



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKRBELKAÏD TLEMCEEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES
SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

En vue de l'obtention d'un diplôme de MASTER en Biologie

Option : Physiologie cellulaire et Physiopathologie

*Étude des paramètres sanguins chez des diabétiques
de type 2 sous metformine avec ou sans complications
dans la région de Tlemcen*

Présenté par : M^{lle} MEDJAOUI Sanae

Soutenu le : 29/06/2020

Devant le jury composé de :

Président : M^r RAHMOUN.M.N

MCA

Université de Tlemcen

Examinatrice : M^{me} MEDJDOUB.A

MCB

Université de Tlemcen

Promotrice : M^{me} SAKER.M

MCA

Université de Tlemcen

Année universitaire : 2019-2020

*« Que dites-vous ?... C'est inutile ?... Je le sais !
Mais on ne se bat pas dans l'espoir du succès !
Non ! non, c'est bien plus beau lorsque c'est inutile ! »*

*(Rostand Edmond, Cyrano de Bergerac, 1897, acte II,
scène 8)*

Dédicases

A mes chers parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti à faire pour mon instruction et mon bien être.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes chères sœurs Feryel et Rania,

En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée, pour votre encouragement permanent et votre soutien je vous remercie.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A ma meilleure amie Chahinez,

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, et je te souhaite tout le bonheur du monde. Toute mon affection pour ton admirable famille, que je remercie beaucoup.

A mes grands parents,

Qui m'ont toujours accompagnés par leurs prières. Puisse Dieu vous prêter longue et vie et bonne santé.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Remerciement

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 »,

Je suis très honorée de vous avoir comme encadreur. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre spontanéité. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a toujours reçu en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance.

Votre compétence professionnelle incotestable ainsi que vos qualités humaine vous valent l'admiration et le respect.

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

Merci à « Mme MEDJDOUB », 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.

LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1 : PREVALENCE DU DIABETE PAR REGION DANS LE MONDE	05
FIGURE 2 : PROJECTION DU NOMBRE DE PERSONNES ATTEINTES DE DIABETES DANS LE MONDE (2013 ET 2015)	06
FIGURE 3 : CLASSIFICATION DU DIABETE SELON L'OMS.....	08
FIGURE 4 : SCHEMA DU PANCREAS, EPIDEMIOLOGIE OF DIABETES, 2019	10
FIGURE 5 : SCHEMA EXPLIQUANT L'INTERACTION DES MECANISMES IMPLIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2	17
FIGURE 6 : SCHEMA MONTRANT LES PRINCIPALES COMPLICATIONS DU DIABETES TYPE 2.....	22
FIGURE 7 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA METFORMINE.....	23
FIGURE 8 : SCHEMA EXPLIQUANT LE MECANISME DE LA METFORMINE DANS L'INHIBITION DE LA PRODUCTION HEPATIQUE DU GLUCOSE PAR DIMINUTION DU STATUT ENERGETIQUE	25
FIGURE 9 : SCHEMA EXPLIQUANT L'ACTION DE LA METFORMINE DANS L'INHIBITION DE LA NEOGLUCOGENESE PAR L'ACTION DE L'AMPK	25
FIGURE 10: REPARTITION DES SUJETS ETUDIES SELON LE SEXE	35
FIGURE 11: REPARTITION DES COMPLICATIONS ET MALADIES LIEES DES PARTICIPANTS FEMMES DE L'ETUDE.....	36
FIGURE 12: REPARTITION DES COMPLICATIONS ET MALADIES LIEES DES PARTICIPANTS HOMME DE L'ETUDE.....	36
FIGURE 13: TENEURS PLASMATIQUES EN HB1AC CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	37
FIGURE 14: TENEURS PLASMATIQUES EN GLUCOSE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	37
FIGURE 15: TENEURS PLASMATIQUES EN CHOLESTEROL TOTAL CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	38
FIGURE 16: TENEURS PLASMATIQUES EN LDL CHOLESTEROL CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	38
FIGURE 17: TENEURS PLASMATIQUES EN HDL CHOLESTEROL CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	39
FIGURE 18: TENEURS PLASMATIQUES EN TG CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	39
FIGURE 19: TENEURS PLASMATIQUES EN CREATININE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	40
FIGURE 20: TENEURS PLASMATIQUES EN UREE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	40

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU 1 : ACTION DE L'INSULINE	11
TABLEAU 2 : ACTION DU GLUCAGON	12
TABLEAU 3 : <i>CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE</i>	35

TABLEAUX EN ANNEXE :

TABLEAU A1 : <i>TENEURS PLASMATIQUES EN HEMOGLOBINE GLYQUEE, GLYCEMIE A JEUN, CHOLESTEROL TOTAL, LDL, HDL, TG, CREATININE ET UREE CHEZ LES DIABETIQUES AVEC COMPLICATIONS ET LES TEMOINS</i>	52
---	----

Sommaire :

INTRODUCTION	1
Chapitre 01: GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE	3
1. Définition :.....	4
2. Historique :	4
3. Epidémiologie :	5
3.1 Dans le monde :	5
3.2 En ALGÉRIE:	7
4. Diagnostique :.....	7
5. Classification du diabète :	7
5.1 Diabète de type 1 :.....	8
5.2 Diabète type 2 :.....	8
5.3 Autre types de diabètes :.....	9
5.3.1 Diabète gestationnel :	9
5.3.2 Diabète type MODY :.....	9
6. Pancréas et sécrétion :	9
6.1 Les hormones pancréatiques :	10
CHAPITRE 02: DIABÈTE DE TYPE 2	13
1. Définition :.....	14
2. Epidémiologie :	14
3. Etiologie et facteurs de risques :.....	14
4. Physiopathologie :	16
4.1 L'insulinorésistance :	16
4.2 Insulinopénie :	16
5. Complications :	17
5.1 Complications chroniques :.....	17
5.1.1 Complications micro-angiopathiques :.....	18
5.1.2 Complication macro-angiopathiques :	19
5.2 Complication aiguës :	20
6. Traitement médicamenteux :	23
6.1 La metformine :	23
6.1.1 Historique :	23

6.1.2 Définition :	23
6.1.3 Propriétés de la metformine :	24
6.1.4 Mécanisme d'action :	24
6.1.5 Pharmacocinétique :	26
6.1.6 Effets de la metformine :	26
MATÉRIELS ET MÉTHODES	30
1. Population étudiée :.....	31
2. Méthodes :.....	31
2.1 Analyses hématologiques :.....	31
2.2 Analyses biochimiques :.....	31
2.3 Examen ophtalmologique complet bilatéral et comparatif :.....	33
3. Analyses statistiques :.....	33
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	34
I. Caractéristiques de la population étudiée :.....	35
1. Répartition des sujets étudiés selon le sexe :	35
2. Complications et maladies liées au diabète des sujets étudiés :	36
II. Paramètres hématologiques des diabétiques :.....	37
1. Teneurs plasmatiques en hémoglobine glyquée chez les témoins et les diabétiques avec complications :	37
III. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les diabétiques :.....	37
1. Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les témoins et les diabétiques avec complications :	37
2. Teneurs plasmatiques du cholestérol total chez les diabétiques avec complications et les témoins :.....	38
3. Teneurs plasmatiques en LDL et HDL chez les diabétiques avec complications et les témoins :.....	38
4. Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les diabétiques avec complications et les témoins :.....	39
5. Teneurs plasmatiques en Créatinine et Urée chez les diabétiques avec complications et les témoins :.....	40
DISCUSSION	41
CONCLUSION	44
Références bibliographiques :	46
ANNEXE :	50

LISTE DES ABREVIATIONS :

4-APP : 4-Amino antipyrine

ADA : American Diabète Association

ADO : Anti-diabétiques Oraux

AGL : Acide Gras Libre

AMP : Adinosine Monophosphate

AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP

AMPK : Protéine kinase dépendante de l'AMP

ATP : Adinosine Triphosphate

AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux

CE : Cholestérol Estérase

CO : Cholestérol Oxydase

CT : Cholestérol Total

DHAP : Dihydroxyacétone phosphate

DID : Diabète Insulinodépendant

DNID : Diabète Non Insulinodépendant

DSBmT : N,N-bis (4-sulphobutyl m-toluidine-disodium-oxydase)

Fe²⁺ : ion divalent du Fer

Fe³⁺ : ion trivalent du Fer

FID : Fédération Internationale du Diabète

FPOX : Fructosyl Peptide Oxydase

G3P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate

GLUT: Transporteur de Glucose

GOD : Glucose Oxydase

HB1Ac : Hémoglobine glycosylée ou hémoglobine glyquée

HDL : High density lipoprotein

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : Low density lipoprotein

LPL : Lipoprotéine Lipase

mGDP : Glycophospho-déshydrogénase mitochondriale

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

OCT1: Transporteur de Cations Organiques 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

POD : Peroxydase

TG : Triglycérides

VLDL : Very low density lipoprotein

INTRODUCTION :

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur. On a assisté au cours des dernières décennies à une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de la prévalence de la maladie.

Le diabète est devenu beaucoup plus largement compris depuis le début des années 80, bien que la maladie existe depuis bien plus longtemps. **(EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019)**

Il a atteint des proportions épidémiques, touchant environ 387 millions de personnes dans le monde. Au cours des 20 prochaines années, sa prévalence devrait doubler et plus d'un demi-milliard de personnes seront touchées. La prévalence régionale estimée du diabète varie de 5,1% en Afrique à 11,4% en Amérique du Nord et dans les Caraïbes, avec plus de 75% des sujets vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. En outre, l'augmentation de la prévalence est estimée être plus dans les pays en développement, car de nombreux pays adoptent des habitudes de vie occidentales (comportement sédentaire, manque d'activité physique et alimentation dense en énergie) qui sont des facteurs de risque bien reconnus pour le diabète sucré de type 2. **(ZACCARDI et al., 2015)**

En Algérie, Sur une population estimée à 32 millions d'habitants, le nombre de diabétiques a atteint le chiffre de 2 millions dont 21 % d'insulinodépendants. **(SALEMI, 2010)**

Le terme « diabète » désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de défauts de sécrétion ou de l'action de l'insuline, ou des deux conjuguées. **(MONNIER, 2014).**

Cette maladie affecte à la fois la durée et la qualité de vie, car elle peut entraîner diverses complications affectant les systèmes cardiovasculaire, rénal et nerveux. **(SOMASUNDARAM et al., 2014)**

Il existe deux formes principales de diabète, connues sous le nom de diabète de type 1 et de diabète de type 2. Dans le type 1, les cellules bêta (β) du pancréas ne peuvent plus sécréter d'insuline. En conséquence, les niveaux de glucose dans le sang deviennent élevés à une condition appelée hyperglycémie. Près de 75% des cas de diabète de type 1 sont diagnostiqués chez des personnes de moins de 18 ans.

Le diabète de type 2 survient lorsque les cellules bêta du pancréas ne peuvent plus produire suffisamment d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme et que cette insuline ne puisse plus être internalisée par les cellules à cause d'un défaut de ses récepteurs. Des études ont montré que les risques de développer un diabète de type 2 sont plus élevés chez les personnes qui ont des antécédents familiaux, sont inactives et sont en surpoids ou obèses. **(EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019)**

La différence entre les deux types de diabète résultant de décennies d'observations et d'expériences a été formellement reconnue en 1979, lorsque les définitions de «type I» et «type II» ont été introduites pour remplacer les anciennes : «insulinodépendants» et «non insulino-dépendants » **(ZACCARDI et al., 2015).**

Introduction

Le diabète sucré est lié à une activité physique insuffisante, à un apport calorique accru et au facteur d'obésité qui en résulte étant beaucoup plus courant que par le passé. Cette situation se produit partout dans le monde. (**EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019**) C'est la raison pour laquelle, la prise en charge du diabète est un réel enjeu de santé publique (**BOUHANICK et al., 2013**) les sujets âgés présentant une hyperglycémie nécessitent une démarche diagnostique et thérapeutique adaptée à la pathologie en cause et à son retentissement. (**BEN SALAH et al., 2015**).

Le but de notre travail est d'identifier l'influence, les caractéristiques et les propriétés de la metformine qui est le traitement pharmacologique de cette pathologie, par l'analyse de quelques paramètres hématologiques (HB1Ac) et biochimiques (glycémie à jeun, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, créatinine et Urée), afin de mieux comprendre son étiologie, sa physiopathologie et de tenter d'améliorer les stratégies de prévention des complications.

***Chapitre 01: GÉNÉRALITÉS SUR
LE DIABÈTE***

1. Définition :

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang dite « hyperglycémie » et qui survient lors d'un trouble de sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. **(RODIER, 2001)**

Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie est réalisé par la mesure de la glycémie plasmatique « >1,26 g/L », mesurée soit à jeun et/ ou « > 2g/L » mesurée au hasard à un moment quelconque de la journée et/ou lors d'une charge orale de glucose, en présence de symptômes cliniques. **(RODIER, 2001 ; TENENBAUM et al.,2018)**

Ce déclin résulterait de la conjonction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. L'influence de chacun de ces facteurs varie chez les patients diabétiques rendant à ce jour encore complexe la connaissance de la physiopathologie de cette maladie. **(TENENBAUM, 2018)**

2. Historique :

Le premier enregistrement de diabète sucré a été authentifié en Inde, au 5ème siècle avant JC. Les descriptions de la maladie comprenaient les termes émaciation, miction excessive avec une odeur douce et soif. Dans l'Égypte ancienne (environ 460 et 1550 avant JC), la maladie était décrite comme incluant une miction excessive, mais il n'y avait aucune description d'une «odeur douce».

Le terme actuel de «diabète» est attribué à *Démétrius d'Apamée* (environ au 1er ou au 2e siècle avant JC). Le terme est dérivé de la langue grecque, ce qui signifie à l'origine «siphonner» ou «vider».

Le premier test de diagnostic du diabète a été de goûter l'urine. Le goût sucré a été écrit par les Asiatiques, les Égyptiens et les Indiens. En 229, *Chang Chung-Ching* a déclaré que l'urine était si douce que les chiens l'appréciaient. Au 5ème siècle, des textes médicaux de la culture hindoue décrivaient l'urine comme étant de la canne à sucre ou du miel doux.

Entre les années 980 et 1638, *Avicenne* (un médecin iranien), *Paracelsus* (un médecin suisse) et *Morgagni* (un anatomiste italien) ont également décrit le goût sucré de l'urine diabétique. *Paracelsus* a conclu que la maladie était causée par des dépôts de sel dans les reins. Sa conclusion découle de l'observation d'une substance inconnue de couleur blanche qui est restée après l'évaporation de l'urine diabétique.

En 1674, *Thomas Willis*, un médecin anglais, goûta l'urine diabétique et nomma la maladie «diabète sucré». Le terme sucré signifie en fait «miel doux». Dans son livre intitulé *Pharmaceutice Rationalis*, *Willis* a différencié le diabète sucré du diabète insipide. En 1776, *Robert Wyatt* et *Mathew Dobson* avaient prouvé que la douceur de l'urine diabétique était accompagnée de sucre dans le sang de ces patients.

