

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de BIOLOGIE



MÉMOIRE

Présenté par

Belbachir Mohammed El Amine et Fares Mohammed

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En sciences Biologiques
Option : Biochimie appliquée

Thème

Étude descriptive et évaluation de quelques paramètres biochimiques d'une population de diabétiques de type 2

Soutenu le Juin 2023 devant le jury composé de :

Président	MEJDOUB Houria	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	BETIOUI Reda Ali	MAA	Université de Tlemcen
Encadrant	RAHMOUN Mohammed Nadjib	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Je remercie, avant tout, DIEU de nous avoir donné la patience et le courage et de nous avoir facilité le chemin pour achever ce fruit de plusieurs années d'études.

En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Mes sincères remerciements vont à notre encadrant Mr. RAHMOUN Mohammed Nadjib Professeur à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie sciences et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, pour tout le temps qu'il nous a consacré, pour toute sa générosité et surtout pour sa disponibilité et sa patience.

Mes remerciements vont également à Mme. MEJDOUB Houria., Maître assistant A à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie sciences et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen, pour avoir accepté de présider le jury.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers Mr. BETIOUI Reda Ali Maître de conférences à la Faculté des Sciences de la nature et de la vie sciences et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen pour le temps qu'il a consacré pour lire et examiner attentivement ce travail.

Dédicaces

Nous dédions ce travail :

A nos parents

A nos familles

A nos amis et collègues

Liste des abréviations

- ACD** : acidocétose diabétique.
- ADN** : acide désoxyribonucléique.
- AMI** : artériopathie des membres inférieurs.
- AMP** : Adénosine Monophosphate.
- AMPK** : Protéine Kinase activée par l'AMP.
- AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- ATP** : adénosine triphosphate.
- AVC** : Accident vasculaire cérébral.
- CHO** : Cholestérol.
- DG** : Diabète gestationnel.
- DI** : Diabète insipide.
- DPP-4** : dipeptidyl peptidase-4.
- DT1** : Diabète Type 1.
- DT2** : Diabète Type 2.
- FID** : fédération des diabétiques.
- G6Pase** : glucose-6-phosphatase.
- GAD65** : glutamate décarboxylase de type 65.
- GLP-1** : glucagon-like peptide-1.
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée.
- HDL** : High Density Lipoprotein.
- HTA** : Hypertension artérielle.
- IA2** : l'antigène tyrosine phosphatase 2.
- IMC** : Indice de Masse Corporelle.
- LDL** : Low Density Lipoprotein.
- MALA** : metformin-associated lactic acidosis.
- MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young.

NADH : forme réduite de la nicotinamide adénine dinucléotide.

OCT1 : Organic Cation Transporter 1.

OCT2 : Organic Cation Transporter 2.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PEPCK : phosphoénolpyruvate carboxykinase.

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma.

SGLT2 : sodium-glucose cotransporteur 2.

TSH : thyroestimuline.

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau n°01 : Quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine	21
Tableau n°02 : paramètres biochimique des deux populations de l'étude	41
Tableau n°03 : test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des diabétiques	43
Tableau n°04 : test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des témoins	45
Tableau n°05 : Interprétation des concentrations de vitamine B12	49
Tableau n°06 : Interprétation des concentrations des paramètres biochimique	55

Liste des figures

Figure	Page
Figure n° 01 : Prévalence du diabète par région dans le monde.	5
Figure n° 02 : Projection du nombre de personnes atteintes de diabètes dans le monde (2013 et 2015).	6
Figure n°03 : Structure chimique de la metformine.	21
Figure n°04 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie.	23
Figure n°05 : Répartition des sujets diabétiques (A) et témoins en fonction du sexe (B).	32
Figure n°06 : Répartition en fonction de l'IMC.	33
Figure n°07 : Répartition en fonction de l'Age.	33
Figure n°08 : Répartition en fonction de circonstance du diabète.	34
Figure n°09 : Répartition en fonction de la glycémie.	34
Figure n°10 : Représentation des diabétiques en fonction des paramètres lipidiques.	35
Figure n°11 : Répartition en fonction du taux de hba1c.	36
Figure n°12 : Répartition en fonction de l'urée.	36
Figure n°13 : Répartition en fonction de la créatinine.	37
Figure n°14 : Répartition en fonction de la vitamine B12.	37
Figure n°15 : Répartition en fonction de la Vitamine D.	38
Figure n°16 : Répartition en fonction de TSH.	38
Figure n°17 : Répartition des diabétiques en fonction de l'ancienneté du diabète.	39
Figure n°18 : Répartition selon la dose de la metformine.	39
Figure n°19 : Répartition en fonction de maladies associées	40

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 01 : GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE

1. Généralités sur le diabète	4
2. Epidémiologie	4
2.1. Dans le monde	4
2.2. En Algérie.....	6
3. Types de diabète	7
3.1. Prédiabète	7
3.2. Diabète de type 1	7
3.3. Diabète de type 2	7
3.4. Le diabète gestationnel	8
3.5. Le diabète insipide.....	8
3.6. Autres types de diabète.....	8
3.6.1. Diabète secondaire à certaines maladies	8
3.6.2. Diabète secondaire à la prise de médicaments.....	8
3.6.3. Diabète de type MODY	8
3.6.4. Diabète LADA (Latent autoimmune diabète mellitus in adults)	9
4. Physiopathologie.....	9
5. Facteurs de risque du diabète	10
6. Diagnostic du diabète sucré.....	10
6.1. Glycosurie.....	10
6.2 La glycémie	11
7. La prise en charge du diabète de type 2	11
7.1. Traitement médical	11
7.1.1. Les médicaments insulino-sécrétagogues	11
7.1.2. Insulino-sensibilisateurs.....	12
7.1.3. Inhibiteurs de l' α -glucosidase.....	13
7.1.4. Analogues du GLP1	13
7.1.5. Les inhibiteurs de DPP4.....	13
7.1.5. Les inhibiteurs de SGLT-2.....	13

7.1.6. L'insuline	13
7.2. Traitement non médical	14
8. Les complications du diabète Sucré	14
8.1. Complications Microangiopathies	14
8.1.1. La rétinopathie	14
8.1.2. La néphropathie :	15
8.1.3. La neuropathie	15
8.2. Complications Microangiopathies	15
8.2.1. Cardiopathies ischémiques.....	15
8.2.2. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs	16
8.2.3. L'infection	16
8.3. Complications aiguës.....	16
8.3.1. L'hypoglycémie.....	16
8.3.2. Acidocétose diabétique	16
8.3.3. États hyperosmolaires	16

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 02 : LA METFORMINE

1. Historique.....	19
2. Définition	20
3. Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de la metformine.....	20
4. Propriétés de la metformine	21
5. Pharmacocinétiques	22
5.1. Absorption	22
5.2. Distribution.....	22
5.3. Métabolisme	22
5.3.1. Elimination.....	22
5.3.2. Mécanisme d'action	22
6. Effets indésirables	23

Partie 2 : Partie Pratique

Chapitre 01 : Matériel et méthodes

1. Région de l'étude	27
2. Type d'enquête et recueil des données	27
3. Mode d'échantillonnage	27
4. Critères de recrutement des patients	28

4.1. Critères d'inclusion	28
4.2. Critères d'exclusion.....	28
5. Le questionnaire de l'étude	28
6. L'analyse statistique.....	30
6.1. Le test de student	30
6.2. L'analyse par corrélation	30

Partie 2 : Partie Pratique

Chapitre 02 : Résultats et interprétation

I. Description de la population	32
1. Répartition en fonction du sexe.....	32
2. Répartition des sujets en fonction de l'IMC.....	32
3. Répartition des sujets en fonction de l'âge :.....	33
4. Représentation des diabétiques en fonction des circonstances de découverte du diabète 34	
5. Représentation des diabétiques en fonction de la glycémie	34
6. Représentation des diabétiques en fonction des paramètres lipidiques.....	35
7. Représentation des diabétiques en fonction de l'Hba1c.....	35
8. Représentation des sujets en fonction du taux de l'urée :	36
9. Représentation des sujets en fonction de valeurs de la créatinine.....	37
10. Représentation des sujets en fonction de valeurs vitamine B12.....	37
11. Représentation des sujets en fonction de valeurs vitamine D	38
12. Représentation des sujets en fonction de valeurs TSH :.....	38
13. Représentation des diabétiques en fonction de l'ancienneté du diabète.....	39
14. Représentation des diabétiques en fonction de la dose metformine :.....	39
15. Représentation des diabétiques en fonction des maladies associées.....	40
II. Analyse statistique.....	41
1. Test de student entre les paramètres des deux populations	41
2. Test de corrélation entre les différents paramètres biochimiques	42
3. Test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des témoins.....	44
Discussion.....	47
Conclusion et Perspective.....	53
Références Bibliographiques.....	55

المخلص

الميتفورمين دواء موصوف بشكل شائع لعلاج مرض السكري من النوع 2. أظهرت العديد من الدراسات الحديثة أن العلاج الطويل الأمد بالميتفورمين في مرض السكري يمكن أن يغير حالة الفيتامين لدى المرضى. الهدف من دراستنا هو تقييم الوضع البيوكيميائي و الفيتاميناتي عند مرضى السكري من النوع 2 المعالجين بالميتفورمين.

أجرينا باستخدام استبيان دراسة مقطعية وصفية على 50 شخصًا مصابًا بداء السكري من النوع 2 و50 شخصًا ضابطًا تم تجنيدهم من منطقة مغنية (ولاية تلمسان). تم تحليل النتائج التي تم الحصول عليها من خلال مقارنة وسيلتين باستخدام إختبار الطالب تي. ثم تم حساب معامل ارتباط بيرسون لقياس الخطية بين المتغيرات المختلفة.

وأظهرت النتائج هيمنة طفيفة للإناث في مرضى السكري (52%). لوحظت فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بسكر الدم والكرياتينين وفيتامين ب 12 وفيتامين د. وأظهرت النتائج أن (36.11%) من مرضى السكري لديهم مستوى فيتامين ب 12 أقل من 200، بمتوسط 312.72. بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على ارتباط سلبي بين فيتامين ب 12 وجرعة الميتفورمين، مع معامل ارتباط بيرسون (-0.91). تم العثور على علاقة ارتباط موجبة قوية بين جرعة الميتفورمين و سن ظهور مرض السكري، مع معامل ارتباط بيرسون (0.92).

يمكننا القول أن تناول الميتفورمين يسبب انخفاضًا في مستوى فيتامين ب 12، ويحفز المريض لخطر النقص في هذا الفيتامين بعد استخدامه لفترة طويلة، مما قد يؤدي إلى عواقب محتملة مثل فقر الدم، والاعتلال العصبي، والجنون.

الكلمات المفتاحية:

السكري من النوع 2، الميتفورمين، حالة الفيتامينات ، الوضع البيوكيميائي

Résumé

La metformine est un médicament couramment prescrit pour le traitement du diabète de type 2. De nombreuses études récentes ont montré qu'un traitement à long terme sous metformine chez les DT2 pourrait altérer le statut vitaminique des patients. L'objectif de notre étude est d'étudier le statut biochimique et vitaminique chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) sous Metformine.

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive chez 50 sujets diabétiques de type 2 et 50 sujets témoins recrutés de la région de Maghnia (Wilaya de Tlemcen) à l'aide d'un questionnaire. Les résultats obtenus ont été analysés par comparaison de deux moyennes via le test de Student. Ensuite le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé pour la mesure de la linéarité entre les différents paramètres.

Les résultats ont montré une légère prédominance féminine chez les patients diabétiques (52 %). Des différences significatives ont été observées entre les deux populations en ce qui concerne la glycémie, la créatinine, la vitamine B12 et la vitamine D. Les résultats montrent que 36,11 % des diabétiques présentent un taux de vitamine B12 inférieur à 200, avec une moyenne de 312,72. De plus, une corrélation négative a été trouvée entre la vitamine B12 et la dose de metformine, avec un coefficient de corrélation de Pearson (-0,91). Une forte corrélation positive a été retrouvée entre la dose de metformine et l'âge de l'apparition du diabète, avec un coefficient de corrélation de Pearson de (0,92).

Nous pouvons dire que l'administration de metformine provoque la diminution du taux de vitamine B12, et induit chez le patient des risques de déficit en cette vitamine suite à son utilisation prolongée, pouvant induire des conséquences potentielles telles l'anémie, la neuropathie, et la démence.

Mots clés :

Diabète type 2, Metformine, Statut Vitaminique, Paramètres Biochimique

Abstract

Metformin is a commonly prescribed drug for the treatment of type 2 diabetes. Many recent studies have shown that long-term treatment with metformin in T2DM could alter the vitamin status of patients. The objective of our study is to evaluate biochemical and vitamin status in type 2 diabetic patients (T2DM) treated with metformin.

We conducted using a survey a descriptive cross-sectional study in 50 type 2 diabetic subjects and 50 control subjects recruited from the Maghnia region (Wilaya of Tlemcen). The results obtained were analyzed by comparing two means using the Student test. Then the Pearson correlation coefficient was calculated to measure the linearity between the different parameters.

The results showed a small female predominance in diabetic patients (52%). Significant differences were observed between the two populations with regard to blood sugar, creatinine, vitamin B12 and vitamin D. The results show that (36.11%) of diabetics have a vitamin B12 level below 200, with an average of 312.72. In addition, a negative correlation was found between vitamin B12 and metformin dose, with a Pearson correlation coefficient (-0.91). A strong positive correlation was found between the dose of metformin and the age of onset of diabetes, with a Pearson correlation coefficient of (0.92).

We can say that the administration of metformin causes a decrease in the level of vitamin B12, and induces in the patient the risk of deficiency in this vitamin following its prolonged use, which can induce potential consequences such as anemia, neuropathy, and Madness.

Keywords :

Type 2 diabetes, Metformin, vitaminic status, Biochemical parameter

Introduction

Le diabète, qui englobe un groupe varié de maladies métaboliques, représente une maladie chronique caractérisée par une perturbation du métabolisme du glucose. Le type le plus répandu est le diabète de type 2. Il représente 90 % des cas et connaît une augmentation significative de jour en jour (**Al-Achi, 2005**).

Bien qu'il soit diversifié, les symptômes cliniques de ces patients indiquent que le diabète de type 2 ne se développe pas chez n'importe qui, à n'importe quel moment et de n'importe quelle manière (**Rigalleau et al., 2007**).

Le traitement du diabète varie en fonction du type de diabète et de la situation individuelle de chaque personne. Les principaux objectifs du traitement sont de maintenir un taux de sucre dans le sang aussi proche que possible de la normale afin de prévenir les complications à long terme et de favoriser une bonne qualité de vie (**Kim et al., 2019**).

La metformine est le médicament le plus couramment prescrit pour le traitement du diabète de type 2. Il a été démontré que la metformine exerce divers effets bénéfiques sur la glycémie, la sensibilité à l'insuline et le métabolisme glucidique chez les patients diabétiques. Cependant, il existe un intérêt croissant pour l'impact de la metformine sur d'autres aspects de la santé, tels que le statut vitaminique (**Aroda et al., 2016**).

Certaines études ont examiné l'effet de la metformine sur le statut vitaminique, en particulier certaines vitamines clés, la vitamine B6, B9 et D. La vitamine B6 est impliquée dans de nombreuses réactions métaboliques, y compris la synthèse de l'hémoglobine et la régulation du métabolisme des acides aminés. La vitamine D joue un rôle crucial dans l'homéostasie du calcium et est essentielle à la santé des os et à la fonction immunitaire (**Jager et al., 2010**).

D'autres études ont examiné l'effet de la metformine sur d'autres vitamines telles que la vitamine B12. Cette vitamine a été largement étudiée en raison de son implication dans le métabolisme des glucides et des lipides, ainsi que dans la formation des globules rouges. Des recherches suggèrent que la metformine peut altérer l'absorption et le métabolisme de la vitamine B12, ce qui peut entraîner des niveaux réduits de cette vitamine chez les patients diabétiques sous traitement à la metformine (**Aroda et al., 2016**).

Comprendre l'impact de la metformine sur le statut vitaminique est important pour optimiser les soins aux patients diabétiques sous ce traitement. Cela peut aider à identifier les risques potentiels de carences vitaminiques et à prendre des mesures préventives ou correctives appropriées, telles que la supplémentation vitaminique.

Donc l'objectif de notre étude est de déterminer l'impact de la metformine sur les paramètres biochimiques, et le statut vitaminique en particulier la vitamine B12, en établissant une corrélation potentielle entre la dose de metformine administrée et les niveaux de vitamine B12 chez les patients atteints de diabète de type 2 comparativement à une population des témoins de la région de Maghnia.

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 01 :

GENÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE

1. Généralités sur le diabète

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie anormale et chronique causée par des défauts de sécrétion d'insuline ou d'action de l'insuline ou les deux. Ses premiers symptômes sont liés à une glycémie élevée et comprennent une consommation excessive d'alcool, des mictions et une vision floue. Les complications tardives comprennent les anomalies vasculaires, la neuropathie périphérique, la néphropathie et la susceptibilité aux infections (**Buse et al., 2019**).

C'est la maladie métabolique la plus répandue dans le monde. Sa popularité a connu une croissance exponentielle au cours des dernières décennies. Elle est liée à une carence relative ou absolue de l'insuline dû à l'incapacité des cellules bêta à sécréter cette hormone hypoglycémisante (**Tenenbaum et al., 2018**).

L'organisation mondiale de la santé prévoit que d'ici 2025, plus de 300 millions de personnes souffriront de diabète. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est une maladie complexe, souvent dans le cadre plus large du syndrome métabolique. Son étiologie dépend de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (**Fery, 2005**).

Le diabète se caractérise par une glycémie supérieure à 200 mg/dl dans des conditions normales et supérieure à 126 mg/dl à jeun. On dit intolérance aux glucides si la glycémie à jeun est comprise entre 100 mg/dl et 126 mg/dl, alors que dans des circonstances normales le ratio est compris entre 140 mg/dl et 200 mg/dl (**Morax et Dorchy, 2005**).

