



**République Algérienne Démocratique et populaire**

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCEM**

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



**Département de biologie**

MEMOIRE

Présenté par

**BOUABDALLAH RYAD**

**BOUABDALLAH RAZIA FAIZA**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de Master en Sciences Ecologiques**

**Option –Toxicologie Industrielle et Environnementale**

**Thème**

***Etude de l'obésité et des altérations métaboliques chez  
les diabétiques de type 2 sous Metformine de la wilaya  
de Tlemcen***

Soutenu le 09 Juillet 2020

devant le jury composé de :

**Président : Dr RAHMOUN N.**

**M.C. A Université de Tlemcen**

**Examinatrice : Dr GUERRICHE A.**

**M.C. B Université d'Ain Temouchent**

**Encadrant : Dr SAKER M.**

**M.C. A Université de Tlemcen**

**Année universitaire : 2019 /2020**

## Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en pleine expansion mondiale, il entraîne une mortalité et une morbidité significatives, la metformine est le traitement de première intention pour les diabétiques de type 2.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence les complications liées à la prise systématique de la metformine par les diabétiques de type 2 obèses/ normo-pondéraux dans la ville de Tlemcen.

Pour cela, nous avons recruté 60 diabétiques âgés de 40 à 90 ans à l'aide d'un questionnaire et nous les avons classés selon l'âge, le sexe, et l'IMC. Notre travail porte sur 30 diabétiques obèses et 30 normaux pondéraux. Les résultats obtenus montrent une augmentation dans tous les paramètres mesurés en l'occurrence la glycémie, le cholestérol et ses deux fractions LDL, HDL, et les triglycérides) chez les diabétiques obèses comparés à leurs témoins.

La metformine a diminué significativement le taux de glycémie sans entrainer d'hypoglycémie, mais n'a pas eu d'influence sur les paramètres lipidiques qui sont augmentés chez les obèses, menant lentement vers un syndrome métabolique.

**Mots clé :** Diabète de type 2 – Obésité – Metformine.

## Summary

Type 2 diabetes is a chronic disease in full expansion worldwide, it causes significant mortality and morbidity, metformin is the first line treatment for type 2 diabetics.

The objective of our work is to highlight the complications related to the systematic taking of metformin by type 2 diabetics either obese or with normal weight In Tlemcen city.

For this purpose, we recruited 60 diabetics aged from 40 to 90 using a questionnaire and sorted them by age, gender, and BMI. Our work concerns 30 obese diabetics and 30 normal weight patients. The obtained results show an increase in all the measured parameters (blood glycemia, cholesterol and its two fractions LDL and HDL, and tryglycerides) in obese diabetics compared to their controls.

Metformin significantly lowered blood sugar levels without causing hypoglycemia, but had no influence on lipid parameters which are increased in the obese, leading slowly to a metabolic syndrome.

**Keywords:** Type 2 diabetes – Obesity – Metformin.

## ملخص

داء السكري من النوع 2 هو مرض مزمن في توسع كامل في جميع أنحاء العالم ، ويسبب وفيات ومراضة كبيرة ، والميتفورمين هو الخط الأول لعلاج مرضى السكري من النوع 2

الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على المضاعفات المتعلقة بالأخذ المنهجي للميتفورمين من قبل مرضى السكري من النوع 2 يعانون من السمنة المفرطة / المعتادة في مدينة تلمسان

للقيام بذلك ، قمنا بتوظيف 60 مريضًا بالسكري تتراوح أعمارهم بين 40 و 90 عامًا باستخدام استبيان وتصنيفهم حسب العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم. عملنا يخص 30 مريضًا بالسمنة و 30 مريضًا بالوزن الطبيعي. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة في جميع المعلمات المقاسة (سكر الدم والكوليسترول LDL و HDL و tryglycerides) في مرضى السكري البدناء مقارنة مع ضوابطهم.

خفض الميتفورمين بشكل ملحوظ مستويات السكر في الدم دون التسبب في نقص السكر في الدم. ولكن لم يكن لها تأثير على المعلمات الدهنية التي تزداد في السمنة ، مما يؤدي ببطء إلى متلازمة التمثيل الغذائي.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري من النوع 2 - السمنة - الميتفورمين.

# Remerciements

Je remercie très chaleureusement mon encadreur, Madame **SAKER M**, Docteur au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, université Abou bekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté la charge de m'encadrer, de son soutien permanent, son aide, ses conseils fructueux.

Je la remercie vivement pour l'aide scientifique précieuse et tous les conseils qu'elle a pu me fournir pendant la durée de ce mémoire. J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir comme encadreur. Je tiens à lui exprimer également ma profonde gratitude pour ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa sympathie et sa gentillesse, qui m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions.

Ma profonde reconnaissance s'adresse également à Monsieur **RAHMOUN N** Maître de conférences classe A au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers. Université Abou bekr Belkaïd Tlemcen qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Ma profonde reconnaissance s'adresse également à Madame **GUERRICHE A**. Maître de conférences classe B au département de Biologie, Université d'Ain Temouchent qui, a accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

Je tiens aussi à mentionner le plaisir que j'ai eu en travaillant au centre polyclinique Agadir, Je leurs adresse mes vifs remerciements, pour leur aide et leur amitié.

# Dédicaces

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de dieu tout puissant.

♥ A ma très chère Mère, ma raison de réussite, ma raison de vivre, l'exemple parfait de la femme idéale, le symbole de l'amour, la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études, qui m'a toujours orienté pour acquérir le bonheur dans cette vie.

♥ A mon très cher Père, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les soutiens, les sacrifices, la tendresse et les prières tout au long de mes études qui m'a donné toujours le courage, l'espoir et la chance d'atteindre mes buts, qui a veillé sur mon éducation et qui a sacrifié les meilleurs moments de sa vie pour ma réussite.

Jamais je ne peux les remercier assez de m'avoir donné le meilleur d'eux même.

Que dieu les gardent.

A mon cher frère pour son grand amour,

Ces encouragements permanents, et son soutien moral.

A toute ma famille, Manel, Grand-mère, Tantes, Oncles, cousines, pour leur patience et leur encouragement même de loin.

A mes amis

Rihem, Manel, Wafaa, Amel, Tema, Latifa, Abdelillah, Zakaria. En leur souhaitant une bonne continuation dans leurs travaux.

A tous ceux que j'aime, qui ont cru en moi, qui ont répondu présent à chaque fois que j'avais besoin d'eux et qui me donnent l'envie d'aller de l'avant.

Merci à toutes les autres personnes que j'ai connu mais que je n'ai pas citées.

J'espère n'avoir oublié personne, dans le cas contraire.....Merci.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance

# Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AMP : Adénosine monophosphate.

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique.

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP.

ATP : Adénosine triphosphate.

CDC : Caisse des dépôts et consignations.

CE : Cholestérol estérase.

CO : Cholestérol oxydase.

DID : Diabète insulino dépendant.

DNID: Diabète non insulino dépendant.

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4.

DSBmT : Disodium de N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine.

DT2 : Diabète de type 2.

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique.

GBD: Global burden of disease.

GH : Hormone de croissance.

GIP : Peptide insulino-trope dépendant du glucose.

GLP-1 : Glucagon like peptide-1.

GOD : Glucose oxydase.

HbA1c : Hémoglobine glyquée.

HDL : lipoprotéines de haute densité.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA : Le complexe majeur de l'histocompatibilité.

IMC : Indice de la masse corporelle.

INSP : Institut national de santé publique.

IR : Insulinorésistance.

LDL : lipoprotéines de basse densité

MCV: Maladies cardiovasculaires.

MODY : Maturity onset diabetes in the young.

OCT1 : Organic cation transporter-1.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONS : Office national des statistiques.

PMAT : plasma membrane monoamine transporteur.

POD : Peroxydase

SGLT-1 : Cotransporteur glucose sodium dépendant.

SH : sulfamides hypoglycémiants.

SHH : Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique.

STH : Somatotrophine.

TG : Triglycérides.

TZD : thiazolidinediones.

UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study.

VIP : Vasoactive intestinal peptide.

VLDL : Very low density lipoprotein.

$\beta$ : Béta.

# Liste des figures

<i>Figure 01</i> : Classification du diabète selon l’OMS.....	11
<i>Figure 02</i> : Schémas de la molécule d’insuline.....	12
<i>Figure 03</i> : Structure du glucagon.....	13
<i>Figure 04</i> : Estimation de la prévalence du diabète, 2025.....	15
<i>Figure 05</i> : Prévalence du diabète en fonction de l’âge.....	17
<i>Figure 06</i> : Perturbations métaboliques dans le diabète de type 02.....	18
<i>Figure 07</i> : Altérations de cellules Bêta pancréatiques dans le diabète de type 2.....	19
<i>Figure 08</i> : Les principales complications du diabète .....	24
<i>Figure 09</i> : La metformine .....	26
<i>Figure 10</i> : Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées.....	28
<i>Figure 11</i> : Mécanismes d’action de la metformine. ....	32
<i>Figure 12</i> : Répartition des sujets étudiés selon le sexe.....	43
<i>Figure 13</i> : Répartition des complications et maladies liées des participants femmes de l’étude.....	43
<i>Figure 14</i> : Répartition des complications et maladies liées des participants hommes de l’étude.....	44
<i>Figure 15</i> : Teneurs plasmatiques en glucose à jeun chez les cas et les témoins .....	44
<i>Figure 16</i> : Teneurs plasmatiques en cholestérol totale chez les cas et les témoins.....	45
<i>Figure 17</i> : Teneurs plasmatiques en LDL cholestérol chez les cas et les témoins.....	46
<i>Figure 18</i> : Teneurs plasmatique en HDL cholestérol chez les cas et les témoins.....	46
<i>Figure 19</i> : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les cas et les témoin.....	47

# Liste des tableaux

<i>Tableau 1</i> : Critères de diagnostic définis par l'organisation mondiale de la santé (2006).....	9
<i>Tableau 2</i> : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) .....	18
<i>Tableau 3</i> : Regroupe quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine .....	29
<i>Tableau 4</i> : caractéristiques de la population étudiée.....	42



# Liste des tableaux en annexes

<b>Tableau A1</b> : Teneurs plasmatiques en Glycémie à jeun, Cholestérol total, LDL, HDL, TG, chez les diabétiques obèses de type 2 et les témoins .....	63
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Table des matières :

Introduction .....	1
Epidémiologie dans le monde, en Algérie : .....	3
Synthèse bibliographique.....	5
I. Généralités sur le diabète : .....	6
I. 1 Histoire du diabète : .....	6
I .2 . Définition .....	8
I .2.1 Diagnostic du diabète :.....	8
I. 3. Classification du diabète :.....	10
I .3.1. Diabète de type 1 : Diabète insulino-dépendant (DID), .....	10
I.3.2. Diabète de type 2 : Diabète non insulino-dépendant (DNID), .....	10
I.3.3. Diabète gestationnel :.....	10
I.3.4. Autres types de diabètes :.....	10
I.4. Les hormones pancréatiques qui interagissent dans la régulation de la glycémie :.....	11
I .4.1. L'insuline .....	11
I .4.2. Glucagon .....	13
II. Diabète de type 2 : .....	14
II.1. Définition : .....	14
II.2. Epidémiologie : .....	14
II.3. Etiologie :.....	15
II.4. Facteurs de risques :.....	16
II.4.1 L'âge : .....	16
II.4.2 La glycémie :.....	17
II.4.3 Les facteurs génétiques : .....	17
II.4.4 Les facteurs environnementaux :.....	17
II.4.4.1 L'obésité : .....	17

## Table de Matière

---

II.4.4.2 La sédentarité :	20
II.4.4.3 L'alimentation :	20
II.4.4.4 Le stress :	20
II.4.4.5. Hormones et médicaments	20
II.5. Physiopathologie DT2 :	21
II.6. Les complications.....	22
II.6.1. Complications aiguës :	22
II.6.1.1. Hypoglycémie :	22
II.6.1.2 Acidocétose :	22
II.6.1.3 Coma hyperosmolaire :	23
II.6.1.4 Acidose lactique :	23
II.6.2. Complications chroniques :	23
II.6.2.1 Micro-angiopathie :	23
II.6.2.2 Macro-angiopathie :	24
III. Le traitement de la metformine :	25
III.1. La molécule :	25
III.2. Historique :	26
III.3. Propriétés :	28
III.3.1 Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine :	28
III.3.2 Propriétés pharmacocinétique :	29
III.3.2.1 Absorption :	29
III.3.2.2 Distribution :	29
III.3.2.3 Biotransformation :	29
III.3.2.4 Elimination :	30
III.3.3 Propriétés pharmacodynamiques (effet anti hyperglycémiant) :	30
III.4. Mécanisme d'action :	30
III.5. Pharmacocinétique :	32
III.6. Les effets bénéfiques et effets indésirables :	33
III.6.1 Effets bénéfiques :	33

## Table de Matière

---

III.6.2 Effets indésirables : .....	34
Materiel et methodes .....	35
Résultats et interprétation.....	41
Discussion.....	48
Conclusion.....	51
Références bibliographiques .....	54
<i>Annexes</i> .....	62

# **Introduction**

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par un taux élevé de glucose dans le sang, soit en raison d'une carence en insuline, soit en raison d'une insensibilité accrue à l'insuline. **(Sharma et al., 2019)**

Le diabète sucré est un désordre métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique et une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique. Il résulte d'une déficience de la sécrétion et/ou de l'activité de l'insuline. La classification, basée sur l'étiologie de la maladie, distingue quatre types de diabète : type 1, type 2, diabète gestationnel et les autres types (parmi lesquels des déficiences génétiques conduisant à un déficit en insuline, des altérations génétiques des cellules bêta pancréatiques, des diabètes mitochondriaux, et plusieurs endocrinopathies ou maladies du pancréas). La majorité des cas de diabète sont représentés par les diabètes de type 1 et de type 2. **(Bonfont et al., 2004)**

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV), qui restent la première cause de mortalité mondiale, et ce, devant tous les types de cancers. **(Punthakee et al., 2018)**

Le diabète de type 2 est l'affection métabolique la plus répandue dans le monde. Sa prévalence s'accroît de manière exponentielle et, selon les prévisions de l'OMS, plus de 300 millions d'individus seront diabétiques en 2025. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique. **(Paquot et al., 2005)**

Le diabète sucré se voit attribuer environ 8,2 % de mortalité dans le total des décès dans le monde d'ici 2021. Les rapports du Caisse des dépôts et consignations. ont noté que le trouble diabétique était la septième cause de mortalité et le troisième état pathologique le plus fréquent en Amérique du Nord. En effet, la moitié de la population diabétique n'est même pas consciente d'avoir la maladie qui double le risque de diverses complications associées. **(Sharma et al.,2019)**

À l'échelle du monde, il existe une grande hétérogénéité selon les populations. Ces différences répondent à des facteurs socio-économiques et ethniques. L'atlas du diabète établi par l'OMS montre que les pays les plus pauvres sont actuellement moins exposés au diabète que les pays industrialisés, car il suit un gradient nord-sud. Certaines populations, en revanche, se distinguent par une prévalence anormalement élevée, de l'ordre de 20 à 30 %. C'est le cas des Indiens Pima aux États-Unis ou des Micronésiens de l'île de Nauru. Ces exceptions traduisent une sélection génétique dans des isolats ethniques, amplificatrice des effets du brutal changement de mode de vie. **(wemeau, 2014)**

Cette partition du monde entre pays en voie de développement et industrialisés est en train de changer du fait de transitions alimentaires et démographiques liées à la mondialisation. Les pays en voie de développement, par exemple les états du Sahel africain, soumis à une rapide urbanisation de leur population et à ces phénomènes de transition économique, assistent à l'émergence du diabète dans leurs villes créant un nouveau problème de Santé publique. **(wemeau, 2014)**

L'Afrique du Nord compte parmi les régions qui devraient connaître la hausse la plus importante du nombre de patients diabétiques, principalement de type 2 (DT2) au cours des trois prochaines décennies. En 2017, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient comptaient 39 millions de patients diabétiques, les projections pour 2045 atteignent 82 millions, soit une augmentation de 110 %. Comme partout dans le monde, la prévalence du diabète au Maghreb est plus importante dans la population active. En 2017, elle est estimée à 9,8 % en Tunisie pour la population âgée de 20 à 79 ans. En Algérie et au Maroc, elle atteint en 2018 respectivement 14,4 et 10,6 % pour la population âgée de 18 à 79 ans. **(Belhadj et al., 2019)**

En Algérie, D'après l'Office Nationale des Statistiques (ONS), la population Algérienne était estimée à 33,5 millions de personnes au 1er juillet 2006. Le diabète sucré pose de sérieux problèmes de santé publique. La répartition des causes de décès selon une enquête de l'Institut National de Santé Publique (INSP) et selon la classification GBD (Global Burden of Disease), montre que, parmi les dix premières causes de décès, le diabète occupe la 4e place. **(Malek, 2011)** Malheureusement peu de travaux récents sont publiés dans ce sens et il en va de même pour l'obésité, facteur majeur du syndrome métabolique.