Au 19e siècle et au début du 20e siècle, la capacité de tester quantitativement le sucre élevé dans l'urine ou la glycosurie et le sucre élevé dans le sang ou l'hyperglycémie a été développée. Des recherches ont été menées sur le système digestif, le foie et le pancréas par des scientifiques américains, français, allemands et italiens. *Apollinaire Bouchardat* était un diabétologue qui, dans les années 1800, a traité les diabétiques avec un régime pauvre en glucides et à jeun. Il a documenté

que l'exercice et la réduction de poids amélioreraient leur métabolisme. (*EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

3. Epidémiologie :

La prévalence du diabète peut être estimée de plusieurs façons: à partir des cas de diabète traité pharmacologiquement; de diabète diagnostiqué (traité pharmacologiquement, par régime seul ou non traité) ; de diabète non diagnostiqué (ou méconnu) des personnes; ou de l'ensemble de ces cas. (*FAGOT-CAMPAGNA et al., 2010*)

3.1 Dans le monde :

La FID (Fédération internationale du Diabète) a estimé en 2013 que "382 millions de personnes" sont atteintes de diabète et que le nombre de personnes atteintes de cette maladie est supposé dépasser les 592 millions dans moins de 25 ans. (*ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013*)

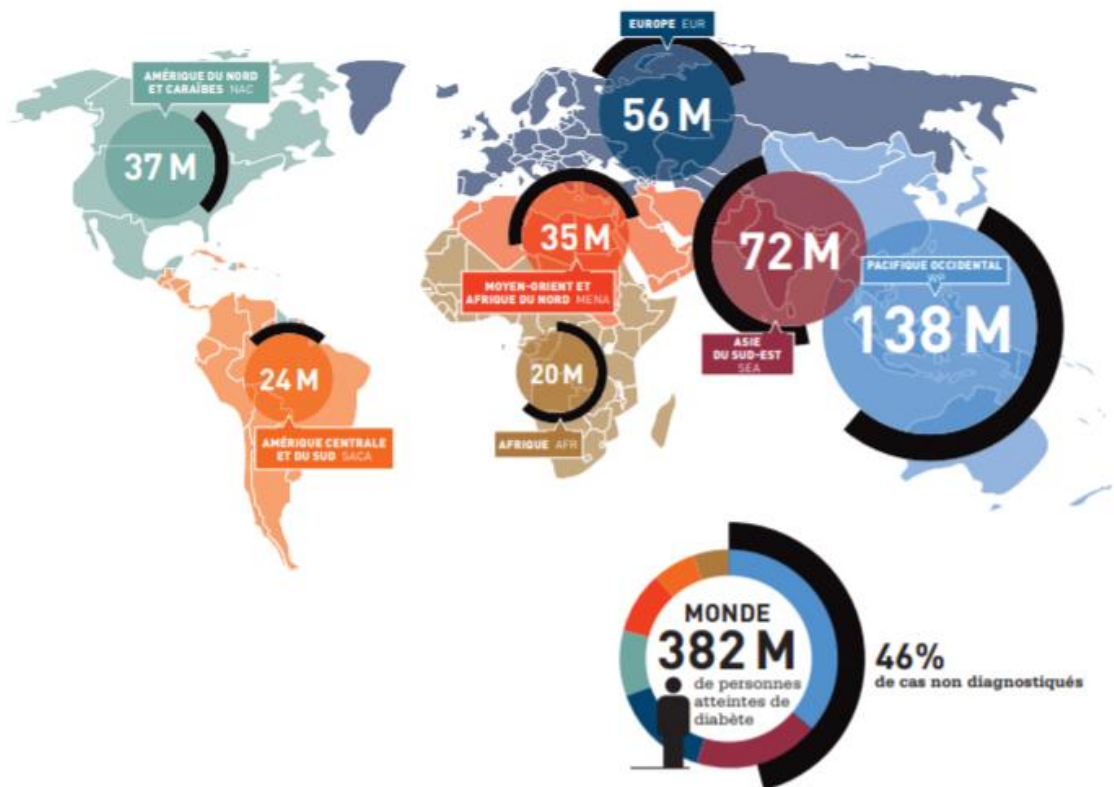


Figure n° 01 : Prévalence du diabète par région dans le monde ; Données de la FID 2013.

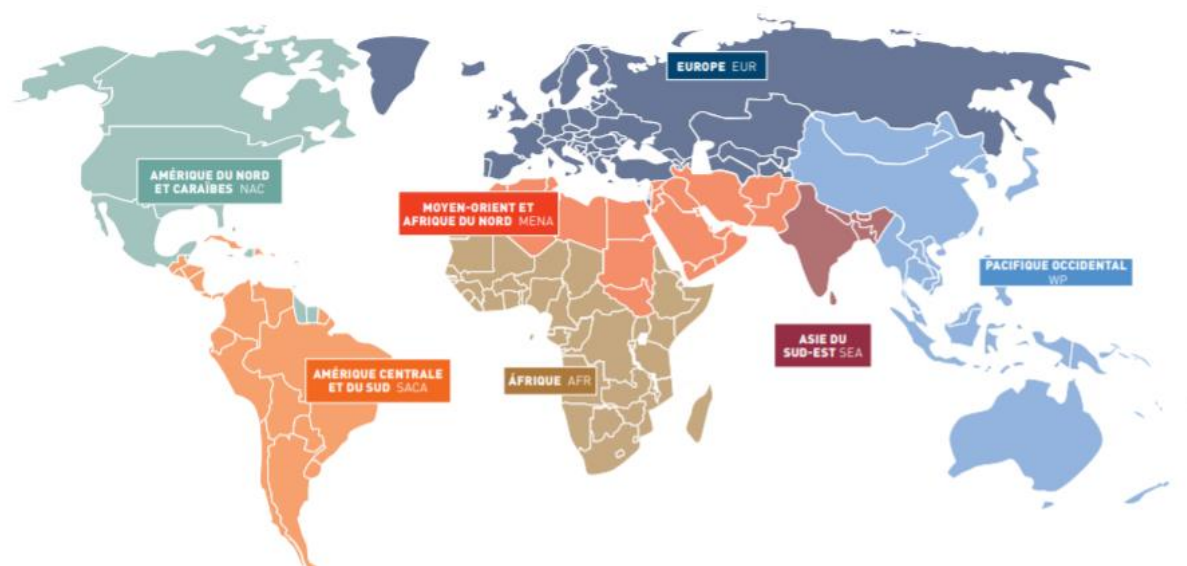
Aucun pays n'échappe à l'épidémie de diabète et, dans les États et territoires du monde entier, ce sont les personnes pauvres et défavorisées qui souffrent le plus, on compte environ 80 % des diabétiques vivant dans des pays à faible et moyen revenu.

D'après le classement régional du diabète, le Pacifique occidental compte plus de personnes atteintes de diabète que toute autre région. À l'autre extrémité, l'Afrique compte actuellement le moins de personnes atteintes de diabète.

Chapitre 01 : Généralités sur le diabète

Les perspectives sont tout aussi inquiétantes en Amérique centrale et du Sud. Le développement rapide a entraîné une explosion de l'épidémie de diabète en Asie du Sud-Est. De même, la richesse et le développement au Moyen-Orient et en Afrique du Nord ont conduit à des proportions élevées de diabète, qui touche un adulte sur dix dans cette région.

Tant en termes humains que financiers, le fardeau du diabète est énorme provoquant 5,1 millions de morts et engloutira près de 548 milliards de dollars en dépenses de santé (11 % des dépenses totales dans le monde entier) en 2013. (**ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013**)



RÉGION DE LA FID	2013 MILLIONS	2035 MILLIONS	HAUSSE %
● Afrique	19,8	41,4	109%
● Moyen-Orient et Afrique du Nord	34,6	67,9	96%
● Asie du Sud-Est	72,1	123	71%
● Amérique centrale et du Sud	24,1	38,5	60%
● Pacifique occidental	138,2	201,8	46%
● Amérique du Nord et Caraïbes	36,7	50,4	37%
● Europe	56,3	68,9	22%
Monde	381,8	591,9	55%

Figure n° 02 : Projection du nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde (2013 et 2015)

3.2 En ALGÉRIE:

L'Algérie traverse depuis deux décennies une transition sanitaire. En effet, le vieillissement progressif de la population s'est accompagné d'une augmentation des pathologies chroniques non transmissibles dont le diabète, qui a été marqué comme le deuxième état morbide le plus fréquent (8,78 %) après l'hypertension artérielle.

Il touche 12,21 % d'Algériens dont une prédominance féminine de 12,54 %. Le diabète est plus fréquent en milieu urbain, il est de l'ordre de 10,15 % contre 6,40 % en milieu rural. **(SALEMI, 2010)**

4. Diagnostique :

Le diagnostic du diabète a été basé sur des critères de glucose plasmatique, par la mesure de la glycémie à jeun ou la valeur de 2 h dans le test de tolérance au glucose oral (75g).

En 2009, un comité international d'experts, a rajouté un autre critère de diagnostic du diabète et qui repose sur la mesure de l'HbA1c (hémoglobine glyquée). En 2010, la proposition du comité a été validée par l'ADA (American Diabetes Association) et qui définit le seuil de l'HbA1c à **6,5%** **(STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2012).**

Ainsi, aujourd'hui, en se basant à la fois sur la mesure de la glycémie et de l'HbA1c, on peut considérer un sujet comme étant diabétique s'il représente une des situations suivantes :

- glycémie à jeun supérieure ou égale à **1,26 g/L (7 mmol/L)**, lors d'un jeûne d'au moins 8h.
- présence de signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie) et découverte au hasard à un moment quelconque de la journée d'une glycémie supérieure ou égale à **2 g/L (11,1 mmol/L)** quelle que soit la distance du prélèvement sanguin par rapport à la prise alimentaire.
- glycémie à la 2e heure d'une HGPO supérieure ou égale à **2 g/L (11,1 mmol/L)**. la pratique du test doit être faite selon les recommandations de l'OMS, en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à **75 g** que l'on dissout dans de l'eau.
- HbA1c supérieure ou égale à **6,5 %**. **(MONNIER, 2014)**

Comme pour la plupart des tests de diagnostic, un diagnostic de diabète doit être répété pour exclure une erreur de laboratoire, à moins que le diagnostic ne soit clair pour des raisons cliniques. **(STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2012).**

5. Classification du diabète :

Selon l'OMS (1986), on distinguait deux principaux types de diabète : le diabète insulino dépendant (DID) et le diabète non insulino dépendant (DNID), quoique d'autres types sont également inclus, dont le diabète gestationnel, diabète MODY, diabète secondaire, diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose.

Alors que la nouvelle classification repose sur l'étiologie de la maladie et met en exergue les différences physiopathologiques du diabète. Elle comporte de nombreux types de diabète dont le diabète de type 1, et le diabète de type 2 qui sont les plus fréquents. (MONNIER, 2014 ; TENENBAUM et al., 2018).

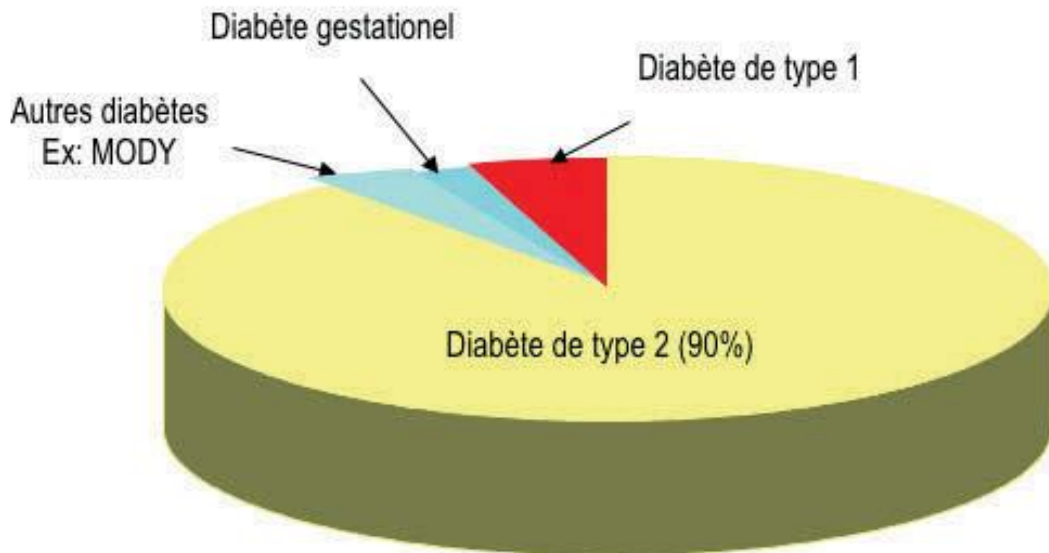


Figure n° 03 : Classification du diabète selon l'OMS (TENENBAUM et al., 2018)

5.1 Diabète de type 1 :

Il est désormais bien connu que le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β pancréatiques productrices d'insuline. (ZACCARDI et al., 2015)

La carence des cellules bêta entraîne une carence totale en insuline. Cette maladie auto-immune implique des anticorps anti-insuline ou anti-cellules des îlots de Langerhans. La destruction des cellules bêta se poursuit au cours des mois ou des années, jusqu'à ce que leur masse ait diminué à un point où la concentration d'insuline ne peut plus contrôler les niveaux de glucose plasmatique. (EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019)

Ceci est suivi d'une infiltration de lymphocytes et d'une destruction des îlots pancréatiques. Bien que ces processus mettent du temps à se développer, les symptômes du diabète de type 1 peuvent se manifester en quelques jours à quelques semaines seulement. (EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019)

Le diabète de type 1 se développe généralement pendant l'enfance ou l'adolescence. (EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019). Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie, comme le souligne la prévalence annuelle de la maladie (> 3,5 %). Le terrain génétique accroît aussi le risque de développer ce type de diabète. (TENENBAUM et al., 2018)

5.2 Diabète type 2 :

Le chapitre 2 lui est consacré car c'est l'objet de notre étude.

5.3 Autre types de diabètes :

5.3.1 Diabète gestationnel :

Le diabète sucré gestationnel est une forme qui se développe pendant la grossesse. Caractérisé par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète.

Il est dépisté au 2e trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée ou absence de règles).

La condition disparaît après l'accouchement du nourrisson, en revanche un nombre important de cas risque de développer un diabète type 2. Chez la femme enceinte non diabétique, l'insulino résistance est remédiée par un pancréas qui s'adapte en produisant plus d'insuline. Cependant, chez les femmes avec un Diabète Gestationnel, l'insulino résistance n'est plus compensée par le pancréas, ce dernier n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique. (**TENENBAUM et al., 2018 ; EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019**)

5.3.2 Diabète type MODY :

Le diabète à maturité des jeunes (MODY) est une forme monogénique du diabète de type 2 qui se caractérise par une apparition précoce de la maladie (<25 ans), une transmission autosomique dominante et des défauts de sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. (**SHIH et STOFFEL, 2002**) La sécrétion d'insuline dans le diabète de type MODY est déprimée de façon variable; elle est en moyenne, plus faible que dans le diabète de type 2 mais plus élevée que dans le diabète de type 1.

Le type MODY est lentement progressif, doux ou asymptomatique et ne nécessite pas d'insuline au départ. (**WINTER et NAKAMURA, 1999**)

6. Pancréas et sécrétion :

D'origine endoblastique, le pancréas apparait vers le 19^e jour de l'embryogenèse. Le pancréas est en fait un organe compliqué avec de nombreux lobules. Formé de composants endocrine et exocrine séparés. (**WEMEAU et al., 2014**)

Le pancréas exocrine constitue 80% à 85% de l'organe. Il se compose de cellules acineuses, sécrétrices d'enzymes nécessaires à la digestion. Le pancréas endocrinien est constitué d'amas de cellules de 0,1 à 0,3 mm de diamètre, formant les îlots de Langerhans. Ces derniers sont richement vascularisés et innervés par des branches du nerf vague. Ils sont au nombre de 1 à 10 millions, et ils ne représentent que 1% à 2% du poids du pancréas. (**EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019**)

Les îlots sont composés de plusieurs types cellulaires :

- Les cellules β : cellules productrices d'insuline. Ce sont les plus nombreuses et sont situées au centre des îlots.
- Les cellules α : cellules à glucagon. Elles sont plus volumineuses, et sont présentes plutôt en périphérie, mais aussi à l'intérieur.
- Les cellules δ : cellules à somatostatine, sont moins nombreuses et ont une disposition analogue et contractent des connexions à la fois avec les cellules à insuline et celles à glucagon.

- Les cellules F : cellules sécrétrices du polypeptide pancréatique qui stimule les sécrétions gastriques et antagonise la cholécystokinine. (WEMEAU et al., 2014)

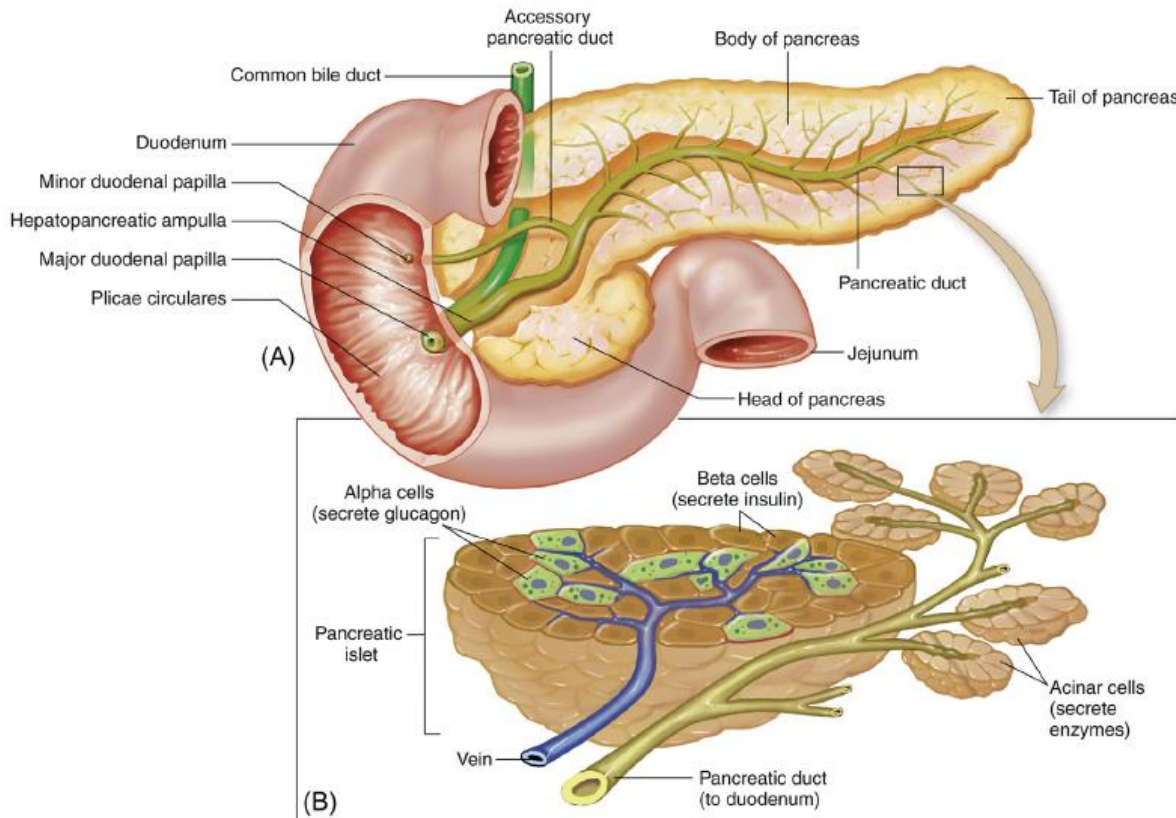


Figure n°04 : Schéma du pancréas.

