caractérisée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. La contribution génétique est importante, de nature polygénique. L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. L'effet diabétogène de l'obésité est lié à sa capacité d'induire ou d'aggraver l'insulinorésistance de ces sujets. La sédentarité croissante des populations industrialisées représente également un facteur favorisant le diabète ; car elle augmente la résistance à l'insuline. (FÉRY et al., 2005)

V. Facteurs de risque de diabète type 2 :

Plusieurs facteurs interviennent dans l'étiopathogénie du DNID : terrain génétique et facteurs environnementaux, il est possible qu'un individu hérite la susceptibilité de développer un DNID et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour en favoriser l'expression clinique. (Romli, 2016)

V.1. Glycémie :

Des études prospectives ont affiché que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques ceci a entraîné la création de la

catégorie des (intolérants aux hydrates de carbone) dans la classification du NDDG de l'OMS et l'adoption de mesures vis-à-vis de ces sujets. (Romli, 2016)

V.2. L'âge :

Peu importe la population étudiée, la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge (Lange, 2014). Le vieillissement constitue en effet un important facteur de risque de diabète de type 2 du fait à la fois d'une augmentation de la résistance à l'insuline et d'une réduction de la production d'insuline (Simon, 2002).

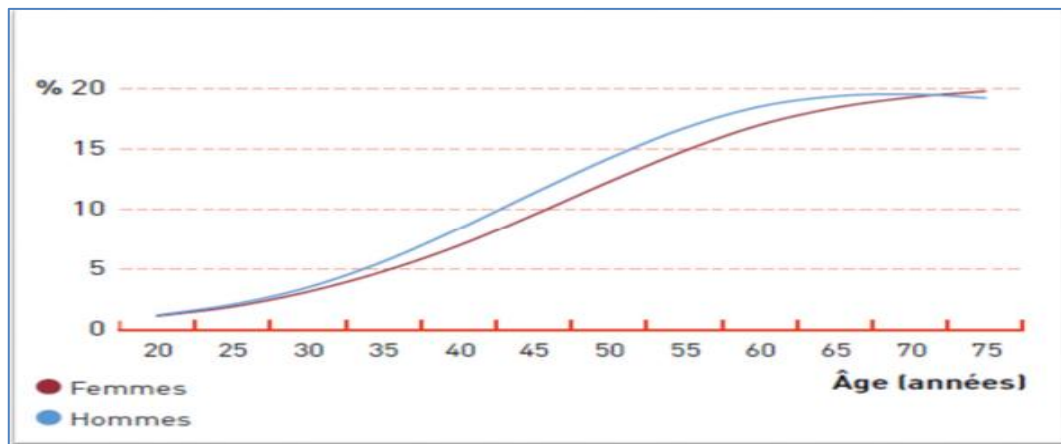


Figure 06 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge. (Hirst, 2013)

V.3. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques ont un rôle majeur dans l'apparition du DNID. L'étude des familles de diabétiques est en faveur d'un mode de transmission autosomique dominant. Les études de jumeaux monozygotes ont montré du facteur héréditaire ou dans une paire de jumeaux, si l'un présente un DNID dans 90% des cas, l'autre aussi est diabétique ou le deviendra, d'autre part, 26% des frères ou soeurs d'un diabétique de type 2 sont seront diabétiques (Perlmutter et Thomas, 2006). Les études en biologie moléculaire ont montré qu'un certain nombre de DNID était associé à un déficit enzymatique portant sur l'hexokinase ou la phosphoenol pyruvate carboxynase. D'autres familles ont un déficit en transporteurs de glucose. IL n'existe pas donc un seul gène responsable du DNID, il s'agit d'une maladie polygénique dont les associations et la pénétrance sont très variables où différent gènes ont pu être identifié comme de candidats Potentiels (glucokinase, récepteurs de l'insuline ou duglucagon, glycogène synthèse...) mais aucun de ces gènes n'est considéré comme un gène responsable de DNID. (Romli., 2016)

V.4. Obésité :

L'existence d'une obésité est un facteur de risque crucial de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids), particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale (localisation «androïde» liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) dont le rapport taille / hanche est supérieur à 1. Donc c'est une obésité supérieure à 25% du poids idéal. (Romli., 2016)

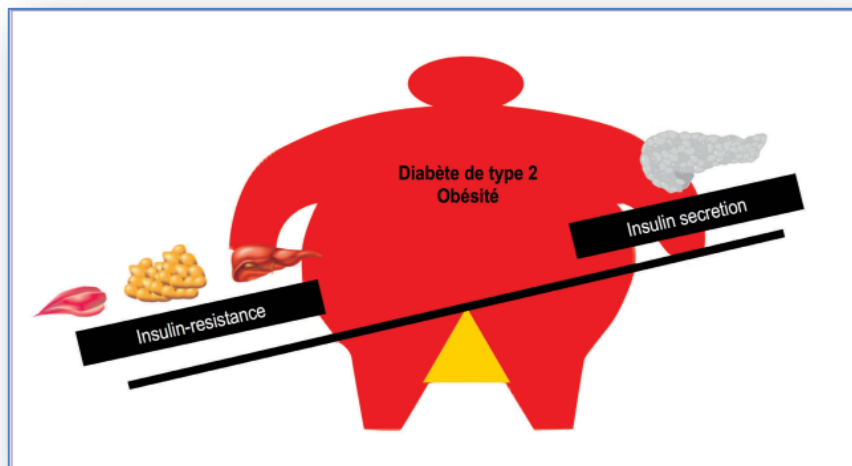


Figure 07 : Perturbations métaboliques dans le diabète de type 02.(Tenenbaum et al., 2018)

V.5. Sédentarité :

L'exercice physique habituel est un facteur protecteur d'un DNID où la sédentarité peut affecter l'interaction entre l'insuline et son récepteur (Romli, 2016).

V.6. Alimentation :

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'apparition d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, (Romli, 2016), donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières :

- ✓ A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulte, et si l'activité physique est réduite.
- ✓ La constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposé, indépendamment de l'obésité.