Il est parfaitement établi que l'obésité constitue un facteur de risque indépendant de l'insulinorésistance, du diabète, de la dyslipidémie et des pathologies cardiovasculaires. Plus

précisément, il est bien connu que, pour une adiposité similaire, il existe une grande hétérogénéité de risques métaboliques et cardiovasculaires, car chaque organisme est relatif d'un point de vue génétique, et la relation de cause à effet est difficile à établir étiologiquement. Il n'empêche que l'accumulation intra-abdominale de graisse constitue un facteur prédictif important de détérioration métabolique diabétogène et athérogène. (Fève et al., 2006)

Vu le peu de travaux réalisés en Algérie, et surtout dans l'ouest du pays ou Tlemcen est considérée comme statistiquement la ville du diabète, ce travail a pour but de mettre en évidence les complications liées à la prise systématique de la metformine par les diabétiques de type 2 normo-pondéraux et obèses, car parmi les cellules cibles de ce médicament, les adipocytes occupent la 3ème place. Sans oublier que la surcharge pondérale combinée au diabète est une porte ouverte au syndrome métabolique et par-delà aux complications cardiométaboliques ayant un sévère impact sur la santé publique.



# **Synthèse**

# **Bibliographique**

### **I. Généralités sur le diabète :**

#### **I.1. L'Histoire de diabète :**

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

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

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

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

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

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

■ en 1955, Sanger, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline ;

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

■ en 1975 sont mises en évidence les relations entre diabète de type 1 et gènes du système d'histocompatibilité majeur (système HLA). Le diabète de type 1 apparaît comme une maladie déclenchée par des facteurs d'environnement (agression virale) survenant chez des sujets génétiquement prédisposés ;

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

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

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

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

### 1.2 . Définition :

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. **(Tenenbaum et al., 2018)**

Le diabète est un syndrome caractérisé par une élévation de la glycémie au-dessus des valeurs normales pouvant conduire à des complications métaboliques et tissulaires spécifiques. **(Wémeau, 2014)**

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux. **(Punthakee et al., 2018)**

Le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs. **(Heike et al., 2015)**

#### I.2.1. Diagnostic du diabète :

Le diagnostic du diabète peut être porté dans les trois situations suivantes :

- Glycémie plasmatique à jeun  $> 1,26$  g/L (7,0 mmol/L), à 2 reprises. **(Cheisson et al., 2017)**
- Glycémie plasmatique 2 heures après charge orale en glucose  $> 2$  g/L (11,1 mmol/L). **(Cheisson et al., 2017)**
- Présence de symptômes cliniques (polyurie, polydipsie ou amaigrissement inexplicable) avec une glycémie plasmatique  $> 2$  g/L (11,1 mmol/L), quelle que soit l'heure du prélèvement sanguin. **(Cheisson et al., 2017)**
- Le test actuellement recommandé en première intention est la mesure d'une glycémie à jeun. Une charge en glucose (avec dosages de la glycémie à jeun et 2 heures après la prise orale de 75 g de glucose) peut également être réalisée et offre une meilleure sensibilité. Le dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est proposé dans de nombreux pays comme critère diagnostique du diabète au seuil de 6,5 %. **(Cheisson et al., 2017)**

Bien que le diagnostic de diabète soit fondé sur le seuil d'HbA1c pour la survenue d'une maladie micro vasculaire, le taux d'HbA1c est également un facteur de risque cardiovasculaire continu et un prédicteur d'événements cardiovasculaires plus fiable que la glycémie à jeun ou la glycémie après 2 heures. La mesure de l'HbA1c, quoique très spécifique, est moins sensible comme épreuve diagnostique du diabète que ne le sont les critères traditionnels de la glycémie ; la mesure de l'HbA1c pour le diagnostic du diabète comporte malgré tout plusieurs avantages. Le taux d'HbA1c peut être mesuré à tout moment de la journée; c'est pourquoi il est plus commode que la glycémie à jeun ou la glycémie mesurée 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose (HGPO). En outre, comme le taux d'HbA1c indique la glycémie plasmatique moyenne au cours des deux ou trois derniers mois, il permet d'éviter le problème de la variabilité quotidienne de la glycémie. **(Punthakee et al., 2018)**

**Tableau 1.** Critères de diagnostic définis par l'organisation mondiale de la santé (2006).  
**(Tenenbaum et al.,2018)**

<b>1</b>	Glucose mesuré à jeun* $\geq 126\text{mg/dl}$ ( $7,0\text{mmol/L}$ ) * à jeun pendant au moins 8 h.
	<b>OU</b>
<b>2</b>	Symptôme d'hyperglycémie : glucose mesuré après le dernier repas $\geq 200\text{mg/dl}$ ( $11,1\text{mmol/L}$ ). Présence de polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée.
	<b>OU</b>
<b>3</b>	Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75g de glucose (dissous dans l'eau) $\geq 200\text{mg/dl}$ ( $11,1\text{mmol/l}$ ).
	<b>OU</b>
<b>4</b>	HbA $\geq 6,5\%$

### **I. 3. Classification du diabète :**

#### **I. 3.1. Diabète de type 1 : Diabète insulino-dépendant (DID)**

Regroupe le diabète principalement attribuable à la destruction des cellules bêta du pancréas, qui s'accompagne d'une carence en insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction des cellules bêta est inconnue. **(Punthakee et al., 2018)**

Les patients présentant un DT1 sont toujours traités par insuline, la sécrétion basale d'insuline est substituée par une ou deux injections d'insuline lente ou intermédiaire **(Cheisson et al., 2017)**

#### **I. 3.2. Diabète de type 2 : Diabète non insulino-dépendant (DNID)**

Est le plus souvent attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulino-que relative ou à une anomalie de la sécrétion d'insuline associant une insulino-résistance. La cétose n'est pas aussi courante. **(Punthakee et al., 2018)**

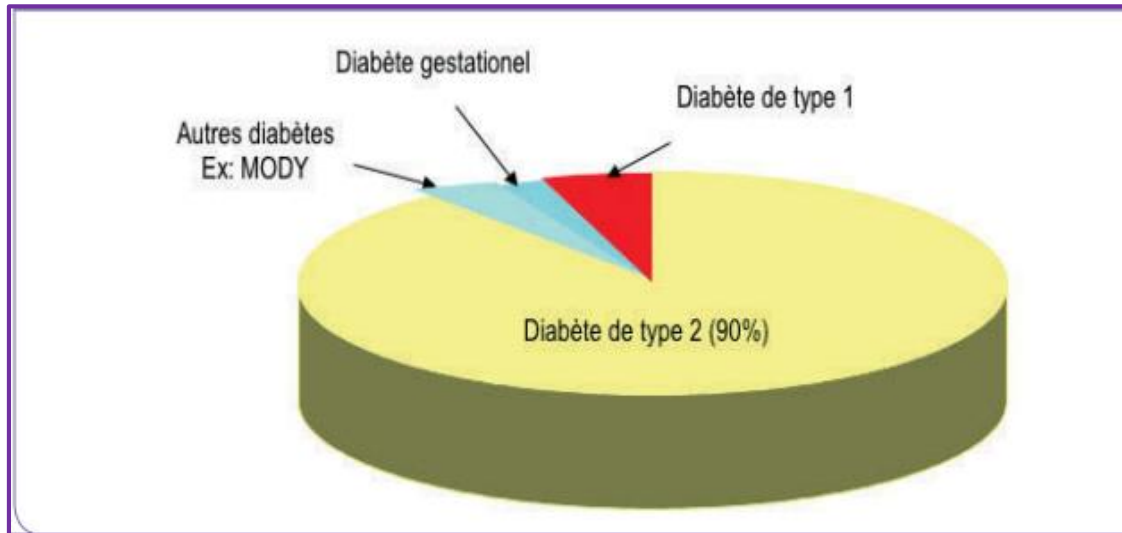
#### **I. 3.3. Diabète gestationnel :**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le diabète gestationnel comme « un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le postpartum ». Deux situations doivent ainsi être considérées : le diabète latent qui est révélé par la grossesse et persiste après l'accouchement, et une anomalie de la tolérance glucidique qui disparaît, au moins temporairement, en postpartum. **(Fougere., 2019)**

#### **I.3.4. Autres types de diabète :**

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

On distingue aussi des types plus rares par exemple : les MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young), en général non insulinodépendants. Sont fortement déterminés par une composante génétique. (Tenenbaum et al., 2018)



**Figure 01** : Classification du diabète selon l'OMS. (Tenenbaum et al.,2018)

#### 1.4. Les hormones pancréatiques qui interagissent dans la régulation de la glycémie :

Le pancréas est une glande mixte : exocrine productrice d'enzymes intervenant dans la digestion (c'est le seul organe producteur de lipase), endocrine à l'origine de sécrétions hormonales multiples. La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les îlots de Langerhans et interviennent particulièrement dans la glycorégulation : insuline, glucagon. (Wemeau, 2014).

Le glucagon et l'insuline maintiennent l'homéostasie de la glycémie et sont utilisés pour traiter respectivement l'hypoglycémie et l'hyperglycémie, chez les patients diabétiques. (Gelenter et al., 2019).

##### I. 4.1 L'insuline :

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elle est sécrétée par les cellules Béta du pancréas endocrine et participe au contrôle du métabolisme énergétique, en particulier, du métabolisme du glucose. La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire d'environ 6KDa. C'est un hétéro-dimère (**figure 2**) constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A (21 acides aminés) avec un pont disulfure intra-caténaire reliant les acides aminés 6 et 11 et la chaîne B (30 acides aminés), reliées entre elles par deux ponts disulfures. (Magnam et al., 2005).

L'insuline se fixe à des récepteurs spécifiques (GLUT) dont le nombre et l'affinité dépendent du taux circulant de l'insuline (down regulation). La fixation de l'insuline à ces récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des aminoacides. Cependant, la pénétration est libre au niveau du foie et du cerveau. Fondamentalement, l'insuline réduit les concentrations sanguines de glucose, d'acides gras libres. Parallèlement, elle enrichit le contenu cellulaire en glycogène, protides et lipides. C'est pourquoi l'insuline constitue l'hormone anabolisante par excellence. (Wemeau, 2014).

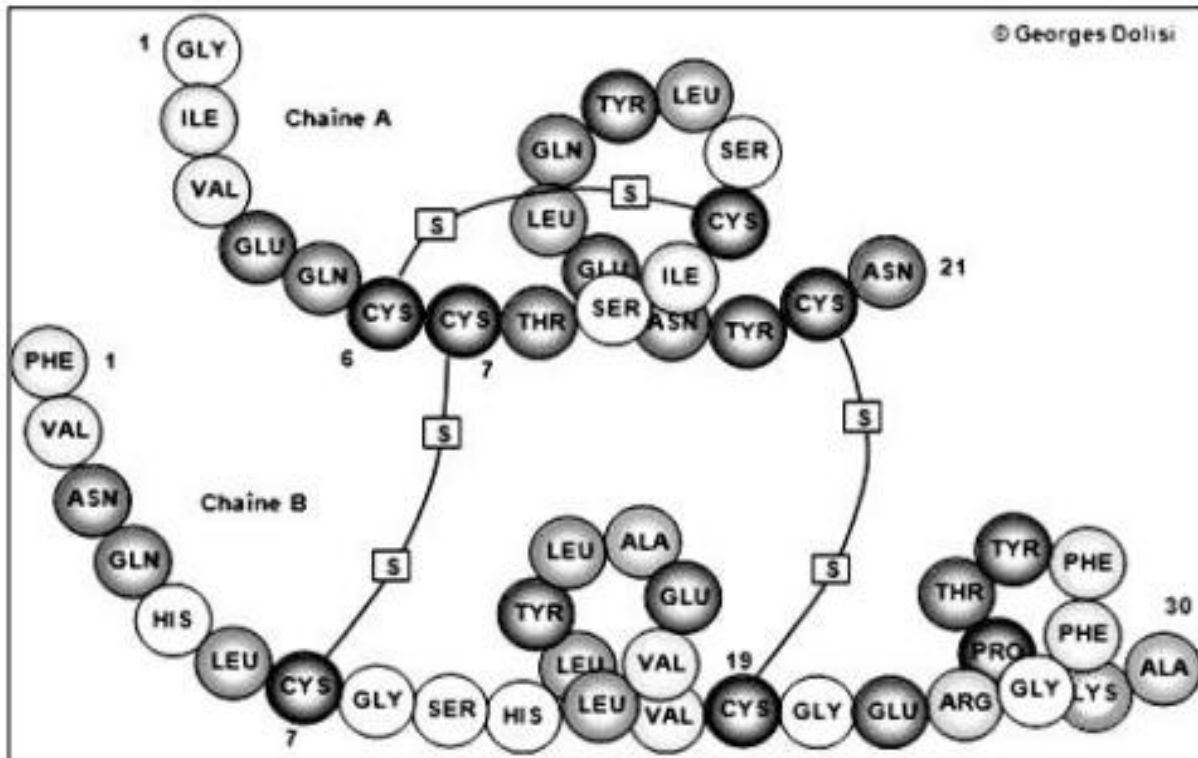


Figure 02 : Schéma de la molécule d'insuline. (Malarde, 2012)



I. 4.2 Glucagon :

Cette hormone polypeptidique est connue pour son utilisation dans le traitement de secours pour les chocs hypoglycémiques en raison de son implication dans le mécanisme de retour d'information contre-réglementaire. (Mohan et al., 2020)

Produit par les cellules A, à partir d'un précurseur (proglucagon), il est constitué d'une seule chaîne polypeptidique de 29 aminoacides. Dans le sang circulant, le glucagon a une demi-vie proche de 5 minutes. Il existe une grande hétérogénéité des formes circulantes, ce qui rend son dosage délicat. Le glucagon est métabolisé par le foie et par le rein. Il se fixe sur des récepteurs spécifiques (absent au niveau du foie), stimule la production intracellulaire d'AMPc. Il est hyperglycémiant car il stimule la glycogénolyse, la néoglycogénèse, à partir des aminoacides, des lactates, et le glycérol. De plus, c'est un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible. En dehors de son effet hyperglycémiant, le glucagon favorise, à dose pharmacologique, la sécrétion de GH et de catécholamines. Sur le myocarde, il possède un effet inotrope et chronotrope. Enfin, il a un léger effet hypocalcémiant. La sécrétion du glucagon est augmentée par l'hypoglycémie, les aminoacides (surtout l'arginine), les catécholamines (effet  $\beta$ ), le VIP, le GIP et la stimulation du pneumogastrique. La sécrétion est inhibée par l'insuline, les acides gras libres, la somatostatine. (Wemeau, 2014).