(A) Pancréas disséqué pour montrer les conduits principaux et accessoires. (B) Cellules glandulaires exocrines et cellules glandulaires endocrines des îlots pancréatiques.

6.1 Les hormones pancréatiques :

L'INSULINE:

L'insuline est une hormone anabolique, synthétisée au niveau de cellules bêta (β) des îlots de Langerhans. Elle est sécrétée pendant et juste après les repas, car le niveau de nutriments augmente dans le sang. (WEMEAU et al., 2014)

La sécrétion de l'insuline stimule le stockage des nutriments en excès sous forme de glycogène et de triglycérides. Ce qui permet de réduire les concentrations de glucose, d'acides aminés et d'acides gras libres. Parallèlement, elle enrichit les cellules en glycogène, protéines et lipides.

Chapitre 01 : Généralités sur le diabète

Elle cible principalement le foie, le tissu adipeux et les muscles striés. (WEMEAU et al., 2014 ; *EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

L'insuline se fixe au niveau de la membrane plasmique à un récepteur spécifique (GLUT) dont le nombre et l'affinité dépend du taux circulant de cette hormone. Une cascade de signaux va s'engendrer suite à cette fixation, permettant l'entrée intracellulaire du glucose. (WEMEAU et al., 2014 ; *EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

Tableau 01 : Actions de l'insuline (*EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

Actions	Cellules adipeuses	Cellules hépatiques	Cellules musculaires
Absorption du glucose	Augmente	Augmente	Augmente
Utilisation du glucose	Augmente le glycérol phosphate	Non	Non
La glycogénèse	Non	Augmente	Augmente
Glycogénolyse	Non	Diminue	Diminue
Glycolyse	Augmente	Augmente	Augmente
Gluconéogenèse	Non	Augmente	Non
	Estérification des graisses	Augmentation de la synthèse des acides gras	Augmentation de l'absorption des acides aminés
Autres actions	Diminution de la lipolyse	Diminution de la céto-genèse	Augmentation de la synthèse des protéines
	Augmentation du stockage des graisses		Diminution de la protéolyse

Glucagon :

Le glucagon est une hormone catabolique, synthétisé par les cellules alpha (α) des îlots du pancréas. L'hormone agit en réponse à une baisse de glucose, il s'agit donc d'une hormone hyperglycémiant qui stimule la glycogénolyse et la néoglycogénèse, de plus de son effet lipolytique puissant. C'est l'antagoniste de l'insuline, il s'oppose à plusieurs de ses effets, tout en inhibant le mouvement de glucose dans le sang.

Le glucagon est métabolisé par le foie et par les reins. (WEMEAU et al., 2014 ; *EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

Tableau 02 : Effets du Glucagon (EPIDEMIOLOGY OF DIABETES ,2019)

Glucose	
Transport du glucose	Non
Synthèse du glucose	Augmente la dégradation du glucogène
Gluconéogenèse	Augmente la gluconéogenèse
Protéines	
Transport d'acides aminés	Augmentation de l'absorption des acides aminés par les cellules hépatiques
Synthèse de protéines	Non
Dégradation de protéines	Non
Lipides	
Synthèse d'acides gras et de triglycérides	Non
Stockage de graisses dans le tissu adipeux	Augmentation de la quantité des acides gras qui vont être utilisés comme énergie pour le corps

CHAPITRE 02: DIABÈTE DE TYPE 2

1. Définition :

La distinction entre le diabète de type 1 et de type 2 a été fondée en 1936. Le diabète de type 2 a été ensuite décrit comme une composante du syndrome métabolique en 1988. **(OLOKOBA et al., 2012)**

Cette forme de diabète est la plus répandue, représentant 90% à 95% des personnes diabétiques. Le diabète de type 2 auparavant appelée diabète *non insulino dépendant* ou encore *diabète d'apparition chez l'adulte* comprend les personnes présentant une résistance à l'insuline associée à un déficit de l'insulinosécrétion. **(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010 ; TENENBAUM et al., 2018)**

Cette maladie a une pathogénie complexe accordant une susceptibilité familiale multigénique et des facteurs d'environnement très dépendants du mode de vie. **(WEMEAU et al., 2014)**

Des études ont montré que la majorité des personnes atteintes de ce type de diabète sont obèses, classant ainsi l'obésité comme premier facteur de risque du diabète de type 2. **(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)**

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. **(ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013 ; WU et al., 2014)**

Selon les estimations de L'OMS (2010) le taux de mortalité dû au diabète va augmenter de 50 % durant la prochaine décennie si aucune mesure urgente ne sera prise.

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. Etiologie et facteurs de risques :

Le diabète de type 2 est principalement due à des facteurs liés au mode de vie et à la génétique. Il s'agit surtout de l'inactivité physique, de la sédentarité, du tabagisme, et de l'obésité... **(OLOKOBA et al., 2012)**

Facteurs génétiques:

Ils jouent un rôle fondamental dans l'apparition du diabète de type 2. Dans certaines études de jumeaux, des taux de concordance plus élevés ont été trouvés chez les jumeaux monozygotes atteignant jusqu'à 90%. **(SPINAS et LEHMANN, 2001)**

On estime que le risque de développer un diabète est d'environ 30 % si l'on a un parent diabétique et approche les 70 % si les 2 parents sont diabétiques. Cependant, l'étude de la génétique du diabète de type 2 est considérablement délicate en raison des caractéristiques de cette maladie. **(FÉRY et PAQUOT, 2015)**

Facteurs environnementaux :

Les facteurs liés au mode de vie sont très importants dans le développement du diabète de type 2. En particulier, l'obésité, la sédentarité et l'inactivité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. **(WU et al., 2014)**

Il existe une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité. L'obésité abdominale surtout, a été considérée comme un facteur principal et le plus puissant dans la prédisposition du diabète de type 2, car elle peut influencer le développement de la résistance à l'insuline et la progression de la maladie. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2011), près de 90% des patients diabétiques développent un diabète de type 2 principalement à cause d'un excès de poids corporel. **(WU et al., 2014 ; FÉRY et PAQUOT, 2015)**

Le deuxième facteur favorisant l'accroissement du diabète de type 2 est la sédentarité. Elle est responsable d'une réduction de la sensibilité à l'insuline. En effet, l'activité physique permet d'améliorer cette sensibilité, c'est ce qui lui confère un effet protecteur sur le développement de la maladie. **(FÉRY et PAQUOT, 2015)**

L'alimentation est également considérée comme un facteur de risque pouvant influencer le diabète. Des études ont montré qu'un régime pauvre en fibres avec un indice glycémique élevé est positivement associé à un risque plus élevé de diabète de type 2. Les acides gras saturés aggravent le développement de la maladie, par contre l'acide linoléique à un effet inverse. **(WU et al., 2014)**

L'augmentation de la prévalence de la maladie a bien illustré l'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques dans la genèse du diabète de type 2. **(FÉRY et PAQUOT, 2015).**

4. Physiopathologie :

Le diabète de type 2 se définit par son évolution lente et la fréquence avec laquelle il peut être méconnu pendant plusieurs années. (**GRIMALDI, 2004**).

Sa physiopathologie est caractérisée par une insensibilité à l'insuline due à la résistance à cette hormone, une baisse de la production d'insuline et une éventuelle déficience des cellules bêta pancréatiques. (**OLOKOBA et al., 2012**)

4.1 L'insulinorésistance :

Au cours du diabète de type 2, l'insuline est sécrétée mais les tissus cibles sont moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance concerne principalement 3 tissus : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. (**WEMEAU et al., 2014**)

Le glucose est connu comme une source énergétique. Et pour assurer la disponibilité constante de cette source, le foie produit le glucose à partir de substrats non glucidiques (néoglucogenèse). Cependant, des études ont montré que chez les personnes atteintes de diabète de type 2, il y'a une augmentation de la néoglucogenèse, cette dernière survient malgré l'état d'hyperinsulinisme, expliquant ainsi la résistance à l'insuline hépatique comme déterminant de l'hyperglycémie à jeun. (**ZACCARDI et al., 2015**)

Le muscle quant à lui, présente un faible captage du glucose, dont le défaut est localisé en aval du récepteur de l'insuline.

Alors que dans le tissu adipeux, l'insuline est incapable de diminuer la lipase hormono sensible, induisant donc l'activation de la lipolyse et l'augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres. Stimulant ainsi, la néoglucogenèse, la synthèse des triglycérides, et la production glucosée hépatique. (**GUILLAUSSÉAU et LALOI-MICHELIN, 2003**)

L'insulinorésistance est majoritairement associée à un excès de poids, en particulier à une répartition abdominale de la graisse, à l'hypertension artérielle, à la grossesse ainsi qu'à la prise de certains traitements tel que les glucocorticoïdes. Les mécanismes par lesquels l'action de l'insuline est réduite sont nombreux, tels que : la sécrétion de cytokines (TNF α , IL-6), la sécrétion d'hormones, diminution de l'adiponectine ... (**GUILLAUSSÉAU et LALOI-MICHELIN, 2003 ; WEMEAU et al, 2014**)

4.2 Insulinopénie :

La maladie n'est pas uniquement caractérisée par la sensibilité périphérique à l'insuline mais également par un défaut fonctionnel des cellules bêta, altérant ainsi la sécrétion spontanée d'insuline, provoquant sa carence et donc une hyperglycémie. (**SPINAS et LEHMANN, 2001 ; FERY et PAQUOT, 2015**)

Dans les conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline se déroule en deux phases :

- La 1ere est une sécrétion rapide, en excès et qui intervient 5 à 10 min après un stimulus glucosique.
- La 2eme, sécrétion lentement progressive, qui dure tant que le stimulus glucosique est maintenu.

Cependant, dans le diabète de type 2, l'un des déficits des cellules bêta consiste en la disparition de la phase précoce de la sécrétion d'insuline, c'est ce qui signifie l'augmentation massive de la glycémie postprandiale. Et suite à l'évolution ultérieure de la maladie, la sécrétion et la production d'insuline diminuent globalement, altérant les réserves des cellules bêta et causant l'insulinopénie et l'hyperglycémie chronique. (SPINAS et LEHMANN, 2001)

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion, faisant intervenir les concepts de la gluco- et lipotoxicité. Une hyperglycémie permanente altère les cellules bêta de façon progressive et irréversible. Ainsi, qu'une exposition des cellules à de hautes concentrations d'acides gras entraîne la réduction successive des réserves d'insuline. (GUILLAUSSEAU et LALOI-MICHELIN, 2003)

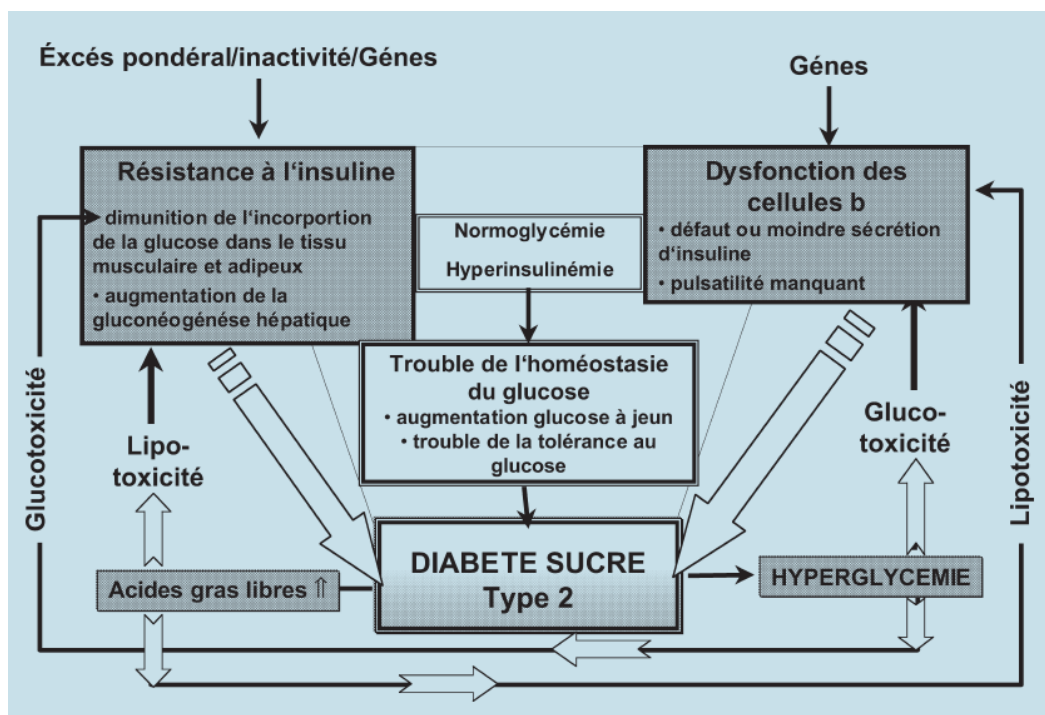


Figure n°05 : Schéma expliquant l'interaction entre l'insulinorésistance, l'insulinopénie et la gluco-lipotoxicité au cours du diabète de type 2 ; (SPINAS et LEHMANN, 2001)

5. Complications :

5.1 Complications chroniques :

Les individus atteints de diabète qu'il soit de type 1 ou de type 2, sont très sensibles à plusieurs formes de complications aussi bien à court qu'à long terme. (WU, et al ; 2014)

Les complications chroniques du diabète de type 2 renferment :

- > Les *micro-angiopathies*, dont les maladies neurologiques, néphrologiques et ophtalmologiques
- > Les *macro-angiopathies*, dont les maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, hyperlipidémie, athérosclérose, accidents vasculaires cérébraux... **(RACCAH, 2003)**

5.1.1 Complications micro-angiopathiques :

Rétinopathie diabétique :

La rétine est la membrane du corps la plus vascularisée. Ses vaisseaux sanguins nourrissent les couches rétinienne et emportent les déchets. **(GARCIA-MEDINA et al, 2014)**

En cas de diabète, l'hyperglycémie va engendrer des dommages au niveau des vaisseaux rétiens, formant un œdème et / ou une hémorragie dans la rétine suite à la perméabilité vasculaire. Au moment du diagnostic du diabète de type 2, environ 20% des patients présentent une rétinopathie d'au moins 6 ans. **(RACCAH, 2003 ; WU et al, 2014)**

En effet, outre les atteintes spécifiques de la rétinopathie et de l'œdème maculaire dont la fréquence augmente avec l'âge, la vision peut être altérée par des affections associées comme un glaucome, une cataracte ou une dégénérescence maculaire. **(BAUDUCEAU et al., 2009)** Il est donc indispensable d'assurer une surveillance ophtalmologique annuelle afin de permettre la mise en œuvre précoce des moyens thérapeutiques. **(SCHLIENGER, 2013)**

Néphropathie diabétique :

Le diabète a été classé comme 1^{ère} cause d'insuffisance rénale. Des études ont montré que l'incidence de cette dernière avait l'habileté de diminuer chez les diabétiques de type 1, hors que sa progression se poursuit dans le diabète de type 2. **(SCHLIENGER, 2013)**

La néphropathie est l'une des plus importantes complications du diabète dont l'apparition est caractérisée par la présence de protéines urinaires dites "micro-albumines". **(WU et al., 2014)**. L'augmentation de la micro-albuminurie est une preuve initiale de l'atteinte glomérulaire qui se développe en une macro-protéinémie, vers une insuffisance rénale. **(SCHLIENGER, 2013)**

Sauf que, ces micro-albumines ne peuvent être détectées par une analyse de l'urine de routine, mais plutôt par des tests spécifiques. **(WU et al., 2014)**. Quand le dépistage est effectué précocement, la progression de la maladie peut être évitée.

