

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 – TLEMCEM
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



MEMOIRE

Présenté par

SALAH BELKHODJA Mohammed Ayoub & RADI Mohammed El Amine

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques

Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Etude in silico du mécanisme d'action de la metformine

Soutenu le devant le jury composé de :

Présidente	Merzouk Amel Zoubeyda	MCA	Université de Tlemcen
Encadrant	Cherrak Sabri	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	Karaouzene Nesrine	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2024/2025

Remerciements

En préambule à ce mémoire, je remercie ALLAH, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la santé, la paix, la patience, la sérénité et, surtout, le courage tout au long de mes années d'études, dans l'espoir d'un avenir meilleur.

J'exprime mes sincères remerciements et toute ma gratitude à mon honorable encadrant, M. Cherrek Sabri, Maître de conférences au département de biologie, Faculté SNV-STU, Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen. Je tiens vivement à lui témoigner ma profonde reconnaissance pour ses orientations, sa disponibilité, sa patience, sa compréhension et son soutien constant, malgré ses lourdes charges pédagogiques et scientifiques.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance aux membres du jury, [Nom(s) des membres], pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce mémoire. Je les remercie sincèrement pour le temps consacré à la lecture de mon travail, ainsi que pour leurs remarques pertinentes, leurs critiques constructives et leur bienveillance. Leur expertise constitue pour moi une source précieuse d'enrichissement.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à mes parents, pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible et leurs encouragements constants tout au long de mon parcours. Leur présence, leur patience et leurs sacrifices ont été une source inestimable de force et de motivation. Sans leur appui, ni ce mémoire, ni ce parcours n'auraient été possibles. Merci du fond du cœur pour avoir toujours cru en moi.

Je remercie également mon collègue et frère Amine, pour son soutien, sa collaboration et les nombreux échanges constructifs que nous avons partagés tout au long de ce travail. Sa disponibilité, sa bonne humeur et son esprit d'équipe ont grandement facilité la réalisation de ce mémoire et rendu cette expérience encore plus enrichissante.

Je souhaite remercier du fond du cœur toutes les personnes qui me sont chères et qui ont été présentes à mes côtés durant ce parcours. À mes amis, pour leur écoute, leur soutien, leurs encouragements, et pour les moments de joie et de répit partagés durant ces années.

Un immense merci également à ma famille, pour leur amour, leur patience, leur présence rassurante et leur confiance, même dans les moments les plus difficiles. Leur soutien moral a été une force essentielle dans l'accomplissement de ce travail.

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble de mes professeurs pour la qualité de leur enseignement, leur disponibilité et leur engagement tout au long de ma formation. Leur savoir et leur dévouement ont été précieux dans mon parcours académique.

Ayoub

Remerciements

Je commence par remercier Dieu Tout-Puissant, pour ses bénédictions, sa guidance et pour m'avoir donné la force d'accomplir ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de mémoire, Cherrek Sabri, pour ses précieuses orientations, ses conseils et son soutien constant tout au long de cette aventure académique. Ses remarques et son accompagnement m'ont été d'une grande aide.

Je remercie également les membres de ma commission de soutenance, à savoir [Nom du premier membre] et [Nom du deuxième membre], pour leur temps, leur disponibilité et leurs observations constructives qui ont permis d'enrichir ce travail.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à ma mère, qui représente pour moi la source de ma réussite. Elle est l'exemple parfait de l'amour, de la tendresse, du sacrifice et de la bienveillance. Elle m'a toujours guidé vers le bonheur et la réussite dans cette vie.

Je remercie chaleureusement mon père pour sa confiance, ses sacrifices et son aide précieuse pendant toutes mes années d'études. Il a toujours été une source d'inspiration et de soutien.

Je n'oublie pas mes chers frères, Chamsse Eddine et Islam, pour leur soutien constant et leur présence à mes côtés.

Je tiens également à remercier Ayoub, mon collègue et mon frère, qui a partagé ce travail avec moi et m'a soutenu tout au long de ce parcours.

Je remercie toutes les personnes les plus chères à mon cœur, mes amis et collègues, qui m'ont encouragé et soutenu dans les moments les plus difficiles. Que Dieu les garde.

Enfin, je tiens à remercier tous mes professeurs pour leur enseignement, leurs conseils et le partage de leurs connaissances. Sans eux, ce travail n'aurait pas été possible.

Amine

Dédicaces

Avant toute chose, je remercie ALLAH, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la santé, la patience et le courage nécessaires à la réalisation de ce travail.

À mon père :

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma reconnaissance pour les efforts que tu as fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Que Dieu Tout-Puissant te préserve, t'accorde une bonne santé, du bonheur et une longue vie.

À ma chère mère :

Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre, le symbole de l'amour et la source de mes inspirations. Tu m'as toujours guidé vers le bonheur et la réussite. Je te souhaite une longue vie pleine de santé, de sérénité et de joie. Qu'Allah te protège et te comble de Ses bénédictions.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Je vous dédie toutes mes années d'études ainsi que ce diplôme, fruit de votre amour, de vos sacrifices et de votre soutien indéfectible.

À mes âmes sœurs et à toute ma grande famille, sans exception, je vous remercie chacun pour votre aide, votre soutien et votre présence tout au long de mon parcours.

Enfin, un grand merci à tous mes chers amis, pour leur écoute, leur amitié sincère et leur accompagnement dans cette belle aventure.

Ayoub

Dédicaces

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

♥ A ma mère , ma raison de réussite, l'exemple parfait de la femme idéale, le symbole de l'amour, la tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui m'a toujours orienté pour acquérir le bonheur dans cette vie.

♥ A mon père pour sa confiance et son sacrifice et son aide pendant mes années d'étude.

♥mes chers frères : Chamsse eddine , Islam

♥ A les personnes les plus chers à mon cœur et qui m'ont encouragé et soutenu dans mes moment les plus difficile mes amis mes collègue ; Que dieu les gardés.

Amine

Résumé :

Le diabète de type 2 représente un enjeu majeur de santé publique en raison de sa prévalence croissante et de ses complications sévères. La metformine, antidiabétique oral de première intention, est largement utilisée pour sa capacité à réduire la production hépatique de glucose, mais son mécanisme d'action précis demeure encore incomplètement élucidé. Ce travail vise à explorer, par des approches *in silico*, les interactions moléculaires de la metformine avec plusieurs cibles protéiques clés impliquées dans le métabolisme énergétique : AMPK, G6P, OCT1, OCT3, la sirtuine et PI3K. L'utilisation de logiciels de modélisation moléculaire, notamment Chimera et AutoDock Vina, a permis de simuler et d'analyser les complexes ligand-protéine. Les résultats révèlent que la metformine établit des interactions stabilisantes, principalement de nature hydrogène et ionique, avec des résidus fonctionnels critiques, bien que son affinité soit globalement inférieure à celle de certains ligands naturels. Les meilleures affinités de liaison ont été observées avec la Sirtuine ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) et le transporteur OCT3 ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol), suggérant un ancrage moléculaire fort et une interaction électrostatique favorable. Ces résultats soulignent le rôle potentiel de ces cibles dans l'effet pharmacologique de la metformine.

Mots clés : Diabète, metformine, logiciel chimera, cible protéique.

Abstract :

Type 2 diabetes represents a major public health challenge due to its increasing prevalence and severe complications. Metformin, a first-line oral antidiabetic drug, is widely used for its ability to reduce hepatic glucose production, but its precise mechanism of action remains incompletely understood. This work aims to explore, through in silico approaches, the molecular interactions of metformin with several key protein targets involved in energy metabolism: AMPK, G6P, OCT1, OCT3, sirtuin, and PI3K. The use of molecular modeling software, including Chimera and AutoDock Vina, enabled the simulation and analysis of ligand-protein complexes. The results reveal that metformin establishes stabilizing interactions, mainly hydrogen and ionic in nature, with critical functional residues, although its overall affinity is lower than that of some natural ligands. The strongest binding affinities were observed with Sirtuin ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) and the OCT3 transporter ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol), suggesting strong molecular anchoring and favorable electrostatic interactions. These findings highlight the potential role of these targets in the pharmacological effect of metformin.

Keywords: Diabetes, metformin, Chimera software, protein target.

ملخص:

يُعدُّ داء السكري من النوع الثاني تحديًا كبيرًا للصحة العامة نظرًا لارتفاع معدل انتشاره ومضاعفاته الخطيرة. وتُستخدم الميتفورمين، وهي دواء خافض لسكر الدم يُؤخذ عن طريق الفم وتُعد الخيار الأول في العلاج، على نطاق واسع لقدرتها على تقليل إنتاج الجلوكوز الكبدي، إلا أن آلية عملها الدقيقة لا تزال غير مفهومة بالكامل. يهدف هذا العمل إلى استكشاف التفاعلات الجزيئية للميتفورمين مع عدة أهداف بروتينية رئيسية تدخل في تنظيم استقلاب الطاقة، وهي AMPK، G6P، OCT1، OCT3، السيرتوين، وPI3K، وذلك باستخدام تقنيات *in silico*. وقد مكن استخدام برامج النمذجة الجزيئية، مثل Chimera وAutoDock Vina، من محاكاة وتحليل معقدات الليغاند-البروتين. أظهرت النتائج أن الميتفورمين يُكوّن تفاعلات تثبيئية، في الغالب من نوع الروابط الهيدروجينية والأيونية، مع بقايا وظيفية حاسمة، رغم أن ألفته تكون أقل عمومًا مقارنة ببعض الروابط الطبيعية. وقد لوحظت أقوى طاقات ارتباط مع السيرتوين- ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) والناقل ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) OCT3، مما يشير إلى تثبيت جزيئي قوي وتفاعل كهروستاتيكي ملائم. وتُبرز هذه النتائج الدور المحتمل لهذه الأهداف في التأثير الدوائي للميتفورمين.

الكلمات المفتاحية: السكري، الميتفورمين، برنامج شيميرا، الهدف البروتيني.

Table des matières :

Liste Des Figures

Liste Des Tableaux

Liste Des Abréviations

Introduction	1
Chapitre I: Le Diabète	3
1. Définition générale du diabète :	4
2. Classification :	5
2.1. Diabète de type 1 :	5
2.1.1. Définitions :	5
2.1.2. Epidémiologie du diabète de type 1 :	5
2.1.2.1. Dans le monde :	5
2.1.2.2. En Algérie :	6
2.1.3. Physiopathologie du DT1 :	6
2.1.4. Diagnostic du diabète type 1 :	7
2.1.4.1. Critères cliniques :	7
2.1.4.2. Critères biologiques :	8
2.1.4.3. Critères immunologiques :	8
2.1.4.4. Dosage du peptide C :	8
2.2. Diabète type 2 :	8
2.2.1. Définition :	8
2.2.2. Epidémiologie du DT2 :	9
2.2.2.1. Dans le monde :	9
2.2.2.2. En Algérie :	10
2.2.3. Physiopathologie diabète type 2 :	10
2.2.3.1. Insulinorésistance :	11
2.2.3.2. Trouble sécrétion insuline :	12
2.2.3.3. Augmentation de la production hépatique de glucose :	12
2.2.4. Diagnostic diabète type 2:	13
2.2.4.1. Examen biologique:	13
2.2.4.2. Glycémie à jeun :	13
2.2.4.3. Glycémie postprandiale :	13
2.2.4.4. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :	13
2.2.4.5. L'hémoglobine glyquée (HbA1C) :	13

2.2.5. Traitements DT2 :.....	14
Chapitre II: Metformine	15
1. Définition de la metformine :.....	16
2. Effets bénéfiques de la metformine :	16
3. Pharmacocinétique de la metformine :	17
3.1. Absorption :.....	17
3.2. Distribution :	17
3.3. Métabolisme :.....	17
3.4. Excrétion :	17
4. Mécanismes d'action de la metformine :	18
5. Indications thérapeutiques de la metformine :.....	21
6. Effets indésirables :.....	21
Chapitre III: Matériel et méthodes.....	23
1. Récupération et préparation de la protéine cible :	24
2. Préparation des ligands :	26
3. L'amarrage moléculaire :.....	26
4. Identification des interactions :.....	27
Chapitre VI : RESULTATS ET DISCUSSION.....	28
1. Résultat et discussion :.....	29
2. Ampk et Metformine :	34
2.1. Comparaison des interactions entre AMPK et ses ligands (Metformine, Acadesine, AMP) :.....	35
3. Metformine et g6p :	37
3.1. Comparaison des interactions entre G6P et ses ligands (Metformine, Glucose-6-Phosphate) :.....	38
4. Oct1 et metformine :.....	39
4.1. Comparaison des interactions entre OCT1 et ses ligands (Metformine, Sérotonine, Tyramine) :.....	40
5. Oct3 et metformine :.....	42
5.1. Comparaison des interactions entre OCT3 et ses ligands (Metformine, Dopamine):	42
6. Sirtuine et la metformine :	44
6.1. Comparaison des interactions entre Sirtuine et ses ligands (Metformine, NAD+, Resveratrol) :.....	45
7. Pi3k et le metformine :.....	47

7.1. Comparaison des interactions entre PI3K et ses ligands (Metformine, Phosphatidylinositol 4-phosphate) :	47
Conclusion générale :	49
Référence et bibliographie :	50