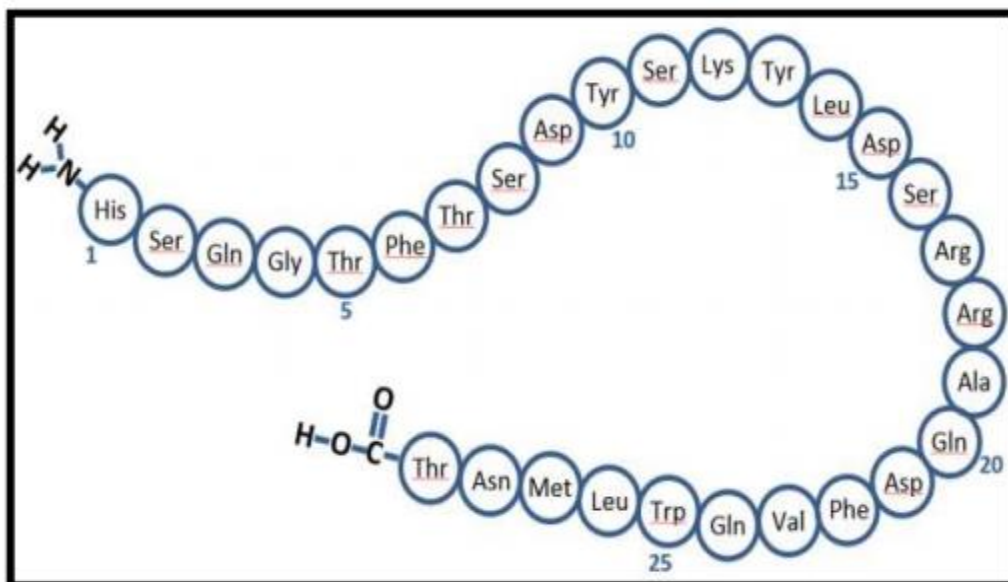


Figure 03 : Structure du glucagon (Ayache et al., 2015)

### II. Diabète de type 2 :

#### II.1. Définition :

Appelé également diabète non insulino-dépendant, il est aussi décrit sous le nom de diabète « gras » ou diabète de la maturité car il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes en surpoids (**Awiph, 2013**).

Cette maladie se traduit par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie-muscle-tissus adipeux) à l'action de l'insuline. Une insuffisance de sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, une sécrétion inappropriée du glucagon et une diminution de l'effet de l'incrétine qui est une hormone qui stimule la sécrétion de l'insuline postprandiale (**Standars of medical cares in diabetes, 2016**).

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

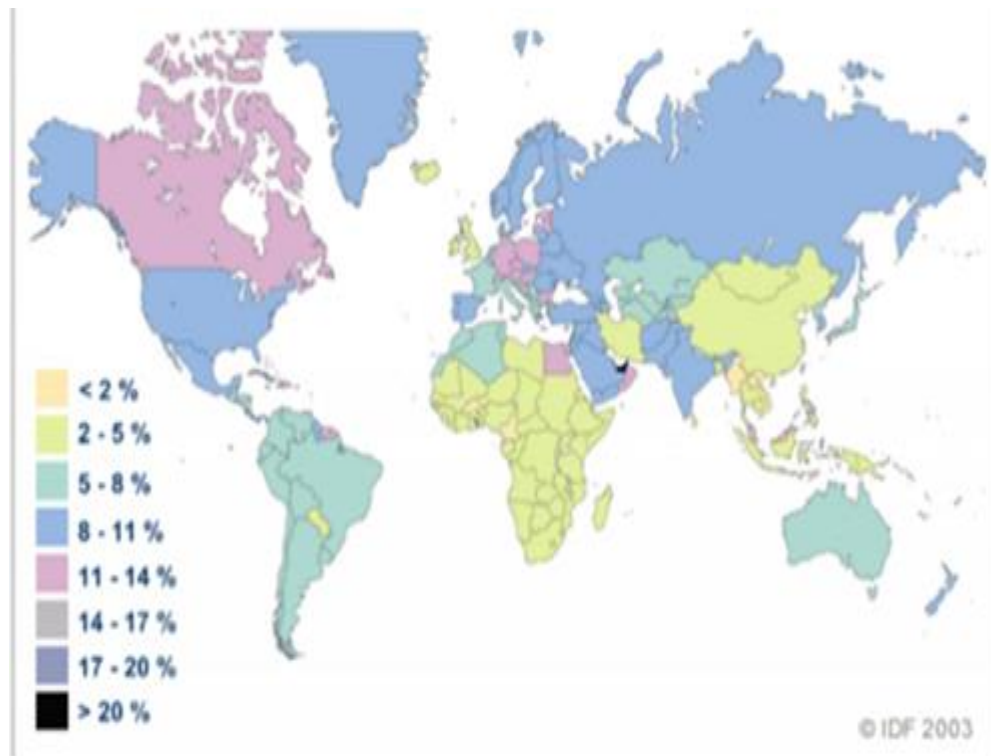
Cette forme de diabète, par sa fréquence, est responsable de la très grande majorité des complications liées à l'ensemble des diabètes. Ainsi, ce diabète longtemps qualifié de « petit diabète », est en réalité un redoutable et « silencieux » pourvoyeur de complications. (**Halimi, 2005**).

#### II.2. Epidémiologie :

Tout d'abord, il faut souligner qu'il est difficile de recueillir des données épidémiologiques fiables concernant le DT2, car il évolue le plus souvent de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, et reste longtemps asymptomatique. (**Tuligenga, 2015**)

L'épidémie rapide du diabète de type 2 est l'un des plus grands problèmes de santé publique dans le monde. En particulier, les pays en développement deviennent les épicentres des troubles cardio-métaboliques en raison du changement de style de vie et des préférences alimentaires en plus de la prédisposition génétique. (**Pandey et al., 2015**).

On estime que 333 millions de personnes dans le monde seront atteintes du diabète de type 2 en 2025, ce qui est un chiffre dangereux pour la santé publique. En Europe on estime à 53 millions le nombre de personnes atteintes par le diabète de type 2. (Bertry, 2011).



**Figure 04 :** Estimation de la prévalence du diabète, 2025 (Hirst, 2013).

### II.3. Etiologie :

L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux (Tenenbaum et al.,2018).

La contribution génétique à l'étiologie du diabète de type 2 est très importante comme en témoigne le taux élevé (60-90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes et l'agrégation familiale de cette maladie. 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. (Féry et al., 2005).

La majorité des experts s'accordent, en effet, pour penser qu'il s'agit très vraisemblablement d'une affection polygénique (nécessitant la présence conjointe de plusieurs gènes anormaux pour s'exprimer) et multigénique (pouvant résulter de différentes

combinaisons d'anomalies génétiques), ce qui cadre bien avec l'hétérogénéité phénotypique de la maladie. L'étude de la génétique du diabète de type 2 (qualifiée de cauchemar par les généticiens) est particulièrement délicate en raison des caractéristiques propres à cette affection. Celle-ci apparaît à un âge tardif, elle est souvent méconnue, son phénotype est mal défini et, enfin, elle est fortement influencée par des facteurs environnementaux. (Féry et al., 2005).

Il ne fait aucun doute que l'obésité, surtout quand elle a une répartition abdominale, est le principal et le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2. Près de 80 % des individus souffrants de ce type de diabète ont un excès pondéral et, dans la quasi-totalité des populations, il existe une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité. La moitié des sujets présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle ou IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$ ) finissent par devenir diabétiques. L'effet diabétogène de l'obésité provient de sa capacité à induire ou à aggraver une insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline pour maintenir une glycémie normale. (Féry et al., 2005).

### II.4. Facteurs de risques :

#### II.4.1. L'âge :

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

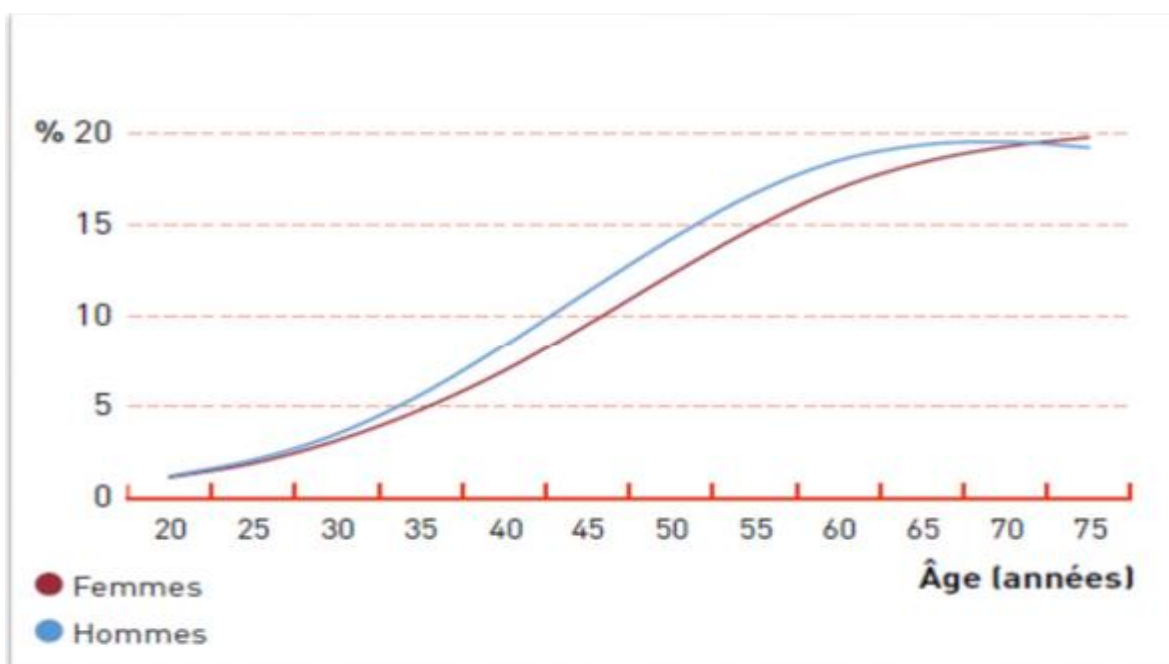


Figure 05 : Prévalence du diabète en fonction de l'âge (Hirst, 2013).

**II.4.2. La glycémie :**

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques (**Lahreche et al., 2016**).

**II.4.3. Les facteurs génétiques :**

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (**Lange, 2014**).

**II.4.4. Les facteurs environnementaux :**

**II.4.4.1. L'obésité :**

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) (**Lahreche et al., 2016**).

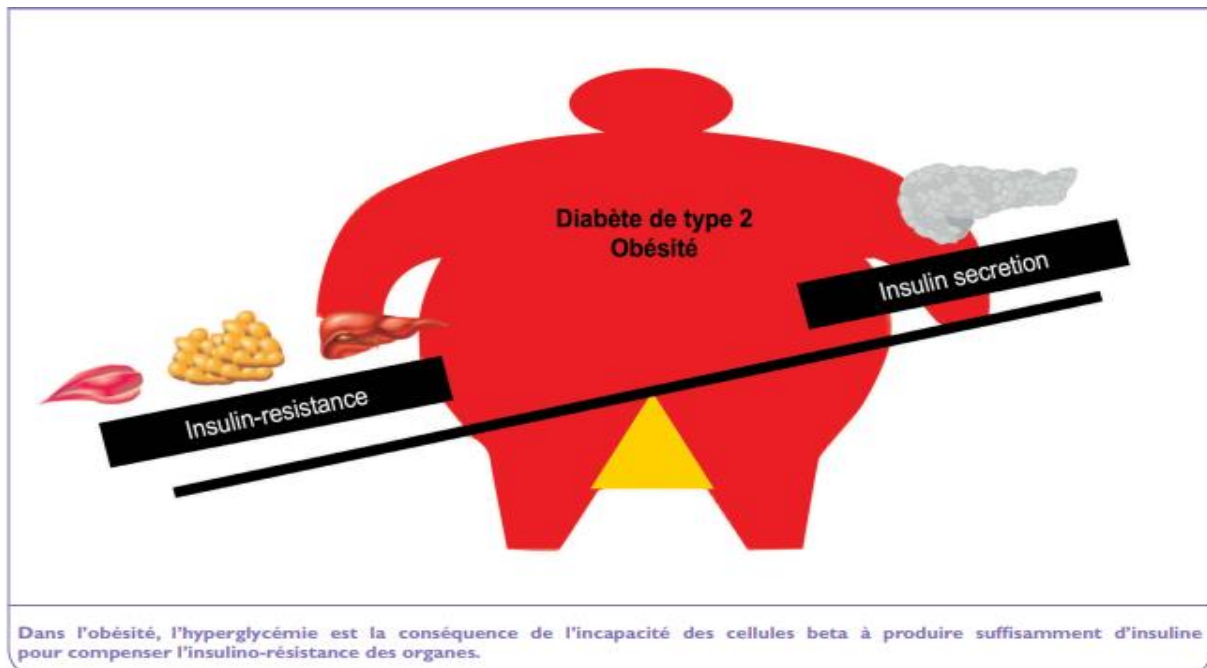
La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré. Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (**Amelus, 2016**).