L'abstention de l'insuffisance rénale repose sur le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et le suivi annuel de la micro-albuminurie et de la créatinine. **(SCHLIENGER, 2013)**.

Neuropathie diabétique :

La neuropathie est une grave complication pouvant toucher le système nerveux autonome et périphérique. **(SCHLIENGER, 2013)**. Sa prévalence augmente en fonction de la durée d'évolution du diabète. **(RACCAH, 2003)**

Elle entraîne une perte de sensation au niveau des pieds, menant à la formation de callosités, d'ulcérations comme elle peut également provoquer des infections de la peau. Elle conduit ainsi à des amputations, des plaies cutanées non cicatrisantes ou même à des dysfonctionnements sexuels. **(WU et al., 2014)**.

La neuropathie diabétique s'exprime en différentes formes cliniques : mono-neuropathie, polyneuropathie, neuropathie douloureuse et neuropathie végétative ou autonome. **(SCHLIENGER, 2013)**

5.1.2 Complications macro-angiopathiques :

Coronaropathie :

C'est une complication très fréquente dont la prévalence est supérieure chez les diabétiques par rapport au non diabétiques **(GUERT,2001)**. Elle constitue la cause de décès majeure chez les diabétiques de type 2, à cause des effets indésirables directs de l'hyperglycémie **(SOMASUNDARAM et al., 2014)**.

La coronaropathie est caractérisée par des lésions associées à des sténoses ainsi qu'à des problèmes microcirculatoires coronaires. Le risque chez le diabétique est l'élévation de la fréquence de l'ischémie myocardique silencieuse. **(LUPSA et INZUCCHI, 2018)**.

Hypertension artérielle:

L'HTA et le diabète sont très souvent associés. **(WEMEAU et al., 2014)**. Des études ont montré que la relation entre l'HTA et le diabète est d'une grande complexité à la fois sur le plan physiopathologique et d'hétérogénéité.

Majoritairement, les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une HTA combinent aussi à ces deux affections une obésité abdominale, permettant au tissu adipeux pré viscéral la sécrétion de multiples substances dont certaines sont capables d'activer le système rénine-angiotensine-aldostérone. Il existe cependant différents types d'HTA chez le diabétique : HTA génétique, métabolique, rénale, vasculaire...

La coexistence de ces deux affections ensemble (HTA et diabète) représente autant de risques cardio-vasculaires et rénales. **(SCHEEN et al.,2012)**

Les accidents vasculaires cérébraux :

D'après les études, l'hyperglycémie est une des principales causes des lésions neuronales et de la diminution du débit sanguin cérébral. **(AMARENCO et MAZIGHI, 2001)**. Ces lésions correspondent à un

infarctus lacunaire qui touche des régions cérébrales très profondes. La survenue de l'infarctus lacunaire est cependant plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Statistiquement, les études ont montré que 21% des patients hospitalisés pour des AVC sont préalablement atteints de diabète. **(BONNET, 2008)**

Le concept est que l'hyperglycémie va produire une acidose cellulaire profonde liée à une augmentation locale de lactates dans les tissus ischémiés, c'est ce qui contribue au dysfonctionnement cellulaire. **(AMARENCO et MAZIGHI, 2001).**

5.2 Complication aiguës :

L'hyperglycémie :

Elle est due à l'insulinopénie absolue ou relative par plusieurs mécanismes :

- une accélération de la glycogénolyse ;
- une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose ;
- une augmentation de la néoglucogenèse.

L'hyperglycémie va entraîner une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. **(ORBAN et ICHAI, 2008)**

L'hypoglycémie :

Elle représente le facteur de mortalité et de morbidité et est souvent cause de morbidité physique et psychosociale. Elle est également considérée comme le principal obstacle à l'obtention d'un équilibre glycémique optimal.

La baisse de glucose plasmatique chez un sujet sain, entraîne une cascade de réponses et de mécanismes de contre-régulation du glucose. Cependant, ces mécanismes sont altérés chez les patients diabétiques augmentant ainsi le risque d'hyperglycémie. **(ARDIGO et PHILIPPE, 2008)**

Cétoacidose diabétique :

Complication qui survient le plus souvent chez les diabétique de type 1, n'empêche qu'il est possible de l'observer au cours du diabète de type 2. Elle représente une des plus sérieuses complications aiguës du diabète. Son pronostic peut être sévère avec un taux de mortalité estimé à 5%. Elle se définit comme un déséquilibre métabolique résultant de la combinaison de deux anomalies : une insulinopénie et une élévation des hormones de la contre régulation (dont le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol).

Son diagnostic repose sur des analyses sanguines et urinaires mettant en évidence une hyperglycémie, une cétonémie et une cétonurie. Cependant le PH artériel, le taux de bicarbonates et l'osmolalité plasmatique confirment le diagnostic. **(KURY-PAULIN et al., 2007)**

Déclin cognitif et syndrome dépressif :

Chapitre 02 : Diabète de type 2

Après avoir réalisé des épreuves testant la mémoire et les fonctions exécutives de différentes catégories de gens, les études ont montré que les patients diabétiques avaient des performances moins bonnes que les non diabétiques. Ils sont également sujets à risque de démence vasculaire et de maladie d'Alzheimer. **(PASQUIER, 2010)**. Cependant la prévalence est deux fois plus élevée chez les sujets atteints de diabète type 2. **(SCHLIENGER, 2013)**

Atteintes osseuses et ostéoarticulaires :

Les manifestations musculosquelettiques sont très fréquentes et diverses au cours du diabète. Elles se présentent sous différentes formes :

- Le syndrome d'enraidissement qui est responsable d'une perte progressive des propriétés physicochimiques du collagène, résultant d'une gluco-oxydation non enzymatique due à l'hyperglycémie chronique ;
- L'ostéoarthropathie nerveuse diabétique qui est liée à l'atteinte neurologique sensitive et autonome ;
- les perturbations du métabolisme phosphocalcique et l'augmentation du risque de fractures ;
- les infections ostéoarticulaires du fait de l'effet facilitateur de l'hyperglycémie sur la prolifération bactérienne. **(FAUTREL, et BRUNO, 2011)**

Santé buccodentaire :

Le diabète est associé aux maladies parodontales et constitue un facteur de risque indépendant de l'inflammation de la gencive, dite « gingivite » **(SCHLIENGER, 2013)**. Cette dernière est à son tour une des causes majeures de perte de dents et facteur prédictif de mortalité chez les coronariens car elle augmente les maladies cardiovasculaires. **(ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013)**.

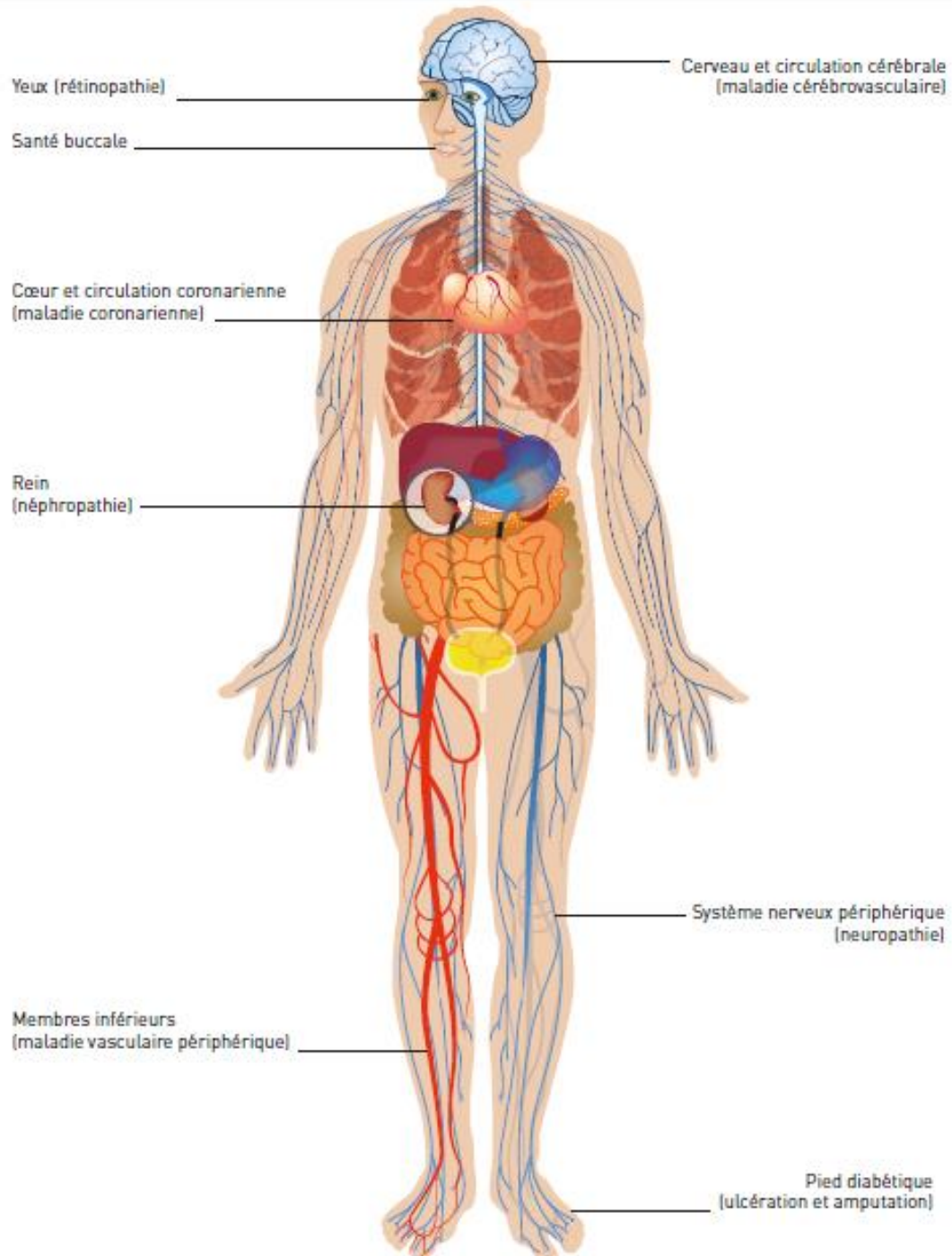


Figure n°06 : Schéma des principales complications du diabète type 2 ; (ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013)

6. Traitement médicamenteux :

En 1959, un médicament oral appelé "GLUCOPHAGE" a été proposé pour le traitement du diabète de type 2. Depuis, une grande variété de médicaments ont été utilisés pour manier les différents types de diabète. (*EPIDEMIOLOGY OF DIABETES, 2019*)

De multiples choix pour le traitement du diabète de type 2 ont été proposés. Le traitement doit cibler plusieurs défauts de l'affection, ainsi que tenir compte des complications dégénératives. Les propriétés thérapeutiques du traitement sont guidées par son efficacité glycémique, son innocuité, ses effets sur le poids et le risque d'hypoglycémie, sa tolérabilité et sa voie d'administration ainsi que les comorbidités du patient. (*THRASHER, 2017*)

Les médicaments antidiabétiques utilisés, agissent sur différents organes pour améliorer le contrôle glycémique, principalement au niveau du foie, des muscles squelettiques, des tissus adipeux, du pancréas, des reins et de l'intestin. (*DONNANA et SEGARA, 2019*)

Les biguanides sont l'une des principales classes des antidiabétiques oraux, dont la metformine qui est la plus couramment utilisée dans le traitement du diabète de type 2. (*WU et al, 2014*).

6.1 La metformine :

6.1.1 Historique :

L'histoire de la metformine remonte au Moyen Age. Elle est d'une origine végétale, extraite à partir d'une plante médicinale appelée « *Galega officinalis* ».

Elle a été produite la première fois par *Werner* et *Bell* en 1922 et en 1929 on a mis en évidence ses propriétés hypoglycémiantes par deux équipes allemandes (*WAKIM et DECOSTERD, 2013*).

Mais ce n'est qu'en 1957, que *Jean Sterne*, réalisa chez l'homme les premiers essais cliniques de la metformine comme agent antidiabétique oral. Il montra que parmi tous les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque.

Et c'est à la suite de ses travaux qu'elle fut commercialisée pour la première fois en France par le laboratoire *Aron* en 1959 sous le nom de "Glucophage". (*FORETZ et VIOLLET, 2014*)

6.1.2 Définition :

La metformine est une petite molécule (Poids Moléculaire = 165 Da), hydrosoluble, d'une demi-vie de 1,5 à 5 heures. Elle n'est pas métabolisée par le foie, mais éliminée par les reins par filtration et sécrétion tubulaire. (*FOURRIER et SEIDOWSKYA, 2010*).

La metformine agit indépendamment de l'insuline afin d'abaisser la glycémie notamment par l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique. (*NYE et HERRINGTON, 2011*). Elle est considérée comme le traitement de première intention dans le diabète de type 2 du fait de son efficacité dans le contrôle glycémique ainsi que son

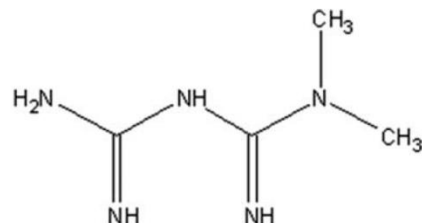


Figure n°07 : Structure chimique de la metformine, (Teixeira et al., 2018)

faible risque hypoglycémiant. (**DONNANA et SEGARA ,2019**).

Elle s'est également avérée efficace pour augmenter la sensibilité à l'insuline, réduire les risques cardiovasculaires et réduire le taux de mortalité chez les diabétiques de type 2. Cependant, la metformine doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque d'acidose lactique et des affections gastro-intestinales. (**WU et al., 2014**).