La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID en revanche la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie. (Romli, 2016)

V.7. Stress :

Différents stress (infarctus du myocarde, chirurgie, infection, brûlures étendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones et neurotransmetteurs libérés (STH, catécholamine ...) ont un impact sur la sécrétion et l'action de l'insuline. (Lahreche et al., 2016)

V.8. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est un caractère pathologique souvent associé au diabète. Cette association entre l'HTA et le diabète est d'une fréquence plus grande que celle déterminée par le hasard. (Tazi et al., 2003)

Le risque de morbidité et de mortalité lié à l'association HTA et diabète est fort, mais la prévention est possible parce que les médicaments anti hypertenseurs sont efficaces. Il est donc d'intérêt majeur d'appliquer les moyens nécessaires pour personnaliser le diagnostic et le traitement d'une HTA chez un diabétique. L'OMS recommande un objectif tensionnel < 130/80 mmHg. (Dialo, 2006 ; Girerd, 2002 ; Benhamou, 2002)

V.9. Hormones et médicament :

Plusieurs endocrinopathies peuvent être liées à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques. (Romli, 2016). Les médicaments prescrits pour une autre condition sont capables de démasquer le diabète (Cortisone médicaments et certains médicaments contre l'hypertension). (Atallah, 2007)

Chapitre 3

Traitement du diabète de type2

I. L'objectif du traitement :

Normaliser l'équilibre glycémique pour prévenir l'éclosion des complications. L'UKPDS - grande étude en Grande-Bretagne - a démontré que la normalisation de la glycémie - par n'importe quel moyen - prévient l'apparition des complications du diabète type 2. (Lechat, 2006)

II. Mesures hygiéno-diététiques

La gestion la plus efficace du diabète sucré requiert une approche multidisciplinaire, contenant à la fois des modifications du mode de vie, avec un régime alimentaire, des exercices, et des thérapies pharmacologiques nécessaires (Liu et Yang, 2018).

II.1 Régime alimentaire

La majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale ou obèses, une perte de poids d'environ 5 à 10% permet de mieux surveiller la glycémie et parfois de se passer de médicaments pendant plusieurs mois voire des années (Grimaldi, 2011 ; Oroudji, 2005). Le patient doit faire attention aux aliments qui ont beaucoup de calories. Il est conseillé de manger des légumes secs, les céréales complets, les fruits ainsi que les produits laitiers, les viandes non grasses et le poisson (Blicklé, 2003 ; Bories, 2012) Les sucres raffinés, les sucreries, les boissons sucrées, et l'excès de féculents sont éliminés. Les graisses animales sont à limiter au minimum de même que les aliments riches en cholestérol. (Perlemuter et al., 2000 ; Slama, 2000)

Selon l'enquête TAHINA, « les Algériens mangent mal », la consommation alimentaire quotidienne ne respecte pas les recommandations internationales de santé. Elle est jugée faible en fruits et légumes et dépasse les normes en aliments gras et sucrés (Salemi, 2010).

II.2. Activité physique :

L'exercice physique est une partie intégrante du contrôle glycémique. Il améliore la glycémie, la résistance à l'insuline, abaisse le taux d'HbA1c, corrige les facteurs de risque conventionnel et le rythme cardiovasculaire (Sylvain, 2004). Les patients touchés par le diabète de type 2, même en l'absence de complications connues, ont une quantité maximale d'oxygène (VO₂max) réduite comparativement aux témoins dont l'âge, la masse corporelle, les activités physiques sont similaires, Une activité physique doit être régulière, d'intensité modérée et de durée raisonnable comme la marche à pied pendant 30 min 3 fois par semaine serait suffisante. Il faut penser à dépister une rétinopathie, une atteinte coronarienne ou des pieds, avant toute recommandation d'activité physique (Bories, 2012 ; Graillet et al., 2012 ; Hennen, 2001 ; Leiter et al., 2004 ; Mouraux et Dorchy, 2005 ; Slama, 2000 ; Sylvain, 2004)

III. Traitements médicamenteux :

III.1. Les glinides :

La répaglinide (Novonorm®) est la seule molécule dans la famille des glinides. Ils stimulent l'insulinosécrétion par un biais de récepteurs différents, ont une durée d'action très courte (réponse insulinique maximale après 15 à 30 min). Ils sont donc à prendre juste avant le repas. Permettent un abaissement de 1 à 1,5% de l'HbA1c (**Charpentier et Halimi, 2008 ; Hennen, 2001**). Le risque d'hypoglycémie est moins important qu'avec les sulfamides grâce à leur demi-vie courte. Leurs effets indésirables plus l'hypoglycémie sont les troubles digestifs, les réactions d'hypersensibilité, et quelques rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques (**Bories, 2012**).

III.2. Les sulfamides :

Les sulfamides ont tous en commun un radical sulfonyle (-SH). Ils stimulent la production d'insuline en se fixant sur la cellule bêta de Langerhans en se liant à un récepteur membranaire sulfonyleurécepteur (SUR1), ce qui permet d'ouvrir des canaux calciques et de fermer des canaux potassiques (**Faure, 2011**). Cette modification des canaux entraîne la sécrétion d'insuline déjà formée dans les cellules β mais ne permet pas d'augmenter la synthèse hormonale (**Bories, 2012**). Sa prise est relativement contre indiquée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique en raison du risque aggravé d'hypoglycémie et peut parfois être mortel. Il existe également des sulfamides de deuxième génération à libération prolongée comme le glipizide LP (Ozidia®) et glimépiride (Amarel®) (**Grillot et al., 2012**).

III.3. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Il existe deux principes actifs : l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®), Ils permettent de abaisser le pic d'hyperglycémie post prandiale en inhibant les α -glucosidases intestinale (Enzymes permettant de dégrader les disaccharides en sucres simples) présents essentiellement dans la partie proximale de l'intestin grêle au niveau de la bordure en brosse (**Bories, 2012; Hennen, 2001; Oroudji, 2005**).

Ces deux principes actifs agissent au niveau local dans l'intestin grêle et ne sont pratiquement pas absorbés. Leur effet est modéré puisque l'HbA1c descend en moyenne de 0,5 à 0,8 %. (**Blicklé, 2003**). Ces molécules ont un effet neutre sur le poids. Par ailleurs, elles sont responsables d'effets secondaires sur le tractus digestif (flatulences, douleurs abdominales, selles molles) dues à l'augmentation des processus de fermentation et des effets osmotiques au niveau de gros intestin. Alors, son emploi est limité (**Grillot et al., 2012 ; Hennen, 2001 ; Oroudji, 2005**).