2. Epidémiologie

La prévalence du diabète peut être estimée de plusieurs manières : cas de diabète traité par des médicaments ; diagnostic de diabète (médicamenteux, régime seul ou non traité) ; diabète non diagnostiqué (ou non reconnu) chez l'homme ; ou tous ces éléments (**Fagot-Campagna et al., 2010**).

2.1. Dans le monde

Aucun pays n'est à l'abri de l'épidémie de diabète, et dans le monde entier ce sont les pauvres et les vulnérables qui souffrent le plus, avec environ 80 % des personnes atteintes de diabète vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire selon la FID (Fédération Internationale du Diabète). La FID a estimé en 2013 que "382 millions de personnes" vivaient avec le diabète comme le montrent les deux figures n°1 et n°2 et dans moins de 25 ans, ce nombre devrait dépasser 592 millions (**FID, 2013**).

Selon le classement régional du diabète, la région du pacifique occidental compte plus de personnes atteintes de diabète que toute autre région. L'Afrique, en revanche, compte actuellement le moins de diabétiques.

Les perspectives pour l'Amérique centrale et du Sud sont tout aussi inquiétantes. Le développement rapide a conduit à l'apparition du diabète en Asie du Sud-Est. De même, la richesse et le développement du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord ont entraîné une forte proportion de diabète, qui touche un adulte sur dix dans la région. (FID, 2013)

Le fardeau humain et économique du diabète est énorme, tuant 5,1 millions de personnes et engloutissant près de 548 milliards de dollars de dépenses en 2013 (11 % des dépenses totales mondiales) (FID, 2013).

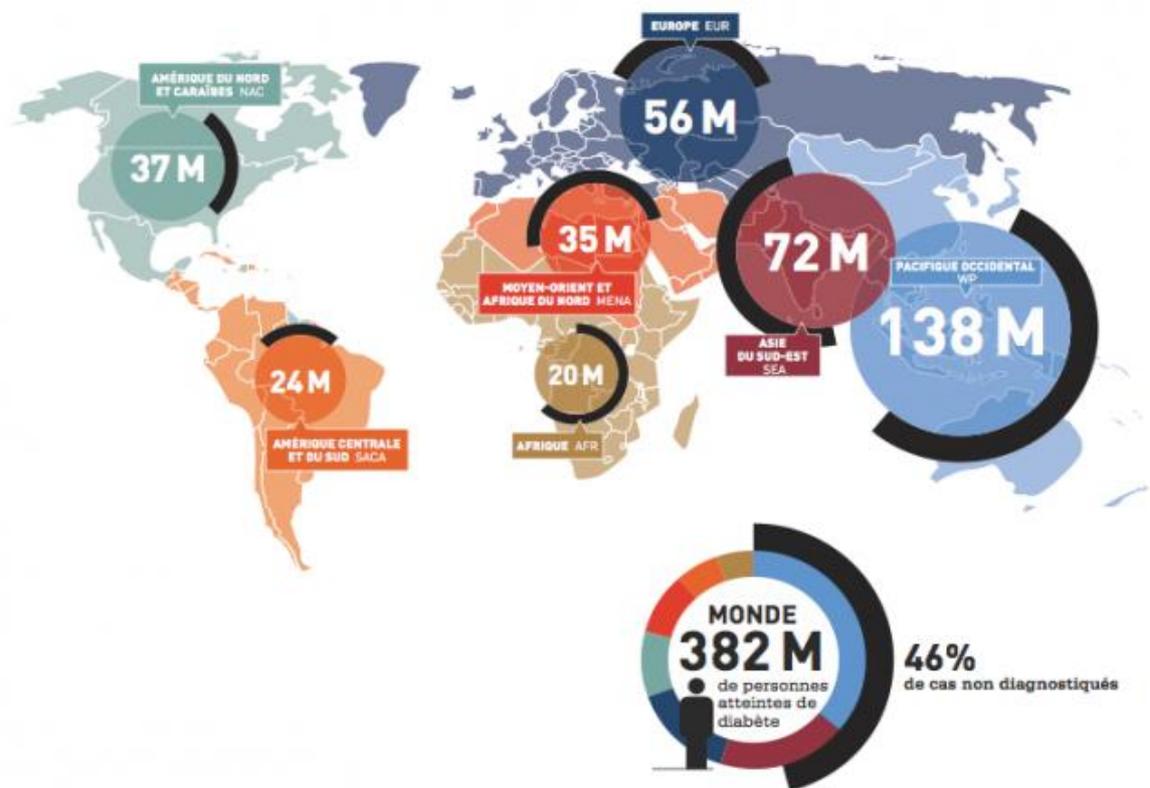


Figure n° 01 : Prévalence du diabète par région dans le monde (FID, 2013).



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

Figure n° 02 : Projection du nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde (2013 et 2035) (FID, 2013).

2.2. En Algérie

L'Algérie est un pays en pleine transformation sanitaire depuis trois décennies. En effet, le vieillissement progressif de la population s'accompagne d'une augmentation des maladies chroniques non transmissibles, dont le diabète, qui s'est imposé comme la deuxième morbidité la plus courante (8,78 %) après l'hypertension. Elle touche 12,21% des Algériens dont 12,54% des femmes. Le diabète est plus fréquent dans les zones urbaines (10,15%) que les zones rurales (6,40%) (Salemi, 2010).

Au cours de l'année 2022, le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de la wilaya de Tlemcen a reçu 156 cas de diabétiques. La cétose diabétique

était la forme la plus fréquente et a touché environ 93 sujets, et 52 cas dont le diabète type 2 et 11 cas se présentaient en diabète type 1.

3. Types de diabète

3.1. Prédiabète

Le prédiabète est un trouble glycémique qui rentre dans la définition même du diabète, c'est-à-dire une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/L et 1,25 g/L. Il laisse présager un risque élevé de DT2 avancé, qui peut être évalué à partir du mode de vie. Plus important encore, il a été associé à un risque cardiovasculaire accru en raison d'autres facteurs généralement associés : excès de graisse corporelle, surpoids/obésité, tabagisme, etc. Ces conditions s'additionnent pour perturber l'équilibre glycémique, plus rapidement ou plus lentement selon la prédisposition génétique et l'épigénétique de l'individu (**Garvey *et al.* 2014**).

3.2. Diabète de type 1

Dans ce type de diabète (appelé auparavant diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile), le système immunitaire du patient attaque les cellules bêta pancréatiques (cellules responsables de la sécrétion d'insuline). Cette destruction peut être précédée par la production d'anticorps reconnaissant les antigènes des cellules bêta pancréatiques tels que GAD65, IA2. Par conséquent, la production d'insuline par le pancréas est insuffisante ou absente, et seulement 5 à 10 % des personnes développent un DT1 (**Tenenbaum *et al.*, 2018**).

La raison du DT1 est actuellement inconnue et il est quasiment impossible de le prévenir. Les symptômes comprennent la polyurie, la soif, la faim persistante, la perte de poids, la vision floue et la fatigue (**OMS, 2016**).

3.3. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2, également appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) est la forme la plus courante, représentant jusqu'à 90 % des formes de diabète diagnostiquées. Avec ce type de diabète, le corps peut produire des niveaux d'insuline encore plus élevés que la normale. Cependant, l'organisme du patient développe une résistance à l'insuline et cette dernière devient insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. Les symptômes peuvent être similaires chez les personnes atteintes de diabète de type 1, mais elles sont généralement légères ou asymptomatiques. La maladie ne peut pas encore être diagnostiquée tant que les complications existantes n'apparaissent pas. Pour de nombreuses personnes, le diabète de type 2 commence à toucher aussi bien les enfants que les adultes (**OMS, 2013**).

Dans ce type de diabète, les cellules bêta produisent une petite quantité d'insuline cela est dû à des antécédents génétique et environnementaux mais rencontre une augmentation de la résistance des tissus cibles, tels que le foie, les tissus adipeux et le muscles à l'insuline. C'est ce qu'on appelle l'insulinopénie (**Tenenbaum et al., 2018**).

3.4. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'Organisation mondiale Santé (OMS) comme une exception de l'homéostasie des glucides conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, diagnostiqué au moment de la grossesse. Il est considéré surtout comme une intolérance au glucose (**Vanderijst, 2012**).

3.5. Le diabète insipide

Le diabète insipide (DI) est un syndrome l'acide polyurique caractérisé par la polyurie, c'est-à-dire excrétion de quantités d'urine inhabituellement importantes dilués, hypotonique, responsable de la soif excessive. Il est causé par un déficit en hormone antidiurétique ou une insensibilité des reins à cette hormone. La prévalence du diabète insipide dans la population générale est de trois sur 100 000 (**Chanson, 2002**).

3.6. Autres types de diabète

3.6.1. Diabète secondaire à certaines maladies

L'obésité qu'est considérée comme une maladie métabolique, est un facteur de risque important pour le développement d'un DT2, étant donné qu'elle augmente la résistance à l'insuline (**Rorive et al., 2005**). Les diabètes secondaires à une pancréatopathie sont insulinorequérants. Du fait de l'atteinte des cellules α et donc de l'absence de sécrétion de glucagon (**Jeandidier, 2009**).

3.6.2. Diabète secondaire à la prise de médicaments

Le thiazidique est un médicament cardiovasculaire qui présente un risque intrinsèque pour développer le diabète. Le traitement par ce médicament augmente significativement la glycémie à jeun de 0,26 mmol/l en moyenne, on a aussi comme médicament qui sont utilisés dans la sphère cardiovasculaire et augmentent le risque de diabète les bêta-bloquant et les statines (**Vergès, 2018**).

3.6.3. Diabète de type MODY

Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) est ce qu'on appelle "monogénique", c'est-à-dire le plus souvent dû à des variantes pathogènes dans un seul gène.

Généralement impliqué dans la sécrétion d'insuline et/ou le développement pancréatique. Il représente 2 à 3 % de tous les diabètes (**Shih et Stoffel, 2002**).

Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans ce type : MODY 1 ; MODY 2 ; MODY 3 ; MODY 4 ; MODY 5 (**Spinass et Lehmann, 2001**).

2.6.4. Diabète LADA (Latent autoimmune diabetes mellitus in adults)

Un type de diabète lancé en 1993 par Tuomi et ses collaborateurs, comme le DT1 présentant une forme lente et progressive de diabète auto-immune, mais le traitement peut être fait sans insuline au départ. Cette pathologie caractérisée par la présence des auto anticorps associés à la découverte du diabète (**Nouri et al., 2016**).

4. Physiopathologie

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyper glycémie chronique qui apparaît lorsque quelques anomalies existent par exemple la mal sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, l'augmentation de l'insulino résistance des tissus cible de l'insuline comme le foie, des muscles et des tissus adipeux ou bien la sécrétion anormale de glucagon (**Tenenbaum et al., 2018**).

Le mal fonctionnement des cellules bêta pancréatique est à l'origine de la production insuffisante d'insuline. C'est ce qu'on appelle « insulino-pénie ». Cette anomalie serait ensuite accompagnée par une diminution de la masse totale des cellules bêta et donc l'apparition de la maladie, DT2 lié à une réduction de 65% de la masse totale des cellules bêta pancréatique. Cette diminution de la masse peut être provoquée par apoptose ou par diminution de la prolifération et de la néoglucogénèse ou par des mutations génétiques (**Tenenbaum et al., 2018**).

Ensuite, les hormones de contre régulation notamment le glucagon conduit à l'apparition d'une hyperglycémie par l'augmentation de la production hépatique de glucose soit par la stimulation de la dégradation du glycogène en glucose ou par l'augmentation de la néoglucogénèse qui est la production d'un glucose à partir d'un composé non glucidique par exemple l'acide aminé ou lactate (**Orban et Ichaï, 2011**).

Le DT2 est généralement lié à la surcharge pondérale, l'hypertension artérielle et l'obésité. Il existe une forte prédisposition génétique à cette pathologie (**Rodbard et al., 2007**).

5. Facteurs de risque du diabète

➤ De type 1

Le diabète de type 1 est principalement dû à la destruction de cellules bêta pancréatiques attribuables au processus de médiation. Le système immunitaire peut être déclenché par des facteurs environnementaux chez les individus génétiquement sensibles. Le risque de diabète de type 1 peut être mesuré en examinant les antécédents familiaux de diabète de type 1 (en particulier, le sexe du patient membres de la famille touchés et leur âge au moment du diagnostic) et par détermination des signatures immunitaires et des marqueurs génétiques des patients (Decochez *et al.*, 2005).

➤ De type 2

Le risque de diabète de type 2 dépend de l'interaction des facteurs suivants : facteurs génétiques et métaboliques ainsi que la nutrition des jeunes enfants peut affecter le risque ultérieur à développer le diabète de type 2. Les facteurs qui semblent augmenter le risque comprennent un développement fœtal médiocre, un faible poids à la naissance (surtout s'il y a un rattrapage rapide croissance après la naissance) et un poids élevé à la naissance. Le tabagisme actif augmente le risque de diabète de type 2. Dix ans après l'arrêt de la cigarette, le risque reste élevé.

Il existe d'autres facteurs, tels que :

- Le genre : Les femmes sont plus vulnérables que les hommes.
- L'âge : le risque augmente avec l'âge
- L'obésité
- Les habitudes alimentaires et les niveaux d'activité physique
- L'hypertension.
- L'hérédité
- L'ascendance ethnique : aborigène, africaine, asiatique, latino
- La prise de médicaments associés au diabète (Ekoe *et al.*, 2018).

6. Diagnostic du diabète sucré

Le diabète est diagnostiqué par un examen clinique et des analyses d'urine et de sang relativement simples. Des essais dynamiques peuvent être requis uniquement en cas de doute. L'élément de base du diagnostic est la glycémie.

6.1. Glycosurie

L'analyse d'urine est le test traditionnel de dépistage du diabète. Le test est simple et peu coûteux et permet le diagnostic en présence de symptômes cliniques du diabète.

6.2 La glycémie

Déterminée à jeun ou après un repas, sur du plasma, du sang veineux ou du sang capillaire (**Bouillon, 1992**).

- Glucose plasmatique à n'importe quel moment $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) et symptômes typiques d'un diabète sucré
- Glucose plasmatique à jeun (après période de jeûne de >8 heures) ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)
- Glucose plasmatique 2 heures après charge orale de glucose (75 g) $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)

Glucose plasmatique à jeun :

- ✓ $<6,1$ mmol/l (<110 mg/dl) pas de diabète sucré
- ✓ $\geq 6,1$ mmol/l et <7 mmol/l (≥ 110 mg/dl et <126 mg/dl) trouble du glucose à jeun (trouble de l'homéostasie du glucose)
- ✓ ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) diabète sucré (**Spinas, 2001**)

7. La prise en charge du diabète de type 2

La prise en charge du diabète de type 2 ne vise pas à guérir la maladie mais à prévenir ou à retarder les complications associées au diabète et à contrôler la progression de la maladie en normalisant la glycémie et en évitant l'hyperinsulinémie. Un traitement médical seul ne suffit pas, un mode de vie sain est également nécessaire, incluant une activité physique régulière et une alimentation équilibrée. Pour y parvenir, il s'agit d'abord de modifier son mode de vie (alimentation et activité physique) et de prendre, si cela ne suffit pas, un traitement médicamenteux prescrit par le médecin (**Cheng, 2005 ; HAS, 2014**).

7.1. Traitement médical

7.1.1. Les médicaments insulino-sécrétagogues

a. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides ont été découverts à partir de l'observation clinique d'accidents hypoglycémiques chez des malades traités par le sulfamide antibactérien. Cette classe pharmacologique est utilisée pour réduire la glycémie en favorisant la sécrétion d'insuline.

Les sulfamides sont représentés par plusieurs molécules à savoir : Gliclazide, glipizide, glimépiride, glibenclamide. Ils présentent l'avantage d'avoir une bonne tolérance et un faible coût. Leur inconvénient c'est la prise de poids et la nécessité de surveiller les glycémies étant

donné qu'ils sont hypoglycémiant (d'où l'initiation du traitement de manière prudente et la nécessité d'une titration) (**Pillon et al., 2014**).

b. Les glinides

Ces composés favorisent la sécrétion de l'insuline de la même façon que les sulfamides. Ces derniers provoquent des fois des problèmes traités par l'utilisation des glinides. Ils sont caractérisés par leur action hypoglycémiant rapide nécessitant une surveillance régulière des glycémies (**Pillon et al., 2014**).

L'absorption intestinale des glinides permet un contrôle important de l'hyperglycémie postprandiale alors que leur courte demi-vie facilite l'avantage de réduire le risque d'hypoglycémie à distance des repas. Le répaglinide et la natéglinide sont les molécules qui représentent cette classe thérapeutique (**Scheen et al., 2007**).

7.1.2. Insulino-sensibilisateurs

a. Biguanides

Les biguanides sont représentés par des molécules uniques actuellement sur le marché : la metformine. Cette molécule a une action anti-hyperglycémiant. Ses actions comprennent l'inhibition de la gluconéogenèse dans le foie et les muscles, et ainsi l'absorption intestinale du glucose. Elle a également un effet hypolipémiant sans effet hypoglycémiant (**Hamza, 2011**).

Elle présente l'avantage d'avoir une bonne tolérance à long terme et pas de risque d'hypoglycémie (**Pillon et al., 2014**).

b. Les thiazolidinediones (glitazones)

Les thiazolidinediones ou glitazones représentent une nouvelle classe pharmacologique. Ils présentent l'avantage de se lier aux récepteurs nucléaires de type PPAR γ principalement exprimés dans le tissu adipeux, et expriment leurs effets métaboliques par leur intermédiaire (**Tielmans et al, 2007**).

Ces médicaments augmentent le taux d'adiponectine et induisent une augmentation du poids en favorisant l'adipogenèse. Cela se traduit par la répartition de la matière grasse de tissu viscérale moins que les tissus sous-cutanés. Dans ce cas la prise de poids n'influence pas la sensibilité à l'insuline (**Scheen, 2015**).