**Tableau 02** : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (**Hirst, 2013**).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risque de développer des Problèmes de santé
<b>Poids insuffisant</b>	< 18,5	Accru
<b>Poids normal</b>	18,5 - 24,9	Moindre
<b>Excès de poids</b>	25,0 - 29,9	Accru
<b>Obésité, classe I</b>	30,0 - 34,9	Élevé
<b>Obésité, classe II</b>	35,0 - 39,9	Très élevé
<b>Obésité, classe III</b>	>= 40,0	Extrêmement élevé

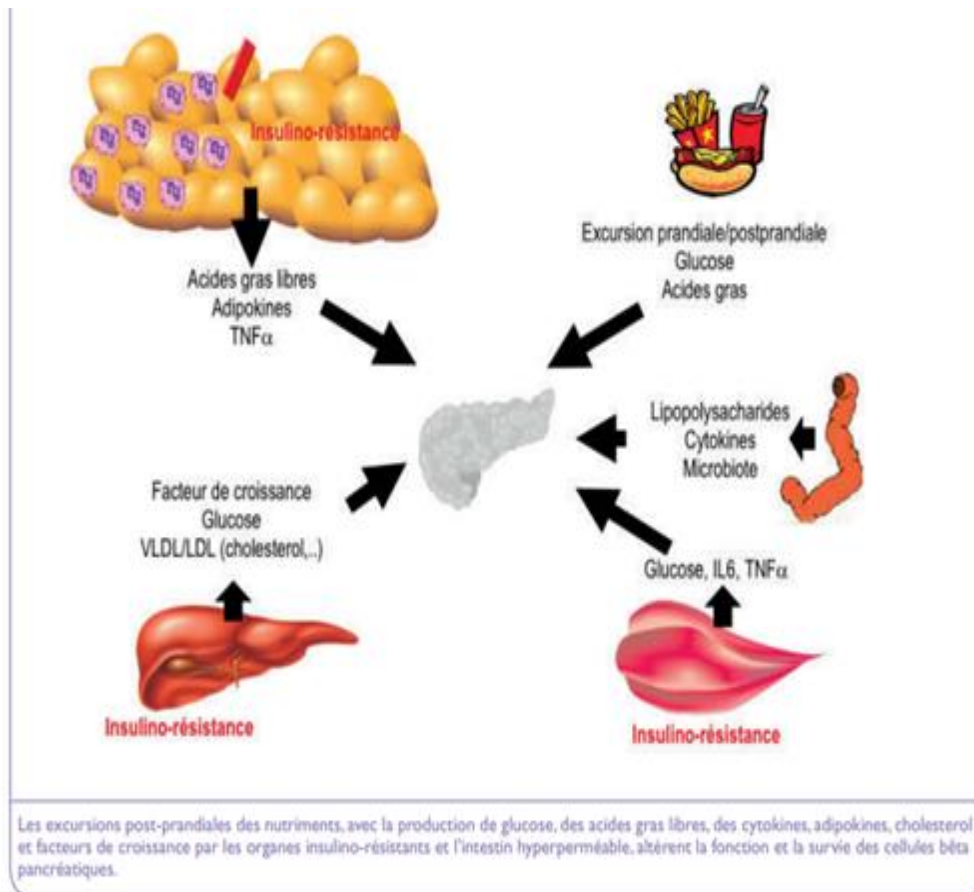
L'obésité est le premier facteur de risque de diabète. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation

de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (figure 06). (Tenenbaum et al., 2018).



**Figure 06 :** Perturbations métaboliques dans le diabète de type 2. (Tenenbaum et al., 2018)

Cette insulinopénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie. En effet, une réduction de 65 % de la masse totale des cellules bêta pancréatiques est associée avec le DT2. Une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, possiblement associée avec une non- et/ou dé-différentiation des cellules bêta, est une des causes principales de la diminution de cette masse. Une diminution de la prolifération et de la néo genèse pourrait aussi contribuer à la perte de la masse bêta pancréatique. Ce dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'héritabilité du DT2 a été estimée à plus de 40 %. Les études d'association pangénomiques ont révélé de nombreux gènes de susceptibilité du DT2 (> 100), dont la majorité jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules bêta. L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules bêta (figure 07). (Tenenbaum et al., 2018)



**Figure 07** : Altérations de cellules Bêta pancréatiques dans le diabète de type 2. (Tenenbaum et al., 2018)

### **II.4.4.2. La sédentarité :**

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime + activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (**Haute Autorité De Santé, 2014**).

### **II.4.4.3. L'alimentation :**

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DT2 de deux manières :(**Lahreche et al., 2016**)

- A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite
- La constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DT2 chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité.

La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DT2, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (**Lahreche et al., 2016**).

### **II.4.4.4. Le stress :**

Différents stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlures étendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine ...) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (**Lahreche et al., 2016**).

### **II.4.4.5. Hormones et médicaments :**

Plusieurs endocrinopathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Ainsi que la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques (**Lahreche et al.,2016**).



### II.5 Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, le développement du DT2 résulte de la coexistence entre une insulino-résistance (IR) et un développement progressif d'un déficit de l'insulinosécrétion. De plus, le DT2 est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique. **(Benammar, 2009)**.

Le développement du diabète de type 2 se fait en trois étapes :

- l'insulino-résistance : L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie) **(Lahreche et al., 2016)**. En effet, un excès de graisses au niveau du tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine. Ceux-ci sont responsables d'une synthèse hépatique accrue de triglycérides et favorise la néoglucogenèse hépatique **(Herbourg, 2013)**.

Au niveau musculaire, une compétition entre ces acides gras libres et le glucose se met en place. Les acides gras libres sont plus facilement oxydés et sont donc dégradés en priorité. La glycémie reste stable et de plus cette oxydation préférentielle entraîne une production d'acétyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse **(Herbourg, 2013)**.

- L'hyperinsulinisme : La quantité d'insuline produite par le pancréas augmente dans de fortes proportions afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cet hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques peut se prolonger de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale **(Lahreche et al., 2016)**.

-Insulinodéficience : L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance conduit chez les diabétiques de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas, celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulino-résistance contribuent d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas **(Lahreche et al., 2016)**.

### **II.6. Les complications :**

L'évolution du diabète est marquée par la survenue de complications aiguës ou chroniques qui en font toute la gravité. Elles sont liées de façon directe ou indirecte aux perturbations glycémiques (et aux mécanismes sous-jacents) à tel point qu'il est raisonnable de postuler que leur maîtrise précoce parvient à prévenir l'ensemble des complications. (Monnier et al., 2018).

#### ***II.6.1. Les complications aiguës :***

##### **II.6.1.1. Hypoglycémie :**

En médecine, on parle généralement d'hypoglycémie en-dessous de 0.70 grammes de glucose par litre de sang chez le patient diabétique qui présente des symptômes. En cas d'absence de manifestation clinique, le seuil passe à 0.60 grammes. Toutefois, certains patients peuvent ressentir des signes bien avant ces seuils, aux alentours de 0.80 grammes de glucose par litre de sang. La symptomatologie de l'hypoglycémie est complexe car les manifestations peuvent être nombreuses, et, prises individuellement, elles ne sont pas nécessairement caractéristiques de l'hypoglycémie. C'est souvent leur association qui doit alerter. Les symptômes les plus fréquents sont une sensation de faim, une transpiration anormale et excessive, des palpitations, des maux de tête et une vision qui se trouble. (Bourboin, 2018).

##### **II.6.1.2. Acidocétose :**

L'acidocétose diabétique est une complication métabolique aiguë du diabète caractérisée par une hyperglycémie, une hypercétonémie et une acidose métabolique. L'hyperglycémie provoque une diurèse osmotique avec une perte importante de liquide et d'électrolytes. L'acidocétose diabétique est surtout observée au cours du diabète de type 1. Elle se manifeste par des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Elle peut entraîner un œdème cérébral avec un coma qui peut aboutir à la mort. L'acidocétose diabétique est reconnue par la mise en évidence d'une hyperglycémie associée à une cétonémie avec cétonurie et un trou anionique témoin d'une acidose métabolique. Le traitement comporte une réhydratation, l'administration d'insuline et la prévention de l'hypokaliémie. (Erika et al., 2019).

##### **II.6.1.3. Coma hyperosmolaire :**

Le coma hyperosmolaire devrait être appelé syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH) qui entraîne une déshydratation intra et extracellulaire majeure. (Lucas-amichi et al., 2015).

### **II.6.1.4. Acidose lactique :**

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais extrêmement grave survenant chez les diabétiques de type 2 traités par Metformine (ce qui représente 50% des acidoses lactiques). La susceptibilité des patients diabétiques à l'acidose lactique est liée à une diminution de la perfusion tissulaire, aux complications vasculaires aiguës, responsables d'hypoxie tissulaire, aux défaillances viscérales rénales et hépatiques, qui sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'une acidose lactique. (Arlet, 2008).

### **II.6.2. Les complications chroniques :**

#### **II.6.2.1. Micro angiopathie :**

La microangiopathie est responsable des complications dites « dégénératives » du diabète sucré. (Raccah, 2004).

Les conséquences de cette micro-angiopathie se retrouvent au niveau oculaire (la rétinopathie), au niveau rénal (la néphropathie) ou au niveau neurologique (la neuropathie). (Laurent, 2015).

#### **1-Rétinopathie Diabétique: RD**

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication oculaire sévère du diabète et en particulier de la rétine, elle résulte d'une hyperglycémie chronique pouvant aboutir à des altérations et dérèglements de la vascularisation oculaire. Cette pathologie est asymptomatique et peut évoluer vers la cécité si elle n'est pas diagnostiquée à temps. (Mathis et al., 2019).

#### **2-Néphropathie Diabétique : ND**

La ND est une complication microvasculaire du diabète causée par des lésions au niveau des glomérules, des artérioles, des tubules et du tissu interstitiel du rein. Elle affecte environ 30 à 40% des patients diabétiques. Elle induit une diminution progressive de la fonction rénale, vers une insuffisance rénale terminale nécessitant un placement sous dialyse. Sa présence amplifie la morbidité et la mortalité chez les patients diabétiques (Helou et al., 2017).

#### **3-Neuropathie Diabétique**

La neuropathie diabétique touche les personnes souffrant d'un diabète depuis plusieurs années. L'hyperglycémie chronique conduit à une dégénération des nerfs. Cette maladie peut toucher un ou plusieurs nerfs, notamment les plus longs, ceux à destination des membres inférieurs. Elle peut également atteindre l'appareil génito-urinaire et l'appareil digestif. La

neuropathie diabétique est l'une des causes de la survenue du pied diabétique, une autre complication du diabète. (Reinaud, 2017).

### II.6.2.2. Macro-angiopathie :

L'hyperglycémie chronique entraîne aussi à long terme des lésions plus fréquentes d'athérosclérose, lit des complications dites macro-antipathiques (coronaropathie, artériopathie périphérique...) les complications macro-angiopathiques font le pronostic des patients diabétiques de type 2. (Laurent, 2015).

Selon La fédération internationale du diabète on résumait les principales complications du diabète dans un schéma (Figure 08).



Figure 08 : Les principales complications du diabète (FID,2006)

### III. Le traitement de la metformine :

La metformine est un médicament antidiabétique oral (Queiroz et al., 2014). C'est le traitement de première intention du diabète de type 2 (Viollet et al., 2012).

L'effet anti-hyperglycémiant de la metformine est le résultat de ses actions sur certains mécanismes physiologiques à savoir diminution de l'insulinorésistance, réduction de l'absorption intestinale du glucose et des acides aminés, inhibition de la néoglucogenèse

hépatique et amélioration de l'utilisation périphérique de glucose au niveau musculaire (**Benoit et al., 2012**).

La metformine constitue une pierre angulaire dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Cette molécule classique est connue par ses effets secondaires essentiellement digestifs. (**Bigby et al., 1986**).

### III.1.Définition :

La metformine (1,1 diméthyle biguanide chlorhydrate) est dérivée de la substance hypoglycémiante, la galéguine ; elle est utilisée comme adjuvant pour le traitement du diabète bien qu'elle était approuvée pour être utilisée dans le traitement de l'hyperglycémie et du syndrome métabolique (**Del Barco et al., 2011**).

Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle abaisse la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie raison pour laquelle la metformine est considérée comme une substance anti hyperglycémiante (**Foretz., 2014**).

Ce médicament antidiabétique peut être utilisé à tous les stades de la progression du DT2, soit en monothérapie, soit en association avec des sulfonylurées et d'autres sécrétagogues, des thiazolidinediones et de l'insuline. (**Boucoucha et al., 2013**).

Le 1,1 diméthyles biguanide chlorhydrate est le seul dérivé de biguanide sur le marché, administré par voie orale, d'une dose initiale de 500 ou 850mg, 2 à 3 fois par jour et selon l'OMS la dose usuelle est de 2000 mg par jour (**Faure., 2011**).

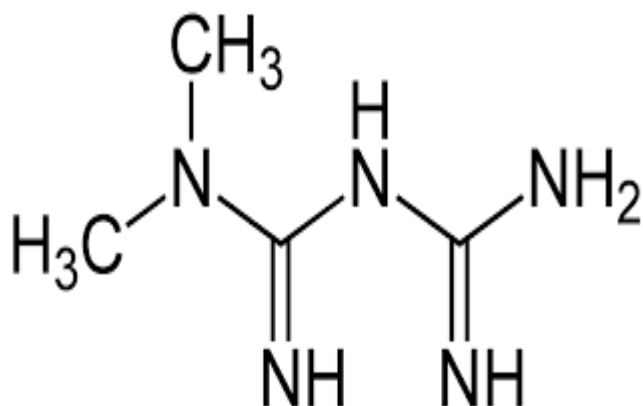


Figure 09: La metformine (**Vélasquez et al., 1994**)

### III.2. Historique :

L'histoire de la metformine remonte au Moyen Âge en Europe avec l'utilisation du galéga officinal (*Galega officinalis*) (**Figure 10**), nommé aussi « lilas français » ou « rue-des-chèvres ». Cette plante médicinale est utilisée pour soigner, entre autres, les manifestations du diabète sucré chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail. (**Bailey et al., 2007**)

Dès le XIXe siècle, les fleurs et les graines du galéga sont utilisées spécifiquement pour leurs effets anti hyperglycémiant. Les principes actifs hypo-glycémiant de la plante sont la guanidine et l'iso amylène guanidine (galéguine) (**Figure 10**) isolés par le pharmacien français Georges Tanret en 1914. (**Bailey et al., 2007**)

Bien que la galéguine ait été utilisée avec succès, elle fut rapidement délaissée à cause de sa toxicité. Ensuite, les diguanidines, molécules contenant deux guanidines reliées par une chaîne alkyl de longueur variable, sont produites dans les années 1920. Deux diguanidines, les synthalines A et B (décaméthylène diguanidine et dodécaméthylène diguanidine) (**Figure 10**), ont été utilisées cliniquement, mais elles seront abandonnées rapidement car leur effet thérapeutique n'a pas pu être dissocié de leur toxicité. (**Bailey et al., 2007**)

Les biguanides, composés issus de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'une molécule d'ammoniac, sont synthétisés à la même époque. (**Bailey et al., 2007**)

La metformine (**Figure 10**) est produite pour la première fois en 1922 à Dublin par Werner et Bell. En 1929, ses propriétés hypoglycémiantes sont mises en évidence par deux équipes allemandes. (**Bailey et al., 2007**)

Toutefois, ces découvertes sont éclipsées par la découverte de l'insuline en 1921, et il faudra attendre la fin des années 1950 pour redécouvrir le potentiel clinique des biguanides dans le traitement du diabète. (**Sterne, 2014**).