III.4. Les thiazolidinediones :

Les thiazolidinediones diminuent l'insulinoresistance périphérique en se liant à un membre de la superfamille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes. Elles agissent principalement au niveau des adipocytes, des hépatocytes et du muscle squelettique en augmentant l'expression des récepteurs à l'insuline et exercent ainsi une action indirecte d'amplification de l'action insulinique (**Hennen, 2001**). Elles ont une action synergique avec la metformine et sont formellement contre indiquées en association avec l'insuline, mais peuvent être liées aux autres ADO (**Hennen, 2001 ;Oroudji, 2005**). Les effets secondaires sont essentiellement : une rétention hydro-sodée, une prise de poids, une insuffisance cardiaque (**Charpentier et Halimi, 2008 ;Oroudji, 2005**)

III.5. L'insulinothérapie :

Si les mesures hygiéno-diététiques et les comprimés ADO, même utilisés à une posologie maximale en bi ou trithérapie, sont incapable de garder un contrôle glycémique correct, l'insulinothérapie s'impose. L'indication doit prendre en compte l'âge du patient, son espérance de vie, l'existence des complications (**Bories, 2012**). En particulier, si HbA1c est > 7.5% et si l'on assiste à l'évolution de complications, alors ce traitement n'est réellement efficace que chez des patients non obèses et peu insulino-résistants. D'autres patients souffrant de diabète de type 2 deviennent insulino-requérants avec le temps. Ils sont traités de façon conventionnelle par l'insuline mixte deux fois par jours comme les patients de diabète de type 1 (**Hennen, 2001**) Son instauration peut se faire de manière transitoire pour faire face à une situation clinique aiguë (acidocétose, coma hyperosmolaire, infection sévère, intervention chirurgicale, Pathologies cardiovasculaires, grossesse,...) (**Mouraux et Dorchy, 2005**). Elle permet d'obtenir un bon équilibre glycémique et ne présente aucune contre-indication et les effets secondaires sont dominés par l'hypoglycémie et la prise de poids. Si le diabétique de type 2 demeure mal équilibré, on peut lier à l'insulinothérapie la prescription des ADO (**Bories, 2012 ; Graillot et al., 2012**). Plusieurs insulines sont disponibles : celles d'action courte et rapide, celles d'action lente voire très lente. Elles peuvent être associées entre elles, ou bien avec les ADO, sauf les glitazones.

III.6. Les biguanides :

Depuis les années 1950, les biguanides ont été admises dans le traitement du diabète, ce sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée : *Galega officinalis*, encore appelée faux indigo, rue-de-chèvre, ou lilas français (**Boucoucha et al., 2011 ; Fourrier et Seidowsky, 2010**). La mise en évidence des propriétés antidiabétiques de son alcaloïde principal, la galéguine, a conduit à la synthèse de trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. Les deux premiers biguanides ont été retirés du marché en raison de la survenue d'acidose lactique mortelles dont la fréquence était chiffrée entre 40 et 65 cas sur 100 000 patients par an (**Boucoucha et al., 2011 ; Faure, 2011 ; Fourrier et Seidowsky, 2010 ; Guigas et al., 2008**).

Tableau 01 : Critères d'efficacité et de tolérance des principales classes médicamenteuses. (Pinget, 2015)

CLASSE MÉDICAMENTEUSE	BAISSE DE L'HBA1C	RISQUE HYPO.	EFFET SUR LE POIDS	RISQUE CARDIOVASCULAIRE
BIGUANIDES	++	Très faible	Neutre	Effet protecteur (?)
SULFAMIDES	+++	Moyen	Hausse	Non évalué
GLINIDES	+	Faible	Neutre	Non évalué
INHIBITEURS DPP4	+++	Très faible	Neutre	Pas de risque
ANALOGUES DU GLP 1	++++	Très faible	Baisse	Pas de risque
INSULINES, ANALOGUES	+++++	Moyen	Hausse	Non évalué
INHIBITEURS DES SGLT2	+++	Très faible	Baisse	Effet protecteur

Chapitre 4

Traitement Metformine

I. Définition :

La metformine est l'un des traitements oraux du diabète de type 2 le plus ancien et le plus prescrit à travers le monde. (Potier, 2018)

La metformine ou N, N-diméthylbiguanide est classée comme médicament antidiabétique biguanide et constitue un traitement de première intention pour le diabète de type 2. (Saengboonmee et al., 2020)

La metformine, un biguanide excrété par le rein, est une molécule antidiabétique utilisée depuis de nombreuses années, étant actuellement considérée comme le premier choix en monothérapie selon les guidelines des sociétés européenne et américaine du diabète, publiées en 2012 et modifiées en 2015. (Sanduloviciu et Jornayvaz., 2015)

La metformine est largement utilisée pour le traitement du diabète de type 2. C'est un biguanide développé à partir de galegine, un dérivé de la guanidine trouvé dans *Galega officinalis* (lilas français). Chimiquement, c'est une base hydrophile qui se trouve dans un pH physiologique sous forme d'espèce cationique (>99,9%). (Graham et al., 2012)

II. Perspective historique :

L'effet anti-hyperglycémique de la metformine est découvert depuis de nombreux siècles et a en effet été mentionné pour la première fois dans le papyrus d'Ebers en 1500 avant notre ère.

Le médicament est un biguanide synthétique dérivé du français 3 lilas (*Galega officinalis* également connu sous le nom de rue de la chèvre ou italien Fitch), qui était prescrit pour traiter la polyurie au moyen âge.



Figure 08 : *Galega officinalis* (Potier, 2018)

Au début du 20e siècle, il a été découvert que la guanidine était l'élément actif du lilas français, impliqué dans son effet hypoglycémiant. Attribuée à tort à la tétanie chez les patients atteints de parathyroïdectomie,

Une étude de 1918 a démontré une chute de la glycémie lors de l'injection de chlorhydrate de guanidine. Cependant, la toxicité de la guanidine a inhibé son potentiel thérapeutique, mais l'isoamylène guanidine a été utilisée pendant un certain temps comme agent hypoglycémiant oral, jusqu'au développement de la phénformine et de la buformine, qui ont toutes deux été retirées de la production en raison de leur tendance à induire une acidose lactique mortelle.

L'intérêt initial pour les biguanides s'est basé sur leurs effets antipaludiques potentiels, en particulier du chlorhydrate de chloroguanide. Il a cependant été noté que cet agent conduisait à une hypoglycémie, qui a conduit au développement de la metformine comme agent antidiabétique

La metformine a été autorisée pour une utilisation en tant qu'agent antidiabétique oral au Royaume-Uni en 1958, mais seulement aux Etats-Unis en 1995, en raison de préoccupations concernant l'acidose lactique et la mortalité cardiaque. La sécurité de la metformine est désormais bien établie.