Les glitazones ont des effets positifs comme la diminution de la glycémie, bien que moins rapidement par rapport à la metformine, elles donnent une meilleure continuité de l'effet anti- hyperglycémiant en plus de ne pas avoir un risque hypoglycémiant (**Scheen, 2015**).

Les 2 molécules disponibles en thérapeutique sont la rosiglitazone (Avandia) et la pioglitazone (Actos) (Tielmans *et al.*, 2007).

7.1.3. Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Ils inhibent de manière réversible les α -glucosidases intestinales, enzymes responsables de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables. De ce fait ils inhibent leur assimilation et augmentent leur temps de digestion. Il en résulte une baisse de la glycémie à jeun et postprandiale sans hyperinsulinémie associée. Il existe deux représentants de la famille des inhibiteurs de l' α -glucosidase : l'acarbose et le miglitol (Pillon *et al.*, 2014).

7.1.4. Analogues du GLP1

Une nouvelle classe de médicaments anti-diabétiques a été développée avec des analogues du GLP1 et des composés prolongeant son action. Ces médicaments corrigent deux défauts du diabète : le manque de sécrétion d'insuline et la réduction de la masse des cellules bêta. Le GLP1 améliore la sécrétion d'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie, rétablit la capacité des cellules bêta résistantes à absorber le glucose et stimule la production d'insuline. De plus, les analogues du GLP1 inhibent la sécrétion de glucagon, une hormone qui augmente la glycémie, et réduisent la vidange gastrique. (Hamza, 2011)

7.1.5. Les inhibiteurs de DPP4

La saxagliptin est un nouvel inhibiteur spécifique de la DPP4 et un puissant produit par rapport aux autres enzymes. Les données actuelles suggèrent que la saxagliptine en monothérapie ou en association avec la metformine, le glyburide ou une glitazone entraîne des réductions significatives de la glycémie à jeun et postprandiale et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). (Tahrani *et al.*, 2009).

7.1.5. Les inhibiteurs de SGLT-2

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ; gliflozines) provoquent une glucosurie. Ils améliorent le contrôle glycémique tout en exerçant d'autres effets métaboliques et hémodynamiques potentiellement bénéfiques. (Sheen, 2018).

7.1.6. L'insuline

L'insuline est une hormone produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans, qui se trouvent dans le pancréas. Elle joue un rôle important dans la régulation du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines dans l'organisme. En particulier, l'insuline facilite l'absorption du glucose par les cellules et la conversion du glucose en glycogène dans le foie

et les muscles. L'absence ou la résistance à l'insuline peut entraîner une hyperglycémie et le développement du diabète. (Saltiel et Kahn., 2001)

L'insuline est la principale hormone impliquée dans l'homéostasie du glucose et la stimulation du transport du glucose dans les tissus musculaires et adipeux (Gual *et al.*, 2006).

7.2. Traitement non médical

La prise en charge initiale du diabète de type 2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie avant de recourir aux traitements médicamenteux (Pillon *et al.*, 2014).

La première recommandation est de suivre un régime alimentaire adéquat et la perte de poids afin d'optimiser le travail de l'insuline et de baisser la glycémie à jeun et provoquer une diminution de la médication hypoglycémisante (Paquot, 2005).

Un mode de vie sédentaire peut entraîner une diminution de la sensibilité à l'insuline. En l'absence d'activité physique, le lit capillaire musculaire se réduit, gênant ainsi la diffusion de l'insuline d'où la recommandation à l'intensification de l'activité physique (Cheng, 2005).

8. Les complications du diabète Sucré

Les complications liées au diabète ont une origine commune : une trop grande quantité de glucose dans le sang. Si le glucose dans le sang demeure trop souvent élevé avec le temps, cela a un impact dommageable sur plusieurs organes du corps, principalement : les reins (néphropathie), les yeux (rétinopathie), le système neurologique (neuropathie), le cœur (infarctus), les vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, accident vasculaire cérébral [AVC], etc.) (Nathan *et al.*, 2005).

8.1. Complications Microangiopathies

Les lésions microvasculaires sont la complication la plus fréquente du diabète. La fonction de ces vaisseaux sanguins (artérioles, capillaires et veinules) est de réguler le flux sanguin dans des zones telles que les extrémités, les reins et les yeux. En cas d'hyperglycémie, leurs parois sont altérées et leur capacité de régulation sera perdue, entraînant une atteinte du territoire inquiet (Reynes, 2021).

8.1.1. La rétinopathie

La rétinopathie est la 4^{ème} cause de cécité chez les diabétiques de plus de 65 ans. C'est le résultat d'un taux du glucose sanguin élevés et chronique, mais son développement est aussi

influencé par l'équilibre de tension et à un moindre degré, lipidique. L'œdème maculaire est plus fréquent que la rétinopathie proliférante. **(Schlienger, 2013)**.

8.1.2. La néphropathie :

La néphropathie se définit par une atteinte glomérulaire spécifique. L'atteinte glomérulaire se caractérise par une destruction progressive de celle-ci, par sclérose, et hyalinose sous les effets combinés de la macro et de la micro-angiopathie, de l'ischémie et de l'hypertension **(Ghembaza, 2016)**.

Elle se développe systématiquement dans les pays industrialisés. L'élévation est majeure chez le diabétique de type 2 que les diabétiques de type 1. Dans cette catégorie l'insuffisance rénale est plus souvent associée à plusieurs facteurs **(Weeks et Krzesinski, 2005)**.

La néphropathie est la cause principale de dialyse en Europe et peut développer des risques cardiovasculaires **(Roussel, 2011)**.

8.1.3. La neuropathie

La neuropathie périphérique diabétique est une complication fréquente. Elle touche avec prédilection les membres inférieurs, sous forme d'une neuropathie distale et symétrique, mais elle peut aussi se limiter à un territoire radiculaire. Les troubles sensitifs sont recherchés à l'interrogatoire : dysesthésies, paresthésies à type de fourmillements (sensations d'engourdissements, impression de marcher sur du coton) ou douleurs de type neurogène (sensation de picotements, brûlures, décharges électriques, broiement, à prédominance nocturne) **(Ghembaza, 2016)**.

La neuropathie est estimée de manière continue selon les critères utilisés pour la définir. Sa prévalence serait d'environ 50% après 65 ans et les deux principaux facteurs déterminants sont la durée d'évaluation du diabète et l'hyperglycémie **(Schlienger, 2013)**.

8.2. Complications Macroangiopathies

Contrairement à la microangiopathie, où l'atteinte se situe au niveau artériel, il s'agit d'un accident cardiovasculaire (AVC) et d'une maladie neurovasculaire, notamment de type 2. Le diabète intervient comme un mécanisme de l'athérosclérose aux côtés de facteurs majeurs tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. **(Blickle, 2014)**.

8.2.1. Cardiopathies ischémiques

La cardiopathie ischémique est une cause majeure de morbidité et de mortalité parmi les patients diabétiques. Par rapport aux non-diabétiques ayant une maladie coronaire, les diabétiques ont plus de lésions extensives et plus d'épisodes silencieux d'ischémie. Les

diabétiques ont ainsi une maladie coronaire plus évolutive et une survie moins bonne que les non-diabétiques coronariens (Schlienger, 2013).

8.2.2. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une des complications classiques et graves du diabète. C'est le principal facteur de risque d'amputation majeure. L'AOMI est particulièrement fréquente chez les patients à haut risque cardiovasculaire (20 à 30 % des patients coronariens présentent une AOMI) et 50 % des patients diabétiques de type 2 présentent une AOMI. Elle est influencée par certaines habitudes dont le tabagisme et la perte d'équilibre de la glycémie (Bourron, 2013).

D'après Fredenrich *et al.*, 2004, il existe une relation ordonnée entre le diabète et prévalence accrue d'artériopathie des membres inférieurs (AMI) (Fredenrich *et al.*, 2004).

8.2.3. L'infection

Le diabète de type 2 est un terrain d'immunodépression qui stimule l'infection. Les principales infections rencontrées sont les infections cutanées, urinaires, génitales, pleuropulmonaires et digestives (Radi *et al.*, 2009).

L'augmentation de l'adhérence bactérienne, l'abaissement de la production des cytokines et l'arrêt de développement bactérien se traduisent tous par une nombreuse infection urinaire chez les diabétiques (Radi *et al.*, 2008).

8.3. Complications aiguës

8.3.1. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie a été la complication métabolique la plus fréquente. Une valeur de glycémie inférieure à 0,60 g/ L peut avoir des manifestations cliniques évocatrices. Lorsque le traitement de l'hypoglycémie nécessite l'intervention d'un tiers, l'hypoglycémie est dite sévère. L'hypoglycémie est déclenchée par un excès des traitements médicamenteux, un apport insuffisant en glucides ou l'utilisation accrue de glucose (exercice) (Blickle, 2014).

8.3.2. Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique (ACD) est causée par un manque partiel ou complet d'insuline et une augmentation des hormones contre-régulatrices : catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance (Tenoutasse, 2010).

8.3.3. États hyperosmolaires

Une hyperglycémie majeure entraîne une déshydratation sévère, principalement intracellulaire. Elle peut indiquer un diabète de type 2 ou survenir au cours d'un diabète de type 2 (en particulier chez les personnes âgées) dans une maladie concomitante ou un

traitement favorisant la déshydratation ou reflétant une résistance à l'insuline (diurétiques, corticoïdes, ...etc.). Il s'agit d'une complication extrêmement rare qui survient très probablement en cas d'excès de lactate tissulaire lors d'une intoxication à la metformine (insuffisance rénale) ou chez des patients présentant une hypoxémie tissulaire (**Blickle, 2014**).

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 02 :

LA METFORMINE

1. Historique

L'usage de la metformine remonte au moyen Âge en Europe avec l'utilisation de galéga officinal (*Galega officinalis*), également connue sous le nom de "lilas français" ou « rue-des-chèvres ». Cette plante médicinale a été utilisée, pour soigner, entre autres, pour traiter les manifestations du diabète chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail. Les fleurs et les graines de rue de chèvre ont été utilisées exclusivement pour leurs effets anti hyperglycémiantes dès les années 1800 **(Bailey et Campbell, 2007)**.

Les principes actifs hypoglycémiantes de la plante sont la guanidine et l'isoamylène guanidine (galéguine), isolées en 1914 par le pharmacien français Georges Tanret. Bien que la galéguine ait été utilisée avec succès, elle a été rapidement abandonnée en raison de sa toxicité. Puis, dans les années 1920, les biguanides, molécules contenant deux guanidines liées par des chaînes alkyles de longueur variable, ont été produits. Deux biguanides, amines synthétiques A et B (décaméthylène biguanide et dodécaméthylène biguanide), qui ont été utilisés en clinique mais seront bientôt abandonnés car leurs effets thérapeutiques sont indissociables de leur toxicité. **(Bailey et Campbell, 2007)**.

Parallèlement, les biguanides ont été synthétisés par condensation de deux molécules de guanidine et de l'élimination d'une molécule d'ammoniac. La metformine (N, N-diméthylbiguanide) a été produite pour la première fois à Dublin en 1922 par Werner et Bell. En 1929, ses propriétés hypoglycémiantes ont été mises en évidence par deux équipes allemandes **(Foretz et Viollet, 2014)**.

Cependant, ces découvertes ont été éclipsées par la découverte de l'insuline en 1921, et le potentiel clinique des biguanides dans le traitement du diabète n'a été redécouvert qu'à la fin des années 1950. Jean Sterne, un médecin français, réalisa les premiers essais cliniques chez l'homme de la metformine utilisée comme agent antidiabétique oral. Il démontra que, de tous les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque **(Sterne, 1957)**.

Grâce à ces travaux, la metformine a été commercialisée sur le marché pour la première fois en France sous le nom évocateur de Glucophage, développé par les laboratoires Aron. En 1958, la phenformine (phényléthylbiguanide) et la buformine (monobutylbiguanide) sont privilégiées comme agents antidiabétiques, respectivement aux États-Unis et en Allemagne.

Les deux biguanides étaient plus efficaces que la metformine, mais la phenformine a été retirée du marché américain en 1976 après plusieurs cas d'acidose lactique mortelle et de

crises cardiaques. La metformine continue d'être largement utilisée en Europe après la confirmation d'une faible incidence de cas d'acidose lactique. Les accidents liés à la prise de phenformine ont porté atteinte à la réputation de la metformine et empêchaient ses ventes aux États-Unis. L'étude multicentrique britannique UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) détermina le statut de référence de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 **(UKPDS, 1998)**.

Il y a eu des réticences initiales à ce médicament "européen", qui n'a été adopté aux États-Unis qu'en 1995, et il est maintenant l'un des 10 médicaments les plus prescrits dans le pays. La metformine est disponible sous forme générique depuis 2002. Aujourd'hui, elle est prescrite à plus de 120 millions de personnes dans le monde, ce qui en fait le médicament antidiabétique le plus utilisé **(Stades et al., 2004)**.

2. Définition

La metformine (1,1-diméthylbiguanide) est actuellement le médicament hypoglycémiant oral de première intention recommandé à l'échelle internationale pour le traitement du diabète de type 2. La metformine est le médicament antidiabétique le plus prescrit au monde, traitant plus de 120 millions de patients **(Viollet, 2012)**.

La Metformine est une molécule qui appartient à la classe des biguanides et qui assure un rôle anti hyperglycémiant par la diminution de la production hépatique de glucose. Elle inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse, en plus de l'augmentation de l'utilisation périphérique de glucose avec l'élévation de la sensibilité tissulaire à l'insuline, elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline donc n'entraîne pas d'hypoglycémies **(Scheen, 2015)**.

La metformine représente le premier choix d'antidiabétique oral dans le traitement du diabète de type 2 et est prescrite conjointement avec des mesures hygiéno-diététiques dès le diagnostic. Elle agit sur les métabolismes glucidique et lipidique en utilisant plusieurs mécanismes d'action **(Gavril, 2016)**.

3. Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de la metformine

La metformine est une base faible très polaire très soluble dans l'eau. Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau 1.

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

Dénomination commune	Chlorhydrate de metformine
Nom chimique	Chlorhydrate de 1, 1-diméthyle-biguanide
Structure chimique	C ₄ H ₁₁ N ₅
Masse moléculaire (M)	165,6 g/mol
Point de fusion	222-226 °C.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau à 95%, soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.

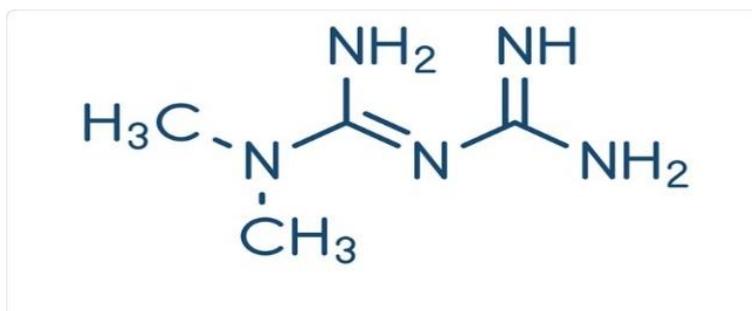


Figure n°03 : Structure chimique de la metformine (Teixeira *et al.*, 2018)

4. Propriétés de la metformine

La metformine agit en réduisant l'absorption intestinale du glucose et elle :

- Améliore l'absorption périphérique du glucose en réduisant les taux plasmatiques d'insuline.
- Réduit la production hépatique de glucose en inhibant la gluconéogenèse.
- Active l'adénosine monophosphate kinase (AMPK).

La metformine a peu d'effets secondaires, le plus souvent des problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et une acidose lactique plus grave. Un traitement intensif à la metformine a entraîné une réduction de 29 % des complications microvasculaires (Wang, *et al* ; 2017 ; Teixeira *et al.*, 2018).

5. Pharmacocinétiques

5.1. Absorption

Après administration orale de la metformine, elle est principalement absorbée dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Six heures après l'ingestion, son absorption se traduit par des pics de concentration survenant une à deux heures après l'administration orale. Elle a une demi-vie de cinq heures et sa biodisponibilité est de 50 à 60% (**Vidal, 2012**).

5.2. Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est obligatoire, le chlorhydrate de metformine diffuse sur les érythrocytes mais le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique qui se produit approximativement à la même heure. Les globules rouges représentent un compartiment secondaire de distribution, le volume de distribution compris entre 63 et 276 L (**Bouchoucha et al., 2011**).

5.3. Métabolisme

5.3.1. Elimination

Le chlorhydrate de metformine est peu métabolisé (**Vidal, 2012**). La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, indiquant une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures. En cas d'insuffisance rénale, la clairance rénale diminue proportionnellement à la créatinine. Ce phénomène se traduit par une demi-vie d'élimination prolongée et provoque des concentrations plasmatiques élevées de metformine (**Bendaoued et Oudjedi damerdji, 2019**).