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Normes de glycémie à jeun (Galtier, 2010).	4
Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (Mallone, 2017).....	7
Figure 3 : Physiopathologie diabète type 2	10
Figure 4: Mécanisme intracellulaire de l'insulinorésistance (Guerin-Dubourg, 2014)	12
Figure 5 : La formule chimique de la Metformine (Rinaldi, 2012).....	16
Figure 6 : mécanisme d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie (Foretz & Viollet, 2014)	20
Figure 7 : mécanisme d'action de la metformine via une voie secondaire de la diminution de la néoglucogénèse (Sanduloviciu & Jornayvaz, 2015).....	21
Figure 8 : structure 3D du récepteur Ampk (Xiao, 2013)	24
Figure 9 : structure 3D du récepteur G6p (Zhanyi Xia, 2025).	24
Figure 10 : structure 3D du récepteur Oct1 (Suo, 2023)	25
Figure 11 : structure 3D du récepteur Oct3 (Khanppnavar, 2022).....	25
Figure 12 : structure 3D du récepteur Sirtuine (Dai, 2015).....	25
Figure 13 : structure 3D du récepteur Pi3k (Walker, 2023).	25
Figure 14 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine Ampk(4cfe)	35
Figure 15 : Interaction 2D du composé 17513 avec la protéine (4cfe)	36
Figure 16 : Interaction 2D du composé (6083) avec la protéine (4cfe).....	37
Figure 17 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine g6p (9j7u).....	38
Figure 18 :Interaction 2D du composé 5958 avec la protéine(9j7u)	39
Figure 19 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine oct1 (8et7)	40
Figure 20 : Interaction 2D du composé(5202) avec la protéine (8et7).....	41
Figure 21 : Interaction 2D du composé(5610) avec la protéine (8et7).....	41
Figure 22 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine oct3 (7zh6)	42
Figure 23 : Interaction 2D du composé(681) avec la protéine (7zh6).....	43
Figure 24 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine sirtuin (4zzi)	44
Figure 25: Interaction 2D du composé (5892) avec la protéine(4zzi).....	46
Figure 26 : Interaction 2D du composé (445154) avec la protéine(4zzi)	46
Figure 27 : Interaction 2D du composé metformine(4091) avec la protéine pi3k (1e8z)	47
Figure 28 :Interaction 2D du composé (24755482) avec la protéine(1e8z)	48

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Interactions moléculaires des protéines cibles avec les ligands et leurs énergies de liaison.....	30
---	----

Liste des Abréviations :

AMPK :	Protéine kinase activée par l'AMP
ATP :	Adénosine triphosphate
ADP :	Adénosine diphosphate
AMP:	Adénosine monophosphate
DT1 :	Diabète de type 1
DT2 :	Diabète de type 2
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
G6P :	Glucose-6-phosphate
PDB :	Banque de données des protéines (Protein Data Bank)
OCT1:	Transporteur de cations organiques 1
OCT3 :	Transporteur de cations organiques 3
PI3K :	Phosphoinositide 3-kinase
SIRT1 :	Sirtuine 1
NAD⁺ :	Nicotinamide adénine dinucléotide (forme oxydée)
ZnT8 :	Transporteur de zinc 8
IAA :	Auto-anticorps anti-insuline
GAD :	Acide glutamique décarboxylase
IA2 :	Protéine 2 associée à l'insulinome
IEC :	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
HGPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale
TLR :	Récepteur de type Toll
RIG-1 :	Récepteur inductible par l'acide rétinoïque
BMR :	Taux métabolique de base (Basal Metabolic Rate)

Introduction

Le diabète de type 2 est aujourd'hui l'une des plus grandes préoccupations de santé publique dans le monde. Cette maladie chronique, marquée par une résistance à l'insuline et une hyperglycémie persistante, touche des millions de personnes et expose à de graves complications, notamment cardiovasculaires, rénales et oculaires (Li Y, 2023). Face à ce défi, la metformine s'est imposée depuis plusieurs décennies comme le traitement de référence. Découverte dans les années 1920 et introduite en clinique dans les années 1950, elle appartient à la famille des biguanides. Sa popularité repose sur son efficacité, sa bonne tolérance et un faible risque d'hypoglycémie (Foretz & Viollet, 2014).

Pourtant, malgré son usage généralisé depuis plus de soixante ans, le mode d'action exact de la metformine reste encore partiellement mystérieux (Rena, Hardie, & Pearson, 2017). On sait qu'elle réduit la production de glucose par le foie, principalement en inhibant la néoglucogenèse. Des recherches plus récentes ont mis en lumière son action sur l'AMPK (AMP-activated protein kinase), une enzyme clé dans la régulation énergétique des cellules (Pernicova & Korbonits, 2014). D'autres travaux suggèrent aussi une interaction directe avec le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, influençant la production d'ATP (El-Mir, 2000). Même si la metformine est généralement bien tolérée, elle n'est pas exempte d'effets secondaires, notamment des troubles gastro-intestinaux ou, plus rarement, un risque d'acidose lactique chez les patients insuffisants rénaux (Jornayvaz, 2007).

Pour mieux comprendre ces mécanismes complexes, les chercheurs ont recours aujourd'hui aux approches *in silico*. Ces méthodes, basées sur le docking moléculaire, la dynamique moléculaire et le criblage virtuel, permettent de simuler les interactions entre la metformine et ses cibles biologiques. Elles offrent une vision détaillée de la manière dont la molécule pourrait se lier aux protéines impliquées dans le métabolisme énergétique, comme l'AMPK ou le complexe mitochondrial I (Kitchen, 2004).

Grâce aux progrès de la modélisation moléculaire et de la médecine personnalisée, de nouvelles voies s'ouvrent aujourd'hui pour optimiser son usage et développer des traitements mieux adaptés aux besoins individuels.

En somme, bien que la metformine soit un médicament ancien, elle reste au cœur des recherches modernes, offrant encore de nombreuses pistes pour mieux traiter le diabète et ses complications.

Dans cette étude *in silico*, nous avons exploré l'interaction de la metformine avec six protéines cibles à l'aide de techniques de modélisation moléculaire. Nous avons effectué des simulations de docking pour évaluer l'affinité de liaison entre la metformine et chaque protéine. Cette approche nous a permis de mieux comprendre le potentiel mécanisme d'action de la metformine au niveau moléculaire.

Chapitre I:

Le Diabète

1. Définition générale du diabète :

Le diabète est une pathologie sérieuse qui se manifeste lorsque vous éprouvez des difficultés à contrôler votre niveau de sucre dans le sang. Cela se produit lorsque le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou quand l'organisme ne gère pas correctement l'insuline. L'insuline est une hormone qui favorise le transport du glucose vers les cellules afin de produire de l'énergie. Si votre niveau de sucre sanguin n'est pas bien régulé, cela pourrait engendrer des complications de santé majeures. Beaucoup d'individus sont touchés par le diabète, il s'agit d'une maladie chronique qui nécessite une gestion appropriée (Penfornis, Renard, & Videloup, 2023).

Le diabète sucré se réfère à un ensemble de troubles métaboliques entraînant une élévation du niveau de sucre dans le sang. Cela pourrait être attribué à des dysfonctionnements de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou une combinaison des deux. On peut diagnostiquer le diabète de quatre manières possibles : en observant les symptômes (tels que la polyurie, la polydipsie et la perte de poids) associés à un taux élevé de sucre dans le sang, en contrôlant le niveau de glucose à jeun, en réalisant un test de tolérance au glucose suite à la consommation d'une boisson sucrée, ou encore en déterminant le niveau d'HbA1c. Si le diagnostic n'est pas précis, une autre analyse peut être réalisée à une autre date pour le confirmer (Galtier, 2010).

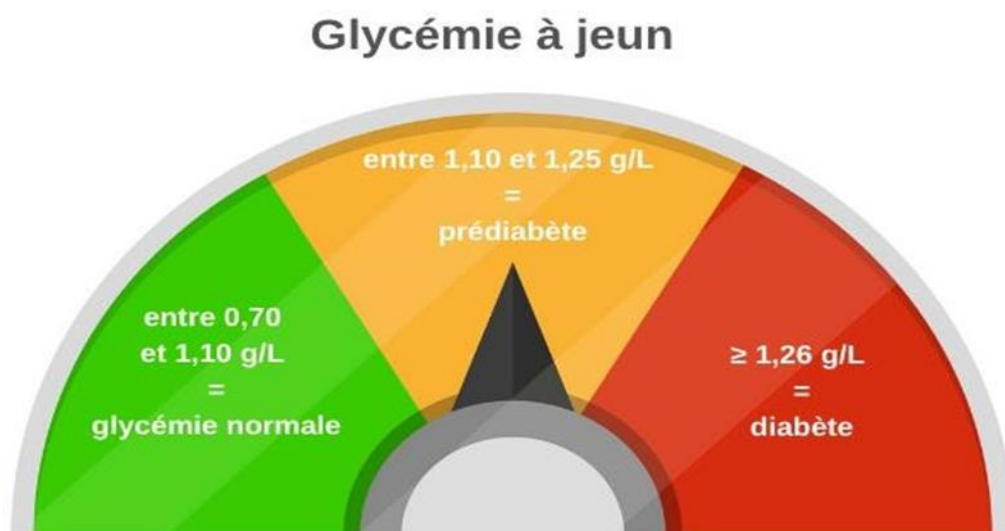


Figure 1 : Normes de glycémie à jeun (Galtier, 2010).

2. Classification :

On distingue deux formes majeures de diabète. Le diabète de type 1 (DT1) (insulinodépendant) et le diabète de type 2 (DT2) (non-insulinodépendant) ; d'autres formes peuvent aussi être prises en compte. On fait référence ici au diabète de grossesse, au diabète lié à la malnutrition, ainsi qu'à l'intolérance au glucose (Association., 2010)

2.1. Diabète de type 1 :**2.1.1. Définitions :**

Le diabète de type 1 est une pathologie auto-immune qui provoque la destruction graduelle et définitive des cellules bêta des îlots de Langerhans situées dans le pancréas (Grimaldi, Questions d'internat, Diabétologie, 2000). Ces cellules sont indispensables à la fabrication de l'insuline, une hormone qui contrôle le taux de sucre dans le sang en facilitant l'entrée du glucose dans les cellules pour qu'il soit utilisé comme source d'énergie.

Sans insuline, le taux de sucre dans le sang augmente, entraînant une hyperglycémie grave (Association., 2010). Ce type de diabète se déclare souvent de façon brutale et marquante, généralement chez les enfants, les adolescents ou les jeunes adultes. Il compte pour près de 6 à 10 % des cas diagnostiqués et requiert un traitement par insulinothérapie tout au long de la vie (Consultation, 1999).

Le cours naturel de la maladie entraîne souvent une acidocétose diabétique résultant de l'accumulation de corps cétoniques dans le sang, provoquée par la mobilisation des graisses comme source d'énergie en cas de manque d'insuline (Anderson et al., 2010). L'âge critique pour la survenue du diabète de type 1 est généralement entre 10 et 14 ans, même s'il peut se manifester à n'importe quel âge (Consultation, 1999).

2.1.2. Epidémiologie du diabète de type 1 :**2.1.2.1. Dans le monde :**

Le DT1 est une maladie chronique qui progresse constamment à l'échelle mondiale. On estimait qu'en 2021, approximativement 8,42 à 8,9 millions de personnes étaient touchées par le DT1. Cela incluait entre 1,48 et 1,52 million d'enfants et adolescents, 5,3 à 5,56 millions d'adultes et entre 1,6 et 1,67 million de personnes âgées de plus de 60 ans (Wang, 2022). Les pays les plus touchés comprennent les États-Unis, l'Inde, le Brésil, la Chine, l'Allemagne, le

Royaume-Uni, la Russie, le Canada, l'Arabie Saoudite et l'Espagne. Ensemble, elles représentent environ 60 % des cas à l'échelle mondiale (Wang, 2022). On estime que le DT1 touche environ 510 000 nouveaux patients chaque année, avec une hausse anticipée de la prévalence à entre 13,5 et 17,4 millions d'individus d'ici 2040, principalement dans les pays à faibles moyens revenus (Mobasseri, 2020).

L'augmentation de l'incidence du DT1 est influencée par divers facteurs, notamment une prédisposition génétique (comme les gènes HLA-DR/DQ) (Noble & Erlich, 2012), des facteurs environnementaux tels que les infections virales (par exemple : entérovirus, virus Coxsackie B) (Yeung, Rawlinson, & Craig, 2011), la nutrition (par exemple : précocité de l'ingestion du lait de vache ou du gluten), le microbiote intestinal et les conditions de vie modernes (Kostic, et al., 2015).

2.1.2.2. En Algérie :

L'Algérie est tellement affectée qu'en 2016, elle se situait parmi les dix nations affichant la plus forte incidence du diabète de type 1, rapportant 26 cas pour chaque 100 000 enfants et adolescents âgés de moins de 20 ans, ainsi que 2900 cas récents chez ceux âgés de moins de 15 ans, selon l'Atlas du Diabète 2017 élaboré par la Fédération internationale du diabète (FID) (Cho, et al., 2018).

2.1.3. Physiopathologie du DT1 :

Le DT1 est une pathologie auto-immune où un déséquilibre entre les cellules T régulatrices (Treg) et effectrices qui entraîne la destruction des cellules insulino-sécrétantes (cellules bêta du pancréas) par le système immunitaire. Cette destruction découle d'une interaction directe avec les lymphocytes TCD8 et indirecte avec les lymphocytes TCD4 qui identifient les auto-antigènes mis en avant par des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes B et génèrent des cytokines incluant certaines interleukines et TNF. En collaboration avec l'interféron gamma, ils ont la capacité de détruire les cellules bêta (Boitard, 2017).

L'élément déclencheur initial qui active les lymphocytes contre les cellules bêta n'est pas clairement défini. On suppose qu'il se produit au sein des îlots de Langerhans et implique la reconnaissance par les récepteurs Toll (TLRs, récepteurs de type Toll) ou RIG-1 (RLRs RIG-récepteurs) de signaux intracellulaires signalant une menace ou des motifs structurés spécifiques

à différentes catégories d'agents infectieux. Ces récepteurs sont notamment exprimés par les cellules dendritiques et épithéliales (Boitard, 2017).

Depuis l'identification préliminaire des anticorps anti-ilots grâce à l'immunofluorescence indirecte, l'emploi de tests ciblant les antigènes auto-immunes de la cellule bêta a grandement simplifié les recherches cliniques impliquant un grand nombre de participants. Ce dosage concerne les anticorps anti-glutamate 65 (GADA-65), anti-insulinoma associé à l'antigène-2 (IL-2A), anti-insuline (IAA) et anti-transporteur de zinc T8 (ZnT8A) (Mallone, 2017).