La metformine est maintenant largement préconisée comme traitement de première intention pour les patients touchés par le DT2 sur la base des données suggérant une réduction de la mortalité chez les patients en surpoids atteints de DT2 dans la séminaire étude prospective sur le diabète au Royaume-Uni publiée en 1998. (Mallik et al., 2018)

Depuis 2002, la metformine est disponible sous forme générique. Aujourd'hui, elle est demandée par plus de 120 millions de personnes dans le monde, et est ainsi devenue l'antidiabétique le plus utilisé. (Sterne, 2014)

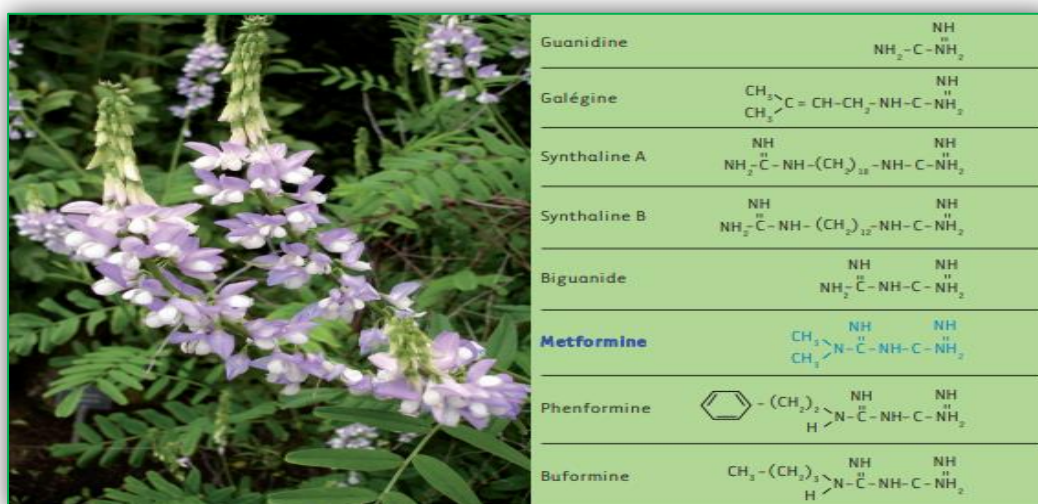


Figure 09 : Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées. (Sterne, 2014)

III. Mode d'action :

Les biguanides utilisés comme hypoglycémisants sont d'origine d'une plante herbacée, la galéga (*Galega officinalis*), utilisée depuis plusieurs siècles en médecine traditionnelle. Cette plante contient un alcaloïde à la structure guanidique, la galéguine, capable d'abaisser la glycémie. C'est donc à partir de cette molécule qu'a été obtenue la metformine. (Faure, 2017)

La metformine a des effets anti-hyperglycémisants. Elle permet de réduire en particulier la glycémie basale et post-prandiale. Ne stimulant pas la sécrétion d'insuline, elle ne provoque pas d'hypoglycémie. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé ; elle peut agir par l'intermédiaire de trois paramètres. (Foretz et Viollet, 2014)

Tout d'abord, la metformine contribue à la réduction de la production hépatique de glucose (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse, stimulation de la synthèse intracellulaire du glycogène – action sur la glycogène-synthase –, augmentation de la sensibilité à l'insuline). Composé hydrophile, elle pénètre dans les hépatocytes riches en Organic cation transporter 1 (OCT1) où elle va inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale responsable d'une faible production d'adénosine triphosphate (ATP) et d'une augmentation de la concentration en adénosine monophosphate (AMP). (Faure, 2017)

La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore et, par conséquent, la diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit la production de glucose par le foie. L'accumulation d'AMP aurait également un effet inhibiteur sur la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la néoglucogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon (inhibition de la glycogénolyse). Il entraîne une diminution du flux néoglucogénique et une amélioration de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2. Cet antidiabétique augmente, par ailleurs, la sensibilité à l'insuline aux niveaux musculaire et hépatique. La modification du rapport AMP/ATP dans le foie s'observe aussi dans le muscle et entraîne alors l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), une sérine thréonine kinase qui favorise la captation du glucose par ses transporteurs (GLUT) 1 et 4, ainsi que son utilisation périphérique (glycolyse). (Faure, 2017)

Enfin, la metformine retarde l'absorption intestinale du glucose. Elle module l'expression de ses transporteurs dans des entérocytes (diminution du Sodium/glucose cotransporteur [SGLT]-1 et augmentation du GLUT2), ainsi que l'activité de l'AMPK. Par ailleurs, elle augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (appelés GLUTs). (Faure, 2017)

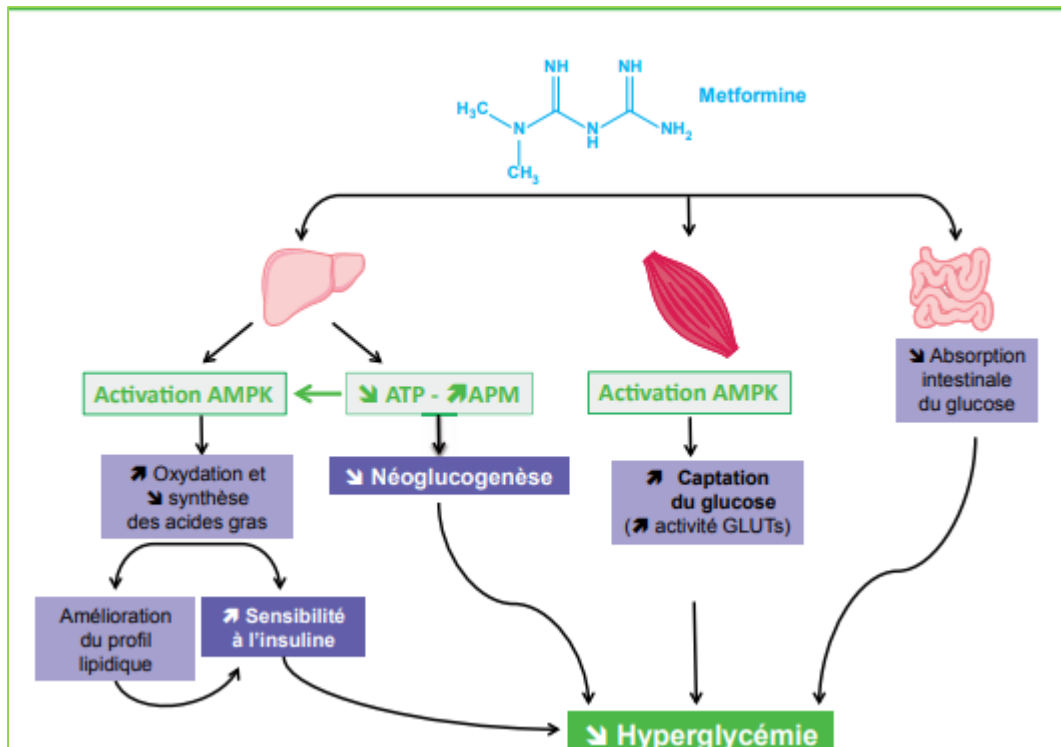


Figure 10 : Mode d'action de la metformine.(Faure, 2017)

IV.Pharmacocinétique :

IV.1. Absorption :

La biodisponibilité n'est que de 50 à 60 %. Après administration par voie buccale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2h30. La fraction non absorbée est retrouvée dans les fèces (Faure, 2017).