5.3.2. Mécanisme d'action

Le foie est l'organe cible de ce médicament dans lequel ce dernier inhibe la production du glucose sur les hépatocytes par la diminution intracellulaire d'ATP qui est causé par l'inhibition spécifique du complexe 1 (NADH : ubiquinone oxydoréductase) de la chaîne respiratoire mitochondriale. Donc la metformine conduit une élévation du rapport AMP / ATP dans les cellules du foie. (**Foretz et Viollet, 2014**)

Le mécanisme d'action de la metformine n'est pas entièrement compris. L'activation de l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) semble être le principal mécanisme par lequel elle active l'hyperglycémie, et sa phosphorylation augmente l'absorption du glucose dans les cellules musculaires et hépatiques. Il a été suggéré que l'inhibition de la gluconéogenèse par la metformine *in vivo* implique l'inhibition de l'expression des gènes PEPCCK et G6Pase, deux enzymes clés de la gluconéogenèse. La molécule agit au niveau mitochondrial, induisant une inhibition incomplète du complexe de la chaîne respiratoire,

réduisant ainsi la consommation d'oxygène des hépatocytes. Il a également des effets sur le métabolisme des lipides en augmentant la phosphorylation oxydative et la β -oxydation des acides gras. De plus, la metformine modifie l'ouverture du port de transitions mitochondrial, un effet qui empêche l'apoptose induite par l'hyperglycémie. La captation cellulaire de la metformine est assurée par le transporteur de cations transporteur organique 1 (OCT1) dans les hépatocytes ; et OCT2 dans les cellules rénales (Fauretz *et al.*, 2008 ; Fourrier et Seidowsky, 2010 ; Faure, 2011)

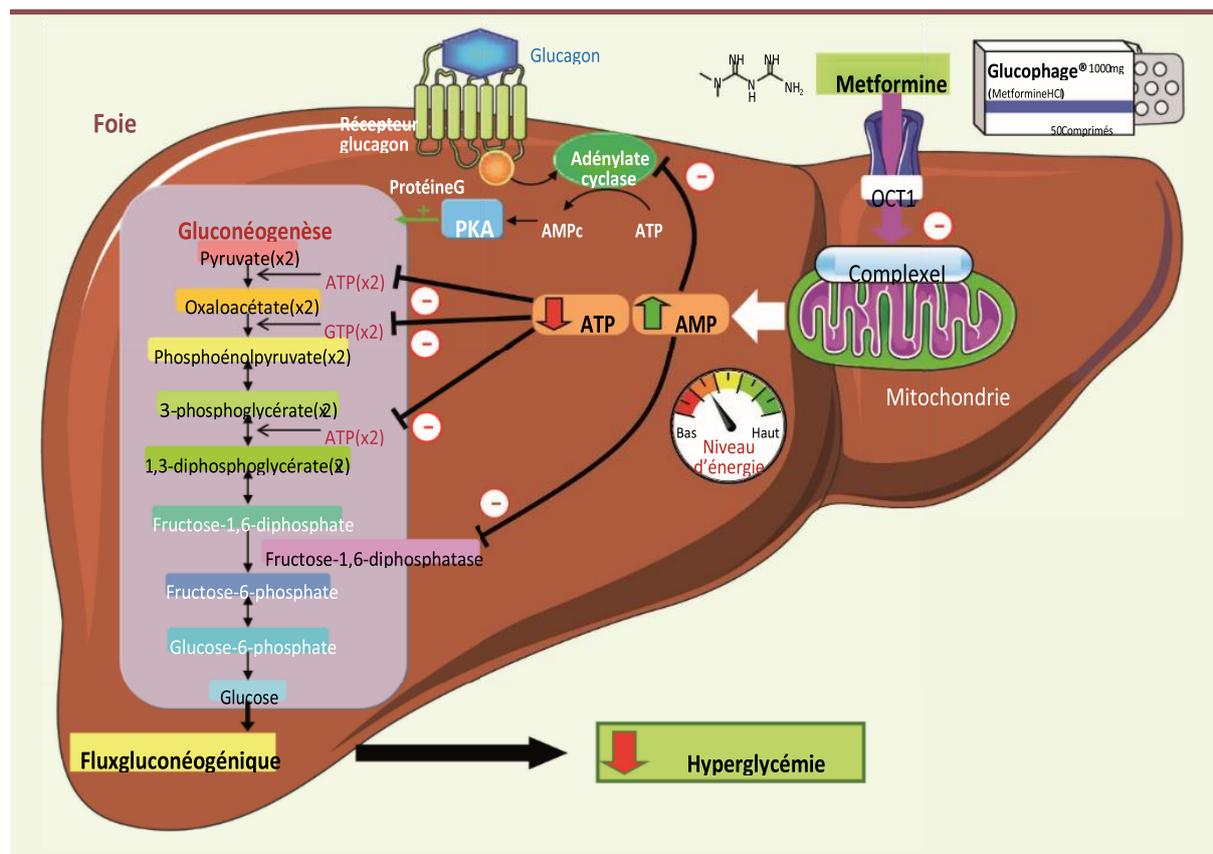


Figure n°04 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie. (Foretz *et al.*, 2014)

La metformine ne favorise pas la production de l'insuline mais nécessite sa présence pour exercer son effet (Gavril, 2016).

6. Effets indésirables

L'intolérance digestive représente l'effet indésirable le plus répandu environ 30% pour les médicaments de référence du diabète de type 2 (Bouchouca *et al.*, 2011). L'apparition des diarrhées et des vomissements chez certains patients suit le traitement par la metformine (Bouzouita *et al.*, 2016).

a. L'acidose lactique

L'acidose lactique est causée par l'inhibition de la néoglucogenèse à partir de différents substrats dont le lactate spécialement en cas d'accumulation de metformine (**Orban *et al.*, 2006**)

Le MALA (metformin-associated lactic acidosis) survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre la production et l'élimination du lactate. Mais ce processus est souvent complexe et multifactoriel, et la véritable attribution de la metformine est difficile à déterminer

Le lien légendaire entre la metformine et l'acidose lactique MALA fait débat depuis des années. Plusieurs publications ont montré que la metformine n'augmente pas l'incidence de l'acidose lactique par rapport à un autre traitement antidiabétique (**Stades *et al.*, 2004**) et selon Salpeter et ses collaborateurs, qui ont fait une étude sur 55 000 patients, l'acidose lactique n'est pas liée au traitement par la metformine (**Salpeter *et al.*, 2010**).

Cependant, ces données épidémiologiques contrastent avec les nombreux cas cliniques régulièrement publiés et déclarés aux organismes de pharmacovigilance. Dans un effort pour aller dans cette direction, une série de 727 patients a trouvé une association claire entre les concentrations plasmatiques de metformine, l'acidose lactique et la mortalité (**Lalau *et al.*, 1998**).

Dans tous les cas, MALA est une complication rare du traitement par la metformine avec une incidence qui varie selon la source mais qui est probablement inférieure à 10/100 000 années-personnes. C'est la rareté de cette affection qui rend difficile son analyse par des essais cliniques ; les études de cas sont la seule source de données disponible (**Salpeter *et al.*, 2010**).

b. Absorption réduite de la vitamine B12 (cobalamine).

Cette vitamine est impliquée dans la synthèse de l'ADN et des acides gras, ainsi que dans le fonctionnement du système nerveux. Une carence en cobalamine peut-elle est ainsi à l'origine d'anémies, d'états de fatigue ou de troubles de l'humeur. La metformine peut être associée à des déficits en vitamine B 12, entraînant une augmentation en homocystéine, et de l'acide méthyl-malonique. Ces déficits peuvent se manifester par des manifestations neurologiques (**Faure, 2011**).

Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire, éruption psoriasis forme (**Faure, 2011**).

c. Contre-indications :

La metformine est un médicament antidiabétique oral largement prescrit pour traiter le diabète de type 2. Cependant, il existe des conditions médicales associées à une hypoxie tissulaire, telles que l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, qui peuvent contre-indiquer l'utilisation de la metformine. De même, l'insuffisance rénale chronique, même modérée, ainsi que toute pathologie altérant la fonction rénale, peuvent rendre la metformine inappropriée. En outre, la déshydratation due à des diarrhées sévères, des nausées, des vomissements, une hypovolémie ou de la fièvre peut également contre-indiquer l'utilisation de la metformine (Faure, 2011).

L'insuffisance hépatocellulaire, l'alcoolisme aigu ou chronique peuvent également augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients traités avec la metformine. Le diabète avec acidocétose et coma prédiabétique, la grossesse et l'allaitement, ainsi que les infections sévères telles que la septicémie, l'infection urinaire, etc., peuvent également contre-indiquer l'utilisation de la metformine.

Enfin, la metformine est déconseillée en cas de jeûne strict, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients traités avec ce médicament (Faure, 2011).

Partie 2 : Partie Pratique
Chapitre 01 :
Matériel et méthodes

1. Région de l'étude

Tlemcen est une ville d'Algérie limitée au Nord par la mer Méditerranée ; à l'Ouest par le Maroc, au Nord-Est et à l'Est par les wilayas d'Ain Témouchent et Sidi Bel Abbes et au Sud par la wilaya de Naama. Maghnia est une Daïra située dans la wilaya de Tlemcen. Elle est située dans la région Nord-Ouest du pays, près de la frontière avec le Maroc. Elle se trouve à environ 70 kilomètres au Sud-Ouest du chef-lieu de Tlemcen. La commune de Maghnia est entourée par plusieurs localités, dont Bab El Assa au Nord, Beni Snous à l'Est et Souani au Sud. Elle est également proche de la côte méditerranéenne, située à une distance d'environ 40 kilomètres à l'Ouest de la ville de Ghazaouet.

Selon le recensement général de la population et de l'habitat de 2008, la population de la daïra de Maghnia était estimée à 114 634 habitants, comparativement à 39 294 habitants en 1977. (<http://lapopulation.population.city/algerie/maghnia/>)

Type d'enquête et recueil des données

Dans le cadre de notre travail, nous avons réalisé une étude descriptive transversale rétrospective sur une population de la région de Maghnia, wilaya de Tlemcen, sur une période qui s'est étalée du mois de décembre jusqu'à avril 2023.

Cette étude est une enquête observationnelle et non expérimentale qui a pour but de décrire les caractéristiques des patients atteints de diabète de type 2 de la région de Maghnia.

Pour ce faire, nous avons élaboré un questionnaire que nous avons distribué auprès des médecins traitants de la région de Tlemcen, ainsi qu'aux laboratoires. Nous avons également procédé à la collecte de données en personne.

Grâce au questionnaire, nous avons pu recueillir des informations générales sur les caractéristiques anthropométriques des patients, notamment leur sexe, leur âge, l'âge d'apparition du diabète et le type de diabète, etc.

Tous les patients ont été informés par l'objectif de cette l'étude et ils nous ont donné leur consentement préalablement.

2. Mode d'échantillonnage

Notre enquête a porté sur un échantillon de 100 patients répartis en deux groupes. Le premier groupe se composait de 50 patients atteints de diabète de type 2, tandis que le deuxième groupe comprenait 50 patients témoins ne présentant aucune pathologie apparente. Les sujets diabétiques ont été sélectionnés en fonction de leurs analyses.

3. Critères de recrutement des patients

Les patients intéressés à participer dans cette enquête doivent passer par un processus de sélection avant d'être officiellement recrutés. Nous avons sélectionné des critères d'inclusion et d'exclusion, afin de déterminer l'éligibilité et la capacité des patients à participer dans cette enquête. Les patients qui remplissaient les conditions initiales étaient ensuite invités à remplir le questionnaire préparé.

3.1.Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude les patients :

- Atteint de diabète de type 2
- Traités par la metformine
- Qui ont accepté de répondre au questionnaire
- Agés

3.2.Critères d'exclusion

Il a été exclu de cette étude les patients :

- Atteints de diabète de type 1
- Diabétiques qui ne sont pas traités par la metformine
- Qui n'ont pas accepté de répondre au questionnaire
- Atteints par un autre type de diabète
- Inférieur 18 ans

4. Le questionnaire de l'étude

Le questionnaire a été élaboré en s'appuyant sur les informations bibliographiques et rempli par le médecin de laboratoire, docteur traitant lors de la consultation et par nous-mêmes. Il comprend les informations suivantes :

Questionnaire de l'enquête sur les diabétiques type 2 sous metformine

1. Nom et prénoms
2. Sexe : Homme Femme
3. Quel âge avez-vous ?
4. Quelle est votre taille ?
5. Quel est votre poids actuel ?
6. Au cours de quelle(s) circonstance(s) a-t-on découvert votre diabète ?
7. A quel âge, environ, un médecin vous a-t-il dit pour la première fois que vous aviez un diabète ?
8. Quel type de diabète avez-vous ?
9. Votre diabète est-il héréditaire ?
Précisez lequel de votre famille
10. Avez-vous utilisé des comprimés contre le diabète ?
11. Prenez-vous de la metformine ?
A quelle dose :
12. Actuellement, êtes-vous traité(e) par injections d'insuline ?
 Non Oui
13. A quelles doses ?
14. Souffrez-vous d'autres maladies, si oui lesquelles ?
15. Un médecin vous a-t-il déjà dit que votre diabète a atteint vos yeux ou que vous aviez une rétinopathie ?
 Non Oui

Précisez plus

16. Quelles sont les dernières valeurs de votre taux de :

Glycémie	Hb1Ac
Cholestérol	TSH
LDL	HDL
Créatinine	UREE
Vitamine B12	Vitamine D

5. L'analyse statistique

L'analyse statistique des données, calcul de l'écart type, moyen, test de student et les coefficients de corrélation, ont été réalisés par le logiciel informatique Microsoft Excel version 2019.

5.1.Le test de student

La finalité d'une étude statistique est de tirer des conclusions sur la population à partir de l'étude d'un échantillon issu de cette population. L'échantillon n'est qu'une image ponctuelle, les observations qui en sont tirées n'ont pas d'intérêts en eux-mêmes, et n'ont de valeur que si elles sont extrapolées à la population dont elles sont issues à partir d'échantillons. En comparant deux ensembles de données ou plus, nous observons que. Il y a toujours de grandes ou de petites différences entre les paramètres mesurés.

Nous avons donc opté de réaliser l'analyse de résultats par comparaison de deux moyennes vis le test de l'écart réduit ou test de Student.

Si :

- $p \geq 0,05$ → la différence entre les paramètres est non significative
- $p < 0,05$ → la différence entre les paramètres est significative
- $p < 0,01$ → la différence entre les paramètres est très significative
- $p < 0,001$ → la différence entre les paramètres hautement significative

5.2.L'analyse par corrélation

La corrélation est une mesure statistique qui exprime la notion de lien linéaire entre deux variables (c'est-à-dire qu'elles évoluent ensemble à un rythme constant). C'est un outil commun pour décrire des relations simples sans se soucier de la causalité. La corrélation est décrite à l'aide d'une mesure sans unité appelée coefficient de corrélation compris entre -1 et +1 et notée r.

- Plus r est proche de 0, plus la relation linéaire est faible.
- Les valeurs positives de r indiquent une corrélation positive lorsque les valeurs des deux variables tendent à augmenter ensemble.
- Les valeurs négatives de r indiquent une corrélation négative lorsque les valeurs d'une variable tendent à augmenter et que les valeurs de l'autre variable diminuent.

Partie 2 : Partie Pratique
Chapitre 02 :
Résultats et interprétation

I. Description de la population

1. Répartition en fonction du sexe

La figure n° 05 représente la répartition des sujets de cette étude selon le sexe. Les résultats de l'analyse montrent clairement une répartition presque égale chez la population des diabétiques avec un pourcentage de 52% pour les femmes et 48% pour les hommes avec un sexe ratio de 1,08. Un résultat similaire, avec une égalité parfaite, a été obtenu avec la population témoin (un sexe ration égale à 1) (Figure 4).

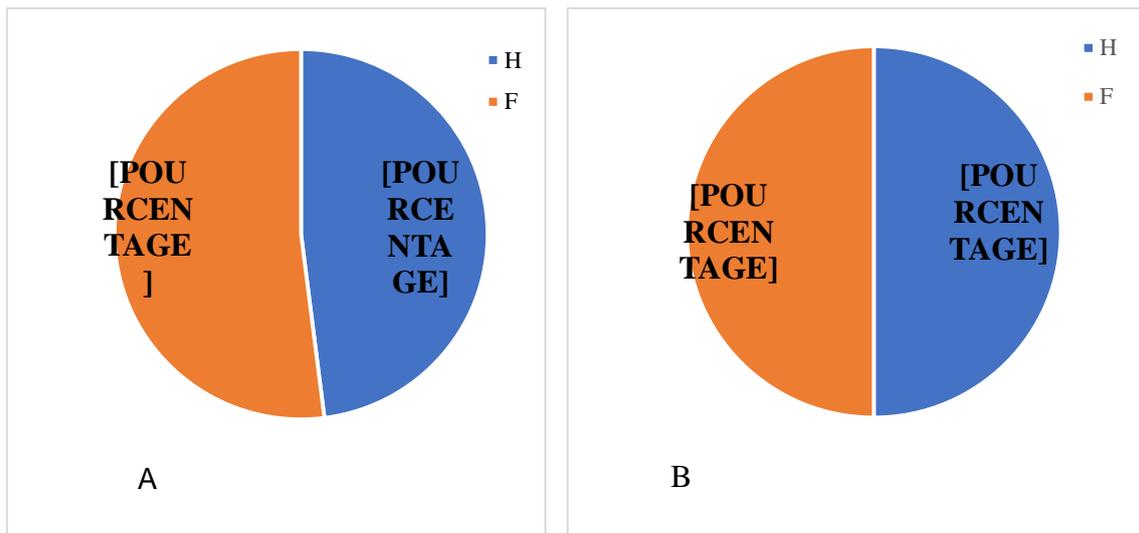


Figure n°05 : Répartition des sujets diabétiques (A) et témoins en fonction du sexe (B)

2. Répartition des sujets en fonction de l'IMC

La figure n°06 représente la répartition de la population des diabétiques et témoin selon leur IMC. Nous constatons que pour la population diabétique, 86% des patients diabétiques sont soit une corpulence normale (44%) ou sont en surpoids (42%). Cependant, la plupart des témoins sont en surpoids (56%).

Dans les populations étudiées, l'IMC minimale est de 21,22 kg/m² et l'IMC maximale est de 37,27 kg/m².