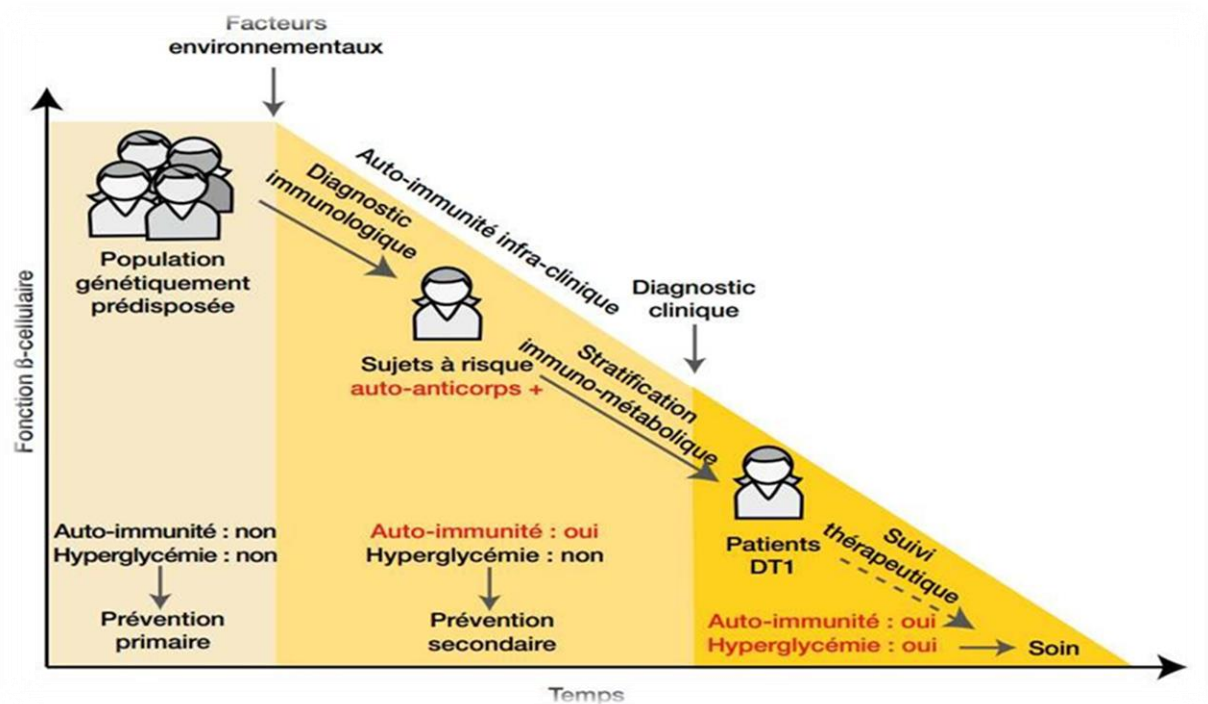


Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (Mallone, 2017).

2.1.4. Diagnostic du diabète type 1 :

Le diagnostic du diabète de type 1 (DT1) se fait grâce à une combinaison Critères cliniques, biologiques et immunologiques et dosage du peptide C (Committee., 2024).

2.1.4.1. Critères cliniques :

- augmentation du volume urinaire
- soif excessive et permanente
- perte de poids en quelques semaines
- Fatigue (asthénie)
- Troubles visuels

- maladies auto-immunes (Daneman, 2006).

2.1.4.2. Critères biologiques :

Le diagnostic biologique est basé sur les critères ci-dessous :

- La glycémie à jeun : un taux supérieur ou égal à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux mesures.
- Glycémie supérieure ou égale à 2,00 g/L (11,1 mmol/L) à tout moment en cas de symptômes.
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) : indique le niveau moyen de glucose sur 2-3 mois, pratique pour juger la persistance de l'hyperglycémie, le taux HbA1c est également utilisé un taux de 6.5% ou plus indiquant le diabète tandis qu'un taux entre 5.7% et 6.4% suggère un prédiabète (Committee., 2024).

2.1.4.3. Critères immunologiques :

Pour déterminer si le diabète de type 1 est d'origine auto-immune, on s'efforce d'identifier la présence des autoanticorps suivant :

- Anticorps anti-IA2
- Anticorps anti-GAD
- Anticorps anti-insuline (IAA)
- Anticorps anti-ZnT8 (Atkinson, Eisenbarth, & Michels, 2014)

2.1.4.4. Dosage du peptide C :

La mesure du peptide C permet d'estimer la sécrétion résiduelle d'insuline par le pancréas. Dans le cas du diabète de type 1, ce niveau est fréquemment faible, voire inexistant, du fait de la destruction des cellules bêta (Leighton, Sainsbury, & Jones, 2017).

2.2. Diabète type 2 :

2.2.1. Définition :

Le DT2, auparavant désigné comme non-insulinodépendant, constitue 90 % des situations de diabète. Il s'agit d'une condition multifactorielle qui paraît être le produit à la fois d'une prédisposition génétique et des éléments environnementaux, tels que l'obésité et la sédentarité (Coulibaly, 2019).

Le diabète de type 2 se distingue par une libération progressive d'insuline non auto-immune par les cellules bêta, qui s'accompagne souvent de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique (ElSayed, 2023).

Le diabète de type 2 peut progresser sans symptômes pendant des mois, voir des années, ce qui peut retarder sa détection. Au cours de cette étape, on observe une évolution graduelle de la résistance à l'insuline et un maintien relativement constant du taux de sucre dans le sang. Cependant, une fois l'hyperglycémie établie, elle peut entraîner des lésions significatives aux tissus et aux fonctions organiques. Cette variante du diabète est plus fréquente chez les adultes et se retrouve souvent en lien avec un excès de poids chez presque tous les patients (Muthiah, 2023). Un régime alimentaire inapproprié et une activité physique insuffisante peuvent être des facteurs déclencheurs du diabète (Dubois, 2020).

2.2.2. Epidémiologie du DT2 :

2.2.2.1. Dans le monde :

Le diabète de type 2 (DT2) est devenu un problème de santé publique mondialement observable. L'analyse des données statistiques récentes révèle que le DT2 présente plusieurs nouvelles caractéristiques épidémiologiques. Premièrement, le diabète continue d'augmenter régulièrement dans les pays développés, tels que les États-Unis et le Japon. Il convient de noter que le DT2 est devenu un problème grave à un rythme alarmant dans les pays en développement. On prévoit que le DT2 continuera d'augmenter au cours des vingt prochaines années, et que plus de 70 % des patients apparaîtront dans les pays en développement, dont la majorité aura entre 45 et 64 ans (Wild, 2004). Même aujourd'hui, sept des dix premiers pays comptant le plus grand nombre de patients diabétiques sont des pays à revenu faible ou intermédiaire, notamment l'Inde, la Chine, la Russie, le Brésil, le Pakistan, l'Indonésie et le Bangladesh (Wild, 2004), parmi lesquels les taux de prévalence sont de 12,1 % et 9,7 % en Inde et en Chine, respectivement (Diamond, 2011), (Yang & Group, 2010). Deuxièmement, bien que l'âge avancé soit un facteur de risque du DT2, l'augmentation des taux d'obésité infantile a entraîné une prévalence accrue du DT2 chez les enfants, les adolescents et les jeunes, ce qui constitue une grave évolution de l'épidémie et un nouveau problème de santé publique d'une ampleur significative (Weigensberg, 2009).

2.2.2.2. En Algérie :

Une étude transversale descriptive a été menée sur un échantillon représentatif de la population de 4 communes en Algérie, réparti sur 41 grappes tirées au sort. Un cas de diabète de type 2 était défini comme étant un sujet sous traitement hypoglycémiant et/ou présentant une glycémie à jeun $\geq 1,26\text{g/l}$.

La prévalence du diabète de type 2 est très élevée au niveau de notre population âgée de 20 ans et plus (10,6 %). Ceci concorde avec les résultats obtenus dans d'autres enquêtes locales et incite à la mise en place d'un programme de lutte contre ce fléau (Chibane, 2010).

2.2.3. Physiopathologie diabète type 2 :

L'association de trois principales anomalies métaboliques caractérise la physiopathologie du diabète de type II, entraînant l'hyperglycémie ou la perturbation de l'homéostasie glucidique : une résistance à l'insuline, une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la production hépatique du glucose (Bories, 2012). L'hyperglycémie entraîne une hyper-insulinémie, cependant, l'insuffisance de l'action de l'insuline provoquera une résistance à l'insuline (**figure3**).

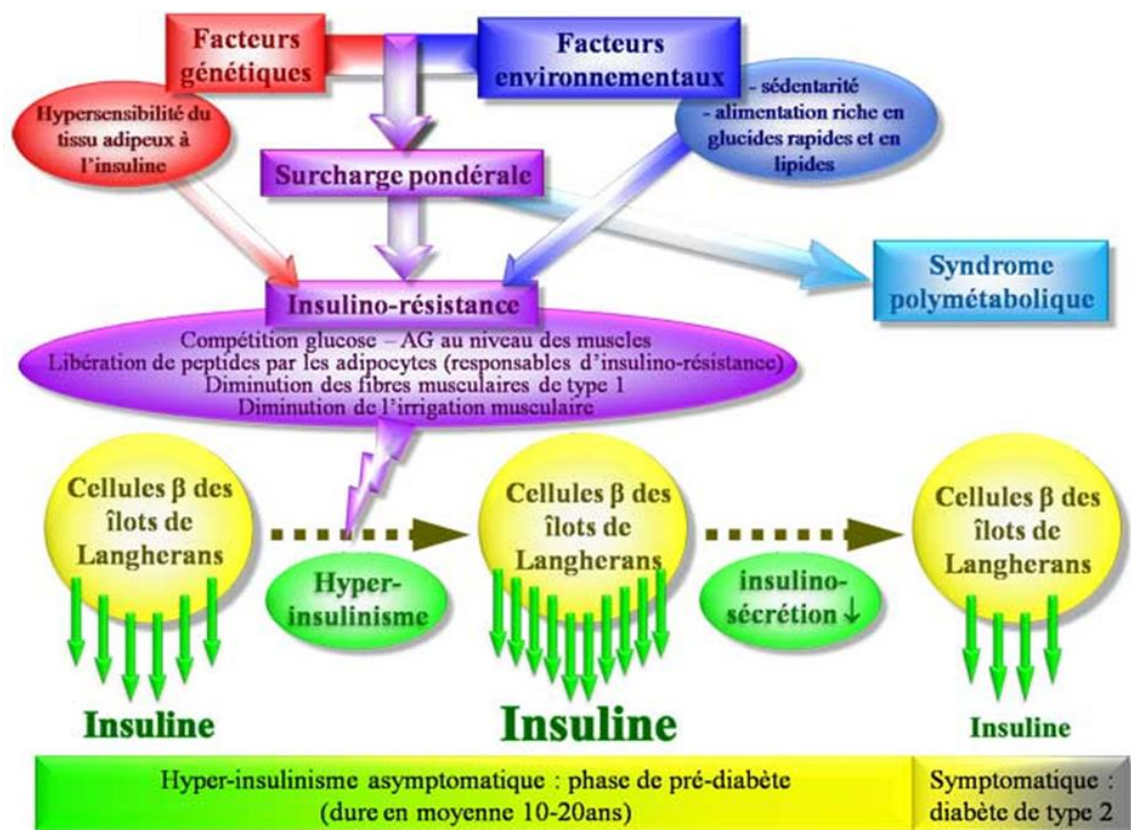


Figure 3 : Physiopathologie diabète type 2

2.2.3.1. Insulinorésistance :

L'insuline est l'unique hormone hypoglycémisante produite par le corps, elle constitue le seul moyen de prévenir une hyperglycémie durable. Cette hormone exerce son action sur ses cibles par l'intermédiaire d'un récepteur à activité tyrosine-kinase qui est presque ubiquitaires dans le corps, bien que les niveaux d'expression puissent varier. L'insuline se lie à son récepteur, ce qui provoque une augmentation de l'entrée du glucose dans les cellules cibles afin de réduire la glycémie. Cependant, cette insulino-résistance entraîne une élévation du niveau de glucose dans le sang, entraînant ainsi une hyperglycémie (Boal, 2006).

L'insulinorésistance est définie comme la diminution de l'effet de l'insuline sur les tissus cibles tels que le muscle, le foie et les tissus adipeux (Monnier L, 2019). Ce phénomène dit de résistance à l'insuline fait référence à une situation physiologique modifiée où l'interaction entre l'insuline et son récepteur ne réussit pas à déclencher adéquatement les événements de signalisation métabolique intracellulaire (Balcerczyk, 2019) ,menant à une captation réduite du glucose par les tissus périphériques, en particulier par le muscle qui est le principal site de stockage lors des repas. Dans ce dernier cas, le défaut se situe en aval du récepteur de l'insuline, au niveau de la voie métabolique non oxydative du glucose, soit la synthèse du glycogène .

Les autres sites d'insulinorésistance sont l'adipocyte et le foie (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003).

Sur le plan métabolique, l'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral qui libèrent une grande quantité d'acides gras libres.

Le transport des acides gras libres favorise la production hépatique de triglycérides et stimule la néoglucogenèse dans le foie. Sur le plan musculaire, une compétition authentique se déroule entre les acides gras libres et le glucose pour être soumis à l'oxydation. L'oxydation prioritaire des acides gras libres entraîne une production augmentée acétyl-CoA qui, à son tour, inhibe les enzymes glycolytiques (**figure4**). Ainsi, l'oxydation des acides gras libres fournit principalement l'énergie musculaire et le réservoir de glycogène dans les muscles demeure préservé, ce qui inhibe à son tour la glycogène synthase. L'emploi et l'entreposage du glucose dans les muscles sont réduits, tandis que le foie stimule la néoglucogenèse, ce qui contribue à l'élévation de la glycémie (Grimaldi, Diabétologie, 2000).