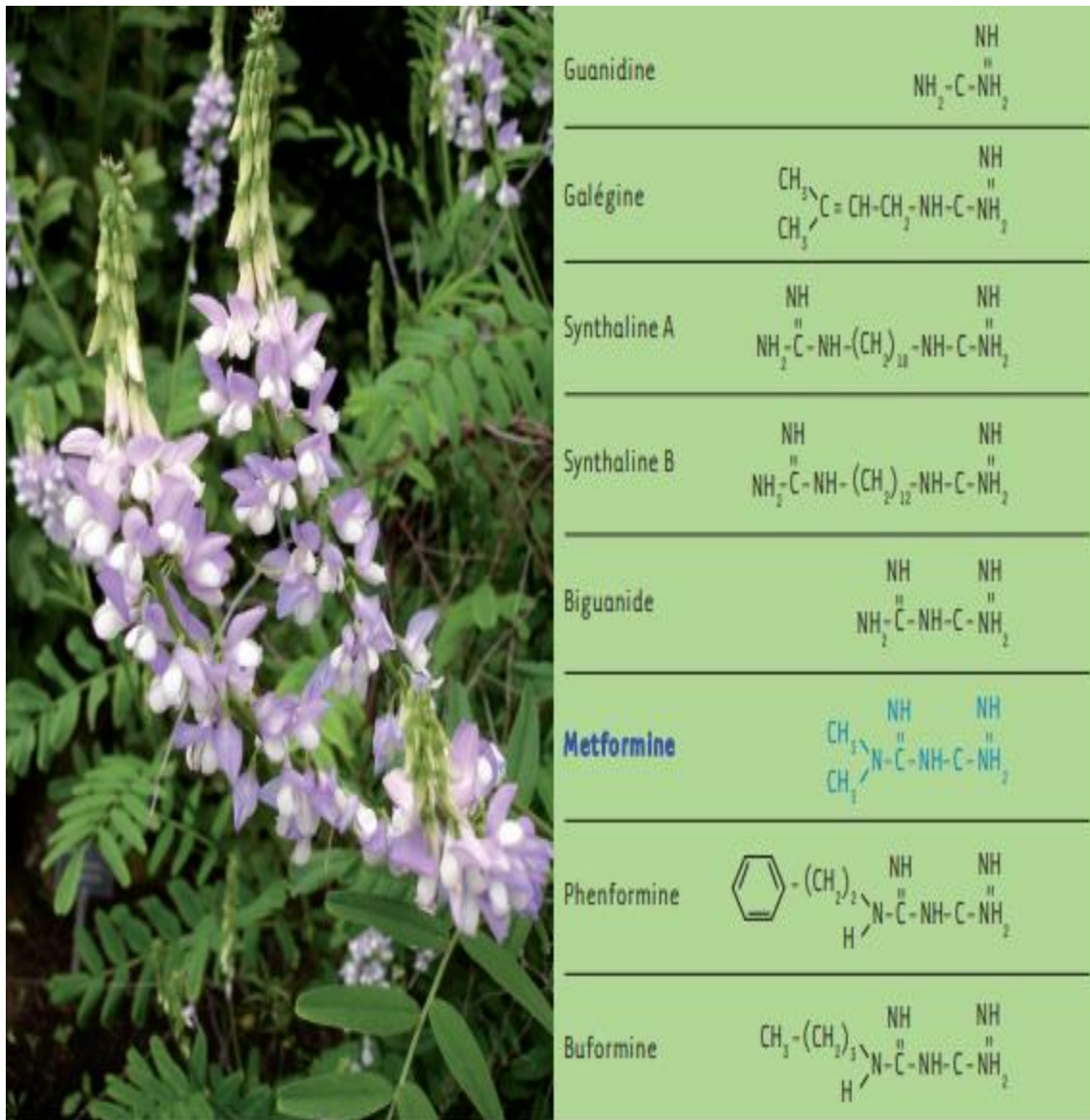
En 1957, Jean Sterne, un médecin français, réalisa les premiers essais cliniques chez l'homme de la metformine utilisée comme agent anti-diabétique oral. Il démontra que, de toutes les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque. (**Sterne, 2014**).

À la suite de ces travaux, la metformine fut commercialisée pour la première fois en France sous le nom évocateur de Glucophage par les laboratoires Aron en 1959. (Sterne, 2014).

En 1958, la phenformine (phényl-éthylbiguanide) et la buformine (monobutylbiguanide) (**Figure 10**) sont privilégiées comme agents antidiabétiques, respectivement aux États-Unis et en Allemagne. Ces deux biguanides étaient plus actifs que la metformine, mais, à la suite de plusieurs cas d'acidose lactique mortels et d'accidents cardiaques, la phenformine a été retirée du marché américain en 1976. (Sterne, 2014).

Après confirmation d'une faible incidence de cas d'acidose lactique, la metformine a continué à être prescrite très largement en Europe. Les accidents liés à la prise de phenformine ont toutefois entaché la réputation de la metformine et empêché sa diffusion aux États-Unis. (Sterne, 2014).

L'étude multicentrique britannique UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) permettra de confirmer la place de référence de la metformine dans le traitement du diabète de type 2. Initialement réticents envers ce médicament « européen », les États-Unis l'adoptent seulement en 1995 et il fait maintenant partie dans ce pays des 10 médicaments les plus utilisés. Depuis 2002, la metformine est disponible sous forme générique. Aujourd'hui, elle est prescrite à plus de 120 millions de personnes dans le monde, et est ainsi devenue l'antidiabétique le plus utilisé. (Sterne, 2014).



**Figure 10 :** Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées. (Sterne, 2014)

### III.3. Propriétés :

#### III.3.1. Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine :

Les caractéristiques et propriétés physicochimiques du chlorhydrate de metformine sont regroupés dans le tableau 03



**Tableau 03** : Regroupe quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine **(Rev,2018)**.

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

### **III.3.2. Propriétés pharmacocinétique :**

#### **III.3.2.1 Absorption :**

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

#### **III.3.2.2 Distribution :**

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

#### **III.3.2.3 Biotransformation :**

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

### III.3.2.4 Elimination :

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

### III.3.3 Propriétés pharmacodynamiques (effet anti hyperglycémiant) :

En outre, la metformine potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire et adipocytaire du glucose. Dans le muscle, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène, mais n'augmente pas son oxydation. Il n'est toutefois pas certain que cet effet périphérique observé *in vivo* soit direct. Il apparaît plus probable qu'il résulte de l'amélioration de la glucotoxicité (**Kirpichnikov et al., 2002**).

La metformine est classée parmi les insulino sensibilisateurs car elle réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2 sans augmenter leur insulinémie; mais une sécrétion résiduelle d'insuline est nécessaire à son action. L'effet antihyperglycémiant de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogenèse et, à un moindre degré, par inhibition de la glycolyse (**Sambol et al., 1996**).

### III.4. Mécanisme d'action :

Elle permet de réduire en particulier la glycémie basale et postprandiale. Ne stimulant pas la sécrétion d'insuline, elle ne provoque pas d'hypoglycémie. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé ; elle peut agir par l'intermédiaire de trois paramètres. (**Foretz et al., 2014**)

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

responsable d'une baisse de la production d'adénosine triphosphate (ATP) et d'une augmentation de la concentration en adénosine monophosphate (AMP). **(Foretz et al., 2014)**

La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore et, par conséquent, la diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit la production de glucose par le foie. L'accumulation d'AMP aurait également un effet inhibiteur sur la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la néoglucogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon (inhibition de la glycogénolyse). Il en résulte une diminution du flux néoglucogénique et une amélioration de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2. Cet antidiabétique augmente, par ailleurs, la sensibilité à l'insuline aux niveaux musculaire et hépatique. La modification du rapport AMP/ATP dans le foie s'observe aussi dans le muscle et entraîne alors l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), une sérine thréonine kinase qui favorise la captation du glucose par ses transporteurs (GLUT) 1 et 4, ainsi que son utilisation périphérique (glycolyse). **(Foretz et al., 2014)**

Enfin, la metformine retarde l'absorption intestinale du glucose. Elle module l'expression de ses transporteurs au niveau des entérocytes (diminution du Sodium/glucose Co transporter [SGLT]-1 et augmentation du GLUT2), ainsi que l'activité de l'AMPK. Par ailleurs, elle augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (appelés GLUTs). **(Foretz et al., 2014)**

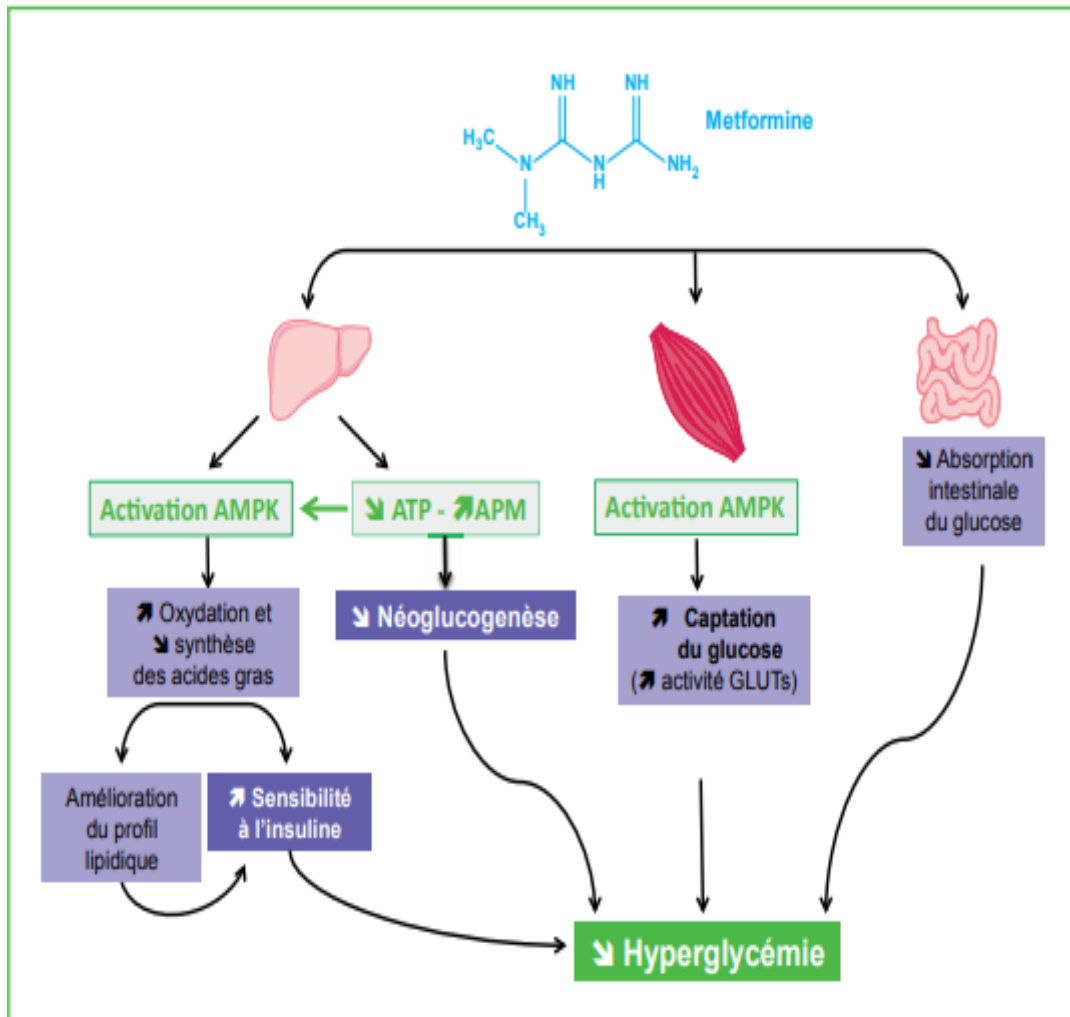


Figure 11 Mécanismes d'action de la metformine. (Foretz et al., 2014)

### III.5 Pharmacocinétique :

La metformine se présente sous forme d'un comprimé, pris oralement par les patients. La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de metformine en 2 ou 3 prises par jour au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie est adaptée en fonction de la glycémie. L'augmentation progressive de la dose prise peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose efficace habituelle est de 1500 à 2000 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 3 g/jour, en 3 prises distinctes (Sanduloviciu et al., 2015).

Du fait de son administration orale, la metformine est absorbée par l'intestin pour rejoindre la circulation sanguine. Une étude sur la distribution de la metformine dans les différents tissus a été réalisée chez des souris après gavage avec de la metformine marquée au  $^{14}\text{C}$ , et a montré une accumulation de metformine principalement au niveau de l'intestin, du foie, et des reins

(**Wilcock et al., 1994**). La metformine n'est pas métabolisée. Elle est éliminée dans les urines et a une demi-vie d'environ 5h (**Graham et al., 2011**).

Du fait de sa nature polaire, la metformine est dépendante de transporteurs membranaires pour entrer et sortir de la cellule. Au niveau de l'intestin, l'absorption de la metformine est médiée par le PMAT (« plasma membrane monoamine transporteur ») exprimé au niveau apical des entérocytes, du côté de la lumière intestinale. Le transporteur de cation organique OCT1 (« Organic cation transporter 1 ») est exprimé sur la membrane basolatérale des entérocytes et peut être responsable du transport de la metformine vers le liquide interstitiel. Le principal transporteur de la metformine au niveau du foie est OCT1, exprimé au niveau de la membrane basolatérale des hépatocytes (**Gong et al., 2012**). Chez l'homme, la présence de polymorphisme non-synonyme, qui change la séquence protéique, au niveau du gène OCT1 peut affecter l'entrée de metformine dans le foie et diminuer les effets de la metformine sur la phosphorylation de l'AMPK et de la gluconéogenèse. Chez des souris, la délétion de OCT1, abolit l'effet hypoglycémiant de la metformine (**Shu et al., 2007**).