6.1.3 Propriétés de la metformine :

- * La metformine agit en diminuant l'absorption intestinale du glucose.
- * Elle améliore l'absorption périphérique du glucose en baissant le taux d'insuline plasmatique à jeun.
- * Elle réduit la production hépatique du glucose en inhibant la néoglucogenèse.
- * Elle active l'enzyme adénosine monophosphate kinase (AMPK)
- * La metformine a peu d'effets secondaires, les plus courants sont des problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements), les plus graves étant l'acidose lactique.
- * Un traitement intensifié par la metformine réduit 29% des complications microvasculaires. (**WANG, et al ; 2017**) (**TEIXEIRA et al., 2018**)

6.1.4 Mécanisme d'action :

Malgré son efficacité incontestée dans le traitement du diabète de type 2, le mécanisme d'action de la metformine n'est encore par entièrement compris. (**FORETZ et VIOLLET, 2010**)

Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique (**TEIXEIRA et al., 2018**) contribuant ainsi à l'effet antihyperglycémique. (**DONNANA et SEGAR, 2019**) Une fois entrée dans la cellule, la metformine est transportée par l'OCT 1 (Transporteur de Cations organiques 1) au niveau des hépatocytes, ce qui confère au foie le statut du tissu cible à la metformine. (**FORETZ et VIOLLET, 2010**)

Le mécanisme d'action se fait suivant une cascade d'étapes :

- La metformine va d'abord inhiber l'activité du complexe 1 de la chaîne respiratoire.
- Inhibition de la glyco-phospho-déshydrogénase mitochondriale (mGPD). Cette inhibition va diminuer la conversion du glycérol-3-phosphate (G3P) en phosphate dihydroxyacétone (DHAP) empêchant ainsi la contribution du glycérol à la néoglucogenèse. (**DONNANA et SEGARA, 2019**)
- La metformine active l'AMPK (sérine thréonine kinase) dans les hépatocytes et les cellules musculaires expliquant l'effet pléiotrope de ce médicament. L'AMPK est sensible aux niveaux énergétiques de la cellule, raison pour laquelle elle est activée en réponse à une augmentation du rapport intracellulaire AMP/ATP, (**FORETZ et VIOLLET, 2010**) et donc suite à un déséquilibre entre la production et la consommation de l'ATP. (**LALAU et al., 2015**) Donc une fois activé, l'AMPK inhibe les voies anaboliques consommatrices d'ATP et active les voies cataboliques productrices d'ATP. (**FORETZ et VIOLLET, 2010**)

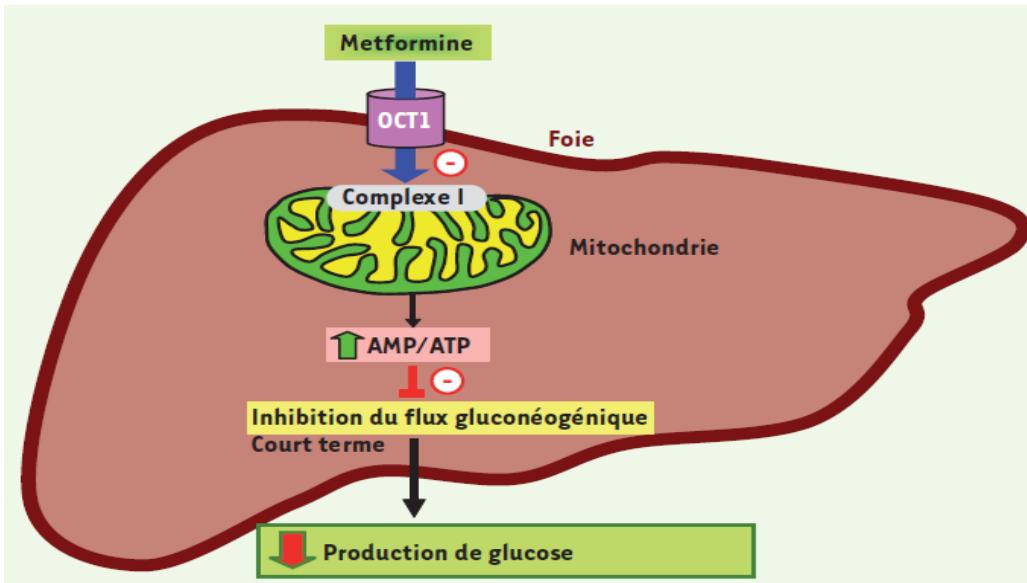


Figure n°08 : Schéma expliquant le mécanisme de la metformine dans l'inhibition de la production hépatique de glucose par diminution du statut énergétique ; (FORETZ et VIOLLET, 2010)

Les études ont montré que la diminution de la production de glucose par la metformine est accordée à l'AMPK suite à l'inhibition de l'expression des gènes de néoglucogénèse. Cette activation de l'AMPK nécessite une phosphorylation par les kinases (STK11/LKB1). Le LKB1 un activant l'AMPK va inhiber le co-activateur transcriptionnel TORC2 (*transcriptional co-activator transducer of regulated CREB activity 2*). Cette phosphorylation du TORC2 entraîne sa translocation dans le cytoplasme, il en résulte la diminution de l'expression du facteur de transcription (PGC-1 α) ce qui aboutit à l'absence d'expression des gènes de la néoglucogénèse. Cependant, des études ont montré que la metformine est toujours capable d'inhiber la production hépatique de glucose même s'il y a une expression des gènes de la néoglucogénèse. Donc la metformine est capable d'inhiber la néoglucogénèse indépendamment de l'effet transcriptionnel et de l'axe LKB1/AMPK. (FORETZ et VIOLLET, 2010)

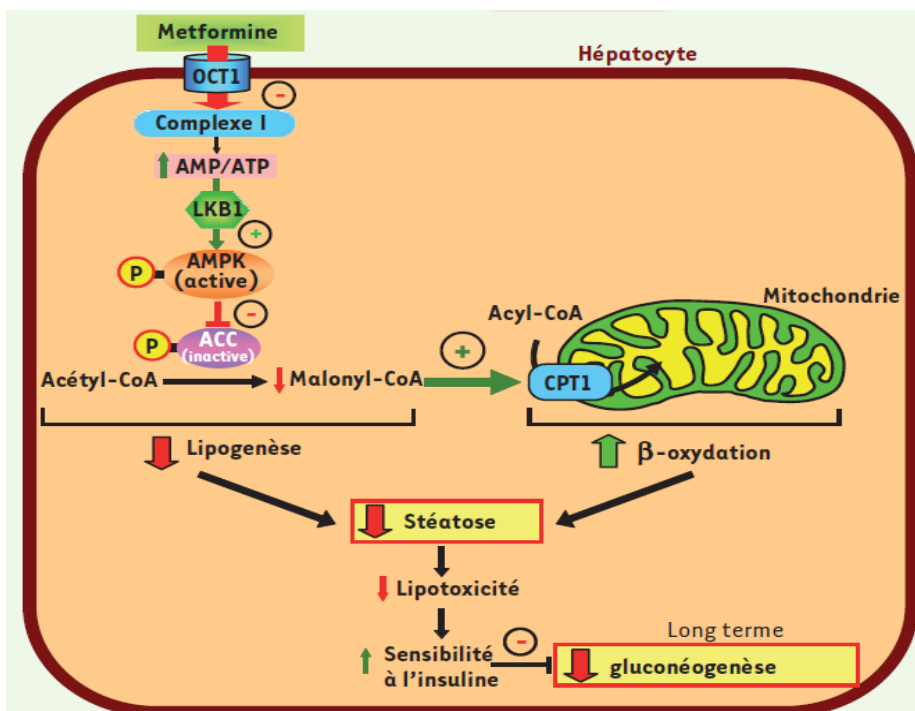


Figure n°09 : Schéma expliquant l'action de la metformine dans l'inhibition de la néoglucogénèse par l'action de l'AMPK ; (FORETZ et VIOLLET, 2010)

6.1.5 Pharmacocinétique :

La metformine caractérisée par ses effets antihyperglycémiques réduit la glycémie basale et postprandiale sans stimulation d'insuline et donc ne provoque pas d'hypoglycémie. (**BOUCHOUCHA et al., 2011**) Elle a une biodisponibilité orale absolue de 40 à 60% et son absorption gastro-intestinale est complète en 6H après son ingestion. (**TEIXEIRA et al., 2018**) Sa clairance moyenne chez les sujets dont la fonction rénale est normale est de 510ml ± 130ml/ min. Cependant, des études ont montré que la clairance de la metformine est influencée par le poids corporel. (**LALAU et al., 2015**)

Absorption :

Après administration orale de la metformine, le Tmax est atteint en 2h30min. Il y'a un grand volume de distribution et une accumulation maximale dans l'intestin grêle. Cependant, l'apport alimentaire diminue et retarde légèrement l'absorption de la metformine. (**BOUCHOUCHA et al., 2011**)

Distribution :

La metformine est rapidement distribuée et ne se lie pas aux protéines plasmatiques. (**TEIXEIRA et al., 2018**) La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparait approximativement au même moment.

Les érythrocytes représentent un compartiment secondaire de distribution. (**BOUCHOUCHA et al., 2011**)

Élimination :

La metformine est éliminée par le foie et excrétée par les reins sous forme inchangée (**LALAU et al., 2015**). L'élimination se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (**BOUCHOUCHA et al., 2011**). Chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale, l'élimination de la metformine est prolongée et corrélée à la clairance de la créatinine. (**TEIXEIRA et al., 2018**)

6.1.6 Effets de la metformine :

Effet antidiabétique de la metformine :

Contrairement à d'autres antidiabétiques oraux, la metformine réduit la glycémie sans risque d'hypoglycémie, raison pour laquelle elle a été considérée comme agent antihyperglycémique. Elle entraîne également une réduction de la résistance à l'insuline par la diminution de la concentration plasmatique de cette dernière.

La metformine peut être prescrite en combinaison avec d'autres antidiabétiques lorsque son utilisation en monothérapie est insuffisante et elle n'expose à aucun risque d'hypoglycémie lors des interactions médicamenteuses. (**FORETZ et VIOLLET, 2014**).

Effet sur le poids corporel :

La metformine à l'inverse des autres ADO n'entraîne pas une prise de poids, bien au contraire une perte pondérale a été observée chez les patients obèses sous traitement par la metformine. Cette perte de poids est expliquée par la diminution d'insulinémie. **(FORETZ et VIOLLET, 2014)**

Effet sur le microbiom intestinal et digestion :

Le traitement par la metformine a été associé à des altérations du microbiote intestinal. Les effets indésirables généralement observés sont de nature gastro-intestinale, tels que les nausées, vomissements, inconfort abdominal... **(YANDRAPALLI et al., 2017 ; DONNANA et SEGARA, 2019)**

Une utilisation à long terme de la metformine conduit à une carence en vitamine B12 **(DONNANA et SEGARA, 2019)** par réduction de son absorption dans le tractus gastro-intestinal. **(KIM et al., 2019)**

Bien qu'exceptionnelle, une intoxication à la metformine peut survenir. La toxicité hépatique de la molécule est reconnue avec plusieurs cas de cytolyse hépatique ou d'hépatite avec ictère cholestatique.

Le plus souvent l'intoxication est la conséquence d'un surdosage secondaire au non-respect des contre-indications du médicament. **(FOURRIER et SEIDOWSKY, 2010)**

L'acidose lactique associée à la metformine est la complication majeure de l'intoxication **(FOURRIER et SEIDOWSKY, 2010)**, elle se définit par une augmentation du taux de lactate artériel (> 5mmol/l) et un PH inférieur à 7,35 et une augmentation de l'écart anionique **(INZUCCHI et al., 2014 ; DONNANA et SEGARA, 2019)**.

Lorsque l'acidose lactique est sévère, elle est associée à un dysfonctionnement multisystémique d'organes en particulier neurologique et cardiovasculaire, comme elle comporte un risque de mortalité élevé. **(INZUCCHI et al., 2014)**

Le mécanisme de survenue de l'acidose lactique chez les diabétiques traités par la metformine est complexe et multifactoriel. La metformine abaisse l'absorption du glucose au niveau de l'intestin qui est alors métabolisé en lactate. Comme elle peut également inhiber la néoglucogenèse hépatique empêchant ainsi la métabolisation du lactate produit par le muscle. Et enfin, l'accélération de la glycolyse causée par l'inhibition du complexe 1 de la chaîne respiratoire oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie et aboutit à la production du lactate. **(FOURRIER et SEIDOWSKY, 2010)**

Effet cardio-protecteur de la metformine :

La metformine a été longtemps contre-indiquée chez les patients avec insuffisance coronarienne ou cardiaque. **(SCHEEN et al., 2018)**

A présent, il a été constaté suite à de nombreuses études que le traitement par la metformine réduit significativement les risques cardiovasculaires, comme l'infarctus du myocarde ou les attaques cérébrales. **(FORETZ et VIOLLET, 2014)**

La metformine a des effets protecteurs cardiovasculaires indépendants des effets hypoglycémisants. Étant donné que les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comprennent la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et la résistance à l'insuline. La metformine va améliorer le métabolisme lipidique en réduisant le taux du LDL cholestérol par activation de l'AMPK. Elle est associée à une perte de poids corporel dont le mécanisme est la diminution de la faim

permettant ainsi la diminution de l'apport alimentant et empêchent donc l'obésité. Des méta-analyses ont également suggérées que la metformine abaisse la tension artérielle systolique par :

- réduction de la résistance à l'insuline,
- désactivation des récepteurs adrénérgiques,
- réduction du calcium intra-cytoplasmique
- augmentation de la filtration glomérulaire et l'excrétion de sodium. **(WANG, et al ; 2017)**

De plus, elle est reconnue pour la diminution de la production de radicaux libres ainsi que la réduction de la formation de protéines glyquées qui sont à l'origine du stress oxydant cellulaire et d'inflammation. **(FORETZ et VIOLLET, 2014)**

Effet de la metformine sur le système nerveux :

Plusieurs études cliniques visaient à déterminer si la metformine pourrait améliorer la fonction cognitive et réduire l'incidence de la démence chez les patients atteints de diabète de type 2 **(WANG et al., 2017)**. De nouvelles indications thérapeutiques montrent que la metformine pourrait avoir un effet neuro-protecteur et prophylactique chez les patients à prédisposition de maladies d'Alzheimer **(FORETZ et VIOLLET, 2014)**. Des essais cliniques ont révélé que le traitement par metformine améliore considérablement les performances cognitives et réduisait les symptômes dépressifs chez les diabétiques de type 2 souffrant de dépression **(WANG et al.,2017)**. Les mécanismes invoqués font à nouveau appel à l'activation de l'AMPK, à des effets anti-inflammatoires et antioxydants ainsi qu'une amélioration du fonctionnement énergétique des mitochondries **(SCHEEN et al., 2018)**.

Effet anti-tumoral de la metformine :

La metformine a reçu une attention accrue sur ses effets antitumorogènes potentiels qui sont considérés comme indépendant de ses effets antihyperglycémiant. **(KOURELIS et SIEGEL, 2011)**

Le métabolisme des cellules tumorales est basé essentiellement sur l'utilisation du glucose afin de produire de l'énergie. C'est la caractéristique qui conduit les cellules cancéreuses à l'utilisation de la glycolyse en condition d'aérobie (Effet Warburg ou glycolyse aérobie). N'empêche que les cellules cancéreuses utilisent leurs mitochondries pour la production des métabolites nécessaires aux différentes voies de biosynthèse, la metformine en bloquant la chaîne respiratoire va provoquer une crise énergétique **(FORETZ et VIOLLET, 2014)** en réduisant considérablement les facteurs de risque de tumeur notamment le glucose, l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 "IGF-1" **(WANG et al.,2017)**, forçant ainsi les cellules cancéreuses à s'engager dans un processus de survie dont l'échec aboutit à la mort cellulaire "apoptose" **(FORETZ et VIOLLET,2014)**.

Bien que de nombreux mécanismes d'action de metformine aient été proposés, l'activation de l'AMPK joue un rôle de premier plan dans la médiation des effets de ce médicament. L'AMPK est reconnue comme un capteur d'énergie central, son activation entraîne une inhibition rapide de la synthèse, de la croissance et de la prolifération cellulaire, mais également induit l'autophagie. **(GOODWIN et al., 2009 ; KOURELIS et SIEGEL, 2011)**

La modification de l'environnement tumoral est un des effets bénéfiques de la metformine. Cette dernière stimule la génération de cellules T mémoires (CD8⁺), procurant une meilleure protection immunitaire antitumorale. Comme il a été révélé suite à une analyse des profils d'expression génique

Chapitre 02 : Diabète de type 2

dans des tumeurs de cancer du sein que l'expression des gènes intervenant au cours de la mitose est réduite par la metformine qui va provoquer un blocage du cycle cellulaire en phase G2/M et une augmentation de l'apoptose.

Il est cependant important de noter que la sensibilité des cellules tumorales à la metformine est variable et l'effet antiprolifératif n'est observé que par de fortes concentrations de metformine (5-50mM) (**FORETZ et VIOLLET, 2014**).

***MATÉRIELS ET
MÉTHODES***

1. Population étudiée :

L'étude est menée à la polyclinique de SIDI CHAKER.

Elle porte sur les diabétiques de type 2, âgés entre 40 et 70 ans. Les patients ont été choisis selon le type de diabète et le traitement (metformine seule ou associée avec d'autres médicaments).

Les critères d'exclusion ne concernaient que les diabétiques de type 1 ou diabétiques de type 2 ne prenant pas de metformine.

Dans une population de 36 patients :

- 18 patients atteints de diabète de type 2 ne présentant aucune complication ou autres pathologies qui seront considérés comme témoins.
- 18 diabétiques de type 2 présentant des complications.

Tous les diabétiques ont été informés du but de l'étude. Un questionnaire minutieux est mené auprès de chaque patient rassemblant de nombreuses informations : (âge, sexe, poids, taille, IMC, ancienneté du diabète, maladies associées, traitement)

Les enquêtes menées auprès des patients, ainsi que les conditions de prélèvement des échantillons sanguins suivent rigoureusement les règles fondamentales d'éthiques et rien ne s'est fait sans consentement préalable.

2. Méthodes :

2.1 Analyses hématologiques :

- Dosage de l'hémoglobine glyquée :

L'HB1Ac est le reflet de l'équilibre glycémique au cours des 2 à 3 mois précédents. C'est un indicateur à long terme de la glycémie pour le contrôle rétrospectif de l'évolution du diabète sucré. L'HB1Ac est dosée suivant une méthode enzymatique et colorimétrique. Des dipeptides fructosylés de la partie N-terminale de la chaîne β d'hémoglobine sont libérés par des protéases. Du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est libéré après le détachement oxydatif des dipeptides fructosylés par le FPOX (fructosyl-peptide-oxydase). Ce H_2O_2 généré est déterminé à 660 nm par analyse colorimétrique en réagissant avec un chromogène en présence de l'enzyme peroxydase. La croissance d'absorbance est proportionnelle à la concentration de l'HbA1c (Kit DIASYS).