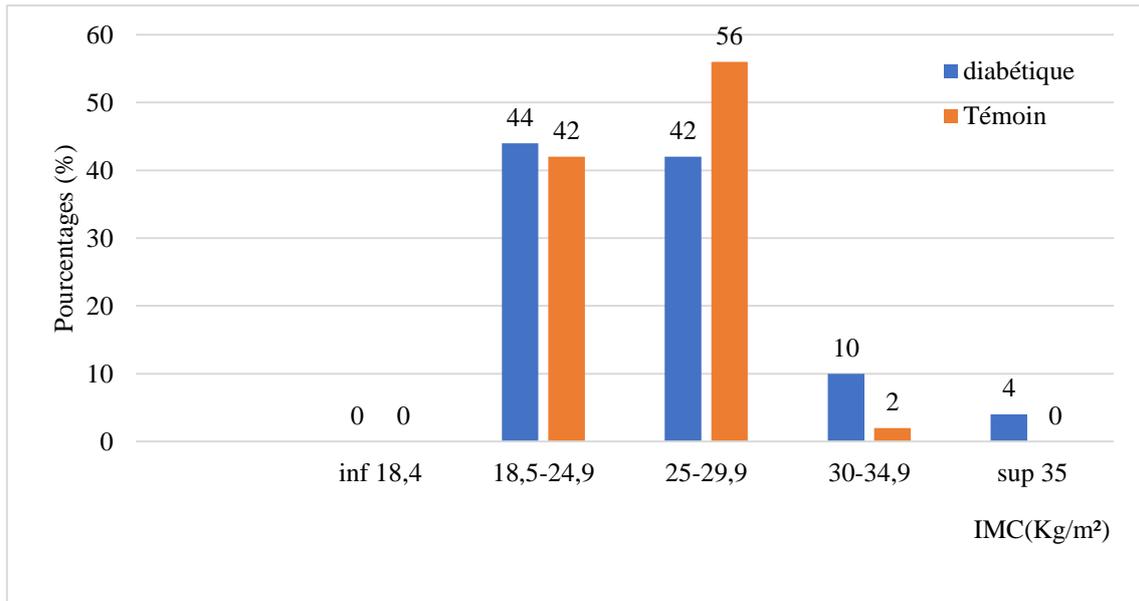


Figure n°06 : Répartition en fonction de l'IMC

Insuffisance pondérale : IMC < 18 ; corpulence normale : IMC entre 18-25 ;
surpoids : IMC entre 25-30, obésité : IMC > 30.

3. Répartition des sujets en fonction de l'âge :

La Figure n°07 montre la répartition des sujets par tranches d'âge. L'analyse de cette figure montre une répartition irrégulière de la fréquence des diabétiques en fonction de l'âge. La tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle des (61-70) ans, représentant 24% des diabétiques étudiés. Pour les témoins nous constatons qu'il s'agit d'une population plutôt jeune. En ce qui concerne les témoins, la tranche d'âge la plus représentée est celle des moins de 30 ans, qui représente environ 50% des témoins.

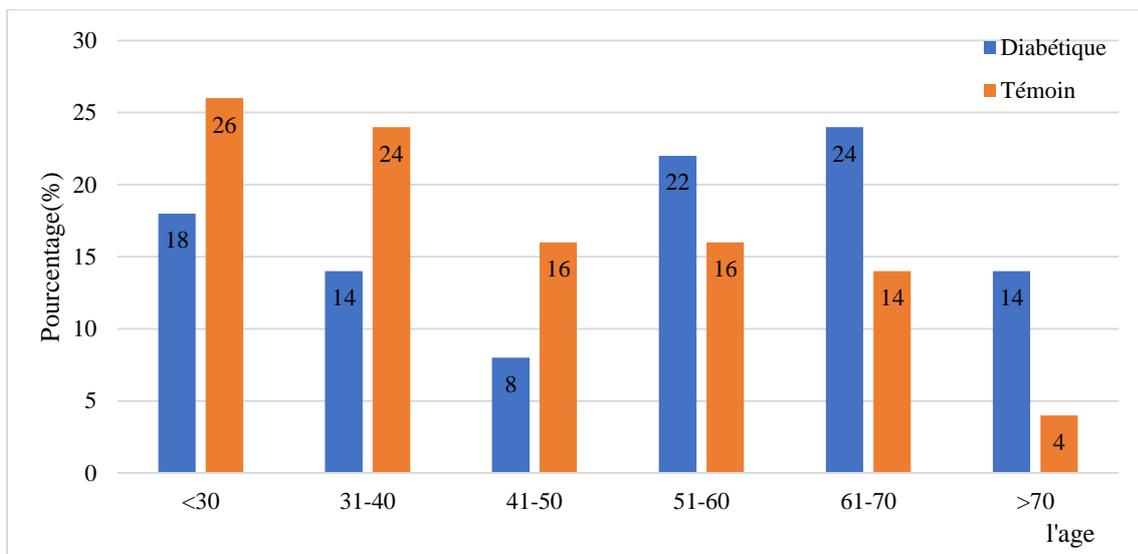


Figure n°07 : Répartition en fonction de l'Age

4. Représentation des diabétiques en fonction des circonstances de découverte du diabète

Les résultats de la répartition de la population diabétique en fonction de la circonstance de découverte du diabète sont représentés dans cette figure. Nous remarquons que la circonstance la plus rencontrée est la polyurie et polydipsie (22%) suivie par le fortuitement (18%), vertige (14%) et consultation médicale (14%).

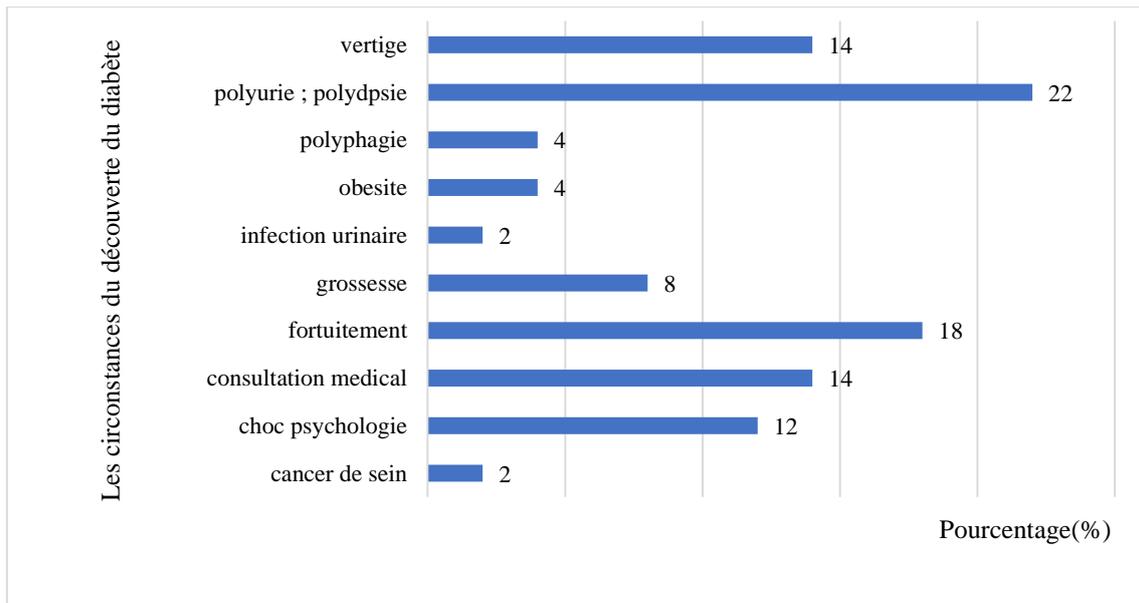


Figure n°08 : Répartition en fonction de circonstance du diabète

5. Représentation des diabétiques en fonction de la glycémie

La répartition des sujets en fonction de la glycémie est présentée dans la Figure n°09. L'analyse de cette figure montre que la majorité des sujets diabétiques présentent des glycémies supérieures aux normes, avec une grande catégorie représentant 58% où la glycémie varie entre 1,21 et 2 g/l, et seulement 2% ont une glycémie supérieure à 4 g/l.

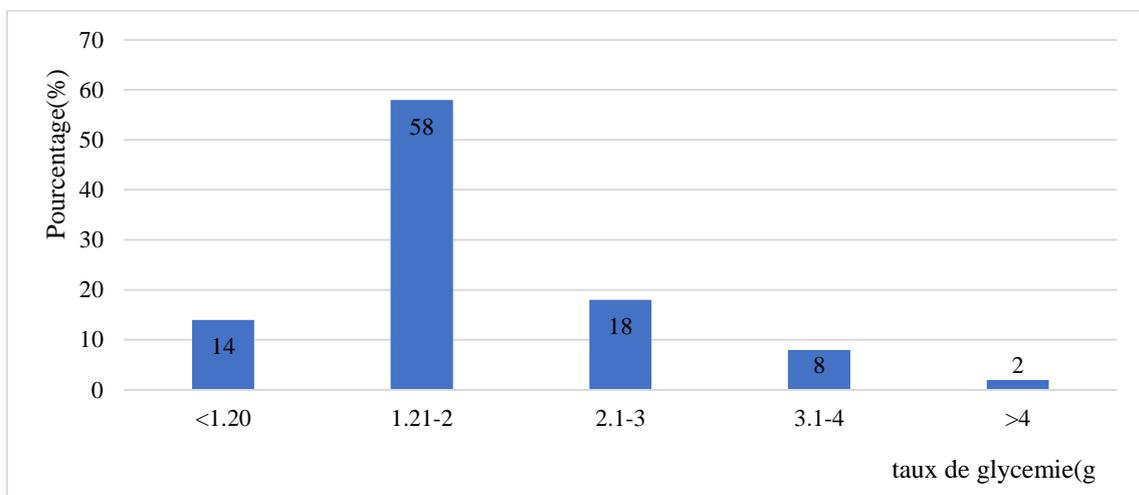


Figure n°09 : Répartition de la population des diabétiques en fonction de la glycémie

6. Représentation des diabétiques en fonction des paramètres lipidiques

Cette figure présente les résultats de la répartition des deux populations en fonction des paramètres lipidiques. Nous pouvons observer que la majorité des patients diabétiques et des témoins ont un taux de cholestérol inférieur à 2 g/l, respectivement avec des pourcentages de 84% et 74%. En revanche, 26% des témoins et 16% des patients diabétiques ont un taux de cholestérol supérieur à 2 g/l.

En ce qui concerne le HDL, tous les témoins et la majorité des diabétiques ont un taux de HDL inférieur à 0,6 g/l, soit 100% des témoins et 90,47% des diabétiques. Le reste des patients présente un taux de HDL supérieur à 0,6 g/l.

Le même schéma se reproduit pour le LDL, où tous les témoins et la plupart des diabétiques ont un taux de LDL inférieur à 1,6 g/l, avec un pourcentage de 90,69% pour les diabétiques. Cependant, 9,3% de la population diabétique présente un taux de LDL supérieur à 1,6 g/l.

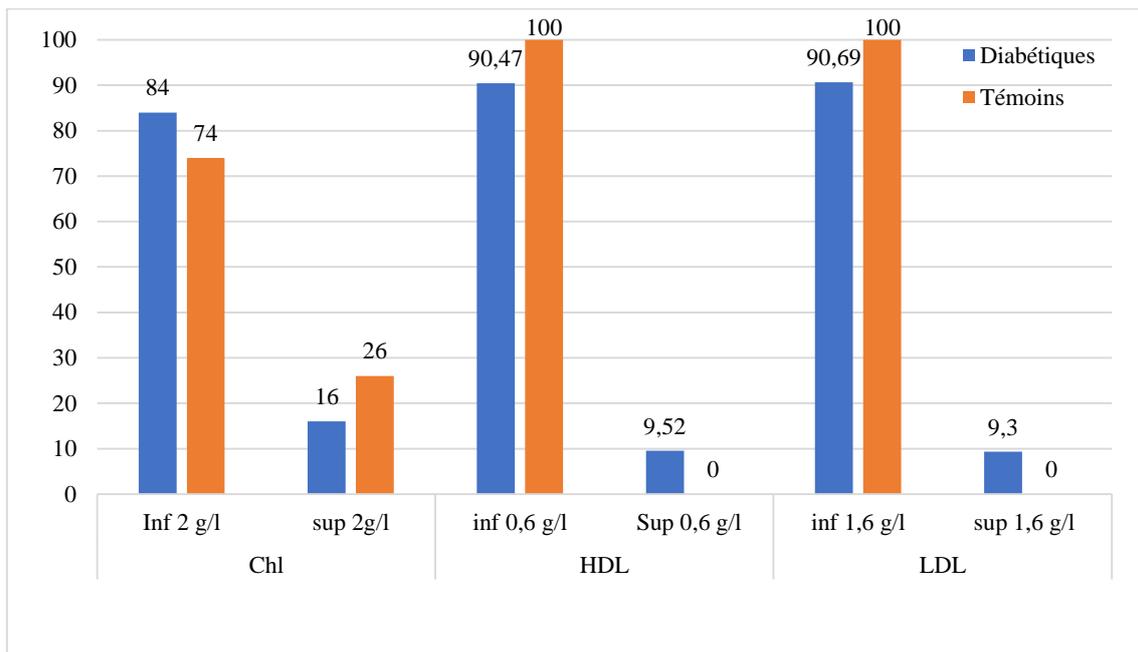


Figure n°10 : Représentation des diabétiques en fonction des paramètres lipidiques

7. Représentation des diabétiques en fonction de l'HbA1c

Les résultats de la répartition du taux de l'HbA1c sont présentés dans la figure n°14. D'après nos résultats, nous constatons que 50% des patients présentent un mauvais équilibre glycémique, avec un taux d'HbA1c supérieur à 7 %. En revanche, 38% des patients présentent une glycémie équilibrée avec un taux de hba1c entre 6 et 7%.

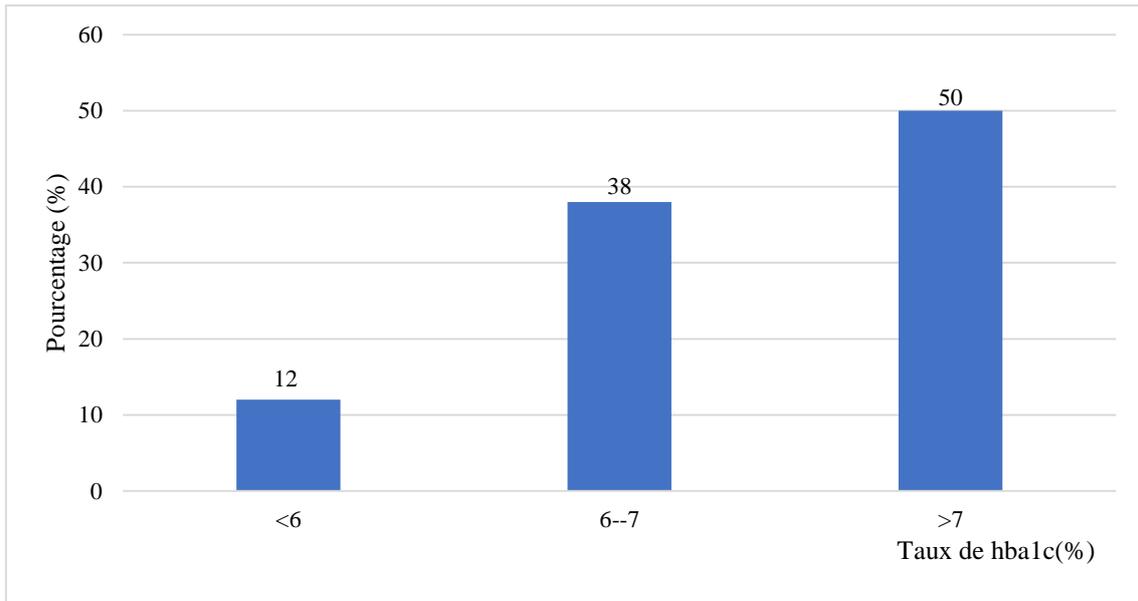


Figure n°11 : Répartition en fonction du taux de Hba1c

8. Représentation des sujets en fonction du taux de l'urée :

La figure n°12 représente le taux des valeurs de l'urée dans les populations étudiées. Nous pouvons constater que le taux d'urée dans notre population est d'environ 0,15-0,40 g/L une valeur qui reste dans les normes, avec un pourcentage de 100% pour les témoins et 72% pour les diabétiques.

Cependant, près de 28% des diabétiques présentent des taux élevés d'urée (>0,40 g/L).

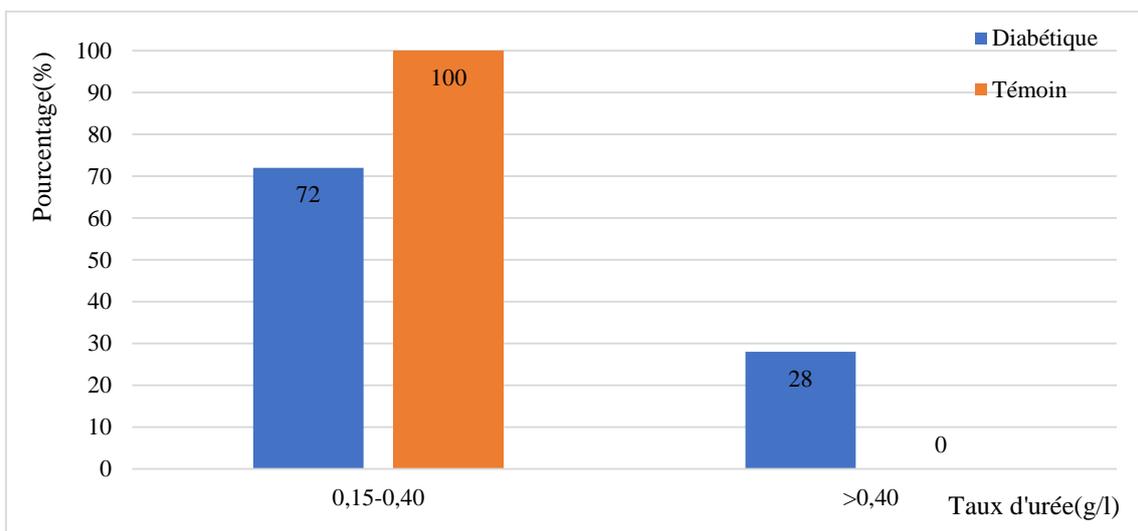


Figure n°12 : Répartition en fonction de l'urée

9. Représentation des sujets en fonction de valeurs de la créatinine

La figure n°13 présente le taux de créatinine dans les populations étudiées. Nous constatons que 54% des diabétiques ont des valeurs de créatinine comprise entre 5-9,5 mg/L. Cependant, près de 46% des diabétiques présentent des taux élevés de créatinine (>9,5 mg/L). Les témoins ont tous de valeurs normales.