### **III.6 Les effets de la metformine :**

#### **III.6.1 Effets bénéfiques :**

En dehors de son effet sur le métabolisme glucidique, la Metformine exerce un certain nombre d'autres effets directs ou indirects favorables :

- Effet sur le poids : Dans la plupart des études, le traitement par Metformine s'est accompagné d'une stabilité pondérale, voire d'une discrète perte pondérale, contrastant avec la prise de poids observée sous sulfamides hypoglycémians (SH) ou thiazolidinediones (TZD) (**Levri et al., 2005**)

- Effet sur les lipides plasmatiques : Le traitement au long cours par Metformine s'accompagne d'une réduction modérée des triglycérides plasmatiques par réduction de la synthèse hépatique des very low density lipoprotein (VLDL), ainsi que des acides gras libres circulants. À un moindre degré, une légère baisse du cholestérol total et une augmentation du high density lipoprotein (HDL)-cholestérol ont été rapportées dans certaines études (**Wulffele et al., 2004**). La Metformine améliore, par ailleurs, la stéatose hépatique non alcoolique, conséquence de l'accumulation hépatique des lipides, fréquemment associée au diabète de type 2 (**Foretz et al., 2008**).

- Effet sur la pression artérielle : Une baisse tensionnelle discrète est rapportée de façon inconstante sous Metformine. Elle est sans doute attribuable à la réduction pondérale et à l'amélioration de l'insulinorésistance (**Chan et al., 1993**).

### **III.6.2 Effets indésirables :**

- Des troubles digestifs (5 à 20 % des patients) peuvent apparaître : douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, anorexie et sensation désagréable de saveur métallique dans la bouche. Ces effets surviennent généralement en début de traitement. Ils sont réversibles et minimisés si celui-ci est instauré à posologie progressive et administré en fin de repas. (**Standl et al., 2017**)

- Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 (cobalamine) est possible. Cette vitamine intervient dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et des acides gras, ainsi que dans le fonctionnement du système nerveux. Un déficit en cobalamine peut donc être à l'origine d'une anémie, d'un état de fatigue ou de troubles de l'humeur. C'est pourquoi une supplémentation en vitamine B12 peut parfois être nécessaire. (**Standl et al., 2017**).

- Des réactions cutanées (très rares) peuvent être observées : érythème, prurit et urticaire. (**Standl et al., 2017**).

- Une acidose lactique exceptionnelle, mais mortelle dans 30 à 50 % des cas, peut survenir. À la différence d'autres antidiabétiques oraux, la metformine présente l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids. (**Standl et al., 2017**).

# **Matériel et Méthodes**

### **Objectif :**

L'objectif de ce travail est d'établir une étude descriptive et d'évaluer quelques paramètres biochimiques chez des diabétiques de type 2 traités par la metformine, ces diabétiques étant obèses ou normo pondéraux, et de vérifier une éventuelle toxicité de la metformine associée ou non à d'autres traitements.

### **Type d'enquête et recueil des données :**

Pour réaliser ce travail, une étude descriptive transversale cas-témoin a été conduite. L'étude a porté sur une population de diabétiques de la wilaya de Tlemcen (Algérie) et s'est étalée sur une période d'un mois dans la polyclinique d'Agadir.

Il s'agit d'une étude observationnelle à visée descriptive non expérimentale. L'étude a concerné les patients diabétiques de type 2. Après autorisations et afin de recruter des patients et collecter leurs données anthropométriques et autres informations, un questionnaire pré établi par nous-mêmes a été remis aux médecins traitants au moment des visites de ces derniers aux cabinets médicaux (médecins internistes) au sein de la polyclinique. 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.

Le questionnaire nous a permis d'avoir les informations générales anthropométriques (sexe, âge, IMC, âge du diabète, type de diabète) afin de détecter une éventuelle obésité entre autres. Et les examens sanguins complémentaires nous ont renseignés sur le bilan biochimique de ces patients (Glycémie, Triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol)

### **Population étudiée**

La population d'étude de cette enquête contenait 60 patients diabétiques de type 2 dont 30 patients étaient en surpoids ou carrément obèses. Le recrutement a concerné l'ensemble des patients diagnostiqués comme diabétiques de type 2. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été fixés comme suit :

### **Les critères d'inclusion**

- Dans cette étude ont été inclus les patients :
- Adultes âgés de 40 ans et plus,
  - Diabétiques de type 2 des deux sexes
  - Sous traitement à la metformine
  - Qui ont donné leur consentement pour participer

### **Les critères d'exclusion**

Et ont été exclu de cette étude :



- Les patients atteints du diabète de type 1
- Diabète secondaire et diabète gestationnel.
- Les patients n'ayant pas répondu aux appels
- Les patients ayant un questionnaire incomplet

## Questionnaire

Numéro d'enregistrement : ...../ code sur le tube sanguin.....

Nom : .....

Prénom : .....

Sexe : Homme  Femme

Age : .....

Poids : .....

Taille :

Numéro de téléphone : .....

Adresse : .....

Fonction : .....

### 1. Informations sur le diabète

Type de diabète :

Diabète de type 1  Diabète de type 2

Autre.....

Ancienneté du DBT: .....

Antécédents Familiaux : .....

Type de traitement :

Diététique Non  Oui

Insulinothérapie Non  Oui

Antidiabétiques oraux Non  Oui

Traitement par la metformine : Non  Oui

Dose administrée.....

Si vous traitez par un autre médicament lequel : .....

Pour quelle(s) complication(s) :

Ophthalmologiques  Cardiaques

Rénales  Neuropathiques

Si autre précisez : .....

### Valeurs du dernier bilan :

<b>Glycémie</b>	
<b>Cholestérol total</b>	
<b>HDL cholestérol</b>	
<b>LDL cholestérol</b>	
<b>Triglycérides</b>	

### Les dosages

#### Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun au niveau de la veine du pli du coude. Le sang a été recueilli dans un tube avec anticoagulant soit héparine ou EDTA. Le sang est centrifugé à 40×100 tours pendant 3min-15min. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages des paramètres biochimiques.

#### Dosages des paramètres biochimiques :

Les paramètres biochimiques visés dans cette étude sont la glycémie, cholestérol total, le HDL cholestérol, le LDL cholestérol et les triglycérides. Les dosages ont été effectués à l'aide des automates au sein du service de biochimie de la polyclinique.

Les principes des paramètres dosés pris en considération dans cette étude sont comme suit.

- 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 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, le 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  $\Delta^4$  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 déterminées 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).

### **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.

# **INTERPRETATION DES RESULTATS**

## I. Caractéristiques de la population étudiée:

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

**Tableau 04 : caractéristiques de la population étudiée**

<i>Caractéristiques</i>	<i>Diabétiques de type 2 (Témoins)</i>	<i>Diabétiques de type 2 obèses</i>
<b>Nombre</b>	30	30
<b>Ages (ans)</b>	64,6±8,60	63,36±9,82
<b>Poids (Kg)</b>	65.6±6.03	83,06±10.13***
<b>Taille (m)</b>	1.64±9.16	1,62±8.58
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.15±1.04	31,59±4.34***
<b>Age du diabète (ans)</b>	15.80±12.62	12.56±8.18

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, la taille et l'ancienneté du diabète, cependant on remarque une différence hautement significative dans le poids et l'IMC entre les diabétiques non-obèses (témoins) et les diabétiques obèses ou en surpoids (cas). La comparaison des moyennes entre les cas et les témoins est effectuée par le test « t » de Student.

## 2.Répartition des sujets étudiés selon le sexe:

La figure n°12 représente la répartition des sujets étudiés (diabétiques de types 2 obèses et non obèses) selon le sexe.

Les résultats montrent une nette dominance du diabète de type 2 chez les femmes comparées aux hommes, avec un pourcentage de 55% contre 45% respectivement.

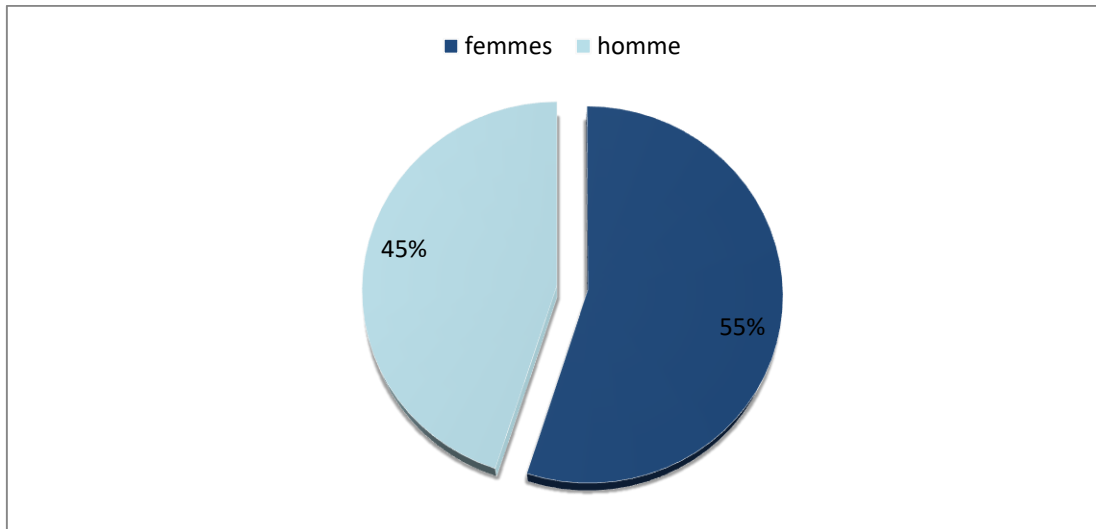


Figure 12 : Répartition des sujets étudiés selon le sexe

### 3. Complications et maladies liées au diabète des sujets étudiés :

Les figures n°13 et n°14 représentent la répartition des maladies et complications liées au diabète de type 2 et l'obésité suivant le sexe.

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

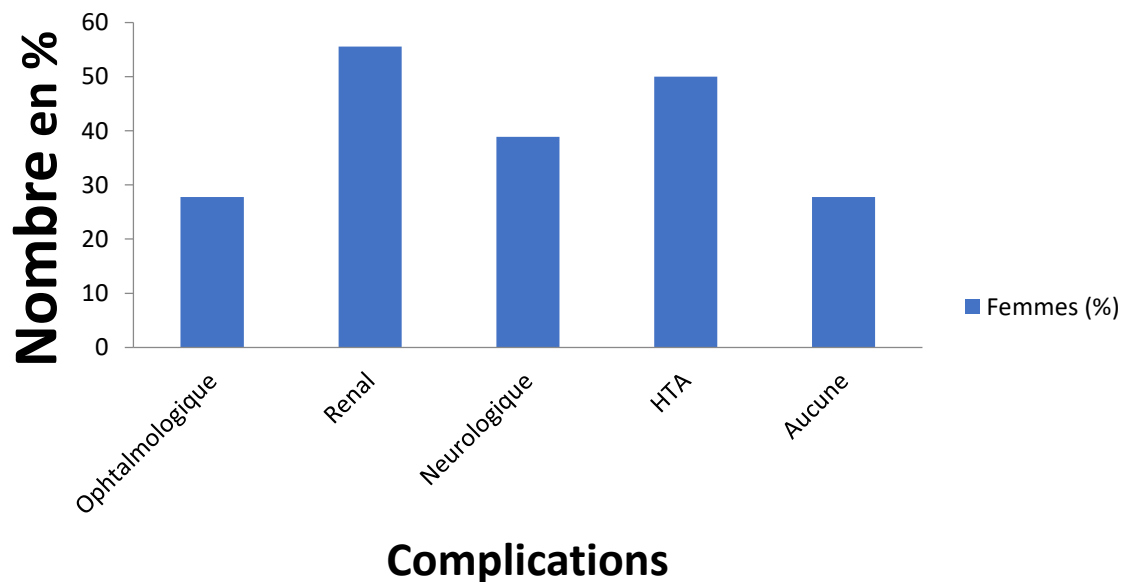
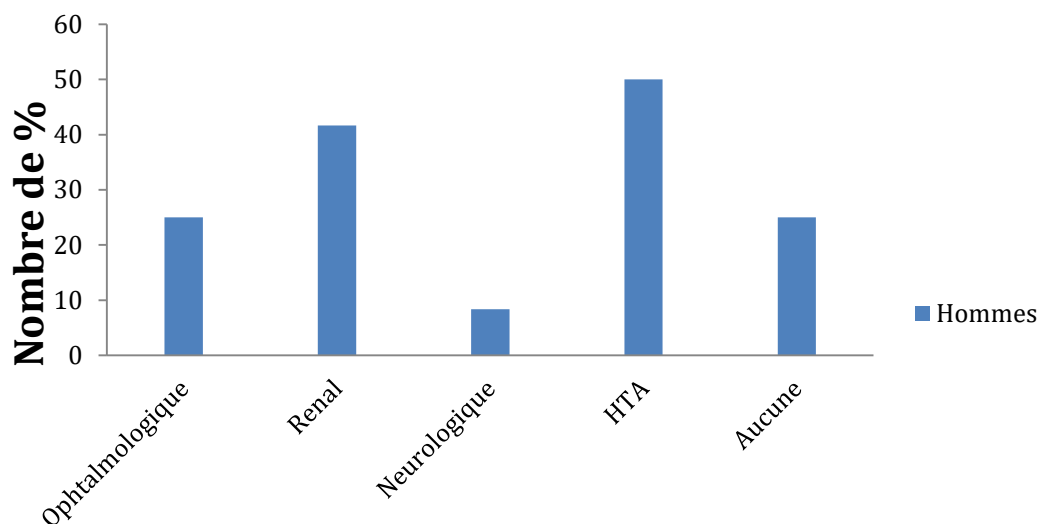


Figure 13: Répartition des complications et maladies liées des participantes femmes de l'étude



## Complications

Figure 14 : Répartition des complications et maladies liées des participants hommes de l'étude

### 3.1 Paramètres biochimiques plasmatiques chez les diabétiques :

#### 1. Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les témoins et les diabétiques obèses :

On remarque une augmentation significative en glucose plasmatique chez les diabétiques obèses comparés aux témoins (Figure 15).