2.2 Analyses biochimiques :

- Dosage des teneurs en glucose :

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme qui est la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (Le 4-amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm (Kit PROCHIMA).

- Dosage des teneurs en créatinine :

La créatinine sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (Kit PROCHIMA).

- Dosage des teneurs en urée :

L'urée sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétylmonooxine et des ions Fe^{+3} (Kit PROCHIMA). L'urée réagit avec le diacétylmonooxine en présence d'ions Fe^{+3} et d'un réducteur, pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

- Dosage du cholestérol total :

Le cholestérol total est dosé sur le sérum total et les différentes fractions lipoprotéiques par des méthodes enzymatiques (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A, Espagne).

Par l'action d'une enzyme, la cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

- Dosage du HDL cholestérol :

La détermination des teneurs en HDL cholestérol se fait par une méthode enzymatique colorimétrique.

Au cours de la première phase des particules LDL, VLDL et Chylomicrons libèrent du cholestérol libre qui, soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec la POD et le DSBmT. Aucun dérivé coloré n'est formé à cette étape. Au cours de la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combiné de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol- HDL. La lecture s'effectue à 600nm (Kit BIOLABO).

- Dosage du LDL cholestérol :

Le LDL cholestérol est dosé dans le sérum ou le plasma, suivant une méthode directe avec détergents sélectifs et sans prétraitement du spécimen.

Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore. Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol-LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546 nm (Kit BIOLABO).

- Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont aussi dosés sur le sérum total et les différentes fractions lipoprotéiques suivant une méthode enzymatique.

Les TG sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-amino-antipyrine et 4-chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A, Espagne).

2.3 Examen ophtalmologique complet bilatéral et comparatif :

- Acuité visuelle
- Examen à la lampe à fente : conjonctivite, cornée, chambre antérieure, angle irido-cornéen (gonioscopie), iris et pupille (recherche de néo-vaisseaux)
- Pachymétrie : mesure du tonus oculaire (norme : 10-20mmHg)
- Photographie du fond d'œil avec ou sans dilatation : visualise les anomalies du vitré et, surtout, de la rétine avec une attention particulière portée à la macula.
- Angiographie à la fluorescéine :
 - * A pratiquer dès la découverte d'un diabète type 2
 - * Détecte précocement les lésions
 - * Aide à préciser 4 points : diagnostic, topographie lésionnelle, pronostic, suivi
- OCT (topographie à cohérence optique)
 - * Visualise les modifications intra-rétiniennes liées à l'œdème (kystes, exsudats...)
 - * Quantifie l'œdème maculaire de façon précise et reproductible.
 - * Essentiel pour le diagnostic et le suivi de l'œdème maculaire.
- Echographie mode B : indiquée en cas d'HIV (hypertension intra-vitréenne) pour distinguer une rupture des néovaisseaux par décollement de rétine tractionnel d'une rupture spontanée.

3. Analyses statistiques :

L'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel "Excel 2010". La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques avec complications est réalisée par le test « t » de Student.

Les différences ont été considérées statistiquement significatives à *P <0,05 ; très significatives à **P < 0,01 et hautement significative à ***P <0,001.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population étudiée:

Les caractéristiques physiques de la population étudiée sont obtenues par la mesure de la taille, le poids, l'IMC, ainsi que l'âge des patients et l'ancienneté du diabète.

Tableaux 03 : caractéristiques de la population étudiée

<i>Caractéristiques</i>	<i>Diabétiques de type 2 sans complications (Témoins)</i>	<i>Diabétiques de type 2 avec complications</i>
Nombre	18	18
Agés (ans)	58,94±2,93	58,55±2,82
Poids (Kg)	79,5±2,66	83,38±3,45
Taille (m)	1,71±0,28	1,66±0,24*
IMC (Kg/m²)	27,22±1,71	30,11±2,26*
Age du diabète (ans)	10±1,91	7,38±1,87*

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les tranches d'âge et le poids, cependant on remarque une différence significative dans la taille, l'IMC et l'âge du diabète entre les diabétiques sans complications (témoins) et les diabétiques avec complications (cas). La comparaison des moyennes entre les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student.

1. Répartition des sujets étudiés selon le sexe:

La figure suivante représente la répartition des sujets étudiés (diabétiques de types 2 avec ou sans complications) selon le sexe.

Les résultats montrent une nette dominance du diabète de type 2 chez les femmes comparées aux hommes, avec un pourcentage de 67% contre 33% respectivement.

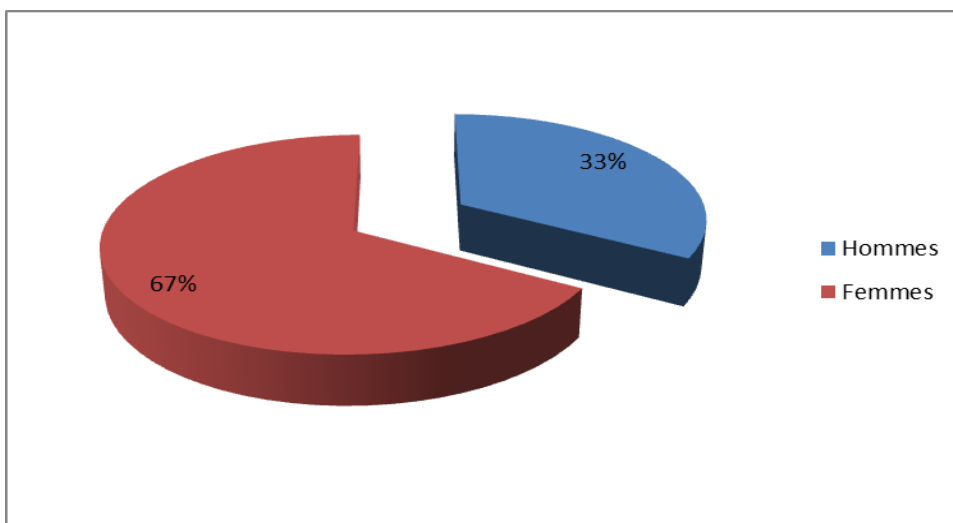


Figure n°10 : Répartition des sujets étudiés selon le sexe

2. Complications et maladies liées au diabète des sujets étudiés :

Les figures n°11 et n°12 présentent la répartition des maladies et complications liées au diabète de type 2 suivant le sexe.

On remarque que les patients de sexe masculin présentent plus de complications ophtalmologiques, néphrologiques et vasculaires que les patients de sexe féminin.

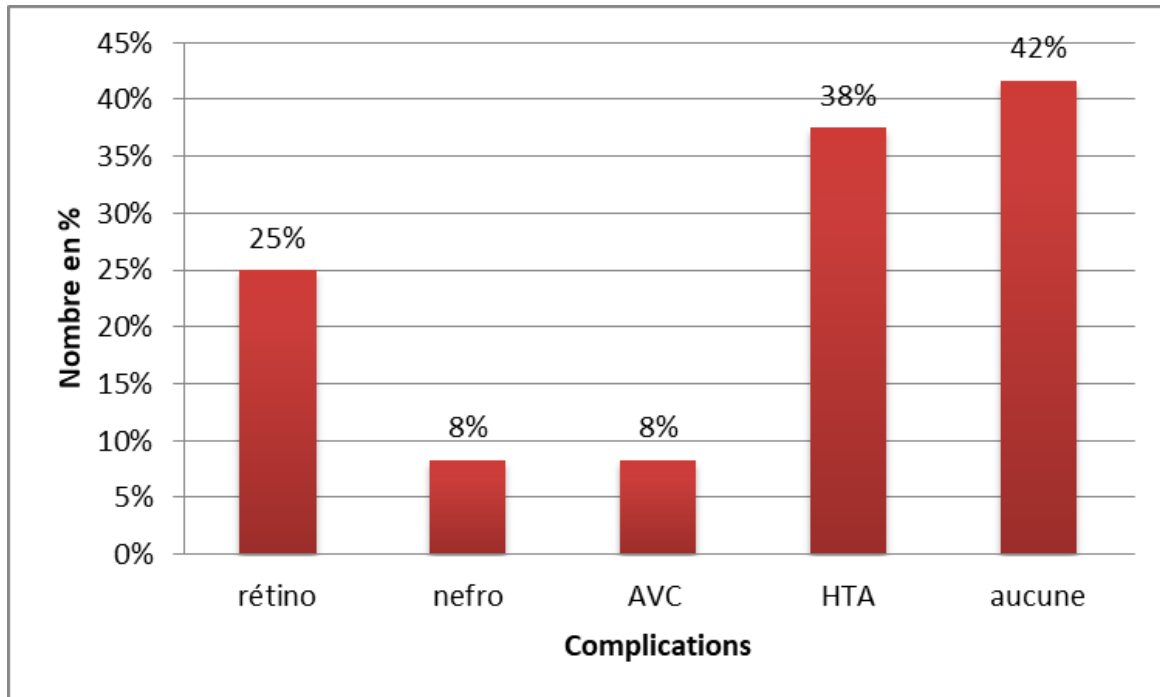


Figure n°11 : Répartition des complications et maladies liées des participants femmes de l'étude

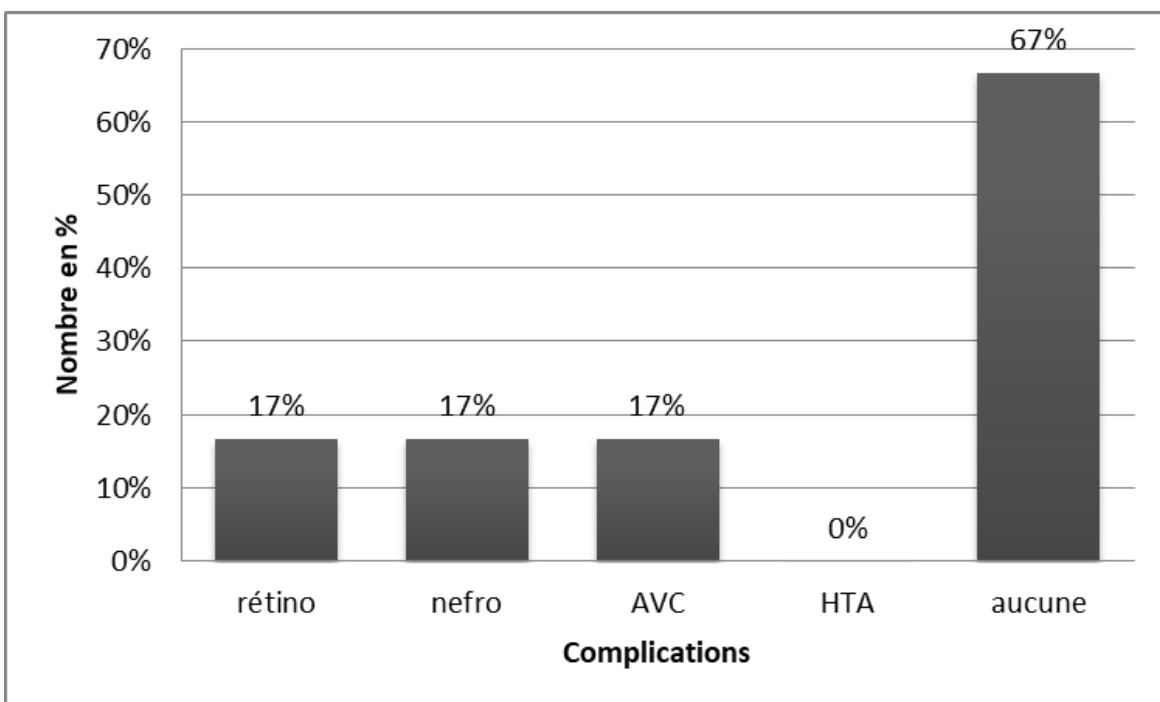


Figure n°12 : Répartition des complications et maladies liées des participants hommes de l'étude

II. Paramètres hématologiques des diabétiques :

1. Teneurs plasmatiques en hémoglobine glyquée chez les témoins et les diabétiques avec complications :

Les teneurs plasmatiques en HB1Ac montrent une augmentation très significative chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figure 13).

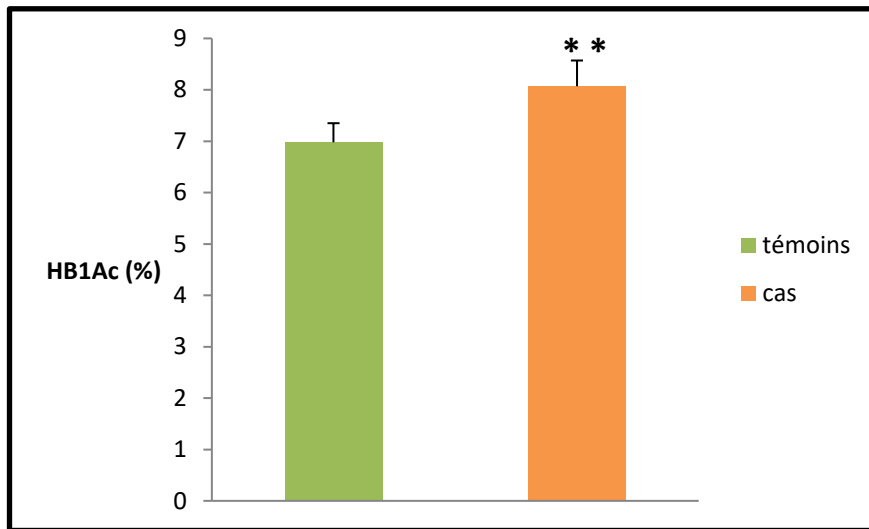


Figure n°13 : Teneurs plasmatiques en HB1Ac chez les cas et les témoins

III. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les diabétiques :

1. Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les témoins et les diabétiques avec complications :

On remarque une augmentation significative en glucose plasmatique chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figure 14).

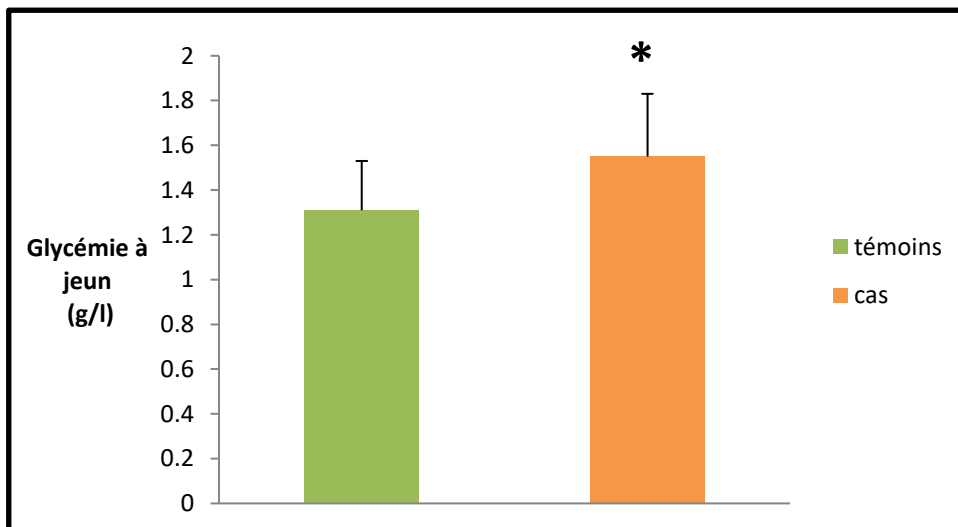


Figure n°14 : Teneurs plasmatiques en glucose à jeun chez les cas et les

2. Teneurs plasmatiques du cholestérol total chez les diabétiques avec complications et les témoins :

On note une différence significative du taux de cholestérol total chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figure 15).