IV.2. Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est faible. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. (Rahli et al., 2019).

IV.3. Biotransformation :

La metformine est sécrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme (Rahli et al., 2019).

IV.4. Elimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration buccale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle 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**).

V. Les effets de la metformine :

V.1. Effets bénéfiques de la metformine :

Chez les diabétiques de type 2, la metformine a un effet bénéfique sur la stabilisation du poids, le métabolisme lipidique et la réduction des complications macro-vasculaires (AVC ischémique et infarctus du myocarde). (**Hong et al., 2013**) Un risque très faible d'hypoglycémie la distinguant des autres antidiabétiques oraux pourrait en partie être expliqué par le catabolisme intestinal du glucose produisant du lactate. Celui-ci est alors métabolisé dans le foie comme substrat pour la néoglucogénèse. (**El Khoury et Décosterd., 2013**)

Elle agit également au niveau des composantes du syndrome métabolique pour abaisser la résistance à l'insuline, d'où son effet bénéfique potentiel dans le syndrome des ovaires polykystiques. (**Ravn et al., 2013**) Actuellement, elle fait l'objet d'études oncologiques visant à démontrer son effet de diminution du risque de cancer et de mortalité associée aux cancers de la prostate, du sein, du pancréas et du foie. (**El Khoury et Décosterd., 2013**)

V.2. Effets secondaires de la metformine :

Ses effets secondaires sont, au premier plan, gastro-intestinaux (goût métallique dans la bouche, anorexie, nausées, gêne abdominale, diarrhées), évitables par une augmentation progressive des doses au début du traitement et réversibles après arrêt du traitement. Chez 30% des patients, elle abaisse l'absorption iléale de vitamine B12, mais ne réduit son taux sérique que chez 5 à 10% des patients. Des cas isolés de leucopénie, de thrombopénie, d'anémie hémolytique, d'hépatite, ainsi que de très rares réactions cutanées, ont été rapportés et sont réversibles après l'arrêt du traitement. (**El Khoury et Décosterd., 2013**)

Chapitre 5

Les interactions médicamenteuses

I. Définition :

L'interaction médicamenteuse est définie comme une interférence des effets d'un médicament par les médicaments Co-administrés, les nutriments (aliments), les herbes, l'alcool ou la fumée de tabac. L'interaction médicamenteuse entraîne une augmentation ou une diminution des effets bénéfiques ou une augmentation des effets indésirables. L'interaction médicamenteuse entraînant des effets indésirables est appelée « interaction médicamenteuse indésirable ». (PakkirMaideen et al., 2018)

Étant donné que la prise en charge du diabète sucré de type 2 implique généralement une thérapie pharmacologique combinée pour obtenir un contrôle glycémique adéquat et le traitement des pathologies concomitantes (en particulier la dyslipidémie et l'hypertension artérielle), les interactions médicamenteuses doivent être soigneusement prises en compte avec les médicaments antihyperglycémifiants. (Scheen, 2012)

II. Interaction médicament-médicament :

Il pourrait se produire une interaction entre la metformine et l'un des agents ci-après

II.1 les inhibiteurs calciques :

➤ Exemple de la Nifédipine :

La nifédipine est un inhibiteur calcique de la sous-classe des dihydropyridines. Il est principalement utilisé comme antihypertenseur et comme médicament anti-angineux. (Kashif et al., 2020)

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des hausses respectives de 20 et de 9 % de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans modification du T_{max} et de la demi-vie de ce produit. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets faibles sur la pharmacocinétique de la nifédipine. (MONOGRAPHIE XIGDUO., 2020)

II.2. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des médicaments capables d'empêcher la formation d'angiotensine II, une protéine responsable de la contraction des vaisseaux sanguins. Ils sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. (Pillou, 2013)

II.3. les produits de contraste iodés :

Par précaution, la metformine doit être stoppée en cas d'injection d'un tel produit (48 heures avant et après) en raison d'une possible altération de la fonction rénale et, par conséquent, d'un risque d'acidose lactique. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, avec anesthésie, le traitement doit également être suspendu. **(MONOGRAPHIE TEVA, 2013)**

II.4. Médicament antiépileptique :

➤ Exemple de topiramate :

Augmente les concentrations plasmatiques de metformine. **(MONOGRAPHIE SANDOZ., 2018)**

II.5. Les diurétiques :

Les médicaments diurétiques ont pour propriété principale d'augmenter le volume des urines. Le plus souvent, ils augmentent l'excrétion de sodium mais aussi l'excrétion d'eau libre. **(Briet, 2018)**

➤ Exemple de Furosémide :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi simultané de metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. **(MONOGRAPHIE RAN, 2017)** En résumant Les diurétiques, ceux de l'anse en particulier, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils sont susceptibles d'entraîner une diminution de la fonction rénale. **(MONOGRAPHIE ACT, 2018)**

II.6. Agents cationiques :

En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtèreène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine orale a été observée chez des volontaires sains. En effet, une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une

augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine ont été observées dans chacune des études sur l'interaction médicamenteuse entre la metformine et la cimétidine, l'une comportant l'administration concomitante de doses uniques et l'autre, l'administration concomitante de doses multiples. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été changée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient. **(MONOGRAPHIE ACT, 2018)**

II.7. Lévothyroxine :

La lévothyroxine peut minimiser l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande donc de surveiller les taux de glucose sanguin de près, surtout au moment où l'administration de l'hormone thyroïdienne débute ou prend fin, ou encore lorsque la dose est modifiée. **(MONOGRAPHIE ACT, 2018)**

II.8. Antibiotique :

➤ Exemple de RIFAMPICINE :

Diminution des concentrations de metformine. **(Brake et al., 2018)**

II.9. Anti-angineux :

➤ Exemple de Ranolazine, triméthoprime, Vandetanib, Isavuconazole :

Risque d'augmentation des concentrations de metformine, ainsi que le risque d'acidose lactique. **(MONOGRAPHIE KAZANO, 2021)**

CONCLUSION

Le diabète est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Son mouvement est silencieux et insidieux jusqu'à l'apparition de complications lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

Le diabète sucré est un désordre métabolique chronique multifactoriel, dû soit à une carence insulinaire (diabète de type I), soit à une résistance insulinaire (diabète de type II),

Le diabète à lui seul est un véritable facteur de risque cardiovasculaire, nécessitant une prise en charge globale comprenant la prévention, le dépistage précoce et le traitement intensif des autres facteurs de risque associés. Parmi ces derniers, l'hypertension artérielle (HTA) a une place prédominante du fait de sa fréquence, car elle augmente significativement le risque vasculaire et favorise les complications dégénératives.