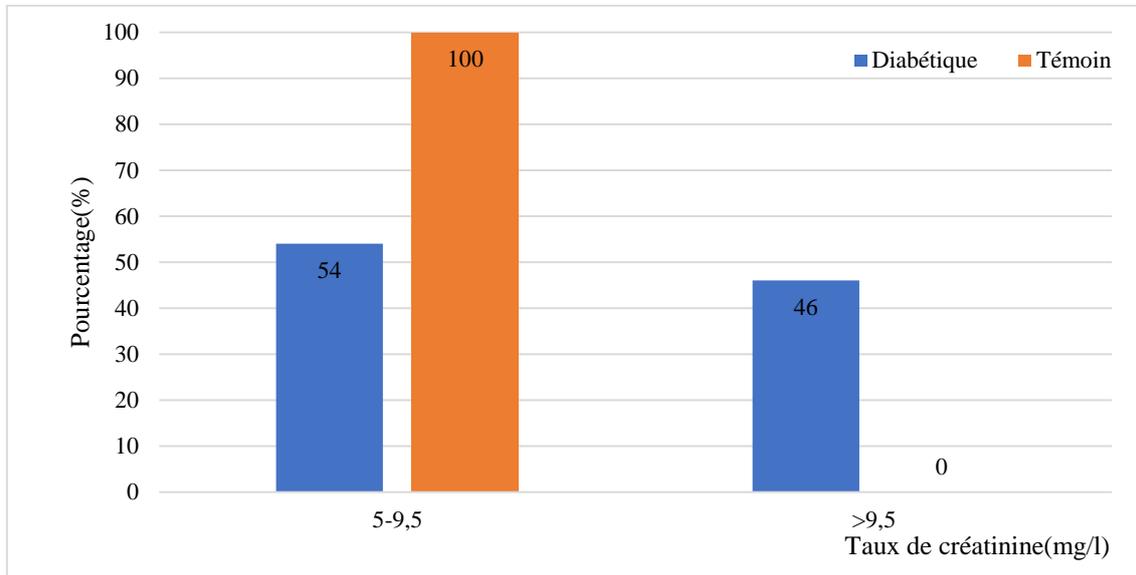


Figure n°13 : Répartition en fonction de la créatinine

10. Représentation des sujets en fonction de valeurs vitamine B12

La figure illustre la répartition des deux populations en fonction du taux de vitamine B12. Nous observons que seuls 36,11 % des individus diabétiques présentent un taux de vitamine B12 inférieur à 200 pmol/l. En revanche, 100 % des témoins et 63,89 % des diabétiques ont montré un taux de vitamine B12 supérieur à 200 pmol/l.

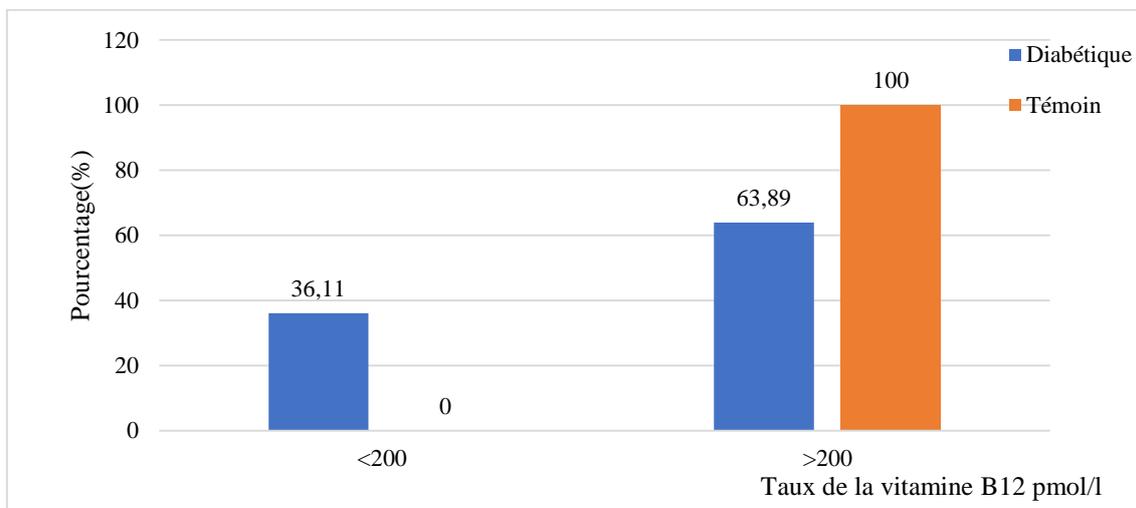


Figure n°14 : Répartition en fonction de la vitamine B12

11. Représentation des sujets en fonction de valeurs vitamine D

Cette figure représente la répartition des deux populations en fonction de la valeur de la vitamine D. Nous constatons que 94,11% des diabétiques et 8,33 % des témoins ont un taux de la vit D en dessous de la norme alors que 91,66 % des témoins et 5,88% des diabétiques ont des valeurs normales de la vit D.

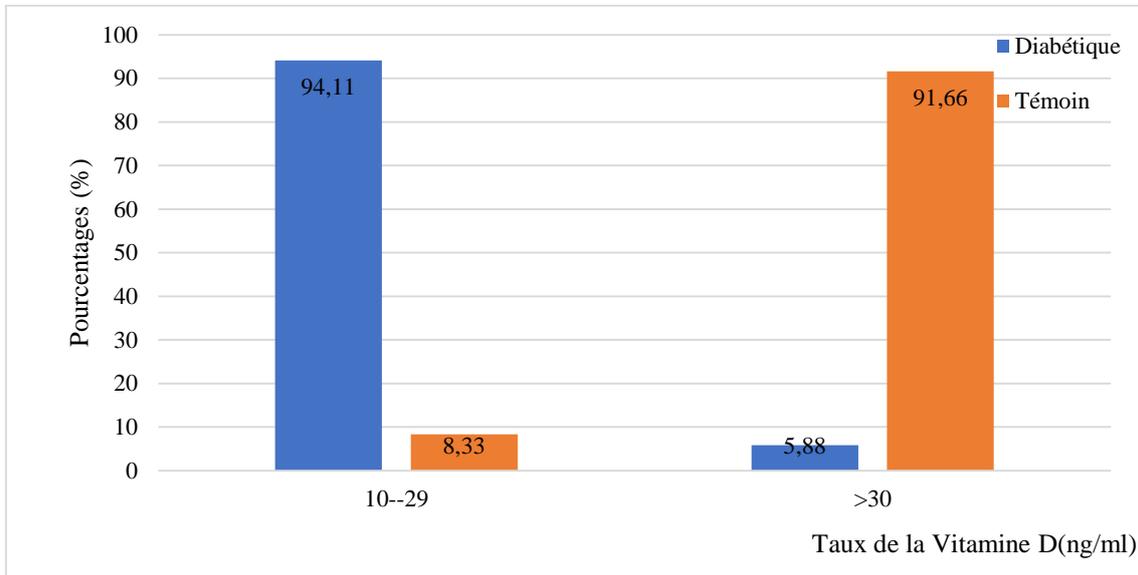


Figure n°15 : Répartition des sujets en fonction de la Vitamine D

12. Représentation des sujets en fonction de valeurs TSH :

La figure n°16 présente le taux de TSH dans les populations étudiées. Nous constatons que le taux de TSH dans notre population est d'environ 0,27-4,20 mu/L. Ce qui est conforme aux normes avec un pourcentage de 100% pour les témoins et 95,55% pour les diabétiques. Seulement de 4,44% des diabétiques présentent des taux élevés de TSH >4,20 mu/L.

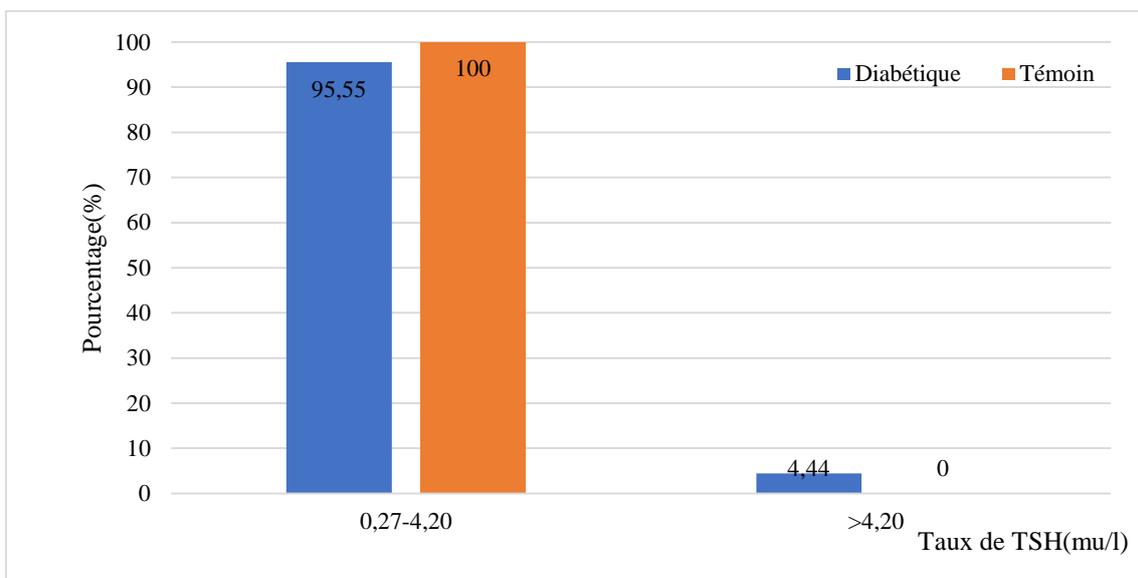


Figure n°16 : Répartition en fonction de TSH

13. Représentation des diabétiques en fonction de l'ancienneté du diabète

D'après les résultats présentés dans la Figure n°17, la répartition de la population en fonction de l'ancienneté du diabète montre que plus de la moitié des sujets 52 % ont un diabète d'une ancienneté de 6 à 9 ans et 30% plus de 9 ans. Ce qui place notre population dans la catégorie d'une population a diabète ancien.

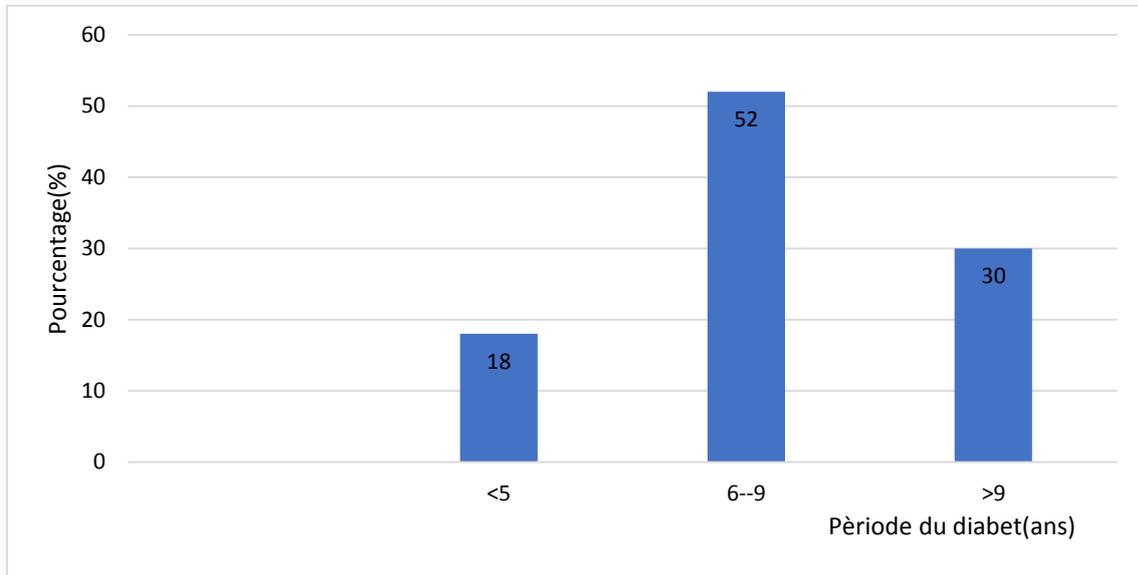


Figure n°17 : Répartition des diabétiques en fonction de l'ancienneté du diabète

14. Représentation des diabétiques en fonction de la dose metformine :

La Figure n°18 représente la répartition des sujets en fonction de la dose de la metformine. Notre la population peut être divisée en trois groupes : les diabétiques sous metformine à 500 mg, représentant 18% des cas étudiés, ceux sous metformine à 850 mg, qui représentant 52%, et enfin sous metformine à 1000 mg, représentant 30% des cas.

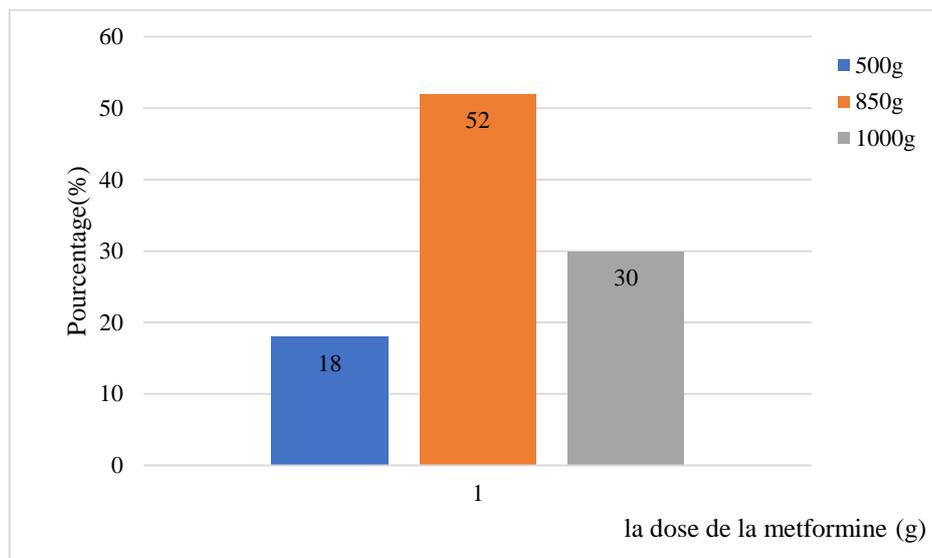


Figure n°18 : Répartition selon la dose de la metformine

15. Représentation des diabétiques en fonction des maladies associées

La répartition des diabétiques en fonction des maladies associées est représentée dans la figure n°19. Nous observons que la maladie associée la plus fréquente c'est l'hypertension avec un pourcentage de 30% suivie par la rétinopathie, asthme, pied diabétique, goitre...etc.

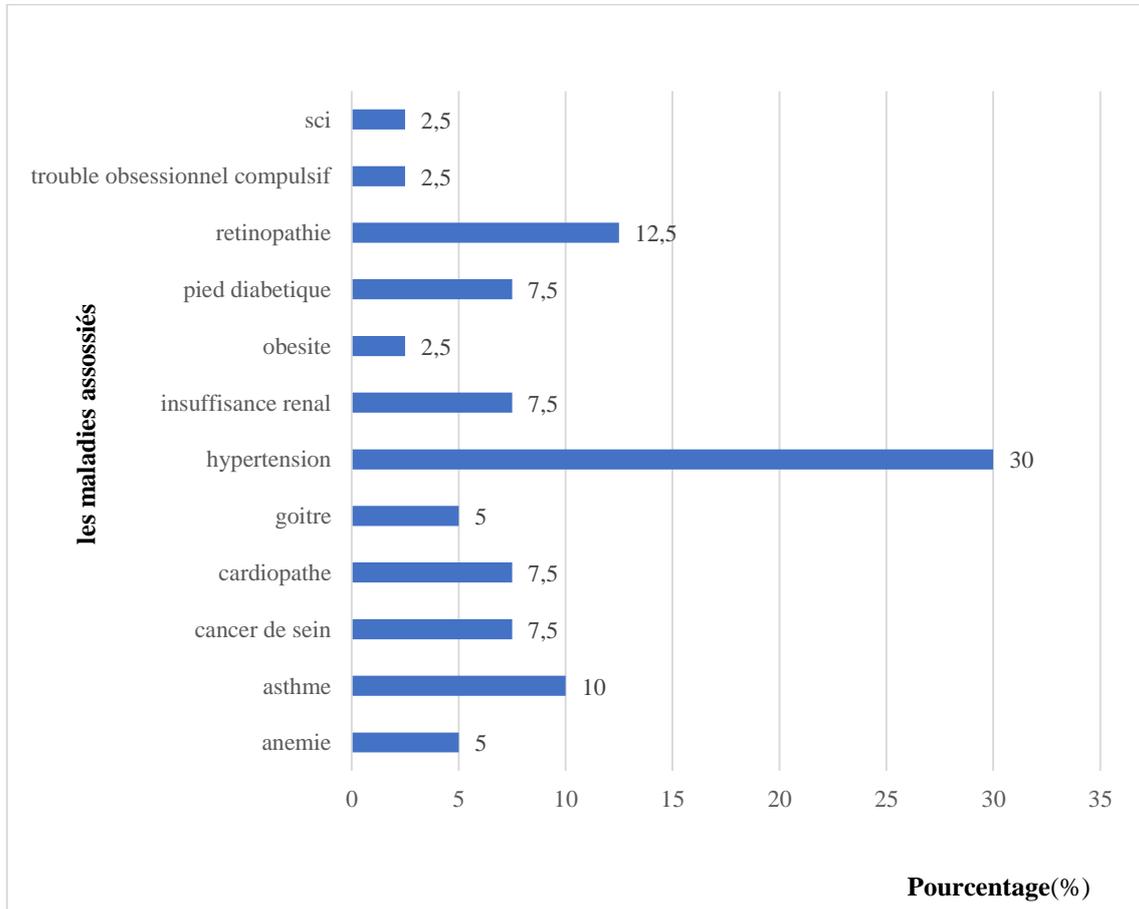


Figure n°19 : Répartition en fonction des maladies associées

II. Analyse statistique

1. Test de student entre les paramètres des deux populations

L'analyse statistique des paramètres biochimiques de la population étudiée a été réalisée en utilisant le test de student. Les moyennes ont été comparées en utilisant la valeur de p . Les différences sont considérées significatives lorsque $p < 0,05$ et non significatives lorsque $p > 0,05$. Les variations des moyennes des paramètres biochimiques sont présentées dans le tableau n° 02.