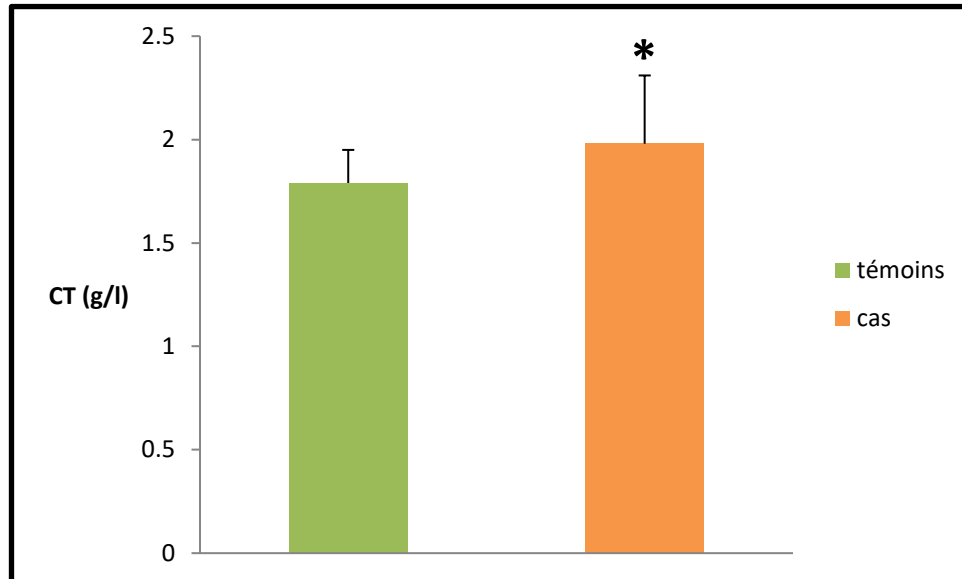


Figure n°15 : Teneurs plasmatiques en cholestérol totale chez les cas et les témoins

3. Teneurs plasmatiques en LDL et HDL chez les diabétiques avec complications et les témoins :

Les teneurs plasmatiques en LDL cholestérol sont significativement très augmentées chez les diabétiques avec complications par rapport aux témoins (Figure 16). Par contre on ne remarque aucune différence significative dans les teneurs en HDL cholestérol chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figure 17).

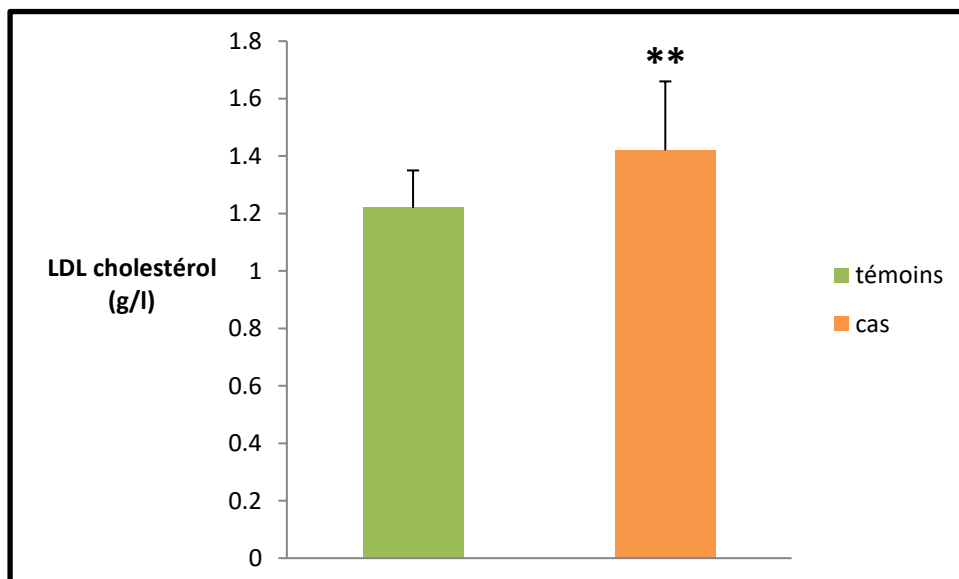


Figure n°16 : Teneurs plasmatiques en LDL cholestérol chez les cas et les témoins

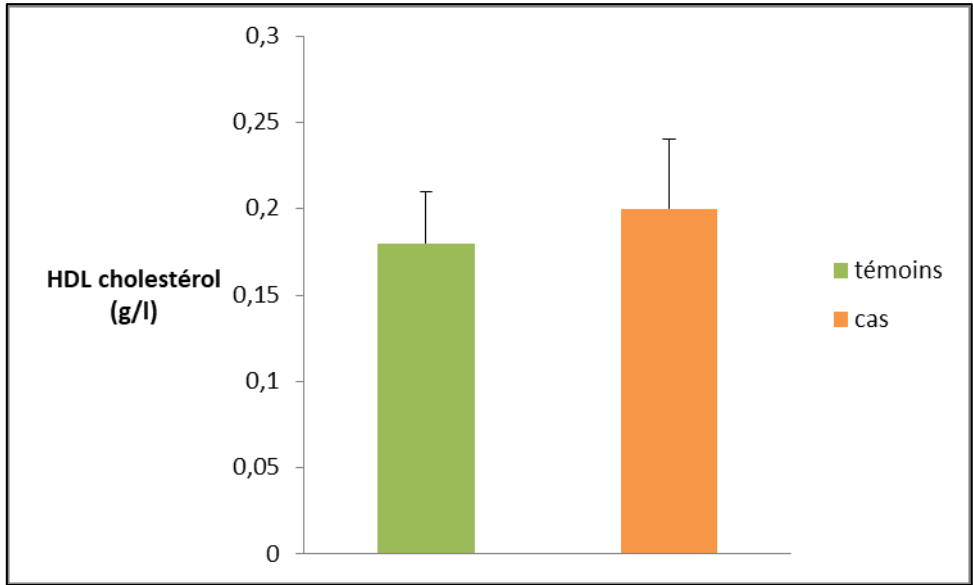


Figure n°17 : Teneurs plasmatique en HDL cholestérol chez les cas et les témoins

4. Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les diabétiques avec complications et les témoins :

Les teneurs plasmatiques en triglycérides montrent une augmentation hautement significative chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figures 18).

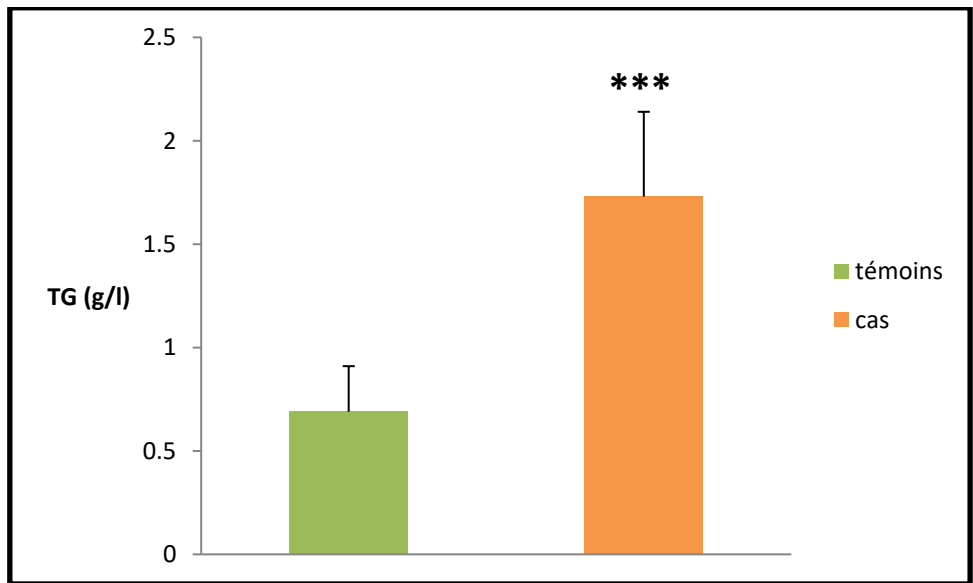


Figure n°18 : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les cas et les témoins

5. Teneurs plasmatiques en Créatinine et Urée chez les diabétiques avec complications et les témoins :

On remarque une augmentation très significative en créatinine chez les diabétiques avec complications comparés aux témoins (Figure 19). De plus les teneurs plasmatiques en urée sont hautement augmentées par rapport à celles des témoins (Figure 20).

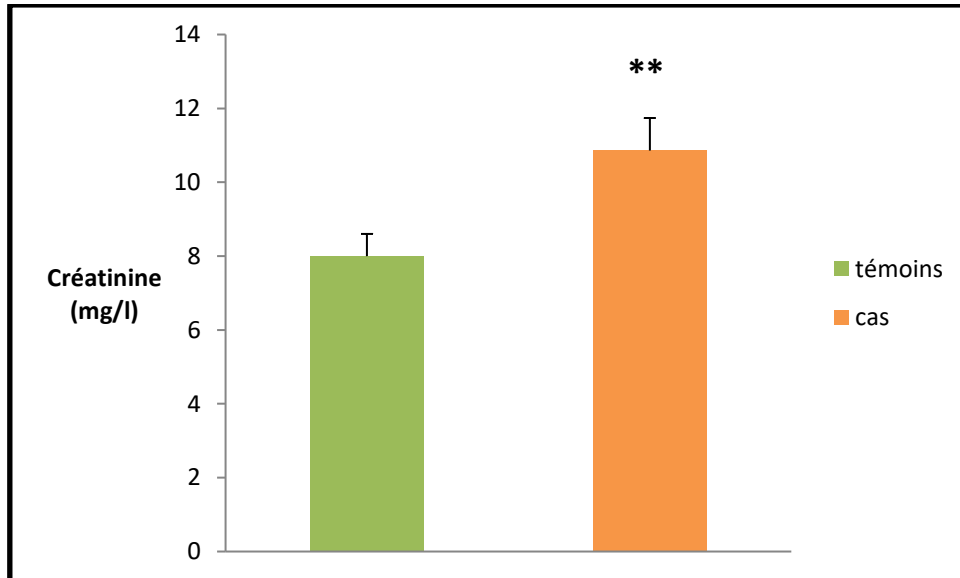


Figure n°19 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez les cas et les témoins

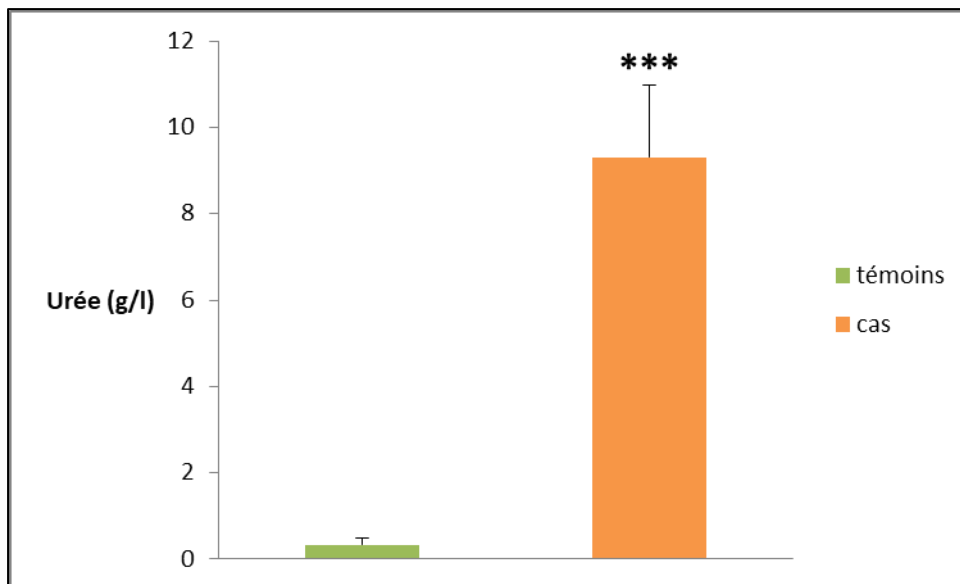


Figure n°20 : Teneurs plasmatiques en urée chez les cas et les témoins

DISCUSSION

Le diabète est une maladie dont l'impact est profond sur la qualité de la vie humaine. C'est la maladie la plus courante et la plus largement répandue dans le monde (**SREEDHARAN ET ABDELMALAK, 2018**). La caractéristique déterminante du diabète est la présence d'hyperglycémie (**SCHMIDT, 2018**).

Le diabète dont souffre notre population est dit diabète de type 2, précédemment appelé « diabète non insulino-dépendant (DNID)» ou « diabète adulte », englobe les personnes présentant une résistance à l'insuline avec une carence relative en celle-ci et touche les gens plus de 40 ans. (**AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015**).

Ce type de diabète reste fréquemment non diagnostiqué pendant de nombreuses années car l'hyperglycémie se développe progressivement (**AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015**).

Pour nos patients nous avons choisis la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée comme deux paramètres de référence pour le contrôle de l'équilibre glycémique.

Selon **SREEDHARAN et ABDELMALAK (2018)** les critères d'un bon équilibre glycémique sont : une glycémie de 1,26g/l et une HB1Ac de (6,5 à 7%).

Concernant les résultats obtenus dans notre étude, les taux de glycémie et d'HB1Ac sont élevés en comparaisons aux normes physiologiques ce qui indique un mal contrôle du diabète par les patients.

Les résultats obtenus montrent également une perturbation du métabolisme lipidique, on remarque une augmentation du taux de cholestérol avec prédominance des particules LDL denses et des taux élevés de triglycérides chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications, ces résultats ne sont pas surprenants étant donné que les modifications du métabolisme lipidique sont modulées par des défauts d'action de l'insuline, dont l'insulinorésistance qui définit notre population étudiée. (**JAISSWAL ET AL., 2014**)

En effet, l'insuline inhibe la lipase hormono-sensible, ainsi en cas de résistance à l'insuline, une lipolyse accrue est observée entraînant une augmentation de la concentration des AGL dans la circulation (2). Elle inhibe également l'expression des gènes de la protéine de transfert microsomale, entraînant une diminution de la synthèse des VLDL, ainsi dans les états résistants à l'insuline, une superproduction de VLDL prédomine (**FILIPPATOS ET AL., 2017**).

Des études ont montré que l'insuline régule l'activité de la LPL à plusieurs niveaux. Hors que la LPL est réduite chez les personnes insulino-résistantes atteintes de diabète de type 2 avec une augmentation consécutive en TG plasmatiques (**JAISSWAL ET AL., 2014**).

Pendant les TG augmentent également en fonction à la sévérité de l'atteinte rénale, suite à l'altération du débit de filtration glomérulaire (**GOURDY, 2011**). Ceci peut expliquer dans nos résultats l'augmentation hautement significative des TG chez les diabétiques présentant des complications comparés à ceux sans complications.

Les résultats de notre population ont montré une augmentation hautement significative de l'urée sanguine chez les diabétiques avec complications par rapport aux témoins sans complications, cette augmentation se traduit par un trouble d'excrétion des reins vu que la seule façon d'éliminer l'urée sanguine est par filtration glomérulaire (**BOSEVSKI ET AL., 2012**)

Hors que c'est la créatinine qui est le marqueur le plus précis et a été longtemps considérée comme une référence pour évaluer la fonction rénale comparée à l'urée (**DUSSOL, 2011**). Dans cette étude les diabétiques souffrants de complications ont présenté des niveaux élevés de créatinine par rapport aux niveaux trouvés chez les témoins. Ces résultats ont soutenu le retentissement du diabète et son évolution sur la fonction rénale.

Cependant, pour les diabétiques sans complications le taux de créatinine est dans les normes physiologiques, ce qui signifie que la fonction rénale est préservée.

Les personnes vivant avec le diabète de type 2 sont plus vulnérables à diverses formes de complications à court et à long terme, qui entraînent souvent leur mort prématurée. Cette tendance à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité est observée chez les patients atteints de diabète de type 2 en raison de la banalité de ce type de diabète, de son apparition insidieuse et de sa reconnaissance tardive, en particulier dans les pays en voie de développement pauvres en ressources (**OLOKOBA ET AL., 2012**).

Au niveau de notre population étudiée on a remarqué divers complications (ophtalmologiques, rénales et aussi cardiovasculaires)

Des recherches abondantes ont confirmé que des valeurs élevées de glucose dans le sang et d'HbA1c au fil du temps sont directement corrélées au développement de complications microvasculaires et macrovasculaires (**EVANS ET AL., 2018**).

Globalement, le diabète est une pathologie de terrain qui aggrave modérément le pronostic des maladies associées et peut conduire à une évolution défavorable dans certaines situations critiques.

La plupart des complications du diabète de type 2 peuvent être prévenues par une prise en charge optimale précoce comportant une stratégie de dépistage et des interventions thérapeutiques multiples et concertées (**SCHLIENGER, 2013**).

La population étudiée était sous metformine qui est un antidiabétique orale communément appelé Glucophage. Ce dernier étant connu comme traitement de première intention pour le diabète de type 2, a démontré des avantages dans la gestion de la glycémie et le contrôle du poids, mais les préoccupations concernant la prise de la metformine sont le risque d'acidose lactique et de complications rénales (**SREEDHARAN ET ABDELMALAK, 2018**)

CONCLUSION

Conclusion

Le diabète de type 2 est une véritable épidémie mondiale et une préoccupation croissante dans le monde entier. C'est un trouble métabolique chronique due à un dysfonctionnement au niveau du pancréas permettant une production insuffisante d'insuline ou une mauvaise réception de celle-ci, induisant ainsi une augmentation de la concentration de la teneur du sang en glucose ainsi que celle de l'insuline circulante.