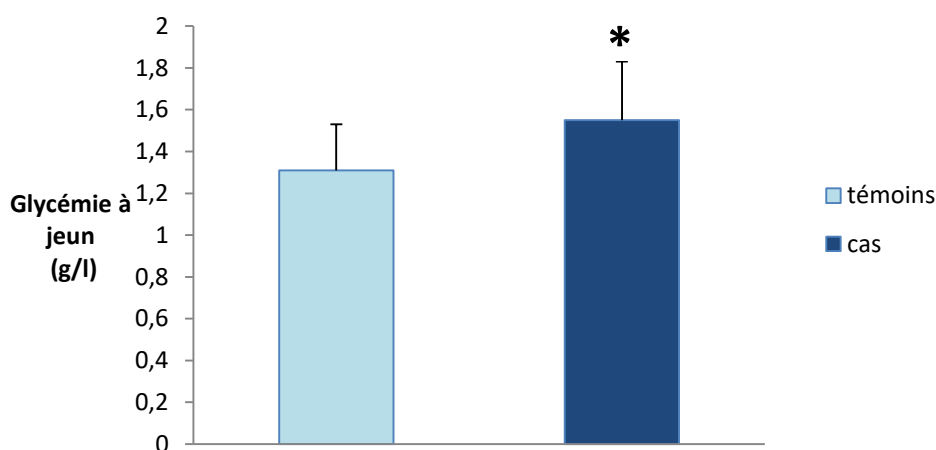
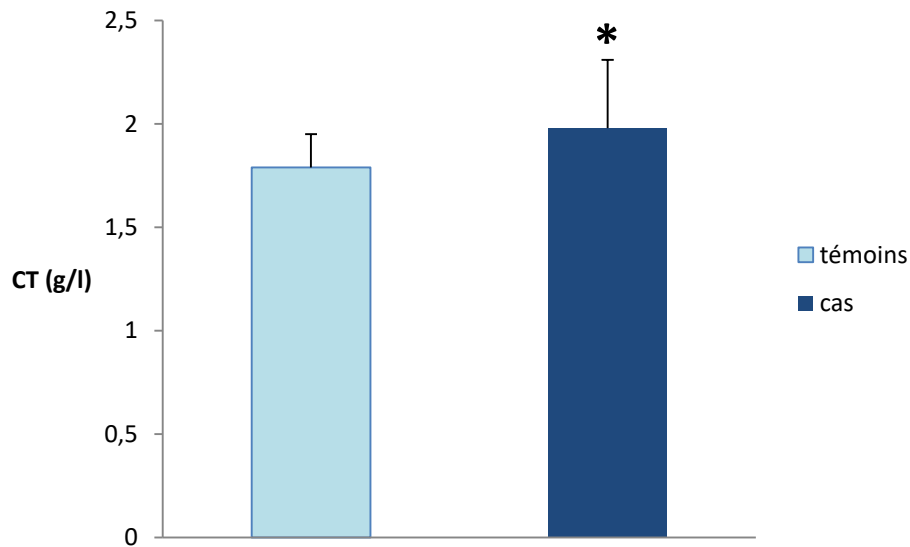


Figure 15 : Teneurs plasmatiques en glucose à jeun chez les cas et les témoins



## 2. Teneurs plasmatiques du cholestérol total chez les diabétiques obèses et les témoins :

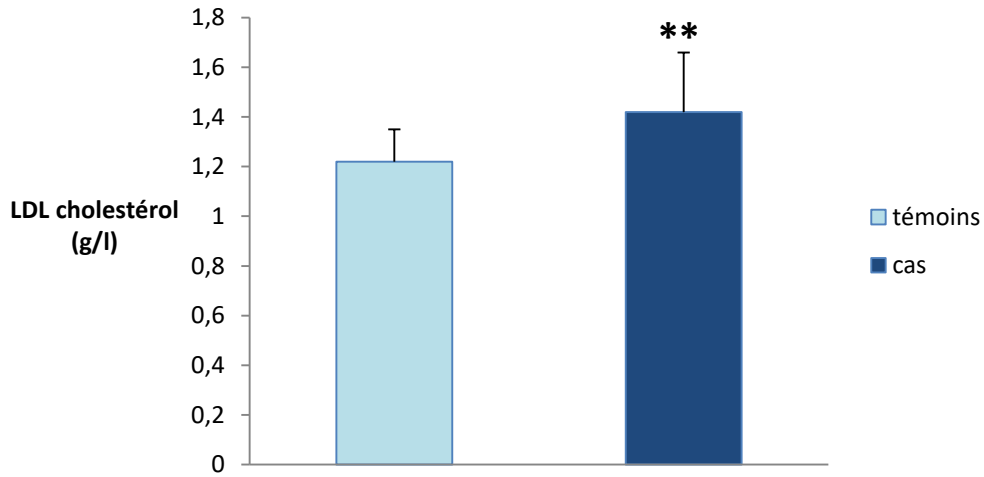
On note une différence significative du taux de cholestérol total chez les diabétiques obèses comparés aux témoins (Figure 16).



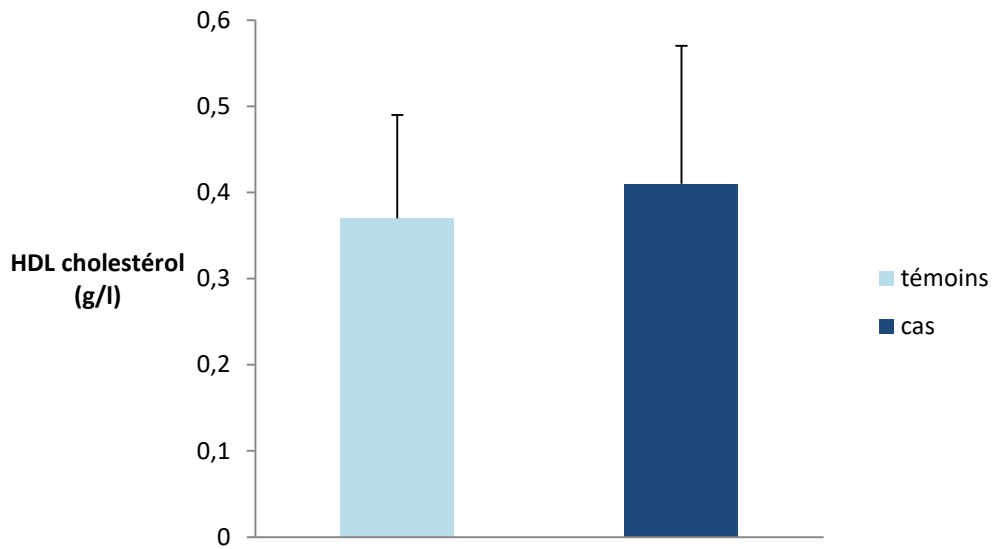
**Figure n°16:** Teneurs plasmatiques en cholestérol totale chez les cas et les témoins

## 3. Teneurs plasmatiques en LDL et HDL chez les diabétiques obèses et les témoins :

Les teneurs plasmatiques en LDL cholestérol sont significativement très augmentées chez les diabétiques obèses par rapport aux témoins (Figure 17). Par contre on ne remarque aucune différence significative dans les teneurs en HDL cholestérol chez les diabétiques obèses comparés aux témoins (Figure 18).



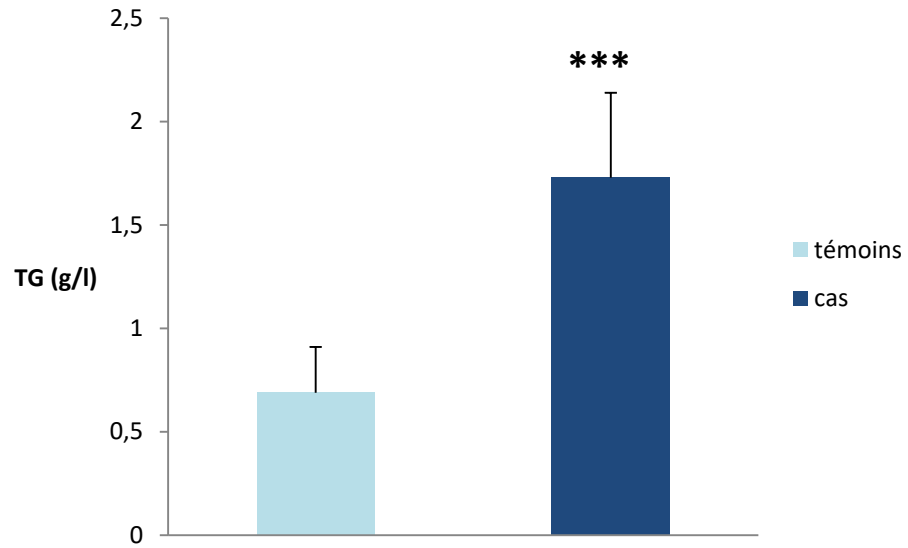
et les témoins



**Figure 18 :** Teneurs plasmatique en HDL cholestérol chez les cas et les témoins

Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les diabétiques obèses et les témoins :

Les teneurs plasmatiques en triglycérides montrent une augmentation hautement significative chez les diabétiques obèses comparés aux témoins (Figures 19).



**Figure 19 :** Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les cas et les témoins

# *DISCUSSION*

Le diabète est une affection métabolique appartenant au groupe des maladies non transmissibles. Le diabète représente un problème majeur de santé publique en raison de ses lourdes conséquences morbides et de son caractère évolutif (**Geneviève, 2008 ; Kerekou et al., 2014**).

Le DT2 englobe les patients qui présentent une carence en insuline relative plutôt qu'absolue et une résistance insulinaire périphérique. Ces patients n'ont souvent pas besoin initialement d'un traitement à l'insuline pour survivre et n'ont souvent pas besoin d'un traitement à l'insuline tout au long de leur vie. L'augmentation du diabète est due à une augmentation significative de la population en surpoids ou obèse et à un manque d'activité physique chez ces personnes (**Global Report on Diabetes, 2016**).

Le but principal de notre étude est de mieux comprendre les altérations métaboliques chez les diabétiques obèses de type 2 sous metformine dans le but final est vérifier la toxicité de cette dernière. Pour ceci nous avons choisi de faire une étude épidémiologique descriptive bilatérale (cas/témoins) dans la wilaya de Tlemcen.

Notre étude a été réalisée par le biais d'un questionnaire auquel les sujets concernés ont donné leur consentement pour participer. Elle a porté sur 60 diabétiques de type 2 répartis en 2 sexes. Les résultats obtenus montrent une dominance du sexe féminin. Nos résultats se rapprochent de l'étude de (**Rahmoun, 2018**) qui a montré que les femmes sont plus exposées au diabète de type 2 que les hommes.

L'âge moyen de la population étudiée était de 63 ans avec des extrêmes de 40 à 90 ans, ce résultat est en accord avec le rapport OMS Algérie sortie en 2003 qui ont trouvé une prévalence de 17.1% des diabétiques de type 2, chez les 55-64 dans la région de Tlemcen mais ces chiffres ont dû bouger depuis (**Saeedi, et al. 2019**).

Selon **Musaiger et al., (2004)** l'IMC a une relation surtout avec le mode de vie des patients (alimentation, l'activité physique...). Il apparaît que le surpoids est un facteur de risque important dans le développement du DT2, favorisé surtout par le vieillissement des populations et les changements du mode de vie.

L'hypertension artérielle (HTA) est associée au diabète de type 2 dans 80% des cas. La coexistence de ces deux derniers amplifie le risque de maladie cardiovasculaire, qui est la cause d'environ 85 % des décès chez les diabétiques. (**Timhadjelt et Tighremt, 2017**).

Selon **Orssaud (2019)**, les études de cohortes ont démontré que l'incidence du décollement de la rétine et sa sévérité sont d'autant plus importantes que le diabète évolue depuis plus longtemps, L'équilibre glycémique joue également un grand rôle avec une notion de mémoire métabolique. L'étude **UKPDS (United King-dom Prospective Diabetes Study)** a montré que chez des patients diabétiques de type 2, le contrôle strict de la glycémie permet de réduire de 29 % la nécessité de réaliser un traitement par photo coagulation pan rétinienne pour décollement de la rétine proliférante.

Les résultats des diabétique obèses de type 2 obtenus ont montrés que 39% des femmes et 8% des hommes respectivement, présentais des complications neurologique et ceci est en accord avec **Gérard (2009)** qui as démontré que le diabète est actuellement la première cause de neuropathie dans le monde, essentiellement du fait de l'augmentation du nombre de diabètes de type 2 dits non insulino-dépendants liés à l'obésité. Dans la grande majorité des cas, il s'agira d'une polyneuropathie sensitive touchant la partie distale des membres inférieurs et ayant tendance à s'étendre vers la racine des membres.

Concernant les résultats obtenus dans notre étude, le taux de glycémie est élevé 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 obèses comparés aux diabétiques temoins, 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. (**Jaiswal et al., 2014**)

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 obèses comparés aux témoins.

Les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2 obèses ont une responsabilité importante dans l'augmentation du risque cardiovasculaire. La dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes. Les principales anomalies quantitatives sont représentées par l'hypertriglycéridémie, (**Vergès, 2007**)

# ***CONCLUSION***

Le diabète est aujourd'hui une maladie métabolique grave menaçant, d'une manière croissante, la santé publique dans le monde au point où l'OMS estimait à 220 millions le nombre d'individus affectés en 2011 et ne cesse de faire des prévisions de plus en plus alarmantes avec des chiffres effarants.

L'objectif de notre travail était de mettre en évidence les complications liées à la prise systématique de la metformine par les diabétiques de type 2 obèses et normo-pondéraux dans la ville de Tlemcen. Car les sujets obèses ou en surpoids sont plus exposés au diabète de type 2 que les personnes ayant une corpulence normale et sont plus sujets aux complications que peut entraîner ce dernier.

En effet, cette pathologie est le plus souvent accompagnée d'anomalies du métabolisme des lipides, caractérisées par des concentrations élevées en triglycérides, cholestérol total, C-LDL, et réduites en C-HDL, tout comme nos résultats l'ont démontré. Ces anomalies représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires (MCV).

L'hyperglycémie chronique expose à des complications à long terme affectant de nombreux organes dont les reins, les yeux, les nerfs (micro angiopathie), le cœur et les vaisseaux sanguins (macro angiopathie), la question en suspens était de savoir si la metformine accélérerait leur apparition, ou si elle agissait à une échelle métabolique. Notre échantillonnage ne nous permet malheureusement pas de confirmer ou d'infirmer ceci, car cette étude observationnelle, ne s'est pas étendue comme prévu vu la conjoncture. Mais ce travail comparatif nous a permis de conclure que les diabétiques normo pondéraux souffraient moins de complications diverses et avaient un meilleur confort de vie et sont légèrement moins exposés aux MCV.

Car il faut souligner que le diabète est associé à un risque 3 à 4 fois plus élevé de maladie cardiovasculaire (MCV) et les événements cardiovasculaires aigus sont responsables de la moitié des décès chez les patients diabétiques, surtout ceux dont le poids est au-dessus de la normale.

L'hypercholestérolémie est l'un des facteurs de risque majeur de maladie cardiovasculaire et il est bien établi que la dyslipidémie ainsi que l'incidence de l'athérosclérose sont augmentées dans le diabète. Surtout sous médication orale et compliquée par une surcharge pondérale. Les paramètres clé étant les triglycérides et le LDL cholestérol.



Vu le terrain génétique favorable de cette ville, le vieil adage est de mise : Mieux vaut revenir que guérir. Nous recommandons donc une meilleure hygiène de vie avec des repas équilibrés et de l'activité physique régulière et modérée.