Nous constatons qu'il y a une différence significative entre les moyennes entre quelques paramètres des deux populations notamment la glycémie ($p = 8,7408E-12$), la créatinine ($p = 8,79 \times 10^{-5}$), la vitamine B₁₂ ($p = 0,033$) et la vitamine D ($p = 3,134 \times 10^{-10}$).

En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les autres paramètres analysés.

Tableau n°02 : paramètres biochimique des deux populations de l'étude

	Témoins		Diabétiques		p value
	Moyenne	Ecarte type	Moyenne	Ecarte type	
Glycémie	0,926	0,112	1,855	0,740	8,7408E-12
Cholestérol	1,8634	0,250	1,985	1,190	0,48085392
LDL	1,274	0,450	1,158	0,520	0,4043225
HDL	0,510	0,061	0,450	0,203	0,090205
URÉE	0,283	0,061	0,320	0,121	0,09053048
Créatinine	6,865	1,610	9,461	3,641	8,7913E-05
Vit B12	409,507	127,812	312,722	180,841	0,0331102
Vit D	36,997	5,150	22,458	3,921	3,1277E-10
TSH	1,5847	0,873	1,288	1,068	0,28000964

2. Test de corrélation entre les différents paramètres biochimiques

Les coefficients de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population diabétique étudiée sont représentés dans le tableau n°03.

Nous constatons une corrélation positive entre l'âge de l'apparition du diabète et l'âge des individus, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,83. Nous constatons également une corrélation positive entre la dose de metformine et l'âge des individus, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,81.

De plus, il existe une forte corrélation positive entre la dose de metformine et l'âge de l'apparition du diabète, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,92. Une corrélation positive a été aussi constatée entre les taux de LDL et de HDL, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,70 et entre la créatinine et l'urée avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,72. Et une corrélation positive entre la vitamine D et la vitamine B12 avec un coefficient de corrélation de 0,72.

Nous avons également observé une forte corrélation négative entre la vitamine B12 et l'âge des individus, avec un coefficient de corrélation de Pearson de -0,80. De plus, il existe une forte corrélation négative entre la vitamine B12 et l'âge de l'apparition du diabète, avec un coefficient de corrélation de Pearson de -0,80, ainsi qu'une forte corrélation négative entre la vitamine B12 et la dose de metformine, avec un coefficient de corrélation de Pearson de -0,91.

Nous remarquons une corrélation négative entre la vitamine D et l'âge d'apparition du diabète, avec un coefficient de corrélation de Pearson de -0,71, ainsi qu'entre la vitamine D et la dose de metformine, avec un coefficient de corrélation de -0,72.

Tableau n°03 : test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des diabétiques

	<i>IMC</i>	<i>AGE</i>	<i>Age du DT</i>	<i>Dose de metformine</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Cholestérol</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>	<i>HB1Ac</i>	<i>Urée</i>	<i>Créa</i>	<i>Vit B12</i>	<i>Vit D</i>	<i>TSH</i>
IMC	1,00													
Age	0,00	1,00												
Age du DT	0,05	0,83	1,00											
Dose de metformine	0,01	0,82	0,93	1,00										
Glycémie	0,08	0,16	0,12	0,17	1,00									
Cholestérol	0,30	0,13	0,05	- 0,03	- 0,06	1,00								
LDL	0,41	- 0,08	- 0,15	- 0,20	0,08	0,69	1,00							
HDL	0,50	- 0,08	- 0,14	- 0,23	- 0,20	0,67	0,70	1,00						
HB1Ac	- 0,09	0,08	- 0,00	0,07	0,21	- 0,06	- 0,08	- 0,08	1,00					
Urée	- 0,15	0,23	0,20	0,25	0,29	- 0,04	- 0,13	- 0,16	- 0,06	1,00				
Créatinine	- 0,07	0,06	0,17	0,22	0,19	- 0,31	- 0,28	- 0,31	0,04	0,73	1,00			
Vit B12	- 0,08	- 0,81	- 0,80	- 0,91	- 0,27	- 0,02	0,15	0,29	- 0,20	- 0,16	-0,25	1,00		
Vit D	0,00	- 0,71	- 0,72	- 0,73	- 0,11	- 0,06	- 0,08	0,09	- 0,00	0,02	-0,12	0,72	1,00	
TSH	- 0,13	0,02	0,06	0,06	- 0,14	- 0,12	- 0,16	- 0,09	- 0,05	- 0,07	0,00	- 0,09	- 0,14	1

3. Test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des témoins

Les résultats de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des témoins sont représentés dans le tableau :

D'après le tableau n°04, il est observé une corrélation positive entre les taux de LDL et cholestérol, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,73, entre les taux de LDL et de HDL, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,87, entre le taux de HDL et cholestérol, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,86 et une forte corrélation positive entre le taux de créatinine et cholestérol, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,90.

Nous avons noté aussi une corrélation positive entre le taux de cholestérol et le taux de l'urée ($r=0,88$), LDL et l'urée ($r=0,85$), LDL et créatinine ($r=0,79$), HDL et l'urée ($r=0,9$), HDL et créatinine ($r=0,90$), urée et créatinine ($r=0,9356$), B12 et vit D ($r=0.886$), LDL et TSH ($r=0,796$).

Chapitre 02 : Résultats et interprétation

Tableau n°04 : test de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population des témoins

	<i>IMC</i>	<i>Age</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Cholestérol</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>	<i>Vit B12</i>	<i>Vit D</i>	<i>TSH</i>
IMC	1										
Age	-0,3565957	1									
Glycémie	0,28468882	0,10880914	1								
Cholestérol	-0,1775554	0,12537222	-0,010435	1							
LDL	0,07299263	-0,2970305	-0,075036	0,73406051	1						
HDL	-0,1856974	-0,3283267	-0,252389	0,86714161	0,87715744	1					
Urée	-0,1919932	-0,1470331	-0,172792	0,88018929	0,8528315	0,90597416	1				
Créatinine	-0,2500254	-0,0222915	-0,284971	0,90307558	0,79303584	0,90933797	0,9355608	1			
Vit B12	-0,0718415	0,05338589	-0,124264	-0,1010455	-0,0278036	-0,0977293	-0,0670228	-0,242989	1		
Vit D	-0,0187428	0,01144613	0,073796	-0,0331047	-0,147321	-0,3665264	-0,1826655	-0,526037	0,88643561	1	
TSH	-0,2575453	-0,0495673	-0,398979	-0,0687542	0,79601172	0,54173244	0,15316289	0,0800256	0,22089961	0,19136842	1

Discussion

Le diabète a est une pathologie qui représente un problème de santé publique majeur qui exige des dépenses considérables de la part de l'état. Sa physiopathologie a un impact indirect sur le métabolisme de certaines vitamines et hormones, telles que la vitamine B12,

L'objectif de notre travail est de faire une enquête transversale afin de décrire le statut biochimique et vitaminique (B12 et D) d'une population DT2 de la région de maghnia

Cette étude a été réalisée via un questionnaire mis à la disposition des médecins traitants, des laboratoires, et des patients eux même. Nous avons pu recruter 100 participants dont 50 patients diabétiques de type 2 et 50 témoins non diabétiques.

La répartition des sexes dans notre étude a été relativement équilibrée, avec une très légère prédominance des femmes (52 % de femmes pour 48 % d'hommes). Cela diffère des caractéristiques de la population de d'étude de **Youssef, (2007)** à Bamako,Mali, qui montre une prédominance plus marquée des hommes (59,3 %) par rapport aux femmes (40,7 %). Cependant, nos résultats concordent avec l'étude de **Habi, (2014)** qui a trouvé aussi une dominance chez le sujet de sexes féminins que le sexe masculin (mais avec un pourcentage de 73% pour les femmes et 37% pour les hommes) chez une population de la wilaya de Tlemcen.

Selon les recherches menées par **Hamidou et Azzouzi, (2020)**, il a été observé que parmi les sujets traités par la metformine, que le pourcentage de l'obésité s'élevait à 55,55%. De plus, 50% des patients étaient en surpoids, tandis que seulement 18,51% présentaient une corpulence normale. Ces résultats diffèrent significativement de nos propres conclusions, où nous avons constaté que 14% des sujets étaient obèses, 42% étaient en surpoids et 44% avaient une corpulence normale

Nous avons aussi observé que la prévalence de la maladie a atteint son maximum chez les adultes âgés de 51 à 70 ans. Une étude réalisée en Algérie en 2003, appelée STEPS-OMS menée par le ministère de la santé et l'OMS, a démontré une augmentation significative de la prévalence du diabète avec l'âge, en particulier chez les 55-64 ans (**OMS, 2005**). L'âge moyen au moment du diagnostic du diabète chez nos patients est similaire à celui de plusieurs autres études, notamment celle de **Nibouche, (2015)** et **Bonaldi et al., (2009)**. Néanmoins, nos conclusions ne concordent pas l'étude réalisée par **Ghembaza en 2015**, où un pourcentage de 30,9% a été observé pour la catégorie d'âge la plus affectée par le diabète, à savoir les personnes âgées de 51 à 60 ans.

Selon l'étude de **Mbaye et ses collaborateurs (2011)**, dans 60,6% des cas, le diabète était connu depuis moins de 5 ans, tandis que dans 17,4% des cas, il était connu depuis plus de

10 ans (**Mbaye et al., 2011**). Ces résultats diffèrent des nôtres, où nous constatons que 52% de la population diabétique présentaient une ancienneté du diabète de 6 à 9 ans.

La population étudiée était traitée avec la metformine, un antidiabétique oral communément connu sous le nom de Glucophage. Ce médicament, largement utilisé en première ligne pour traiter le diabète de type 2. Il présente des avantages en termes de gestion de la glycémie et de contrôle du poids. Cependant, il existe des préoccupations liées à la prise de metformine, notamment le risque d'acidose lactique et de complications rénales (**Sreedharan et Abdelmalak, 2018**).

Selon les recherches de **Scarpello, (2001)**, l'efficacité anti-hyperglycémique de la metformine augmente à mesure que les doses journalières augmentent, allant de 500 mg jusqu'à une limite supérieure de 2000 mg. Nos propres conclusions vont dans le même sens.

Pour nos patients, nous avons opté pour la mesure de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée comme deux paramètres de références pour évaluer le contrôle de l'équilibre glycémique. Selon les travaux de **Sreedharan et Abdelmalak, (2018)**, les critères indiquant un bon équilibre glycémique sont une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/l et une HbA1c comprise entre 6,5% et 7%. En ce qui concerne les résultats obtenus dans notre étude, les niveaux de glycémie et d'HbA1c sont supérieurs aux valeurs physiologiques normales, ce qui suggère un mauvais contrôle du diabète chez les patients.

Les résultats obtenus ne mettent pas en évidence une perturbation du métabolisme lipidique chez les patients diabétiques. Ces résultats concordent avec les conclusions de l'étude menée par **Ghembaza, (2016)**. Nous avons constaté ensuite que le taux de cholestérol est supérieur à 2 g/l dans 16% de la population diabétique, pour les taux de HDL nous avons 90,47% des cas ont une valeur de HDL inférieure à 0,6 g/l alors pour le LDL nous avons 9,3% des patients ont une valeur de LDL supérieur à 1,6 g/l. Ces résultats ne sont pas accord avec les travaux de **Chami, (2015)** qui a trouvé que 24,8% des cas ont une valeur de cholestérol supérieur à 2g/l, (29,5%) des patients ont un taux de HDL inférieure à 0,40 g/l et (23%) des diabétiques ont un taux de LDL supérieur à 1,3 g/l.

Les résultats de notre population ont montré une élévation du taux de l'urée sanguin chez les diabétiques. Cette augmentation se traduit par un trouble d'excrétion des reins vu que la seule façon d'éliminer l'urée sanguine est par filtration glomérulaire (**Bosevski et al., 2012**). Le niveau de l'urée dans notre population est entre 0,15 et 0,40 avec pourcentage de 72%. Ceci Concorde avec les résultats de **Boukli-hacene, (2019)**. Cependant, la créatinine est

considérée depuis longtemps comme le marqueur le plus précis pour évaluer la fonction rénale par rapport à l'urée (**Dussol, 2011**). Dans cette étude, les diabétiques ont présenté des niveaux élevés de créatinine par rapport aux témoins. Ces résultats confirment l'impact du diabète sur la fonction rénale et sa progression.

D'autre part, chez les diabétiques sans complications, les taux de créatinine se situent dans les limites physiologiques, ce qui indique que la fonction rénale est préservée. Le niveau de créatinine dans notre population est entre 5 et 9.5 avec pourcentage de (54%), ceci n'est pas en accord avec les résultats de **Boukli-hacene, (2019)**.

Selon l'étude de **Ben El Moustapha et al., (2019)**, 55 % des cas présentaient des problèmes ophtalmiques, 47,5 % avaient une hyperlipidémie et 37,5 % étaient atteints d'hypertension artérielle. Ces résultats sont similaires à nos travaux, cependant, nous avons constaté que l'hypertension était la maladie associée la plus fréquente dans notre étude avec un pourcentage de 30%.

Selon l'étude de **Celani et al., (1994)**, des concentrations anormales de TSH ont été détectées chez 31,4 % de la population diabétique. Cependant, dans notre étude, nous avons constaté que seulement 4,44 % de la population diabétique présentait une concentration anormale de TSH.

En ce qui concerne le statut vitaminique, nous avons 94,11% des diabétiques ont une carence en vitamine D. Nos résultats sont proches de l'étude de **Safi, (2015)**, qui a trouvé que 98,1% de ses deux populations présentent une carence en vitamine D. Nos travaux sont également en accord avec ceux de **Benamara et Gaouar, 2021**, qui ont également constaté une diminution de la vitamine D chez les patients diabétiques, avec un pourcentage de 75,9 %.

La toxicité de la metformine sur le statut en vitamine D des diabétiques de type 2 est un sujet qui a été étudié, mais les résultats des études sont variables et pas toujours concluants. Certaines études suggèrent un lien potentiel entre l'utilisation prolongée de la metformine et une diminution des niveaux de vitamine D, tandis que d'autres ne trouvent aucune corrélation significative (**Kani et al. 2018; Hong et al., 2020**).

La deuxième vitamine étudiée était la vitamine B12. Nous avons constaté une carence (voir tableau 05 en annexes) en vitamine B12 chez 36,11% de nos patients diabétiques de type 2 sous metformine. Cette carence corrélée négativement avec les doses quotidiennes en metformine, l'âge et l'ancienneté de diabète. Ces résultats concordent avec les

travaux de **Kim *et al.*, (2019)** qui ont trouvé une prévalence de carence en vitamine B12 de 22,2% chez les diabétiques de type 2 traités par metformine.

Nos résultats montrent que plus la dose journalière de la metformine augmente, la concentration sérique de la vitamine B12 diminue avec un coefficient de corrélation de Pearson -0,91. Cela concorde avec le résultat de **Zouaoui et Ziouani, (2020)** qui a trouvé un coefficient de corrélation -0.81.

Dans une revue systématique réalisée en **2014 par Liu *et al.***, il a été constaté que la concentration de vitamine B12 était plus faible chez les patients prenant une dose quotidienne élevée de metformine, par rapport à ceux prenant une faible dose. Ces résultats suggèrent une association entre la carence en vitamine B12 et la dose de metformine. (**Liu *et al.*, 2014**)

Une autre étude menée par **Ko *et al.*, (2014)** a révélé une corrélation négative entre le niveau de vitamine B12 et la durée de prise de la metformine ainsi que sa dose quotidienne. En effet, leurs résultats ont montré une concentration plus faible de vitamine B12 chez les patients sous metformine depuis plus de 10 ans par rapport à ceux prenant le médicament pendant 4 à 10 ans ou moins de 4 ans. De plus, ils ont mis en évidence une corrélation négative entre la dose quotidienne de metformine et le taux de vitamine B12 (**Ko *et al.*, 2014**).

La carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine est principalement attribuée à une altération de l'absorption de la vitamine B12 due à l'utilisation prolongée de ce médicament. Certaines études ont montré que la metformine peut entraîner une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, ce qui peut perturber la libération de la vitamine B12 à partir des aliments et sa liaison aux protéines pour faciliter son absorption dans l'intestin. Une étude menée par **Andrès *et al.* en 2002** à étudier le lien entre la metformine et la carence en vitamine B12 chez les diabétiques de type 2. Les résultats ont suggéré que la metformine pouvait entraîner une malabsorption des cobalamines alimentaires, contribuant ainsi à la carence en vitamine B12 chez ces patients (**Andrès *et al.*, 2002**).

La metformine peut perturber le mécanisme d'absorption de cette vitamine, ce qui peut conduire à une diminution de sa concentration dans l'organisme (**Wulffélé *et al.*, 2003**).

Des études ont montré que la metformine pouvait réduire l'assimilation de vitamine B12 à partir de l'alimentation, ainsi que son absorption au niveau de l'intestin grêle (**Bauman *et al.*, 2000**). Ces altérations de l'absorption de la vitamine B12 peuvent entraîner une carence chez les patients diabétiques de type 2 prenant de la metformine sur le long terme.