Cette pathologie complexe qui expose à de nombreuses complications aux mécanismes intriqués, constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, d'hyperglycémie, d'athérosclérose accélérée et d'autres.

L'hyperglycémie avec le temps peut endommager, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. Ses symptômes peuvent être moins marqués, de ce fait la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà installées.

Le développement du diabète de type 2 est une condition hétérogène impliquant de multiples facteurs, y compris la génétique et l'environnement.

Le traitement pharmacologique de première intention pour ce type de diabète est la "Metformine", elle représente la classe des biguanides qui visent à réduire la production hépatique du glucose.

La prise en charge du diabète par la metformine a fait l'objet d'études visant à démontrer ses bénéfices, mais également ses effets secondaires liés à des pathologies aiguës ou chroniques pour lesquelles les diabétiques sont à risque.

L'utilisation optimale de la metformine nécessite une compréhension claire de ses effets, de son dosage, de sa sécurité et de ses alternatives.

Cette maladie métabolique peut être prévenue par la modification du mode de vie, le contrôle du régime alimentaire ainsi que le contrôle du surpoids et de l'obésité.

Malgré les nouvelles connaissances sur la physiopathologie de la maladie, aucun remède n'est disponible en vue de cette pathologie. Hors que, l'éducation de la population est toujours la clé du contrôle de cette épidémie émergente. Donc une gestion doit être adaptée pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes.

Références bibliographiques :

- ALTMAN Jean-Jacques. (2015). Récupéré sur Diabète HEGP: <http://www.hegp.fr/diabeto/index.html>
- Amarenco.P, Mazighi. M. (2001). Hyperglycémie : un facteur de mauvais pronostic à la phase aiguë de l'AVC.
- American Diabetes Association. (2015). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* , 38, pp. S8-S16.
- Ardigo Sheila et Philippe Jacques. (2008). Hypoglycémie et diabète. *Revue médicale Suisse*.
- ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES. (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DIABETES CARE*.
- ATLAS du DIABÈTE de la FID (éd. 6e). (2013).
- Bauduceau.B, Bordier.L, Dupuy.O, Mayaudon.H. (2009). Diabète du sujet âgé. *Endocrinologie-Nutrition*.
- Ben Salah.C (Dr), Ammar.Y (Dr), Belhadj Ali.M (Dr), Guerbouj.Y (Dr), Jallouli.R (Dr), Lamouchi.A (Dr), Ben Ahmed.I (Dr), Amri.R (Dr), Khelil.A (Dr). (2015). Les personnes âgées présentant une hyperglycémie admis à la salle d'accueil des urgences vitales. *Annales d'Endocrinologie*.
- BONNET, F. (2008). Diabète et AVC.
- Bosevski Marijan, Soedamah-Muthu Sabita S. (2012). Blood urea level and diabetes duration are independently associated with ankle-brachial index in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 6, pp. 32-35.
- Bouchoucha. M, Uzzan.B, Cohenc.R. (2011). Metformin and digestive disorders. *Diabetes & Metabolism*.
- Bouhanick Béatrice, Barigou Mohamed, Kantambadouno Jean-Baptiste, Chamontin Bernard . (2013). Contrôle glycémique et complications liées au diabète; que faut-il en penser? Epidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses. *Presse Med*.
- Donnana Katherine, S. L. (2019). SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology*.
- Dussol.B. (2011). Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* , 26, pp. 6-12.
- Evans Kreider Kathryn, Gabrielski Angelika A, Hammonds Felisa B. (2018). Hyperglycemia Syndromes. 53, pp. 303–317.

Références bibliographiques

- Fagot-Campagna Anne, Romon Isabelle, Fosse Sandrine, Roudier Candice, Institut de veille sanitaire. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. *Maladies chroniques et traumatismes* .
- Fautrel et Bruno. (2011). Complications musculosquelettiques du diabète. *revue du rhumatisme monographique*.
- Fédération Internationale du Diabète. (2013). *ATLAS du DIABÈTE de la FID* (éd. 6e).
- FÉRY.F et PAQUOT.N. (2015). ETIOPATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2. *Rev Med Liege*.
- Filippatos Theodosios, Tsimihodimos Vasilios , Pappa Eleni and Elisaf Moses . (2017). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidaemia. *Current Vascular Pharmacology*, , 15, pp. 566-575.
- Foretz Marc et Viollet Benoît. (2010). Mécanisme d'inhibition de la production hépatique du glucose par la metformine. *MEDECINE/SCIENCES*.
- Foretz Marc et Viollet Benoit. (2014). les nouvelles promesses de la metformine: vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *médecine/sciences*.
- Fourrier.F et Seidowskya.A. (2010). Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge.
- Francesco Zaccardi, D. R. (2015). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90 year perspective. *Postgrad*.
- Garcia-Medina Jose Javier, del-Rio-Vellosillo Monica, Garcia-Medina Manuel, Zanon-Moreno Vicente, Gallego-Pinazo Roberto, Dolores Maria, Pinazo-Duran. (2014). Diabetic Retinopathy and Oxidatives Stress. *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*.
- Goodwin Pamela J, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Jennifer A. Ligibel, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard School of Medicine, Boston, MA Vuk S. (2009). Metformin in Breast Cancer: Time for Action. *Journal of Clinical Oncology*,.
- Gourdy.P. (2011). Diabète type 2 et insuffisance rénale: Une situation à haut risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques*, 5, pp. s31-s36.
- GRIMALDI, Coordonné par André. (2004). *Diabète de type 2* (éd. EMC référence). ELSEVIER / MASSON.
- GUERET.P. (2001). Aspects cliniques et diagnostiques des coronaropathies du diabétique.
- Guillausseau P.J, Laloi-Michelin.M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*.
- Introduction and History of Diabetes Mellitus. (2019). *Epidemiology of Diabetes* .
- Inzucchi Silvio E, Lipska Kasia J, Mayo Helen, Bailey Clifford J, McGuire Darren K. (2014). Metformin in PatientsWith Type 2 Diabetes and Kidney Disease. *Clinical Review& Education*.

Références bibliographiques

- Jaiswal Mamta, Schinske Ashley et Pop-Busui Rodica. (2014). Lipids and lipid management in diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, pp. 1-14.
- Kim Jiwoon, Woo Ahn Chul , Fang Sungsoon, Lee Hye Sun, Park Jong Suk. (2019). Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes.
- Kourelis Taxiarchis V, Siegel Robert D. (2011). Metformin and cancer: new applications for an old drug.
- Kreider Kathryn Evans, Gabrielski Angelika A, Hammonds Felisa B. (2018). Hyperglycemia Syndromes. *58*, pp. 303-317.
- Kury-Paulin.S, Cachot.V, Penfornis.A. (2007). Cétoacidose diabétique. *Endocrinologie-Nutrition*.
- Lalau Jean-Daniel, Paul Arnouts, Adnan Sharif, and Marc E. De Broe. (2015). Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *International Society of Nephrology*.
- Lupsa Beatrice C. et Inzucchi Silvio E. (2018). Diabetes medications and cardiovascular disease: at long last progress.
- Monnier Louis. (2014). *Diabétologie*. Elsevier Masson.
- Nye Helen J et Herrington William G. . (2011). Metformin: The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease?
- Olokoba Abdulfatai B, Obateru Olusegun A, Olokoba Lateefat B. (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*.
- Orban. J-C et Ichai.C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation médicochirurgicale, hôpital Saint-Roch*.
- Pasquier F. (2010). Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status?
- Pathophysiology of Diabetes. (2019). *Epidemiology of Diabetes*.
- Raccah.D. (2003). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré.
- Rodier Michel. (2001). Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25(2).
- Salemi Ouassila. (2010). Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie).
- Scheen A.J, Philipsps J-C, Krzesinski J-M. (2012). Hypertension et diabète :à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liège*.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Paquot N. (2018). La metformine revisitée: moins de restrictions et davantage d'indications. *Rev Med Liege*.
- Schlienger, J.-L. (2013). Complications du diabète de type 2.

Références bibliographiques

- Schmidt Ann Marie. (2018). Highlighting Diabetes Mellitus "The Epidemic Continues". *Recent Highlights of ATVB*, 38, pp. e1-e8.
- Shih David Q, Stoffel Markus . (2002). Molecular Etiologies of MODY and Other Early-onset Forms of Diabetes. *Diabetes Mellitus—Other Specific Types*.
- Somasundaram Arumugam, V. K. (2014). Diabetic Cardiomyopathy and Oxidative Stress. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*.
- Spinas.G.A, Lehmann.R. (2001, Mai). Diabète sucré:diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Med Suisse*.
- Sreedharan Roshni, Abdelmalak Basem. (2018). Diabetes Mellitus "Preoperative Concerns and Evaluation". 36, pp. 581–597.
- Standards of Medical Care in Diabetes. (2012). *DIABETES CARE*, 35.
- Teixeira da Trindade Mariana, Ana Carolina Kogawa , Herida Regina Nunes Salgado. (2018). Metformin: A Review of Characteristics, Properties, Analytical Methods and Impact in the Green Chemistry. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*.
- Tenenbaum Mathie, Bonnefond Amélie, Froguel Philippe, Abderrahmani Amar . (2018). Physiopathologie du diabète. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*.
- The Pancreas and Classifications of insuline. (2019). *Epidemiology of Diabetes*.
- Thrasher James. (2017). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies.
- Wakim El Khoury.J et Décosterd.D . (2013). Toxicité de la metformine: pour ou contre une restriction de ses contre-indications? . *Revue Medicale Suisse*.
- Wang Yi-Wei, He Si-Jia, Feng Xiao , Cheng Jin, Luo Yun-Tao , Tian Ling , Huang Qian. (2017). Metformin: a review of its potential indications.
- Wémeau Jean-Louis, Vialettes Bernard, Schlienger Jean-Louis . (2014). *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition*. Elsevier Masson.
- Winter William E, Nakamura Masamichi, House Dorlinda V. (1999). MONOGENIC DIABETES MELLITUS IN YOUTH "The MODY Syndromes". *PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY*.
- 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*.
- Yandrapalli Srikanth, George Jolly, Adam Horblitt, Abdallah Sanaani, Wilbert S. Aronow. (2017). Cardiovascular benefits and safety of non-insulin medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

ANNEXE 01 :
Questionnaire
Le diabète dans la ville de Tlemcen
Fiche d'enquête

1. Identité et anthropométrie du patient :

N° d'enregistrement :

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Taille :

Poids :

IMC :

2. Historique du diabète :

Ascendants diabétiques 1 Oui - 2 Non

Descendants diabétiques 1 Oui - 2 Non

Collatéraux diabétiques 1 Oui - 2 Non

Date début du diabète :

Type du diabète 1 DID - 2 DNID - 3 Insipide

Traitement 1 régime seul - 2 régime/ADO - 3 ADO seul - 4 Insuline

Obésité :

HTA :

Autres :

3. Evolution du diabète :

Complications : Ophtalmologique

 Rénale

 Vasculaire

 Cardiaque

 Cérébrale

 Cutané (gangrène, ulcère des jambes, etc.)

 Neurologique

 Autres

ANNEXE 02 :

Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en hémoglobine glyquée, Glycémie à jeun, Cholestérol total, LDL, HDL, TG, Créatinine et Urée chez les diabétiques avec complications et les témoins :

<i>Marqueurs</i>	<i>Témoins (Diabétiques sans complications)</i>	<i>Cas (Diabétiques avec complications)</i>
HB1Ac (%)	6,98±0,37	8,07±0,50 **
Glycémie à jeun (g/l)	1,31±0,22	1,55±0,28 *
Cholestérol total (g/l)	1,79±0,16	1,98±0,33 *
LDL cholestérol (g/l)	1,22±0,13	1,42±0,24 **
HDL cholestérol (g/l)	0,18±0,06	0,20±0,08
Triglycérides (g/l)	0,69±0,22	1,73±0,41***
Créatinine (mg/l)	8,00±0,60	10,86±0,88 **
Urée (g/l)	0,33±0,17	9,31±1,68 *

Les résultats sont présentés sous formes de Moyenne ± Ecart type.

La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques avec complications est réalisée par le test « t » de Student.

Les différences ont été considérées statistiquement significatives à *P <0,05 ; très significatives à **P < 0,01 et hautement significative à ***P <0,001.

Résumé :

Le diabète sucré est considéré comme un problème de santé publique dont l'incidence augmente dans le monde avec un taux de mortalité élevé. C'est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à un défaut de sécrétion d'insuline ou à un défaut d'action de celle-ci ou des deux anomalies associée.

Cette maladie chronique recouvre plusieurs types, dont le diabète de type 2 qui est le sujet de notre étude.

L'objectif de cette étude vise à identifier l'influence, les caractéristiques et les propriétés de la metformine qui est le traitement pharmacologique de cette pathologie, par l'analyse de quelques paramètres hématologiques (HB1Ac) et biochimiques (glycémie à jeun, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, créatinine et Urée).

Notre travail porte sur 18 diabétiques de type 2 souffrant de complications et 18 diabétiques de type 2 ne présentant aucune complication considérés comme témoins. Les résultats obtenus montrent une augmentation en HB1Ac, en cholestérol total et en LDL cholestérol, en triglycérides, en créatinine et en urée chez les diabétiques avec complications en comparaison avec les témoins.

En conclusion : l'hyperglycémie et l'insulino-résistance à long terme sont associées à de nombreuses complications organiques touchant les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. À défaut de prévenir le diabète lui-même, il est important d'en prévenir les complications par un contrôle métabolique optimisé précoce, par une surveillance standardisée prenant en compte les méfaits liés et à la l'hyperglycémie et à la metformine.

Mots clés : Diabète de type 2, Metformine.

Abstract :

Diabetes mellitus is considered a public health problem which is increasing in incidence worldwide with a high mortality rate.

It is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycaemia resulting from a defect in insulin secretion or insulin action or both associated with abnormalities.

This chronic disease covers several types, including type 2 diabetes which is the subject of our study.

The objective of this study aims to identify the influence, characteristics and properties of metformin which is the pharmacological treatment of this pathology, by analysing some haematological (HB1Ac) and biochemical parameters (fasting glycaemia, total cholesterol , LDL, HDL, triglycerides, creatinine and Urea).

Our work focused on 18 types 2 diabetics' patients suffering from complications and 18 type 2 diabetics' patients devoid of the latter considered as controls. The results obtained show a high level in HB1Ac, creatinine, urea, triglycerides and total cholesterol and in LDL cholesterol, in diabetics with complications compared to controls.

In conclusion: hyperglycaemia and long-term insulin resistance are associated with many organic complications affecting the eyes, the kidneys, the nerves and the vessels.

When failing to prevent diabetes itself, it is important to prevent complications by optimizing metabolic control at early stages, by standardized monitoring taking into account the associated harms to hyperglycaemia and metformin.

Keywords: Type 2 diabetes, Metformin.

الملخص :

يعتبر داء السكري من مشاكل الصحة العامة التي تزداد في جميع أنحاء العالم مع ارتفاع معدل الوفيات. وهو اضطراب في التمثيل الغذائي يتميز بفرط سكر الدم المزمن المرتبط بخلل في إفراز الأنسولين أو خلل في عمل الأنسولين أو كلا الحالتين .

يغطي هذا المرض المزمن عدة أنواع، بما في ذلك مرض السكري من النوع 2 وهو موضوع دراستنا. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد تأثير وخصائص الميتفورمين الذي هو العلاج الدوائي لهذا المرض من خلال تحليل بعض المتغيرات الدموية (HB1Ac) والكيمياء الحيوية (الجلوكوز، الكوليسترول الكلي، LDL، HDL، الدهون الثلاثية، الكرياتينين واليوريا).

استندت الدراسة على 18 من مرضى السكر من النوع 2 الذين يعانون من مضاعفات و 18 من مرضى السكري من النوع 2 مع عدم وجود مضاعفات والتي تعتبر عناصر تحكم. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة في HB1Ac، في الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار، في الدهون الثلاثية، في الكرياتينين واليوريا عند مرضى السكري بالمضاعفات مقارنة مع الشاهد .

في الختام: فرط سكر الدم ومقاومة الأنسولين على المدى الطويل ترتبط بالعديد من المضاعفات العضوية التي تؤثر على العين والكلى والأعصاب والأوعية الدموية. رغم الفشل في الوقاية من مرض السكري نفسه، من المهم منع المضاعفات من خلال تحسين التحكم في التمثيل الغذائي في وقت مبكر، من خلال المراقبة الموحدة مع مراعاة الأضرار المرتبطة وفرط سكر الدم والميتفورمين.

الكلمات المفتاحية : مرض السكري من النوع 2, الميتفورمين.