La pathogénie de l'hypertension dans le diabète est complexe et fait intervenir de fortes interactions entre la prédisposition génétique et différents facteurs environnementaux et biologiques, comme une mauvaise alimentation, la sédentarité, l'obésité abdominale...etc. le DM favorise l'apparition d'une HTA, par divers mécanismes complexes, tandis que l'HTA est également reconnue comme un facteur de risque de survenue d'un diabète de type 2 (DT2).

Le diabète sucré de type 2 (DT2) occupe une place essentielle dans l'agenda international de la santé en tant que pandémie mondiale et menace pour la santé humaine et les économies mondiales. Le nombre de personnes atteintes de diabète type 2 dans le monde a plus que doublé au cours des 20 dernières années. Selon la Fédération internationale du diabète, 415 millions de personnes vivent avec le DT2 en 2015, et d'ici 2040, ce nombre sera de près de 642 millions.

Toute personne atteinte de diabète type 2 peut aujourd'hui mener une vie normale en gérant au mieux sa condition, grâce à quelques ajustements au quotidien, tel qu'une adoption d'un régime alimentaire adéquat et une activité physique régulière qui constituent un premier choix pour le traitement de cette affection, en cas d'échec, un traitement médicamenteux se met en place. Actuellement, l'antidiabétique le plus prescrit dans le monde est la metformine. Ainsi, l'association de ce médicament avec Certains médicaments qui sont susceptibles de faire varier le taux de sucre dans le sang et de déséquilibrer la glycémie comme les inhibiteurs calciques, Lévothyroxine, Antibiotiques, les agents cationiques, les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion nécessite un contrôle plus fréquent de la glycémie, voire une modification de la posologie de la metformine.

Cette étude reste préliminaire, il apparaît nécessaire de la renforcer par des études approfondies et des expériences sur le terrain. Elle pourrait être complétée en :

- Réalisant des interactions multiples de médicaments
- Réalisant une étude moléculaire sur les interactions médicamenteuses

Références Bibliographiques

A

- 1) Altman J.J. (2008) .Hypertension artérielle et diabète : Une association fréquente ; Magazine Equilibre ; 265.
- 2) Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, &Semrouni. (2012).L'essentiel en diabetologie : à l'usage des medecinsgeneralistes (SANOFI ed.). 9ème congrés de la FederationMaghrebine d'Endocrinologie- Diabetologie.
- 3) Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., &Fumagalli, L. (2020). Type 2 DiabetesMellitus: A Review of Multi-Target Drugs. Molecules, 25(8), 1987.
- 4) Atallah S, (2007). Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat d'état en Biologie. Univ de Constantine.9-11.
- 5) AWIPH., 2013. Le diabète. P02

B

- 6) BEN ABDELAZIZ A ; THABET H ; SOLTANE K., 2007 - Connaissances des patients diabétiques de type 2 sur leur maladie à Sousse (Tunisie). La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, Vol. 13, n°3, P506.
- 7) Benhamou Py, (2002). Risque cardiovasculaire et diabète (233d) ; novembre 2002
- 8) Berbudi, A., Rahmadika, N., Cahyadi, A. I., &Ruslami, R. (2019). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Current Diabetes Reviews, 15.
- 9) Fadoua Berdi, JihaneIfezouane, Yasmina Tadlaoui, Imane Zakariya, Jamal Lamsaouri. (2020). Mise Au Point Du Traitement De Diabète Type 2.Batna Journal of MedicalSciences.Volume 7, Numéro 1, Pages 15-18.
- 10) Besson, V., Garuz, F., &Monin, V. (2011). La demarche de soin dietétique : De la theorie à la pratique. Commission Activités therapeutiques.
- 11) Blicklé, J. (2003). Les études de prévention médicamenteuse du diabète de type 2 doiventelles nous amener à changer nos prescriptions ? Diabetes&Metabolism, 29(5), 547- 553.
- 12) Bories, T. (2012). Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure.

- 13) Bouchoucha, M., Uzzan, B., & Cohen, R. (2011). Metformin and digestive disorders. *Diabetes&Metabolism*, 37(2), 90-96.
- 14) Boudiba, A., & Mimouni-Zerguini, S. (2008). Améliorer la prévention.
- 15) Te Brake, L. H. M., Yunivita, V., Livia, R., Soetedjo, N., van Ewijk-BenekenKolmer, E., ... Koenderink, J. B. (2018). Rifampicin alters metformin plasma exposure but not blood glucose levels in diabetic tuberculosis patients. *ClinicalPharmacology&Therapeutics*.
- 16) M. Briet. (2018). Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques - 14/08/18.

C

- 17) Charpentier, G., & Halimi, S. (2008). O46 Après échec d'une bithérapie par metformine et sécrétagogue insulinaire, la pioglitazone permet d'obtenir un bon contrôle glycémique chez près de la moitié des patients à condition d'être ajoutée tôt. *Diabetes&Metabolism*, 34, H23-H24
- 18) Cole, JB et Florez, JC (2020). Génétique du diabète sucré et des complications du diabète. *Nature Reviews Néphrologie*.
- 19) Cosson E. (2017). Diabète gestationnel : devenir des mères après la grossesse et de leurs enfants. AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CRNH-IdF, CINFO, Bondy, France ; Sorbonne Paris Cité, UMR U1153 Inserm / U1125 Inra / Cnam / Université Paris 13, Bobigny, France.

D

- 20) Diallo Aïssata Diarra, (2006). Evènements cardiovasculaires chez les hypertendus diabétiques et non diabétiques au CHU point G. Thèse, Med, Bamako, 109.
- 21) Drago AA , Mariko ML , Yakwe I , Sow SD , Diall I , Doumbia S , Sidibé AT. (2021). Article Original, Épidémiologie, Présentation Clinique et Traitement du Diabète Sucré dans un Centre de Santé de Référence de Bamako.

E

- 22) Dr Marc Egli et Juan Ruiz. (2010). diabete.nouveauté en medecine 2009.
- 23) Jeanine Wakim El Khoury., DumengDécosterd. (2013). ARTICLES THÉMATIQUES : MÉDECINE D'URGENCE Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? ,14 août 2013 ; 394, Médecine d'urgence, ISSN: 1660-9379.