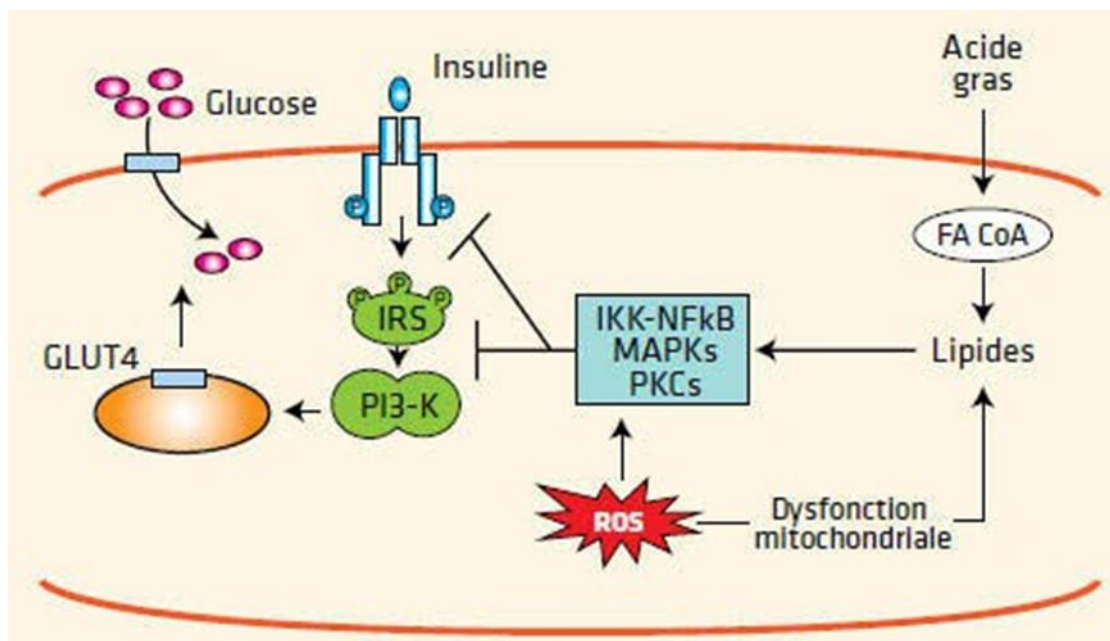


Figure 4: Mécanisme intracellulaire de l'insulinorésistance (Guerin-Dubourg, 2014)

2.2.3.2. Trouble sécrétion insuline :

Un déficit en insuline sécrétée est associé à une lésion des cellules beta de Langerhans. Au moment du diagnostic du diabète, ces cellules qui favorisent la sécrétion d'insuline ont vu leur masse réduite de 50% en moyenne (modifications lésionnelles et fonctionnelles des cellules B) (Racine, 2015). Cette destruction serait associée à des processus de gluco-toxicité et de lipo toxicité. Par conséquent, l'hyperglycémie est nocive pour les cellules B. Un cercle vicieux est en place, l'hyperglycémie amplifiant la destruction des cellules (Laybutt, 2007).

Il existe plusieurs anomalies concernant la sécrétion d'insuline : disparition du mode pulsatile de la sécrétion basale, disparition du pic précoce déclenché par l'administration de glucose en intraveineuse, surproduction d'insuline en phase basale stimulée par le glucose, sécrétion excessive de pro-hormones, diminution graduelle de la production d'insuline au fil du temps. Ces anomalies, dont une origine génétique est probable, se manifestent tôt (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003).

2.2.3.3. Augmentation de la production hépatique de glucose :

En général, dans des conditions normales, le foie génère entre 1,8 et 2,2 mg/kg.mn de glucose. Pour le diabète de type 2, si la glycémie dépasse 8 mmol/l (1,40g/l), la production de glucose s'élève considérablement d'environ 0,5 mg/kg.mn (Broussolle, 1990).

2.2.4. Diagnostic diabète type 2:

Le diagnostic du diabète pour une personne sera basé sur un ensemble de signes correspondant à un profil symptomatique appartenant à un système étiologique spécifique, établi à partir d'une analyse des données. Il est important de noter que lorsqu'il s'agit du diabète, la médecine ne le considère pas comme une maladie, mais plutôt comme un syndrome biochimique présent dans de nombreuses affections (Darnaud, 1981).

2.2.4.1. Examen biologique:

Le diagnostic du diabète de type II repose sur l'évaluation de certains paramètres biochimiques spécifiques, basés sur l'analyse d'échantillons sanguins veineux et les techniques employées en laboratoire (Sacks DB, 2011).

2.2.4.2. Glycémie à jeun :

Qui représente une mesure ponctuelle du niveau de sucre dans le sang, excédant les normes physiologiques. Un taux de sucre dans le sang supérieur à 1,26 g/l après un jeûne de huit heures, confirmé à deux reprises ou en présence de symptômes diabétiques.

2.2.4.3. Glycémie postprandiale :

Il s'agit du taux de glucose supérieur ou égal à 2g/l, mesuré deux heures après le petit-déjeuner ou à un autre moment de la journée en présence des symptômes d'hyperglycémie. Cela donne une indication sur l'impact de ce repas sur l'équilibre glycémique.

2.2.4.4. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :

Il s'agit d'une mesure de la glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L prise deux heures après l'ingestion d'une charge orale de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau (David, 2018).

2.2.4.5. L'hémoglobine glyquée (HbA1C) :

On peut évaluer le niveau d'HbA1c à n'importe quel moment durant la journée. Son volume est proportionnel au taux de sucre dans le sang et à l'espérance de vie des globules rouges. Ainsi, l'HbA1c est un indicateur cumulé du taux de sucre dans le sang moyen des quatre à six dernières semaines (pouvant aller jusqu'à trois mois) qui précèdent le test et est couramment utilisé pour juger rétrospectivement l'efficacité du traitement (Gariani, 2011). Normalement, sa valeur physiologique est de 6%, mais dans des situations physiopathologiques, elle peut se situer entre 6 et 7% ou même plus (David, 2018).

2.2.5. Traitements DT2 :

La prise en charge doit débiter par une optimisation de l'alimentation et un accroissement de l'exercice physique (Duclos, 2012).

On distingue diverses catégories d'antidiabétiques administrés par voie orale. On envisage ici cinq de ces molécules (validées aux États-Unis pour la prise en charge du diabète sucré non insulino-dépendant chez l'homme) : les Biguanides, les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers sont connus pour réduire la résistance à l'insuline (Association, 2020).

Cependant, la prise en charge du diabète de type 2 va au-delà de la simple gestion de l'hyperglycémie ; elle doit aussi englober le traitement de l'hypertension artérielle affectant plus de 70 % des patients, celui de la dyslipidémie qui concerne plus de la moitié des patients, ainsi que l'abandon du tabagisme (15 à 20 % des patients). La recherche Steno-2, un essai clinique randomisé mené auprès de 180 diabétiques de type 2 présentant une micro-albuminurie, a démontré qu'il était suffisant de traiter intensivement cinq patients pendant 13 ans à l'aide d'IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou autres antihypertenseurs en termes de prévention du diabète sucré de type 2), statines et aspirine (comparativement au traitement standard) pour prévenir tout décès, quelle qu'en soit la cause (Grimaldi, Dyslipidémie et athérogènes, 2004).

Chapitre II:
Metformine

1. Définition de la metformine :

la metformine (1,1-diméthylbiguanide) est le traitement hypoglycémiant oral de premier choix recommandé à l'échelle mondiale pour le diabète de type 2. La metformine est l'antidiabétique le plus couramment prescrit à l'échelle mondiale, soignant plus de 120 millions de patients (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2012).

La Metformine, une substance appartenant à la catégorie des biguanides, joue un rôle anti hyperglycémiant en réduisant la production de glucose par le foie. En plus d'inhiber la néoglucogenèse et la glycolyse, et d'accroître l'utilisation périphérique du glucose grâce à une sensibilité tissulaire accrue à l'insuline, elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et donc ne provoque pas d'hypoglycémies (Scheen, 2015).

La metformine est le traitement oral antidiabétique privilégié pour le diabète de type 2 et est administrée en combinaison avec des recommandations d'hygiène et de diététique dès l'établissement du diagnostic. Elle influence les métabolismes du glucose et des lipides en mettant en œuvre divers mécanismes d'action (Gavril, 2016).

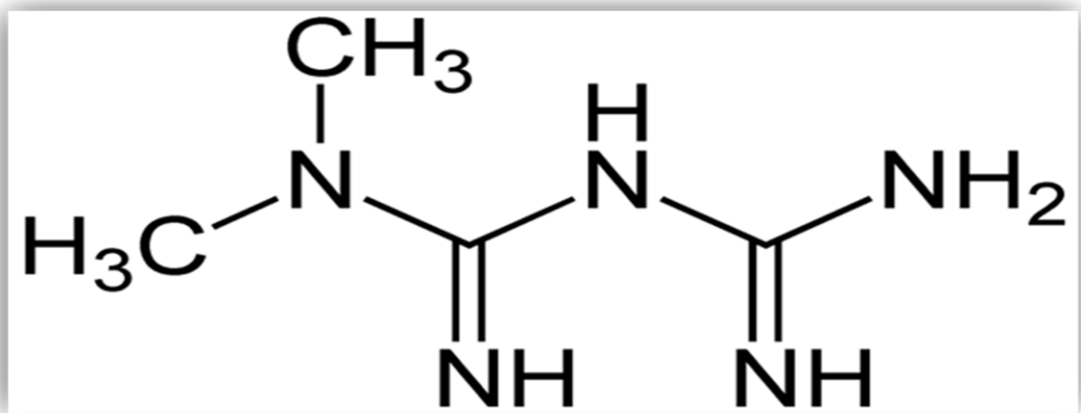


Figure 5 : La formule chimique de la Metformine (Rinaldi, 2012)

2. Effets bénéfiques de la metformine :

Au-delà de ses effets bien établis de diminution du taux de sucre dans le sang et d'augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les tests in vitro et in vivo pour le diabète de type 2, la metformine possède plusieurs actions favorables à la santé. Elle est bénéfique pour lutter contre de nombreuses affections (Ziqubu K, 2023).

Voici quelques-uns des effets de la metformine :

- Effet sur le poids : la metformine peut contribuer à la perte de poids chez les individus atteints de diabète de type 2 en diminuant l'appétit et en renforçant le sentiment de rassasiement.
- Effets cardiovasculaires : la metformine peut diminuer le risque de maladies cardiovasculaires chez les individus souffrant de diabète de type 2 en abaissant la tension artérielle, en optimisant la fonction endothéliale et en réduisant l'inflammation.
- Effet sur l'incidence de cancer : des recherches ont démontré que la metformine pourrait diminuer le risque de plusieurs formes de cancer, en particulier celui du sein, de la prostate et du côlon (Simon, 2019).

3.Pharmacocinétique de la metformine :

3.1. Absorption :

Suite à la prise de metformine par voie orale, son absorption se produit principalement dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Son absorption se manifeste par des pics de concentration une à deux heures après l'administration orale, six heures après qu'elle ait été ingérée. Sa demi-vie est de cinq heures et sa biodisponibilité se situe entre 50 et 60% (Vidal, 2012).

3.2. Distribution :

Le lien avec les protéines plasmatiques est insignifiant. La metformine se fractionne au sein des érythrocytes. Le pic glycémique est moins élevé que le pic plasmatique et se manifeste à peu près au même instant. Il est plus probable que les globules rouges constituent un compartiment de distribution secondaire. L'intervalle moyen du volume de distribution (Vd) se trouvait entre 63 et 276 litres (Faure, 2011) (Guigas, 2008).

3.3. Métabolisme :

La metformine ne se métabolise pas et elle demeure dans sa forme originale (Information, 2025).

3.4. Excrétion :

La metformine a une demi-vie d'élimination dans le plasma qui est approximativement de 6,2 heures Elle est majoritairement éliminée par voie rénale, présentant une clairance approximativement 3,5 fois plus élevée que celle de la créatinine, témoignant d'une sécrétion

tubulaire active. Elle est acheminée vers les cellules rénales par le transporteur OCT2 à la membrane basolatérale, puis éliminée dans l'urine via la membrane apicale grâce au transporteur MATE1. Suite à l'ingestion par voie orale, près de 90 % de la metformine absorbée est expulsée via les urines dans un délai de 24 heures chez les patients disposant d'une fonction rénale normale, sans qu'il n'y ait d'expulsion biliaire (Pampurik, 2019).

4. Mécanismes d'action de la metformine :

Les modes d'action de la metformine se distinguent par rapport aux autres catégories des médicaments oraux antihyperglycémifiants. La metformine réduit les niveaux de glucose dans le sang en :

- Diminuant la production hépatique de glucose (gluconéogenèse), ce qui se fait soit par la diminution de l'activité des enzymes de cette voie, soit par la réduction de la disponibilité hépatique des substrats nécessaires à cette voie.
- Réduisant l'absorption du glucose par l'intestin.
- En renforçant la sensibilité à l'insuline, ce qui facilite l'absorption et l'usage du glucose périphérique (Information, 2025) (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2012).

Après ingestion, le transporteur OCT1 est chargé de transporter la metformine dans les hépatocytes. Du fait de sa charge positive et de son importante affinité pour l'eau, ce médicament se concentre dans les cellules et les mitochondries grâce aux potentiels membranaires qui traversent la membrane plasmique et la membrane interne mitochondriale. Son intensification dans la matrice freine graduellement et partiellement la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe I (NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide). L'inhibition de ce complexe provoque une réduction de l'état énergétique à l'intérieur de la cellule et modifie les flux métaboliques, ainsi que l'activité d'enzymes régulées par l'ATP (Adénosine Triphosphate), l'ADP (Adenosine Diphosphate) et l'AMP. Ces modifications entraînent une diminution des niveaux d'ATP intracellulaire accompagnée d'une hausse simultanée des niveaux d'AMP. Cela entraîne une stimulation de la protéine kinase AMPK, qui réagit aux fluctuations d'énergie intracellulaire (Information, 2025) (Foretz & Viollet, 2014).