D'après **Zbadi et al., (2016)** des études récentes indiquent qu'il existe un risque accru de carence en Cobalamine plasmatique chez les patients prenant de la Metformine. Cette carence peut entraîner divers symptômes cliniques et biologiques de gravité variable. Ces symptômes vont des anomalies sanguines isolées telles que la macrocytose ou l'hypersegmentation des neutrophiles, aux polynévrites sensitives banales, voire à des complications hématologiques graves telles que la pancytopenie, la microangiopathie thrombotique ou les pseudo leucémies. Dans certains cas, des troubles neurologiques peuvent également survenir en raison d'une sclérose combinée de la moelle. Cette même étude a révélé que le taux moyen de vitamine B12 chez les patients prenant de la metformine était de 472,93 pg/ml, avec un pourcentage de 7,6 % de ces patients présentant une valeur inférieure à 200 pg/ml. Cependant, dans notre étude, nous avons observé un pourcentage plus élevé de patients présentant un taux de vitamine B12 inférieur à 200 pg/ml, avec une moyenne de 312,72 pg/ml.

Une étude réalisée par **Bordier et al., (2021)** montre que la carence en vitamine B12 est souvent associée à l'utilisation de la metformine comme traitement. La Société francophone du diabète a exprimé son inquiétude à ce sujet, tandis que l'American Diabètes Association recommande de surveiller les niveaux de vitamine B12 chez les patients présentant des symptômes tels que l'anémie ou la neuropathie. Ces symptômes sont généralement observés chez les personnes souffrant d'une carence sévère en vitamine B12. C'est ce qui confirme notre recherche.

Une autre étude réalisée par **Kim et al., (2019)**, a confirmé que le traitement par metformine à des doses égales ou supérieures à 1500 mg par jour peut être un facteur important associé à une carence en vitamine B12. En revanche, la prise de suppléments multivitaminés pourrait potentiellement protéger contre cette carence. Les niveaux d'homocystéine sérique ont montré une corrélation négative avec les niveaux de vitamine B12, ce qui suggère qu'une carence en vitamine B12 due à l'utilisation de metformine peut se produire au niveau tissulaire.

Conclusion

Conclusion

Dans notre travail nous avons réalisé une étude sur une population de patients diabétiques de type 2 traités par la metformine. Les résultats démontrent une corrélation entre l'augmentation de la dose quotidienne de metformine et l'utilisation prolongée de ce médicament, et des niveaux sanguins plus bas de vitamine B12 et la vitamine D.

Nous pouvons dire que l'administration de metformine s'accompagne d'une diminution du taux de vitamine B12, et induisant le patient à des risques de déficit en cette vitamine suite à son utilisation prolongée, avec des conséquences potentielles telles l'anémie, la neuropathie, et la démence.

Il semble raisonnable, de considérer ce risque, avant ou au cours du traitement, surtout chez les patients âgés et partiellement dénutris. Dans le doute, un dosage est à proposer. La pertinence de mesures régulières ou d'une substitution systématique reste encore à prouver

De plus, la nécessité d'une supplémentation prophylactique en vitamine B12 et D chez les patients diabétiques sous traitement prolongé à la metformine doit être soigneusement examinée et évaluée.

Il est probable que la prévalence de cette carence soit bien plus élevée que ce qui a été révélé dans notre étude descriptive. Par conséquent, des études analytiques supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette corrélation et pour établir des stratégies de prévention et de traitement efficaces.

- Augmenter la population et la région d'étude
- Évaluer les conséquences cliniques via une étude longitudinale pour évaluer les conséquences cliniques de la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine.

Références Bibliographiques

- Al-Achi, A. (2005). Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*, 8(7), 325-330.
- American Diabetes Association. (2021). Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S1-S232.
- Andrès E, Vogel T, Federici L et al. (2008). Cobalamin deficiency in elderly patients: A personal view. *Curr Gerontol Geriatr Res*; article 848267. DOI: 10.1155/2008/848267.
- Andrès, E., Noel, E., Goichot, B. (2002). Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Archives of*
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Tempresa MG, White NH, Crandall JP; (2016). Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.*;101(4):1754-61.
- Bailey, C. J., Campbell, I. W., Chan, J. C., Davidson, J. A., Howlett, H. C., & Ritz, P. (2007). *Metformin-the gold standard: a scientific handbook*. Wiley.
- Bauman, W. A., Shaw, S., Jayatilleke, E., Spungen, A. M., & Herbert, V. (2000). Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*, 23(9), 1227-1231.
- Benamara, S., & Gaouar, A. (2021). Impact des mesures hygiéno-diététiques sur le taux de vitamine D chez le patient diabétique type 2 [Mémoire de fin d'études, Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –, Faculté de Médecine]. P56.
- Bendaoued, F., & Oudjedi damerdji, S. (2020) Etude des diabétiques de type 2 sous Metformine avec ou sans dysfonctionnement thyroïdien de la wilaya de TLEMEN (Doctoral dissertation).
- Blickle J.F. 2014. Chapitre 17 - Diabète. *Nutrition Clinique Pratique* (2ème édition). pp 189-206
- Bonaldi, C., Vernay, M., Roudier, C., Salanave, B., Castetbon, K., & Fagot-Campagna, A. (2009). Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74 ans résidant en France métropolitaine. *Étude nationale nutrition santé, 2006-2007*. *Diabetes & Metabolism*, 35, A18.
- Bordier, L., Sollier, M., Ibrahim, A. Z., Kadiri, S., Nassouri, S., Garcia, C., & Bauduceau, B. (2021). Faut-il dépister la carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques traités par metformine?. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(2), 201-205.
- Bosevski, M. (2012). Peripheral arterial disease and diabetes. *Prilozi*, 33(1), 65-78.
- Bouchoucha, M., Uzzan, B., & Cohen, R. (2011). Metformin and digestive disorders. *Diabetes & metabolism*, 37(2), 90-96.
- Bouillon, R., Nyomba, B., & Okitolonda, W. (1992). Diabète sucré. *Médecine et hygiène en Afrique centrale de 1885 à nos jours*.

- Boukli-Hacene, G. (2019). Effet de la consommation des produits naturels sur quelques paramètres biochimiques d'une population de diabétiques. Mémoire de Master en Sciences Biologiques, Option: Biochimie. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen. P 49
- Bourron, O. (2013). L'artérite des membres inférieurs dans le diabète. *Réalités cardiologiques*, 296, 13-6.
- Bouzouita, E., Ducasse, V., & Teixeira, A. (2016). Metformine et diarrhée tardive : une complication médicamenteuse à laquelle il faut savoir penser. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 16(93), 127-129.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al., (2019). Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43(2):487–493, 2020.
- Chami, M. A., Zemmour, L., Midoun, N., & Belhadj, M. (2015). Diabète sucré du sujet âgé: la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 210-215.
- Chanson, P. (2002). Gynécomastie, diabète insipide et arrêt pubertaire. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 3(6), 452-4.
- Cheng, A. Y., & Fantus, I. G. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Cmaj*, 172(2), 213-226.
- da Trindade, M. T., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2018). Metformin: a review of characteristics, properties, analytical methods and impact in the green chemistry. *Critical reviews in analytical chemistry*, 48(1), 66-72.
- Decochez, K., Truyen, I., Van der Auwera, B., Weets, I., Vandemeulebroucke, E., De Leeuw, I. H., ... & Belgian Diabetes Registry. (2005). Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines population at high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48, 687-694.
- Dussol.B. (2011). Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 26, pp. 6- 12.
- Ekoe, J. M., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Dépistage du diabète chez les adultes. *Can J Diabetes*, 42, S16-S19.
- El Mostafa, S. B., Boutayeb, W., Zitouni, N., & Maamri, A. (2019). Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique chez des diabétiques de type 2 au Nord-Est du Maroc: à propos de 80 cas. *Annales des sciences de la santé*, 1(21), 1-14.
- Fagot-Campagna Anne, Romon Isabelle, Fosse Sandrine, Roudier Candice, (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Institut de veille sanitaire.
- Faure, S. (2011). Biguanides. *Actualités pharmaceutiques*, 506(50), 51-54.
- Federation Internationale du Diabete. (2019). *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition*
- Fery, F. and N. Paquot, (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6).

- FID (2013). ATLAS du DIABÈTE de la FID (éd. 6e).
- Foretz, M., & Viollet, B. (2014). Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris)*, 30, 82-92.
- Foretz, M., Hébrard, S., Leclerc, J., & Viollet, B. (2008). O31 Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Diabetes & Metabolism*, 34, H19.
- Fourier, F et Seidowsky, A. (2010). « Intoxication par la metformine: mécanismes de toxicité et prise en charge.» *Réanimation*, 539-544
- Fredenrich, A., Bouillanne, P. J., & Batt, M. (2004). Artériopathie diabétique des membres inférieurs. *EMC-endocrinologie*, 1(2), 117-132.
- Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. 2014. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*. 37:912–921.
- Gavril, L. C., DUCA, F., GAVRIL, L., & COTÎRLEĂ, A. (2016). Acidose lactique et metformine. *Archives of the Balkan Medical Union* vol, 51(3), 406-409.
- Ghembaza, M. C. (2016). Profil lipidique chez une population diabétique de type II de la région de Tlemcen. (Mémoire de master en Biologie). Faculté SNVSTU, Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen.
- Habi, M. A. (2015). Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale (Mémoire de Master en Biologie, Option: Sciences des Aliments). Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen.
- Hamidou, N. & Azzouzi, F. (2020). Étude descriptive et évaluation de quelques paramètres biochimiques chez des diabétiques de type II traités par la metformine (Mémoire de master en Sciences Biologiques, Option : Biochimie appliquée, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen).
- Hamza, N., Agli, A. N., & Moore, N. (2011). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime «high fat» chez la souris C57BL/6J (Doctoral dissertation, *J Intern Med* 2004;255:179–87).
- Hong Q, et al. (2020). Association between metformin use and vitamin D levels in type 2 diabetes patients. doi: 10.1016/j.dsx.2019.11.016
- <http://lapopulation.population.city/algerie/maghnia/>
- *Internal Medicine*, 162(19), 2251-2252.
- Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffelé, M. G., van der Kolk, J., Bets, D., ... & Stehouwer, C. D. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 340, c2181

- January, R. (2018). Glucophage®(Metformin Hydrochloride) Tablets, Glucophage® XR 5Metformin Hydrochloride) Tablets Extended-Release Tablets. *Distribué Par: Bristol-Myers, Squibb Company, Princeton, NJ, 8543.*
- Jeandidier, N., Moreau, F., De la Haye, D., & Pinget, M. (2009). Diabète secondaire à une pancréatopathie
- Kani AH, et al. (2018). The effects of metformin and pioglitazone treatment on serum vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. doi: 10.1016/j.jocd.2018.08.001
- Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. (2019). Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17918.
- Ko, S. H., Ko, S. H., Ahn, Y. B., Song, K. H., Han, K. D., Park, Y. M., ... & Kim, H. S. (2014). Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean medical science*, 29(7), 965-972.
- L'ADA, E., 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 25: p. 72-83.
- Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, . Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21:2036–7.
- Le Marchand-Brustel, Y., Gual, P., Aouadi, M., Grémeaux, T., Binétruy, B., Bost, F., & Tanti, J. F. (2006). Obésité, Diabète et insulino-résistance. Altérations du message insulinique. *Journal de la Société de Biologie*, 200(1), 93-97.
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J (2014) Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. *PLOS ONE* 9(6): e100379. doi:10.1371/journal.pone.0100379 Maladies chroniques et traumatismes
- Mbaye, M. N., Niang, K., Sarr, A. G. R. J., Mbaye, A., Diédhiou, D., Ndao, M. D., ... & Kane, A. (2011). Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal: résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis: Epidemiological aspects of diabetes in Senegal: Results of a survey on cardiovascular risk factors in Saint-Louis. *Médecine des maladies Métaboliques*, 5(6), 659-664.
- Mondiale de la Santé, O. (2016). Rapport mondial sur le diabète.
- Mouraux, T., & Dorchy, H. (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré) diabète de type 2 chez les enfants et adolescents: quand et comment le rechercher?. *Archives de pédiatrie*, 12(12), 1779-1784.
- Nathan D.M ; Cleary P.A ; Backlund J.Y ; Genuth S.M ; Lachin J.M ; Orchard T.J., Raskin P., Zinman. B (2005):Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of DiabetesInterventions and Complications (DCCT/EDIC) StudyResearch Group. Intensive diabetestreatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.*, 353.2643-53

- Nibouche-Hattab, W., & Biad, A. (2015). P1-05: Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 64, p. S24). Elsevier Masson.
- Nouri, N., Hamma, S., Mansouri, F., Lakehal, A., Malek, R., & Lezzar, A. (2016). Le diabète "LADA"? *Jam Vol XXIV, N°1*, 1-6.
- Orban, J. C., & Ichai, C. (2011). Complications métaboliques aiguës du diabète. In *Désordres métaboliques et réanimation* (pp. 347-360). Springer, Paris.
- Paquot, N. (2005). Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6, May-Jun).
- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*, 53(541), 23-28.
- Radi, L., Chadli, A., El Ghomari, H., & Farouqi, A. (2009). P264 Les complications infectieuses révélant le diabète type 2. *Diabetes&Metabolism*, 35, A89.
- Radi, L., Daoudi, A., Nassib, M., Chadli, A., El Ghomari, H., & Farouqi, A. (2008). P121 Infection urinaire et diabète. *Diabetes & Metabolism*, 34, H77.
- Reynes, C. (2021). *Neuropathie diabétique périphérique: réponses vasomotrices* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition*, 10, 10-366.
- Rodbard, H. W., Blonde, L., Braithwaite, S. S., Brett, E. M., Cobin, R. H., Handelsman, Y. & AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. (2007). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 13, 1-68.
- Rorive, M., Letiexhe, M., Scheen, A., & Ziegler, O. (2005). Obésité et diabète de type 2. *Revue médicale de Liège*, 60(5-6).
- Roussel, R. (2011). Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des maladies métaboliques*, 5, S8-S13.
- Safi, S., Ouleghzal, H., Khaldouni, I., Hassikou, H., Ballouch, L., Bamou, Y., & Hadri, L. (2015). Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(1), 67-72.
- Salemi Ouassila. (2010). *Pratiques alimentaires des diabétiques. Étude de quelques cas à Oran (Algérie)*.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, (2010).; Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev Issue 4: CD002967*.

- Saliel A.R., Kahn C.R ; (2001): Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.*, 414:799-806.
- Scarpello, J. H. (2001). Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 1(1), 28-36.
- Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.
- Scheen, a., Radermecker, r., Philips, j. c. Rorive, M., De Flines, J., Ernest, P., & Paquot, N. (2007). Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Revue Médicale de Liège*, 62.
- Schlienger, J. L. (2013). Complications du diabète de type 2. *La presse médicale*, 42(5), 839-848.
- Shih, D. Q., & Stoffel, M. (2002). Molecular etiologies of MODY and other early-onset forms of diabetes. *Current diabetes reports*, 2, 125-134.
- Spinas G.A ; Lehmann R ; 2001. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. *Rev ; Forum Med ; No 20.520p*
- Spinas, G. A., & Lehmann, R. (2001). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. In *Forum Med Suisse (Vol. 20, pp. 519-525)*.
- Sreedharan, R., & Abdelmalak, B. (2018). Diabetes Mellitus "Preoperative Concerns and Evaluation". *Diabetes Care*, 36, 581–597.
- Stades, A. M., Heikens, J. T., Erkelens, D. W., & Holleman, F. (2004). Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *Journal of Internal Medicine*, 255(2), 179-87.
- Sterne J. (1957). Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (NNDG). *Maroc Med* 36 : 1295-6
- Tahrani, A. A., Piya, M. K., & Barnett, A. H. (2009). Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Advances in therapy*, 26, 249-262.
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue francophone des laboratoires*, 2018(502), 26-32.
- Tenoutasse, S., Mouraux, T., & Dorchy, H. (2010). L'acidocétose diabétique: diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux*, 31, 71-6.
- Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas Taly, & Guillausseau, P.-J. (2007). Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale*, 23(2), 269-278.
- UKPDS. (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352, 854-65.
- Vergès, B. (2019). Les médicaments cardiovasculaires qui favorisent le diabète. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux-Pratique*, (274), 20-23.

Références Bibliographiques

- VIDAL. Le Dictionnaire . 88e édition, 2012.
- Viollet, B., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Metformine: le point sur les mécanismes d'action. *Correspondances en Métabolismes, Hormones, Diabètes et Nutrition*, 16(3), 67-72.
- Wang, Y. W., He, S. J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y. T., Tian, L., & Huang, Q. (2017). Metformin: a review of its potential indications. *Drug design, development and therapy*, 2421-2429.
- Weekers, L., & Krzesinski, J. M. (2005). La néphropathie diabétique. *Revue médicale de Liege*, 60(5-6, May-Jun).
- WHO ,world health organisation . (2013). rapport mondial sur le diabète. Wiley, 288 p.
- Wright S., Keele CA., Neil E. « Physiologie appliquée à la médecine. 2ème Edition.» Flammarion-Sciences. 1980.
- Wulffélé, M. G., Kooy, A., Lehert, P., Bets, D., Ogterop, J. C., van der Burg, B. B., ... & Stehouwer, C. D. (2003). Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Clinical Diabetology*, 4(1), 65-74.
- Youssouf.dd ; 2007. Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48
- Zbadi, R., Derrou, S., Ouleghzal, H., & Safi, S. (2016, September). Vitamine B12 chez une population de patients diabétiques traités par Metformine. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, pp. 325-326). Elsevier Masson.

Tableau n°05 : Interprétation des concentrations de vitamine B12 (Andrés *et al.*, 2008)

Valeur de vitamine B12	Interprétation
<150 pmol/l	Carence
150 pmol/l-220 pmol/l	Carence possible
≥220pmol/l	Carence rare

Tableau n°06 : Interprétation des concentrations des paramètres biochimique

Paramètre biochimique	Les norme
Glycémie	(0,70 -1,10) g/l
Cholestérol	< (2,00) g/L
HDL	(0.40-0.60) g/l
LDL	< (1.6) g/l
Urée	(0.15-0.40) g/l
Créatinine	(5-9.5) g/l
Hba1c	(3.5-6) %
TSH	(0.27-4.29) mul