Cette étude reste préliminaire, il apparaît nécessaire de la renforcer par d'autres études approfondies. Il serait préférable de :

- Augmenter la taille de notre échantillon  $\geq 300$  sur une période de 5 à 10 ans
- Réaliser une étude cellulaire et moléculaire sur les tissus cibles de la metformine

# **Références Bibliographiques**

1. Amelus H., (2016). Déterminants qui favorisent ou non l'autogestion du diabète de type 2 chez les personnes souffrant de cette maladie en Haïti. Université Laval. P15.
2. Arlet P.(2008). Diabétologie module 14 DCEM3 Medecine interne. Faculté de Medecine de Toulouse.
3. Awiph ., 2013. Le diabète. P02.
4. Ayache Sarra, Bouchahdane Imene, Khalfallaoui Sana., (2015). Thème : Etude épidémiologique du diabète insulino dépendant dans la wilaya de Guelma (2010-2015), JUIN 2015.
5. Bailey C, Campbell I,(2007). Metformin: the gold standard. A scientific handbook. Chichester, UK : Wiley, 2007 : 288 p.
6. Belhadj M, Lhassani H , Khochtali I .,(2019). Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux , Management of type 2 diabetes in the Maghreb: Current state. Médecine des Maladies Métaboliques Volume 13, Supplement 2, November 2019, Pages eS4-eS7.
7. Benammar E. (2009). L'insulinothérapie chez les diadiétiques de type 2. These de Doctorat. Université Joseph.
8. Bertry R., (2011). Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Faculté de Médecine et de Pharmacie :, P15.
9. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K., 1986 Druginduced cutaneous reactions. A report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA;265:3358-63.
10. Bonnefont-Rousselot J.D, J-L.Beaudeux, P.Thérond, J.Peynet, A.Legrand,J.Delattre.,(2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancéeDiabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. Volume 62, Issue 3, May 2004, Pages 147-157.
11. Bouchoucha.,M.,Uzzan.,B,Cohen., (2011) .Metformin et digestive disorders. Diabetes et metabolism,37(2),90-96.
12. Bourboin Nicolas. (2018). Diabète et hypoglycémie.
13. Chan J.C.N. , Tomlinson. B, Critchley J.A.J.H., Cockram C.S., Walden R.J., (1993) . Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients, Diabetes Care 16 (1993) 1035–1038.

14. Cheisson Gaëlle , Jacqueminet Sophie , Cosson Emmanuel, Ichai Carole, Leguerrier Anne-Marie , Nicolescu-Catargi Bogdan ,Ouattara Alexandre, Tauveron Igor, Valensi Paul, Benhamou Dan, Groupe de travail mandaté par la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), la Société francophone du diabète (SFD).,(2017). Prise en charge du patient diabétique en périopératoire chez l'adulte,Texte 1 : rappels sur l'hyperglycémieSummary of hyperglycaemia,Anesthésie & Réanimation,Volume 3, Issue 3, May 2017, Pages 212-217.
15. Del Barco, S., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Oliveras-Ferraros, C., Bosch- Barrera, J., Joven, J., Martincastillo, B., And Menendez, J.A., (2011) . Metformin: Multi-Faceted Protection Against Cancer. *Oncotarget* 2.P:896–917.
16. Erika F, Brutsaert MD. (2019).Acidocétose diabétique. New York Medical College Dernière révision totale janv. 2019.
17. Faure Sébastien., (2017) . Les AntidiabétiquesActualites Pharmacoutique . france: N571.P
18. Faure, S., (2011) . Biguanides. *Actualités Pharmaceutiques*,(506):51-54. : 1-5 .
19. FÉRY. Françoise, Paquot. Nicolas .,(2005). Etiopathogenie et physiopathologie du diabete de type 2. *Revue Médicale de Liège* Volume:60, Fascicule/saison : 5-6 Pagination :361-8.
20. Fève Bruno,Jean-Philippe Bastard,Hubert Vidal .,(2006). Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentesRelationship between obesity, inflammation and insulin resistance: new concepts. *Volume 329, Issue 8, August 2006, Pages 587-597.*
21. FID : Fédération internationale du diabète. (2006).
22. Foretz M, Leclerc J, Hebrard S, Viollet B;( 2008). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through an AMPK-independent mechanism. *Diabetes* 2008;57(Suppl1):A423
23. Foretz M., Viollet B., (2014) . Les Nouvelles Promesses De La Metformine. Vers Une Meilleure Compréhension De Ses Mécanismes D'action. *Med Sci (Paris)*;30(1):82-92.
24. Fougere Édouard (Docteur en pharmacie).,(2019) .Le diabète gestationnel *Actualités Pharmaceutiques* Volume 58, Issue 586, May 2019, Pages 57-59.
25. Gelenter, M. D., Smith, K. J., Liao, S. Y., Mandala, V. S., Dregni, A. J., Lamm, M. S., ... & Su, Y. (2019). The peptide hormone glucagon forms amyloid fibrils with two coexisting  $\beta$ -strand conformations. *Nature structural & molecular biology*, 26(7), 592-598

26. Gelenter, M.D., Smith, K.J., Liao, S. *et al* (2019). The peptide hormone glucagon forms amyloid fibrils with two coexisting  $\beta$ -strand conformations. *Nat Struct Mol Biol* 26, 592–598
27. Geneviève Imbert.(2008).Vers une étude ethnoépidémiologique du diabète de type 2 et de ses complications. Santé Publique. (Vol. 20). Pages : 112.
28. Gérard said(2009)les neuropathies diabétiques, fédération de neurologie hôpital de Salpêtrière,Paris.
29. Global Report on Diabetes., (2016). World Health Organization. Diabetes Fact Sheet, ISBN 978 92 4 156525 7 (NLM classification: WK 810)
30. Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K.M., Altman, R.B., and Klein, T.E. (2012) .Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics* 22: 820–827.
31. Gourdy.P. (2011). Diabète type 2 et insuffisance rénale: Une situation à haut risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques*, 5, pp. s31-s36.
32. Graham, G.G., Punt, J., Arora, M., Day, R.O., Doogue, M.P., Duong, J.K., et al. (2011) Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 50: 81–98.
33. HALIMI S., (2005) Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble
34. HAUTE AUTORITE DE SANTE., (2005). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel : Service des recommandations professionnelles. P04.
35. Heike Labud, Nicole Jenni et Noémie Marcoz. (2015).Définition du diabète.
36. Helou Nancy, Zanchi Anne, Shaha Maya. (2017). La contribution infirmière à la prise en charge multidisciplinaire des patients vivant avec une néphropathie diabétique : une revue intégrative de la littérature. *Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière.* 3(2) : 79-86.
37. Herbourg C ., (2013). Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : UNIVERSITE DE LORRAINE. P24-32-33-47-48.
38. Hirst M.,(2013). ATLAS du DIABETE de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète. P13-22-23-24-47.
39. Jaiswal Mamta, Schinske Ashley et Pop-Busui Rodica. (2014). Lipids and lipid management in diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, pp. 1-14.

40. Kerekou A, Azon Kouanou A, Bocovo M, Amoussou-Guenou D, Djrolo F, Houinato D. (2014). Prévalence du diabète en médecine externe au CNHU/HKM de Cotonou. *Diabetes and Metabolism*. Vol.40, pp.A82-A82 .
41. Kirpichnikov D., Mcfarlane SI., Sowers JR., (2002) .Metformin: An Update. *Med*. ;137(1):25-33.
42. Lahreche I ; CHIHA K., (2016) . Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie. P1-2-7-8-9-10-19-53-54.
43. Lange G., (2014).L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 Diffère significativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine XAVIER BICHAT : Thèse pour le Doctorat en MEDECINE. P13-14.
44. Laurent Sabbah. (2015).Méga guide STAGES IFSI. Tous les services de soins et le rôle infirmier. 532-535.
45. Levri kM et al., 2005. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*, 2005; 3: 457-461
46. Lucas-Amichi A, Andronikof M. (2015). Coma hyperosmolaire.
47. Magnan C. et Ktorza A., 2005- Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique Production and secretion of insulin by the pancreatic  $\beta$ -cell. *EMC-endocrnologie*.,2 : 241-264
48. Malarde L., 2012-Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse de doctorat, Université Rennes 2, France., pp 211.
49. Malek R., (2011).Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives.*Médecine des Maladies Métaboliques*,Volume 5, Issue 4, Supplement 1, August 2011, Pages 29-33.
50. Mathis T, Lereuil T, Bruneteau L, Apoustoulo C, Vartin C, Chambard C, Denis P, Kodjikian L. (2019).Performance de la rétinophotographie en ultra-grand champ dans le dépistage de la rétinopathie diabétique. *Journal français d'ophtalmologie* (2019) 42, 572-578.

51. Mohan Patil, Nitin J. Deshmukh, Mahesh Patel , Ganesh V. Sangle .,(2020).La revue
52. Monnier L ,Colette C., (2014). Chapitre 3 - Définitions et classifications des états diabétiques Diabétologie (2e édition) 2014, Pages 33-44.
53. Musaiger, A. O., Shahbeek, N. E., & Al-Mannai, M. (2004). The role of social factors and weight status in ideal body-shape preferences as perceived by Arab women. *Journal of biosocial science*, 36(6), 699-707.
54. Orssaud Christophe,2019 les complications ophtalmologique du diabète revue francophone d'orthoptie 12:17-84
55. Pandey Ambarish, Berry Jarett D ,Lavie Carl J.,(2015). Cardiometabolic Disease Leading to Heart Failure: Better Fat and Fit Than Lean and Lazy, *Epidemiology of Heart Failure* (J. Ho, Section Editor)..*Current Heart Failure Reports* volume 12, pages302–308(2015).
56. Paquot. Nicolas, FÉRY. Françoise .,(2005). Etiopathogenie et physiopathologie du diabete de type 2. *Revue Médicale de Liège* Volume: 60, Fascicule/saison : 5-6  
 Pagination :361-8.
57. Punthakee Zubin, M.D., M.Sc., FRCPC, Goldenberg Ronald, M.D., FRCPC, FACE, Katz Pamela, M.D., FRCPC. (2018). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes* 42 (2018) S10-S1.
58. Queiroz, Eveline A. I. F., StephaniePuukila, Rosangela Eichler, Sandra C. Sampaio, Heidi L. Forsyth, Simon J. Lees, Aneli M. Barbosa, Robert F. H. Dekker, Zuleica B. Fortes, and NeelamKhaper., (2014) . “MetforminInducesApoptosis and Cell Cycle ArrestMediated by Oxidative Stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 Breast Cancer Cells.” Edited by Masaru Katoh. *PLoS ONE* 9 (5): e98207.
59. Raccah D. (2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*. 1(1), 29-42.
60. Rahli Noussaiba, Gherainia Noussaiba.,(2019). Etude l’effet de la metformine sur la métabolisme du calcium chez les diabétiques de type 02
61. Rahmoun Mohammed Nadjib., (2018) Glycated hemoglobin assay in a Tlemcen population: Retrospective study, *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*
62. Reinaud F. (2017). Neuropathie Diabétique : complications neurologiques du diabète.
63. Rev January., (2018) .Glucophage® (Metformin Hydrochloride) Tablets, Glucophage® XR 5Metformin Hydrochloride) Tablets Extended-Release Tablets. Distribué Par: Bristol-Myers,Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA, 1125493A9.

64. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & Shaw, J. E. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
65. Sambol NC., Chiang J., O'Conner M., Liu CY., Lin ET., Goodman AM., Et Al.,(1996).Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Metformin In Healthy Subjects And Patients With Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol* ;36:1012–21.
66. Sandulovicu, M. and Jornayvaz, F.R. (2015) [Metformin: new data for an old molecule]. *Rev. Med. Suisse* 11: 1222–1226.
67. Sanofi-Aventis., (2018) .Glucophage® Comprimés De Chlorhydrate De Metformine.pdf
68. Sharma A runK. , Gaurav Taneja, Ashish Kumar,Megha Sahu ,Gunjan Sharma dAsim Kumar aSatish Sardana Aakash Deep. (2019). Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective ; *Life Sciences* ,Volume 219 , 15 février 2019 , pages 90-99.
69. Shu, Y., Sheardown, S.A., Brown, C., Owen, R.P., Zhang, S., Castro, R.A., et al. (2007) Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J. Clin. Invest.* 117: 1422–1431.
70. Simon D., (2002).Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *BEH*, n°20-21. P86.
71. Standl E. 2017 Metformin in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.*;5(8):567-9.
72. Sterne J.,(2014). Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (NNDG). *Maroc Med* 2014 ; 36 : 1295-6.
73. Tenenbaum Mathie, Bonnefond Amélie, Froguel Philippe, Abderrahmani Amar.,(2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2018, Issue 502, May 2018, Pages 26-32.
74. Thérapie à base de glucagon: passé, présent et futur. *Peptides* ,Volume 127 , mai 2020 , 170296.
75. Timhadjelt, A., & Tighremt, H. (2017). Profil biochimique du diabétique de type 2 de la région de Tizi-Ouzou.
76. Tuligenga Hirwa R., (2015). Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques. *Santé Publique – Epidémiologie*. P27-35.



77. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ.. (1994) Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* ;43:647–56
78. Vergès B, ( 2007 ), Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2, *Nutrition clinique et métabolisme* 21 (1), 9-16, 2007
79. Viollet.,Foutz.,Fabrizio And reelli. , (2012) .Metformine: le point sur les mécanismes d'action.correspondances en metabolisms hormones,diabetes et nutrition,Edimark.51(3).P:67-72.
80. Wémeau J.-L.,(2014). Chapitre 14 - Le diabète, une pandémie à juguler: définition, épidémiologie, classification .*Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* ,2014 , pages 209-213.
81. Wémeau J.-L.,(2014). Chapitre 8 - Pancréas endocrinien. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* 2014 , pages 157-164.
82. Wilcock, C. and Bailey, C.J. (1994) Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 24: 49–57.
83. Wulffele M.G, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer C.D, Gansevoort R.T., (2004) .The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review, *J. Intern. Med.* 256 (2004) 1–14.

# *ANNEXE*

**Tableau A1 : Teneurs plasmatiques en Glycémie à jeun, Cholestérol total, LDL, HDL, TG, chez les diabétiques obèses de type 2 et les témoins :**

<i>Marqueurs</i>	<i>Témoins (Diabétiques non-obèses)</i>	<i>Cas (Diabétiques obèses)</i>
<b>Glycémie à jeun (g/l)</b>	1,29±0,25	1,59±0,24 *
<b>Cholestérol total (g/l)</b>	1,77±0,16	2.01±0,35 *
<b>LDL cholestérol (g/l)</b>	1,21±0,13	1,43±0,23 **
<b>HDL cholestérol (g/l)</b>	0,35±0,15	0,44±0,16
<b>Triglycérides (g/l)</b>	0,68±0,20	1,75±0,42***

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

La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques obèses de type 2 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.