L'AMPK est une kinase sérine/thréonine largement répandue et fortement préservée au cours de l'évolution. Sa composition est un hétérotrimère constitué d'une sous-unité catalytique α et de deux sous-unités régulatrices β et γ . Sur ce point particulier, l'AMP rivalise avec l'ATP. La liaison de l'AMP sur l'AMPK modifie la structure tridimensionnelle de l'enzyme, facilitant ainsi la phosphorylation de la sous-unité α au niveau du résidu thréonine en position 172 par

d'autres kinases. On considère que cette phosphorylation est essentielle pour l'activation du complexe AMPK. Elle permet un ajustement constant de la production et de l'utilisation d'énergie au sein de la cellule ; cette activation inhibe les voies métaboliques anaboliques qui consomment de l'ATP (comme la lipogenèse) et stimule les voies cataboliques qui produisent de l'ATP (l'oxydation des lipides, la glycolyse), dans le but de rééquilibrer le rapport ATP/AMP à l'intérieur de la cellule. Cette régulation nécessite que l'AMPK phosphoryle des enzymes métaboliques essentielles et des facteurs de transcription, ce qui conduit finalement à une altération du métabolisme du glucose et des lipides, de la synthèse protéique et de la croissance cellulaire (Foretz & Viollet, 2014) (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2012).

La gluconéogenèse est un processus métabolique dépensier en énergie qui exige 4 ATP et 2 GTP (Guanosine Tri Phosphate) pour chaque molécule de glucose synthétisée. Ainsi, la baisse des niveaux d'ATP à l'intérieur des cellules due à l'inhibition du complexe I mitochondrial diminue le flux de la gluconéogenèse. Ainsi, M. Foretz et son équipe ont prouvé que la baisse de la disponibilité d'ATP cellulaire consécutive à l'inhibition du complexe 1 dans la chaîne respiratoire au sein des hépatocytes est suffisante pour diminuer totalement la production hépatique de glucose, sans nécessiter l'activation de l'AMPK (Foretz & Viollet, 2014) (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2012).

De plus, une hausse des concentrations d'AMP à l'intérieur de la cellule inhibe allostériquement la fructose-1,6-biphosphatase, enzyme qui catalyse une étape clé dans la synthèse du glucose hépatique. De plus, la même équipe a aussi démontré que l'effet de la metformine sur l'inhibition de la production hépatique de glucose n'était pas lié à la régulation de l'expression des gènes responsables des enzymes essentielles à la gluconéogenèse, à savoir la glucose-6-phosphatase (G6Pase) et la phosphoénolpyruvate carboxykinase (Viollet, Foretz, & Andreelli, 2012).

L'AMP exerce une influence répressive sur l'activité de l'adénylatecyclase activée par le glucagon en se fixant sur un lieu d'inhibition dénommé site P au sein de l'enzyme. Cette inhibition réduit les niveaux d'AMP cyclique à l'intérieur des cellules ainsi que l'activité de la protéine kinase A, entraînant une diminution de la production du glucose stimulée par le glucagon (Foretz & Viollet, 2014).

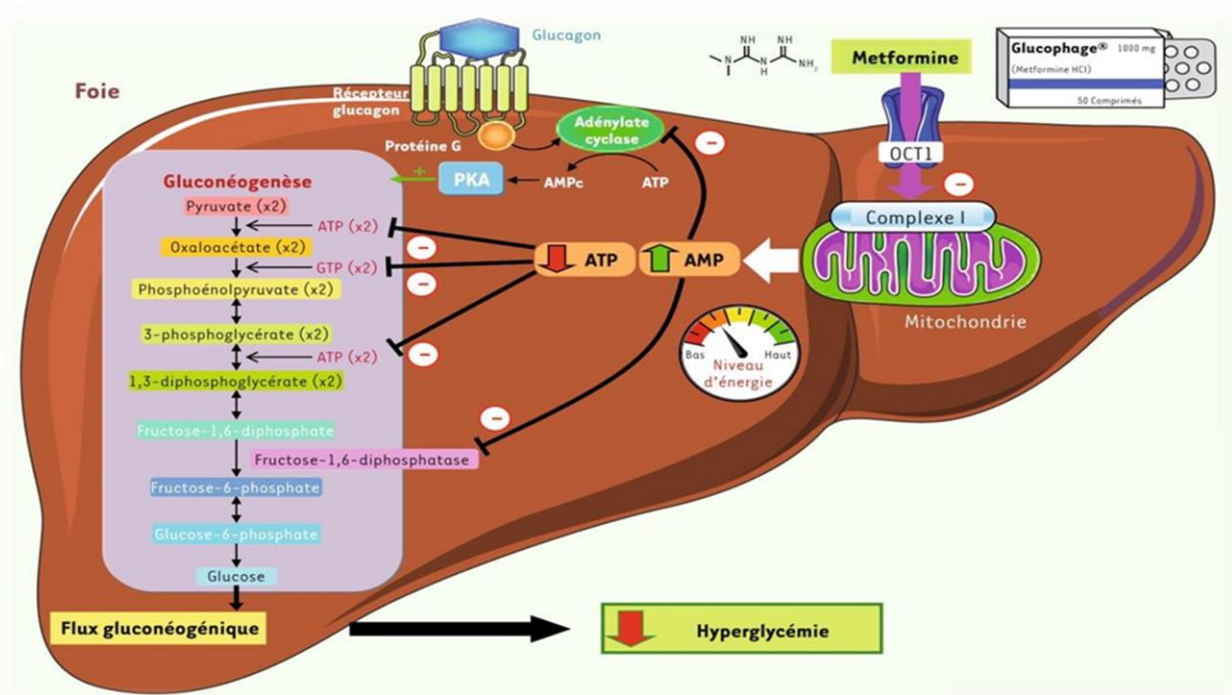


Figure 6 : mécanisme d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie (Foretz & Viollet, 2014)

Dans les intestins, la metformine stimule le métabolisme anaérobie du glucose dans les entérocytes, ce qui conduit à une diminution de l'assimilation globale du glucose et à une hausse de l'apport de lactate au foie. Des recherches récentes ont également mis en évidence le rôle central de l'intestin dans l'action de la metformine, indiquant que le foie pourrait ne pas être aussi déterminant pour son effet chez les patients atteints de diabète de type 2 (Information, 2025).

La metformine renforce l'action de l'insuline grâce à des processus qui demeurent mal connus. La metformine n'excite pas les cellules bêta du pancréas pour augmenter la sécrétion d'insuline ; la sécrétion d'insuline est nécessaire pour que la metformine soit efficace (Information, 2025).

Ce traitement est antihyperglycémiant et non hypoglycémiant. Cela n'entraîne pas la libération d'insuline par le pancréas et il n'exerce aucune influence notable sur la libération de glucagon, de cortisol, d'hormone de croissance ou de somatostatine (Information, 2025).

Il convient de souligner que le mode d'action précis de la metformine a été l'objet de recherches approfondies récemment. En plus des mécanismes mentionnés précédemment, d'autres explications sont également possibles :

Selon une équipe de chercheurs de l'Université de Yale, la metformine agit en inhibant l'isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la transformation du glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP). Cela entraîne une diminution de la conversion du lactate en pyruvate. Ainsi, l'emploi du glycérol et du lactate comme sources de néoglucogénèse se réduit, tandis que leur concentration dans le plasma s'accroît (Sanduloviciu & Jornayvaz, 2015).

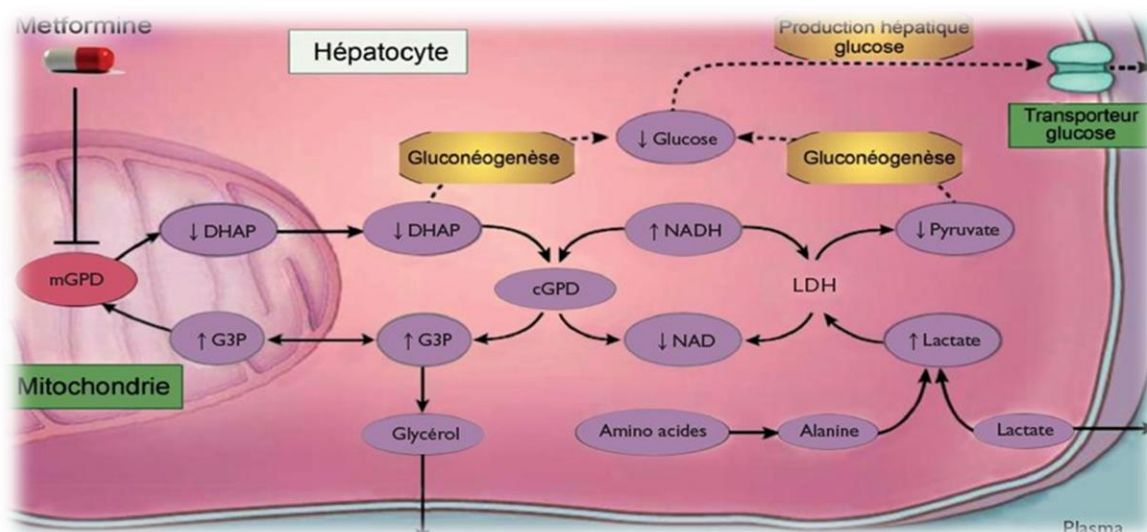


Figure 7 : mécanisme d'action de la metformine via une voie secondaire de la diminution de la néoglucogénèse (Sanduloviciu & Jornayvaz, 2015).

5. Indications thérapeutiques de la metformine :

Selon le Compendium suisse des médicaments, la metformine est indiquée pour contrôler le diabète de type 2, quand l'alimentation et l'activité physique ne suffisent pas à maintenir un taux de glycémie stable. Dans les faits, l'instauration d'un traitement antidiabétique buccal associé à des mesures hygiéno-diététiques est fréquente, car peu de patients sont suffisamment motivés pour se limiter aux seules mesures. Évidemment, cela est également tributaire de l'HbA1c de départ (Guigas, 2008) (Faure, 2011).

6. Effets indésirables :

La metformine, bien tolérée dans l'ensemble peut néanmoins entraîner des effets indésirables. L'acidose lactique, rare mais grave, est favorisée par des conditions comme l'insuffisance rénale ou l'hypoperfusion tissulaire, et se manifeste par une augmentation du lactate due à une inhibition de la pyruvate déshydrogénase (DeFronzo et al., 2016 ; Shaw, Wilmot, & Kilpatrick, 2007). Par ailleurs, 10 à 30 % des patients sous metformine présentent une malabsorption de la vitamine B12, pouvant entraîner

une neuropathie périphérique (de Jager et al., 2010). Enfin, les troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales) restent les effets secondaires les plus courants.

Chapitre III:
Matériel et méthodes

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur dans lequel tous les programmes (chimera, Discovery Studio 2016 Client, autodock_vina) ont été installés sous le système d'exploitation windows 64 bits, processeur Intel(R) Core(TM) i5-3230M CPU @ 2.60GHz 2.60 GHz.

1.Récupération et préparation de la protéine cible :

La structure cristalline tridimensionnelle des protéines cibles a été extraite de la base de données : Protein Data Bank (PDB). Les protéines suivantes ont été utilisées : AMPK (PDB : 4CFE, 3.02 Å), G6P (PDB : 9J7U, 3.14 Å), OCT1 (PDB : 8ET7, 3.77 Å), OCT3 (PDB : 7ZH6, 3.67 Å), Sirtuine (PDB : 4ZZI, 2.73 Å), et PI3K (PDB : 1E8Z, 2.40 Å) (<https://www.rcsb.org/>). (figures : 1 à 6). Pour chacune, seule la chaîne principale impliquée dans l'activité biologique a été conservée. Les molécules qui ne sont pas essentielles (comme les ligands, les cofacteurs, les ions et les molécules d'eau) ont été éliminées.

Pour obtenir une confirmation stable lors de l'amarrage moléculaire, les structures ont été optimisées grâce au module Dock Prep, qui facilite la minimisation de l'énergie potentielle. Finalement, les structures 3D modélisées ont été enregistrées au format PDB.

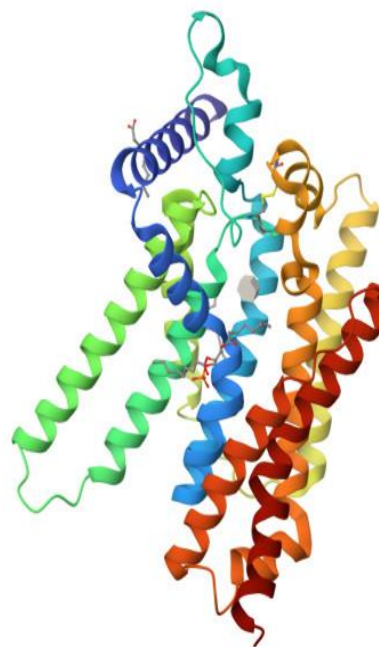


Figure 8 : structure 3D du récepteur Ampk (Xiao, 2013)

Figure 9 : structure 3D du récepteur G6p (Zhanyi Xia, 2025).