F

- 24) Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., et Dimitriadis, K. (2019). *Complications microvasculaires du diabète sucré de type 2. Pharmacologie vasculaire actuelle*, 17.
- 25) Faure, S. (2011). Sulfamides hypoglycémiants. *Actualités Pharmaceutiques*, 50(508), 53-56.
- 26) Faure, S. (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1–5.
- 27) Atlas du diabète de la FID - 8ème Édition.
- 28) F. FÉRY., N. PAQUOT. (2005). ETIOPATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege* 2005 ; 60 : 5-6 : 361-368.
- 29) 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.
- 30) Fourier, F., & Seidowsky, A. (2010). Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 19(6), 539-544.

G

- 31) GARNEAU A., 2009 - Un nouveau venu dans le traitement du diabète de type 2. *PHARMAS-TU LU ? Vol. 12, n°2, P01.*
- 32) Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Duong, J. K. ... Williams, K. M. (2011). *Clinical Pharmacokinetics of Metformin. Clinical Pharmacokinetics*, 50(2), 81–98.
- 33) Graillet, D., Quipourt, V., Bouillet, B., Petit, J. M., & Manckoundia, P. (2012). Diabète de type 2 chez le sujet âgé : quelles spécificités ? *La Revue de Médecine Interne*, 33(10), 575-579.
- 34) Grimaldi, A. (2011). L'éducation thérapeutique du patient diabétique, ou apprendre à gérer l'incertitude : Therapeutic education of diabetic patient, or to learn how to deal with uncertainty. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(6), 638-642.
- 35) Guigas, B., Foretz, M., Stephenne, X., Taleux, N., Sokal, E., Viollet, B., & Hue, L. (2008). O32 Le mécanisme d'activation de l'AMPK hépatique par la metformine est lié à une modification de l'état énergétique cellulaire. *Diabetes & Metabolism*, 34, H19.

- 36) Guillausseau, P. J., &Laloi-Michelin, M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. La Revue de Médecine Interne, 24(11), 730-737.
- 37) Girerd X, (2002).Le risque cardiovasculaire chez le diabétique hypertendu, Le cardiologue- tome 1. 5. Paris ; Edit Médical. ; 7-11.

H

- 38) HALIMI S., 2005 - Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b). P2-7-8-9-10.
- 39) HanSha, Huirong Zeng, Jie Zhao, HaiyingJin. (2019). Mangiferin ameliorates gestational diabetes mellitus-induced placental oxidative stress, inflammation and endoplasmic reticulum stress and improves fetal outcomes in mice.European Journal of Pharmacology. 859 (2019) 172522.
- 40) Hennen, G. (2001). Endocrinologie. Bruxelles :DeBoeck université.
- 41) Hirst M.,(2013). ATLAS du DIABETE de la FID 6e édition. FédérationInternationale du Diabète. P13-22-23-24-47.
- 42) Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care 2013 ; 36:1304-11.

I

- 43) Fédération Internationale du Diabète (2012).Cinquièmeédition.Mise à jour 2012.

K

- 44) Kashif M. Khan; Jayesh Patel; Timothy J. Schaefer.(2020).Nifedipine.
- 45) 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.

L

- 46) Laakso, M. (2019). Biomarqueurs pour le diabète de type 2. *Métabolisme moléculaire*, 27, S139 – S146.
- 47) Lahreche I et Chiha k (2016). Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Thèse de Master en Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie «Université des Frères Mentouri Constantine », Algérie, 85p.
- 48) Lange G., (2014).L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 DiffèreSignificativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine XAVIER BICHAT :Thèse pour le Doctorat en MEDECINE. P13-14.
- 49) Pr. Philippe Lechat. (2006). Université Pierre et Marie Curie Pharmacologie.
- 50) Leiter, L., Booth, G., Cheng, A., Connelly, P., Derzko, C., Goguen, J., Hanna, A., Jamal, S., Jenkins, D., et Josse, R. (2004). Les effets bénéfiques de l'exercice sur le diabète de type 2. *Endocrinologie*, 4(10).
- 51) Liu, Z., & Yang, B. (2018). Drug Development Strategy for Type 2 Diabetes: Targeting Positive Energy Balances. *Currentdrugtargets*, 20(8), 879-890.

M

- 52) Makhlof S et Chahboub S (2015). Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau d'Ain Defla. Thèse de master en Régulations Endocriniennes et Physiopathologies« Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana », Algérie, 83p.
- 53) Mallik, R., & Chowdhury, T. A. (2018). Metformin in cancer. *Diabetes Research and Clinical Practice*.
- 54) Maria Sanduloviciu François R. Jornayvaz. (2015).ARTICLES THÉMATIQUES : DIABÉTE Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule. 3 juin 2015 477 Diabète ISSN: 1660-9379.
- 55) Monnier L, Colette C., (2014). Chapitre 3 - Définitions et classifications des états diabétiques *Diabétologie (2e édition) 2014*, Pages 33-44.
- 56) MONOGRAPHIE DE PRODUIT Pr ACT METFORMIN. (2018).
- 57) MONOGRAPHIE DE PRODUIT Pr KAZANO. (2021).
- 58) MONOGRAPHIE DE PRODUIT Par RAN™-METFORMIN.(2017).
- 59) MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrSANDOZTOPIRAMATE. (2018).
- 60) MONOGRAPHIE DE PRODUIT Pr TEVA-METFORMIN. (2013).

- 61) MONOGRAPHIE XIGDUO. (2020).
- 62) Drs MARCELO DOS SANTOS MAMED., MONTSERRAT CASTELLSAGUE ., LUZ PERRENOUD ., Pr GÉRALDINE COPPIN et Dr GIACOMO GASTALDI.(2020). Revue médicale suisse. Diabète sucré : impact des affects sur les compétences d'autogestion. Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 1206-9.
- 63) Mouraux, T., & Dorchy, H. (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ? Archives de Pédiatrie, 12(12), 1779-1784.

O

- 64) 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.
- 65) OUADJED Khadidja Imene. (2017). Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer. Mémoire de fin d'études. Spécialité : Analyses biologiques et biochimiques. Université Abdelhamid Ben Badis - Mostaganem.

P

- 66) PakkirMaideen, N. M., Manavalan, G., & Balasubramanian, K. (2018). Drug interactions of meglitinide antidiabetics involving CYP enzymes and OATP1B1 transporter. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 9(8), 259–268.
- 67) Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.-L. (2000). Diabète et maladies métaboliques: Masson.
- 68) Perlmutter L et Thomas J (2006). Diabétologie, Affections Métaboliques: Soins.
- 69) Michel Pinget. (2015). LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : OBJECTIFS, MOYENS ET STRATÉGIE
- 70) Jean-François Pillou. (2013). Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Définition Dernière mise à jour le 11 septembre 2013 à 10:36.
- 71) Dr Louis Potier. (2018). La metformine Un champ d'action au-delà du diabète. Diabète & Obésité • juin 2018 • vol. 13 • numéro 118.