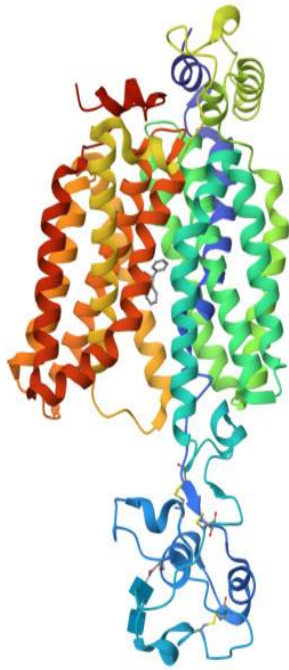


Figure 10 : structure 3D du récepteur Oct1 (Suo, 2023)

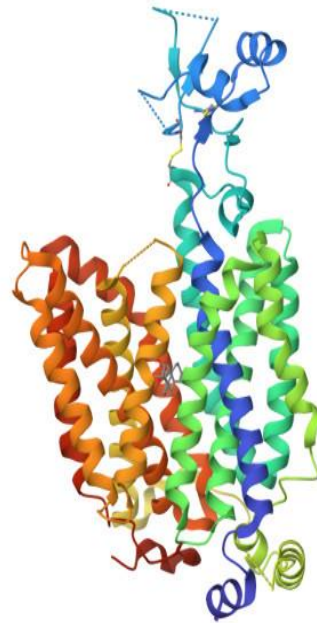


Figure 11 : structure 3D du récepteur Oct3 (Khanppnavar, 2022)

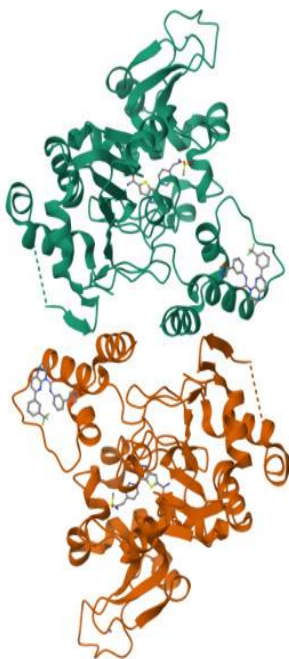


Figure 12 : structure 3D du récepteur Sirtuine (Dai, 2015)

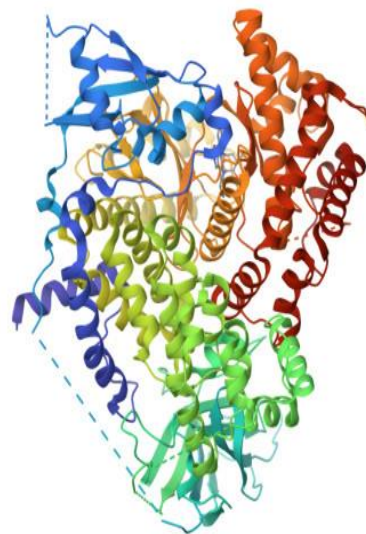


Figure 13 : structure 3D du récepteur Pi3k (Walker, 2023).

2. Obtention des ligands :

La préparation des ligands représente une phase essentielle dans l'analyse de l'appariement moléculaire. Dans ce travail, un lot spécifique de ligands a été choisi en raison de leur pertinence biologique par rapport aux protéines examinées. On a obtenu les structures en trois dimensions (3D) de ces composés à partir des bases de données PubChem, en utilisant le format SDF. Les ligands employés sont les suivants : ACADESINE (Identifiant PubChem : 17513), adénosine monophosphate (AMP) (Identifiant PubChem : 6083), glucose-6-phosphate (G6P) (Identifiant PubChem : 5958), sérotonine (Identifiant PubChem : 5202), tyramine (Identifiant PubChem : 5610), dopamine (Identifiant PubChem : 681), NAD⁺ (Identifiant PubChem : 5892), resvératrol (Identifiant PubChem : 445154), et phosphatidylinositol 4-phosphate (Identifiant PubChem : 24755482).

3. L'amarrage moléculaire :

L'amarrage moléculaire a été réalisé en utilisant les structures tridimensionnelles des protéines cibles AMPK (PDB : 4CFE), G6P (PDB : 9J7U), OCT1 (PDB : 8ET7), OCT3 (PDB : 7ZH6), Sirtuine (PDB : 4ZZI) et PI3K (PDB : 1E8Z). Les structures préparées à l'aide de l'outil Dock Prep du logiciel UCSF Chimera (Pettersen, 2004) ont été utilisées pour effectuer l'amarrage moléculaire avec le module AutoDock Vina (Trott, 2010). Ce dernier a permis de tester différentes conformations et orientations des ligands dans le site actif de chaque protéine cible. Le programme a généré plusieurs poses de liaison pour chaque ligand, accompagnées des énergies de liaison associées. Une énergie de liaison plus faible (plus négative) indique une interaction plus stable et une affinité plus forte entre le ligand et la protéine.

Ces résultats ont permis d'identifier les molécules présentant la meilleure affinité pour leurs cibles respectives, ce qui constitue une étape cruciale dans la conception de nouveaux inhibiteurs potentiels.

4. Identification des interactions :

Les poses de ligands présentant les meilleures valeurs d'énergie libre de liaison (ΔG) avec les différentes protéines cibles ont été importées une par une dans le logiciel BIOVIA Discovery Studio 2016. Cette étape permet d'analyser en détail les interactions moléculaires formées entre chaque ligand et les acides aminés du site actif de chaque protéine étudiée. Le programme offre une visualisation précise des liaisons hydrogène, hydrophobes, électrostatiques et des autres types de liaison ...) formées entre le ligand et la protéine.

Chapitre VI :
RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultat et discussion :

Les structures tridimensionnelles pour les six protéines choisies ont été téléchargées du site RCSB.org (Protein Data Bank) :

- Ampk (AMP-activated protein kinase) PDB: 4cfe
- G6p (glucose-6-phosphate) PDB: 9j7u
- Oct1 (Organic Cation Transporter 1) PDB: 8et7
- Oct3 (Organic Cation Transporter 3) PDB: 7zh6
- Sirtuine PDB : 4zzi
- Pi3k (phosphoinositide 3-kinase) PDB: 1e8z

Dans le cadre de cette étude, une approche *in silico* de type docking moléculaire réalisé à l'aide de logiciel Chimera pour tenter d'élucider les interactions entre la metformine et plusieurs cible protéique telles que l'AMPK, les transporteurs OCT1/OCT3, la sirtuine, PI3K et la G6P déshydrogénase. En parallèle, des ligands naturels ou de référence ont également été analysés afin de comparer leur affinité respective avec celle de la metformine.

L'objectif de cette section est de présenter les résultats obtenus, notamment en termes d'énergies libres de liaison (ΔG) et des types d'interactions identifiées entre chaque ligand et sa protéine cible. Ces données permettront ensuite de mieux comprendre la spécificité et l'intensité des interactions de la metformine à l'échelle atomique, et d'en déduire son potentiel mécanistique.

Le tableau ci-dessous présente les interactions moléculaires entre différents composés et diverses protéines cibles impliquées dans les voies métaboliques. Les informations incluent les énergies de liaison (ΔG), les types de liaisons formées et les résidus d'acides aminés impliqués.

Tableau 1 : Interactions moléculaires des protéines cibles avec les ligands et leurs énergies de liaison.

Protéine	substrat	ΔG	liaisons
Ampk (AMP-activated protein kinase) PDB : 4cfe	Metformine Pubchem id : 4091	-4.3 kcal/mol	Asp a :157 liaison ionique Gly a :23 liaison carbone hydrogène Glu a :100 liaison ionique Glu a :143 liaison hydrogène conventionnelle
	ACADESINE Pubchem id : 17513	-6.1 kcal/mol	Ala a :156 pi-alkyl Val a :30 pi-alkyl Met a :93 liaison hydrogène conventionnelle Asp a :157 liaison hydrogène conventionnelle Asn a :144 liaison hydrogène conventionnelle Lys a :45 défavorable donneur-donneur Défavorable accepteur-accepteur Glu a :100 défavorable donneur-donneur Défavorable accepteur-accepteur
	adénosine monophosphate Pubchem id : 6083	-7.0 kcal/mol	Asp a :139 liaison ionique Asp a :157 liaison ionique Asn a :144 liaison hydrogène conventionnelle Lys a :141 liaison hydrogène conventionnelle Glu a :100 liaison hydrogène conventionnelle défavorable accepteur-accepteur Glu a :143 liaison hydrogène conventionnelle Thr a :26 liaison carbone hydrogène Val a :30 pi-alkyl Ala a :43 pi-alkyl Leu a :146 pi-alkyl

G6p (glucose-6-phosphate) PDB: 9j7u	Metformine Pubchem id :4091	-4.8 kcal/mol	Glu a :110 liaison hydrogène conventionnelle Thr a :255 liaison hydrogène conventionnelle Lys a :76 liaison hydrogène conventionnelle défavorable positive-positive
	glucose 6 phosphate Pubchem id :5958	-7.0 kcal/mol	Thr a :255 liaison hydrogène conventionnelle Lys a :76 liaison hydrogène conventionnelle défavorable positive-positive défavorable donneur-donneur His a :119 liaison hydrogène conventionnelle Ser a :117 liaison hydrogène conventionnelle Arg a :170 liaison hydrogène conventionnelle Arg a :83 liaison hydrogène conventionnelle Glu a :110 liaison ionique liaison carbone hydrogène Gly a :118 liaison carbone hydrogène
Oct1 (Organic Cation Transporter 1) PDB: 8et7	Metformine Pubchem id : 4091	-4.6 kcal/mol	Tyr a :36 liaison carbone hydrogène Asn a :156 liaison hydrogène conventionnelle Gln a :362 liaison hydrogène conventionnelle Cys a :473 liaison hydrogène conventionnelle Asp a :474 liaison électrostatique liaison hydrogène conventionnelle
	Serotonin Pubchem id : 5202	-5.8 kcal/mol	Gln a :362 liaison hydrogène conventionnelle Tyr a :36 pi-pi staked Phe a :159 pi-pi shaped

	Tyramine Pubchem id : 5610	-5.3 kcal/mol	Tyr a :36 liaison hydrogène conventionnelle Pi-pi shaped Phe a :156 pi-pi staked Asp a :474 liaison carbone hydrogène
Oct3 (Organic Cation Transporter 3) PDB : 7zh6	Metformine Pubchem id :4091	-5.1 kcal/mol	Glu a :390 liaison électrostatique liaison ionique Glu a :451 liaison électrostatique liaison ionique Glu a :247 liaison hydrogène conventionnelle Phe a :250 pi-sigma
	Dopamine Pubchem id : 681	-5.5 kcal/mol	Glu a :451 liaison hydrogène conventionnelle Glu a :247 liaison hydrogène conventionnelle Glu a :454 liaison hydrogène conventionnelle Phe a :450 pi-pi t-shaped
Sirtuine PDB : 4zzi	Metformine Pubchem id : 4091	-5.1 kcal/mol	Asp a :272 liaison ionique Asn a :346 liaison hydrogène conventionnelle Ile a :347 défavorable donneur-donneur Asp a :348 liaison carbone hydrogène

	<p>Nad Pubchem id : 5892</p>	-10.4 kcal/mol	<p>Ala a :262 alkyl Pi-alkyl Phe a :273 alkyl Pi-Alkyl Pro a :207 alkyl Pi- alkyl Val a :445 alkyl Pi-alkyl Asp a :204 liaison hydrogène conventionnelle Asp a :348 liaison hydrogène conventionnelle Ile a :347 liaison hydrogène conventionnelle Phe a :414 pi-cation Glu a :345 liaison carbone hydrogène His a :362 liaison carbone hydrogène Pi-sigma Val a :412 liaison hydrogène conventionnelle Arg a :446 liaison hydrogène conventionnelle</p>
	<p>Resveratrol Pubchem id : 445154</p>	-8.3 kcal/mol	<p>Val a :445 pi-alkyl Arg a :274 pi-cation Ile a :270 liaison hydrogène conventionnelle Ala a :262 liaison hydrogène conventionnelle Asp a :272 liaison carbone hydrogène Phe a :273 pi-pi stached</p>
<p>Pi3k (phosphoinositide 3-kinase) PDB : 1e8z</p>	<p>Metformine Pubchem id : 4091</p>	-4.2 kcal/mol	<p>Lys a :890 liaison hydrogène conventionnelle Asp a :950 liaison hydrogène conventionnelle Liaison électrostatique</p>

	<p>phosphatidylinositol 4-phosphate Pubchem id : 24755482</p>	-6.8 kcal/mol	<p>Lys a :807 liaison hydrogène conventionnelle Thr a :887 liaison hydrogène conventionnelle Thr a :886 liaison carbone hydrogène Lys a :833 liaison carbone hydrogène Asp a :964 liaison hydrogène conventionnelle Liaison ionique Lys a :890 défavorable positive-positive</p>
--	--	---------------	--

Le ΔG représente une mesure de la stabilité du lien établi entre le récepteur et le ligand, ce qui témoigne du niveau d'affinité (Plus l'énergie de liaison est faible, plus l'efficacité de liaison est grande). Dans cette étude, nous avons choisi d'évaluer plus en détail 9 ligands (ACADESINE Pubchem id : 17513, adénosine monophosphate Pubchem id : 6083, glucose 6 phosphate Pubchem id :5958, Serotonin Pubchem id : 5202, Tyramine Pubchem id : 5610, Dopamine Pubchem id : 681, Nad Pubchem id : 5892, Resveratrol Pubchem id : 445154, phosphatidylinositol 4-phosphate Pubchem id : 24755482) pour observe la meilleure a-nité pour la protéine cible.

2.Ampk et Metformine :

La metformine forme plusieurs interactions stabilisantes avec les résidus présents dans le site actif, dont deux liaisons ioniques avec ASP157 et GLU100, deux liaisons hydrogène conventionnelle avec GLU143, et une liaison hydrogène conventionnelle avec GLU100, ainsi deux liaison carbone-hydrogène avec GLY23 et ASP157. Cela démontre une complémentarité structurale efficace et une fixation spécifique du ligand dans la cavité protéique (**figure14**).

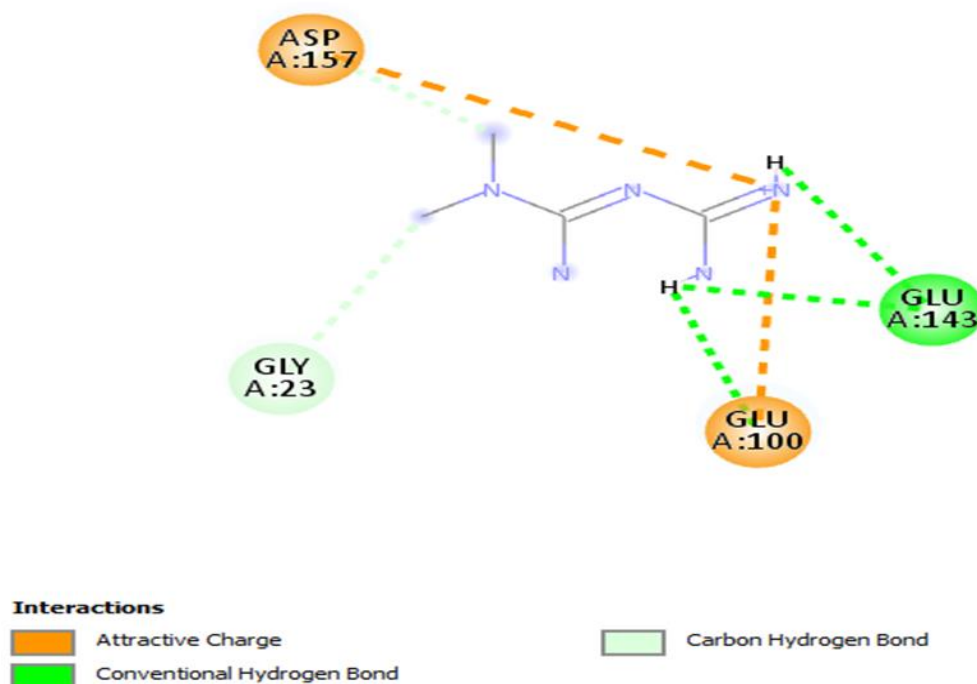


Figure 14 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine Ampk (4cfe)

2.1. Comparaison des interactions entre AMPK et ses ligands (Metformine, Acadesine, AMP) :

L'analyse des interactions révèle des types de liaison distinctes pour chaque ligand, tout en mettant en lumière certaines similitudes structurales pertinentes.

La metformine établit principalement trois types d'interactions : une liaison ionique avec le résidu ASP157, deux liaisons hydrogène conventionnelle avec GLU143 et GLU100, et une liaison carbone-hydrogène avec GLY23. Ces interactions convergent vers la stabilisation du complexe au niveau du site actif, conférant à la metformine une interaction ciblée et électrostatiquement favorable.

L'AICAR, quant à lui, présente un réseau d'interactions plus diversifié. Il forme plusieurs liaisons hydrogène conventionnelle avec ASP157, ASN144, et MET93, des interactions pi-soufre avec MET93, et des contacts pi-Alkyl avec ALA156. Toutefois, il affiche également des interactions défavorables donneur-donneur avec LYS45 et GLU100, et accepteur-accepteur avec VAL30, ce qui pourrait affecter négativement la stabilité du complexe global.

Le ligand AMP (le troisième composé) présente un profil intermédiaire. Il établit des liaisons hydrogène conventionnelle avec GLU143, GLU100, ASN144, THR26, LYS141, et ASP139, ainsi qu'une liaison ionique avec ASP139 et ASP157. Il interagit aussi par des liaisons pi-Alkyl avec LEU146, VAL30, et ALA43. Ce ligand montre donc une interaction plus étendue avec la poche de liaison, incluant à la fois des éléments stabilisants et potentiellement déstabilisants

Points de convergence :

- Tous les ligands interagissent avec ASP157, un résidu critique du site actif.
- GLU100 est ciblé par la metformine, l'AICAR, et l'AMP, bien que la nature de l'interaction varie.
- Des liaisons hydrogène classiques sont communes aux trois composés, soulignant leur importance dans l'ancrage au site actif.
- Points de divergence :
- L'AMP montre une diversité accrue d'interactions, incluant davantage de résidus.
- L'AICAR présente des interactions défavorables absentes chez la metformine.
- La metformine affiche une interaction ionique ciblée qui semble renforcer sa spécificité, contrairement à l'AMP, qui répartit ses interactions plus largement dans la cavité.

Ces résultats suggèrent que, malgré des mécanismes d'ancrage distincts, tous les ligands convergent vers des résidus clés du site actif, notamment ASP157 et GLU100, faisant de ces derniers des cibles stratégiques pour le design de nouveaux inhibiteurs de l'AMPK (Hardie, 2012). La diversité des interactions de l'AMP pourrait cependant offrir une meilleure couverture du site actif, à condition que les interactions défavorables soient minimisées (**figure 15/16**).

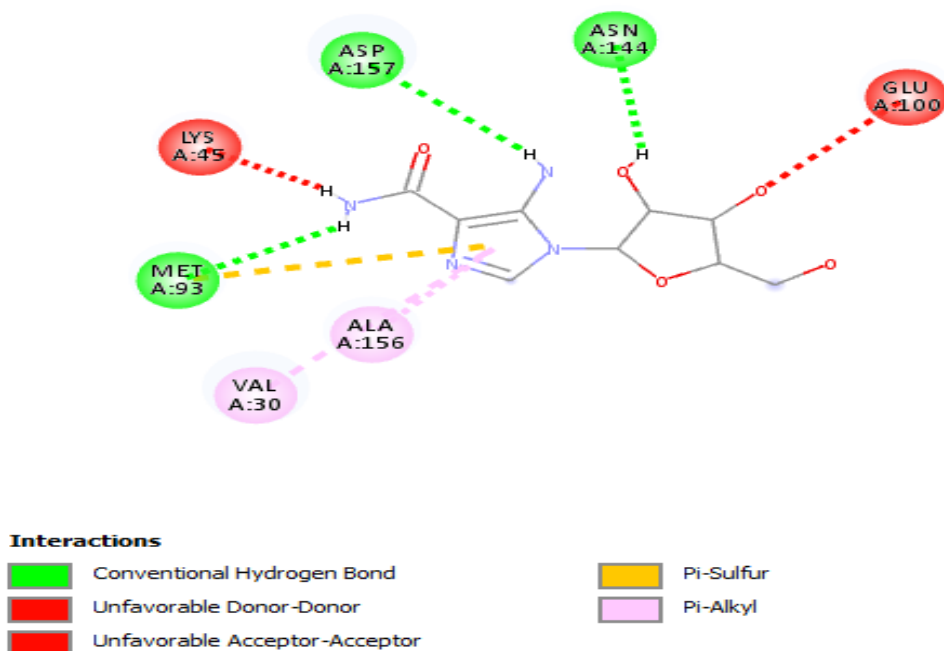


Figure 15 : Interaction 2D du composé (17513) avec la protéine (4cfe)

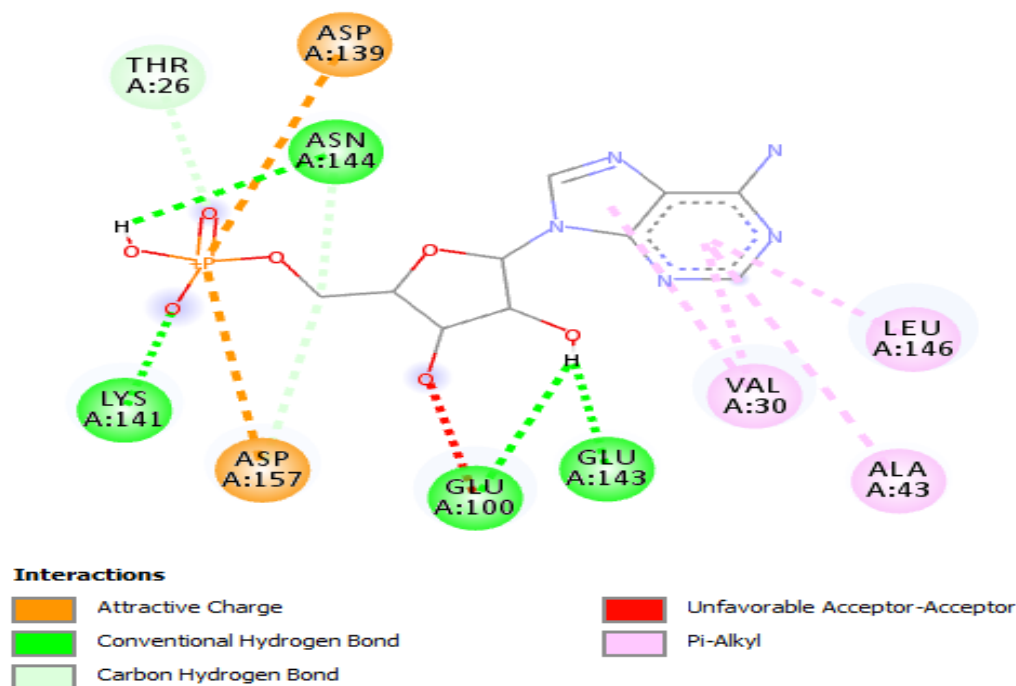


Figure 16 : Interaction 2D du composé (6083) avec la protéine (4cfe)

3.Metformine et G6Pase :

Le composé étudié établit plusieurs interactions stabilisantes au sein du site actif de la protéine. On observe trois liaisons conventionnelles hydrogène bond avec les résidus GLU110, THR255 et LYS76, contribuant ainsi à la stabilisation du ligand dans la cavité protéique. Une interaction défavorable de type positive-positive est également présente avec le résidu LYS76, ce qui pourrait légèrement compromettre la stabilité de l'ensemble. La présence de ces liaisons hydrogène suggère une complémentarité structurale efficace et une fixation spécifique du ligand dans le site actif (**figure17**).

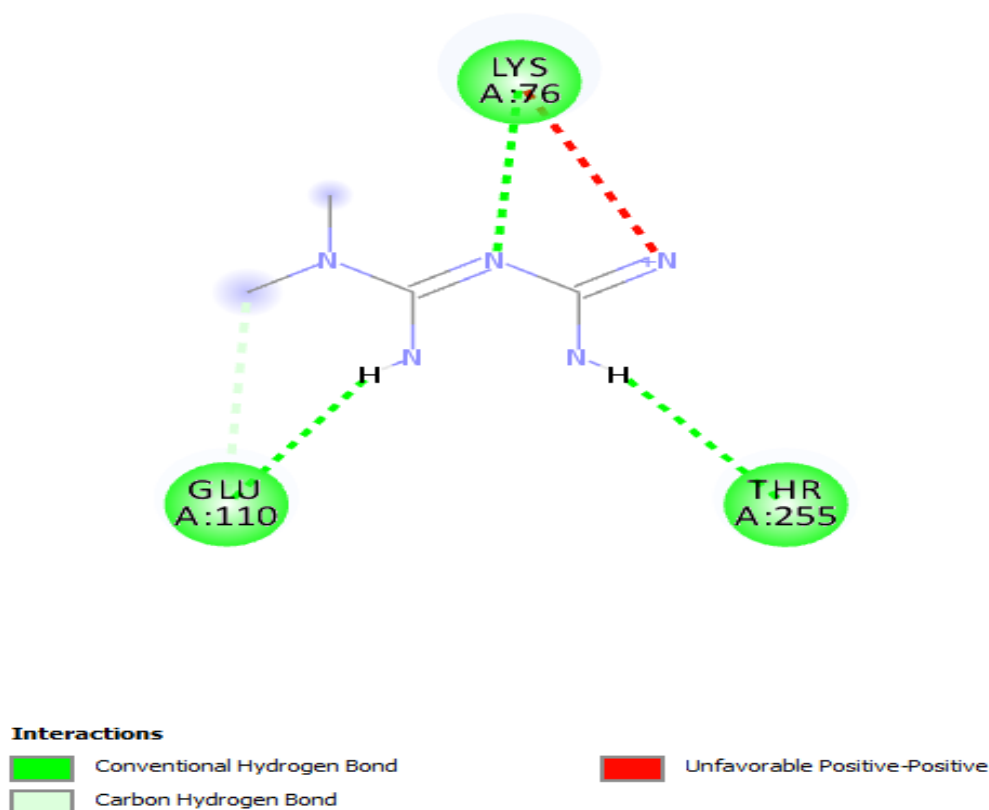


Figure 17 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine G6Pase (9j7u)

3.1. Comparaison des interactions entre G6P et ses ligands (Metformine, Glucose-6-Phosphate) :

La metformine et le glucose-6-phosphate (G6P) partagent certaines interactions communes avec le site actif de la glucose-6-phosphatase, notamment avec les résidus LYS A:76, GLU A:110 et THR A:255, où ils forment principalement des liaisons hydrogène conventionnelle. Cependant, G6P montre une interaction liaison ionique avec GLU A:110, ce qui renforce son affinité, ainsi que plusieurs liaisons hydrogène supplémentaires avec ARG A:83, ARG A:170, SER A:117 et HIS A:119. De plus, les deux ligands présentent des interactions défavorable avec LYS A:76. Ainsi, bien que quelques résidus soient partagés, G6P établit un réseau plus riche et spécifique d'interactions, traduisant une meilleure complémentarité avec le site actif (**figure 18**).