- 72) PunthakeeZubin, M.D., M.Sc., FRCPC, Goldenberg Ronald, M.D., FRCPC, FACE, Katz Pamela, M.D., FRCPC. (2018). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes* 42 (2018) S10-S1.
- 73) Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, UA, Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Schleicher, E. (2019). Définition, classification et diagnostic du diabète sucré. *Endocrinologie expérimentale et clinique et diabète*, 127 (S 01), S1 – S7.

R

- 74) RahliNoussaiba, GherainiaNoussaiba.,(2019). Etude l'effet de la metformine sur le métabolisme du calcium chez les diabétiques de type 02.
- 75) Ravn P, Haugen AG, Glintborg D. (2013).Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol*;38:59-76.
- 76) Romli H (2016). Prise en charge et traitement Du diabète de type 2. Thèse de Doctorat en Pharmacie «Université Mohammed V Rabat », Maroc, 194 p.

S

- 77) Saengboonmee, C., Seubwai, W., Lert-itthiporn, W., Sanlung, T., &Wongkham, S. (2020). Association du diabète sucré et du cholangiocarcinome : mise à jour des preuves et des effets des médicaments antidiabétiques. *Journal canadien du diabète*.
- 78) Salemi, O. (2010). Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie). *Économie rurale*(4), 80-95.
- 79) Sanofi-Aventis., (2018) .Glucophage® Comprimés De Chlorhydrate De Metformine.pdf.
- 80) Scheen, A. J. (2005). Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents. *Drug Safety*, 28(7), 601–631.
- 81) SIMONI Y., 2013 - L'immunité innée dans le diabète sucré. Université Paris 5 René Descartes : le grade de DOCTEUR. P13.
- 82) Simon D., (2002).Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *BEH*, n°20-21.P86.
- 83) Slama, G. (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. Montrouge, France: J. LibbeyEurotext.

- 84) Sow DS, Konaté M, Traoré D , Bah M , Traoré B , Guindo I , Mariko M , Koné A , Sidibe AT. (2020). Article Original Hypertension Artérielle chez les Patients Diabétiques de Type 2 au Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako.
- 85) Sterne J.,(2014). Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylaminoguanyl guanidine (NNDG). Maroc Med 2014 ; 36 : 1295-6.
- 86) Sylvain, E. (2004). Activité physique et Santé : Etude comparative de trois villes européennes. Faculté mixte de médecine de pharmacie de Rouen.

T

- 87) Tazi M, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri J., (2003). Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. Journal of Hypertension 21(5): 897-903.
- 88) TenenbaumMathie, Bonnefond Amélie, Froguel Philippe, Abderrahmani Amar.,(2018). Physiopathologie du diabète. Revue Francophone des Laboratoires .Volume 2018, Issue 502, May 2018, Pages 26-32.
- 89) Type 2 diabètes : the basics. Canadian Diabètes Association., 2013. P04.

V

- 90) Villar, E., & Zaoui, P. (2010). Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. Néphrologie & Thérapeutique, 6(7), 585-590.

W

- 91) World Health Organization and International Diabetes Federation. (2016). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva.

Z

- 92) ZubinPunthakee, M.D., M.Sc., FRCPC, Ronald Goldenberg, M.D., FRCPC, FACE, Pamela Katz, M.D., FRCPC. (2018). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Can J Diabetes 42 (2018) S10-S1.

Résumé :

Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive comprenant des mécanismes physiopathologiques complexes aboutissant à un état d'hyperglycémie chronique, dont la prise en charge nécessite non seulement d'essayer d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant mais aussi de maîtriser les facteurs de risque souvent associés à l'hypertension artérielle. Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique est souvent indispensable pour contrôler la glycémie, l'objectif thérapeutique étant de limiter le risque de complications chroniques.

Tous les médicaments ne font pas bon ménage entre eux. On parle de l'interaction médicamenteuse.

On définit une interaction médicamenteuse comme toute modification des effets d'un médicament lorsqu'il est administré simultanément avec un autre médicament. Ces modifications peuvent engendrer une augmentation de la toxicité des médicaments ou à l'inverse d'une diminution de leur activité thérapeutique.

Ce dernier fait l'objectif de notre travail. La thèse s'articule autour de cinq chapitres. Le 1er et le 2ème chapitre sont consacrés à la connaissance du diabète de type 2 du point de vue historique, épidémiologique et physiopathologique. Le troisième chapitre consacré à l'objectif et aux modalités du traitement médicamenteux. Le quatrième chapitre décrit le médicament de première intention chez les DT2 qui est la metformine. Enfin, le dernier chapitre décrit les différentes interactions médicamenteuses.

Mots clés : Diabète de type 2 – metformine - interactions médicamenteuses.

Summary:

Type 2 diabetes is a progressive pathology involving complex physiopathological mechanisms leading to a state of chronic hyperglycemia, whose management requires not only trying to obtain a satisfactory glycemic control but also to control the risk factors often associated with high blood pressure. In addition to hygieno-dietary measures, pharmacological treatment is often essential to control blood sugar levels, the therapeutic objective being to limit the risk of chronic complications.

Not all drugs mix well. We are talking about drug interaction.

A drug interaction is defined as any change in the effects of a drug when it is administered concurrently with another drug. These changes may lead to an increase in the toxicity of drugs or, conversely, a decrease in their therapeutic activity.

The latter is the objective of our work. The thesis is structured around five chapters. Chapter 1 and 2 are devoted to the knowledge of type 2 diabetes from a historical, epidemiological and physiopathological point of view. The third chapter deals with the purpose and modalities of drug treatment. The fourth chapter describes the first-line drug in DT2s, which is metformin. Finally, the last chapter describes the different drug interactions.

Keywords: Type 2 diabetes - metformin - drug interactions.

ملخص :

مرض السكري من النوع 2 هو مرض مرضي تدريجي ينطوي على آليات فيزيولوجية معقدة تؤدي إلى حالة من فرط سكر الدم المزمن، التي تتطلب إدارتها ليس فقط محاولة الحصول على السيطرة الجليدية المرضية ولكن أيضا للسيطرة على عوامل الخطر التي وبالإضافة إلى التدابير الصحية - الغذائية ، غالبا ما يكون العلاج الدوائي ضروريا لمراقبة . غالبا ما ترتبط بارتفاع ضغط الدم مستويات السكر في الدم ، والهدف العلاجي هو الحد من خطر المضاعفات المزمنة . ليس كل الادوية تخلط بشكل جيد نحن نتحدث عن تفاعل الادوية .

ويعرف التفاعل الدوائي بأنه أي تغيير في آثار الدواء عندما يدار بالتزامن مع دواء آخر .

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2 - الميتفورمين - التفاعلات الدوائية