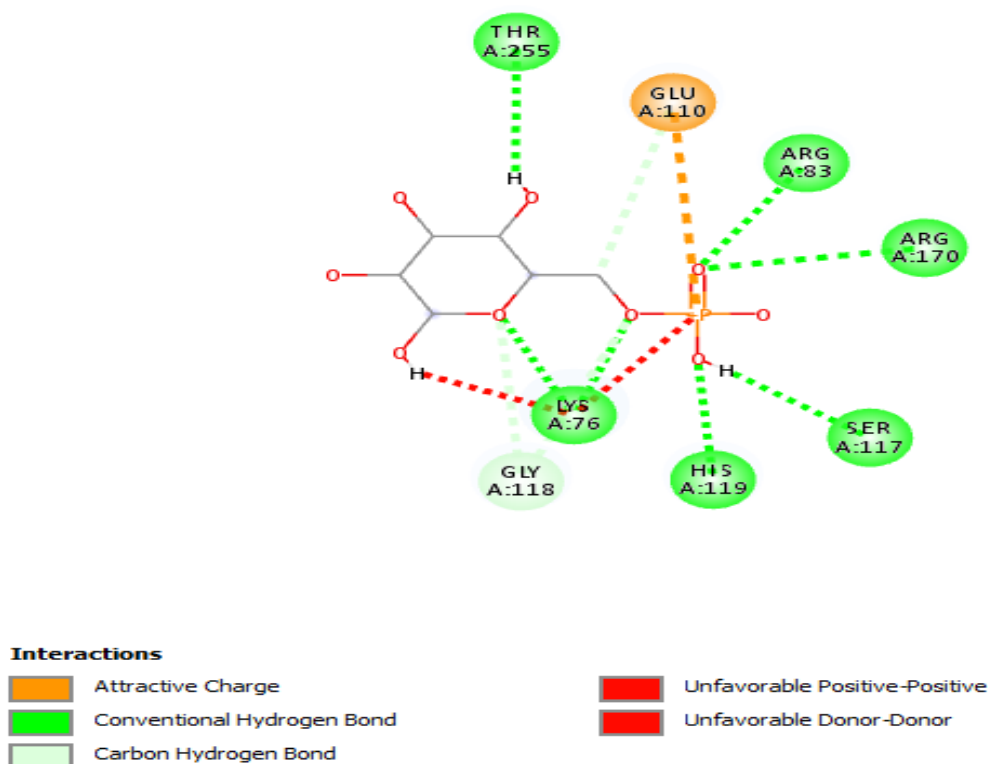


Figure 18 :Interaction 2D du composé (5958) avec la protéine(9j7u)

4. Oct1 et metformine :

Le composé étudié établit plusieurs interactions stabilisantes au sein du site actif de la protéine OCT1. Il forme des liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus GLN362, CYS473 et ASN156, contribuant à la stabilité du complexe ligand-protéine. De plus, une liaison carbone hydrogène est observée avec le résidu TYR36, renforçant davantage l'ancrage du ligand dans la cavité. Enfin, une liaison électrostatique est établie avec le résidu ASP474, interaction généralement forte qui suggère une contribution importante à la fixation du ligand. L'ensemble de ces interactions révèle une bonne complémentarité structurale entre le ligand et le site actif de OCT1, favorisant ainsi une fixation spécifique et potentiellement efficace (**figure 19**).

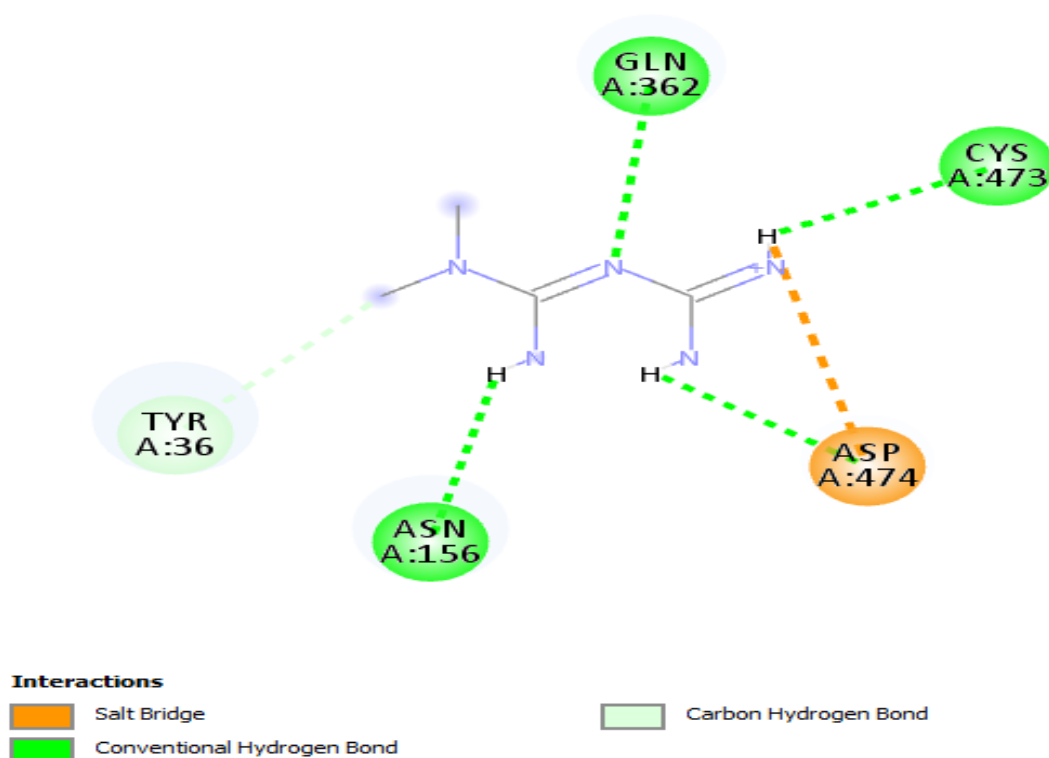


Figure 19 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine oct1 (8et7)

4.1. Comparaison des interactions entre OCT1 et ses ligands (Metformine, Sérotonine, Tyramine) :

Les trois molécules - la sérotonine, la thymine et la metformine - montrent des interactions importantes avec le site actif de la protéine OCT1, mettant en lumière à la fois des similitudes et des différences. Tous forment des liaisons hydrogène conventionnelle avec des résidus clés tels que TYR36 et ASP474, soulignant leur capacité à interagir fortement avec la cavité. De plus, la sérotonine et la thymine présentent des interactions pi-pi stacked avec les résidus aromatiques PHE159 et TYR36, ce qui n'est pas observé avec la metformine (Cano, 2021), suggérant un ancrage moins hydrophobe pour cette dernière. Cependant, la metformine crée un lien hydrogène double stabilisant sans interaction pi-pi t-shaped , ce qui peut indiquer un mode de liaison différent mais complémentaire. Ainsi, bien que les trois ligands interagissent efficacement avec OCT1, ils le font par des mécanismes distincts, démontrant une diversité d'ancrage et de reconnaissance au sein du même site actif (**figure 20/21**).

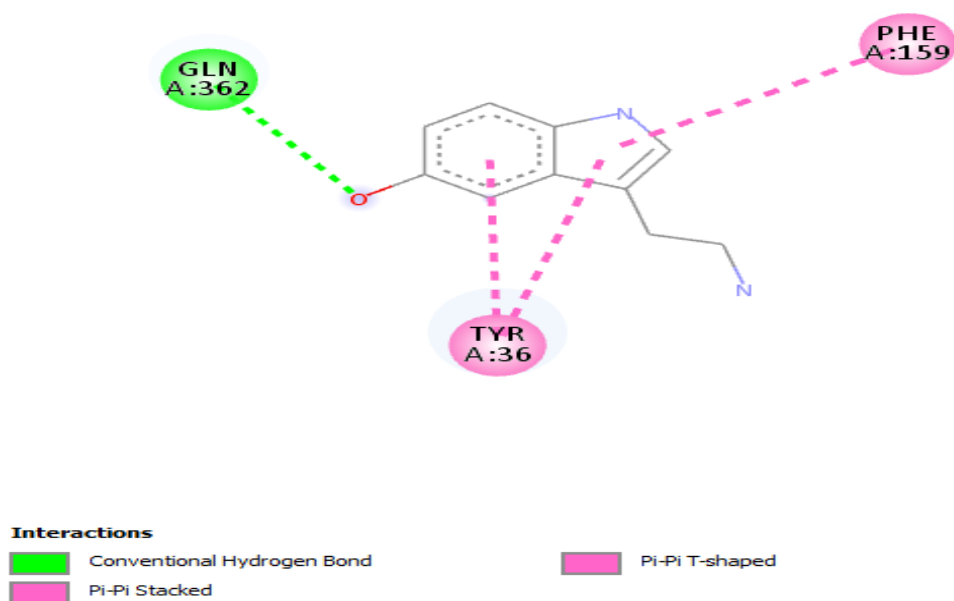


Figure 20 : Interaction 2D du composé (5202) avec la protéine (8et7)

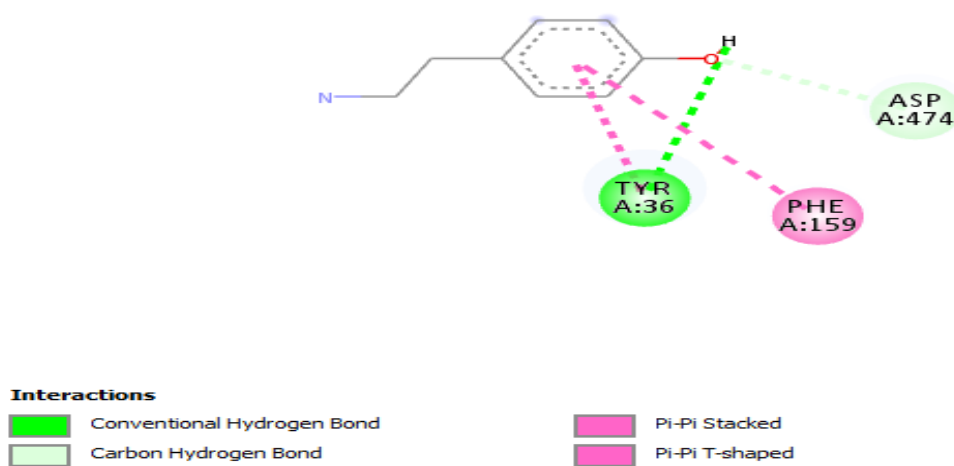


Figure 21 : Interaction 2D du composé (5610) avec la protéine (8et7)

5. Oct3 et metformine :

Le composé étudié établit plusieurs interactions stabilisantes au sein du site actif de la protéine OCT3. Il forme des liaisons hydrogène conventionnelle avec les résidus GLN247 et GLU451, contribuant à la stabilisation du complexe ligand-protéine. Par ailleurs, une interaction électrostatique et ionique observée avec les résidus GLU451 et GLU390, suggérant un ancrage électrostatique fort du ligand. En outre, une interaction pi-sigma est détectée avec le résidu PHE250, interaction hydrophobe qui peut renforcer la complémentarité moléculaire. L'ensemble de ces interactions met en évidence une affinité marquée entre le ligand et le site actif de OCT3, favorisant une fixation spécifique et potentiellement fonctionnelle (**figure 22**).

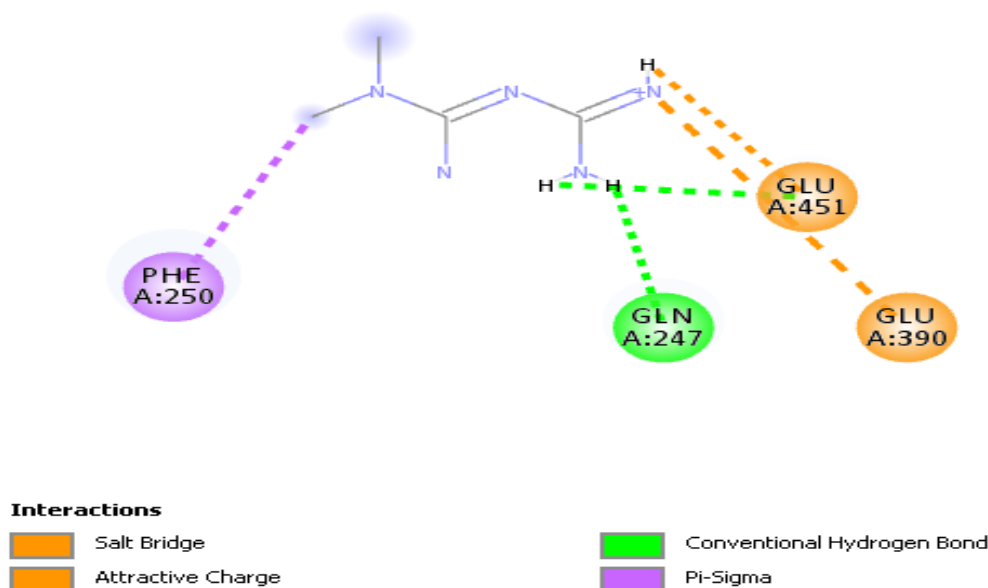


Figure 22 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine oct3 (7zh6)

5.1. Comparaison des interactions entre OCT3 et ses ligands (Metformine, Dopamine):

Les deux figures présentent deux substrats différents, la metformine et la dopamine, interagissant avec la même protéine cible, le transporteur OCT3. Dans le cas de la metformine, des liaisons hydrogène conventionnelle sont observées avec GLN A:247 et GLU A:451, en plus d'une interaction de liaison ionique avec GLU A:390 et d'une interaction Pi-Sigma avec PHE

A:250, ce qui montre une dépendance aux interactions électrostatiques et aromatiques pour stabiliser la molécule dans le site actif. En revanche, la dopamine forme des liaisons hydrogène conventionnelles avec GLN A:247, GLU A:451 et TYR A:454, ainsi qu'une interaction Pi-Pi t-shaped avec PHE A:450, soulignant une préférence pour des interactions aromatiques plus marquées. Il est important de noter que les deux substrats partagent des interactions avec les mêmes résidus GLN A:247 et GLU A:451, tous deux étant des acides aminés polaires : la glutamine (GLN) pouvant former des liaisons hydrogène, et le glutamate (GLU), chargé négativement, jouant un rôle dans les interactions électrostatiques. Ces résidus communs suggèrent qu'ils sont essentiels à la reconnaissance et à la fixation dans le site actif d'OCT3. Les autres résidus diffèrent : la metformine interagit avec GLU A:390 et PHE A:250, tandis que la dopamine interagit avec TYR A:454 et PHE A:450, reflétant des différences dans le mode d'ancrage selon la structure chimique propre à chaque molécule (Vachalova V, 2024) (**figure 23**).

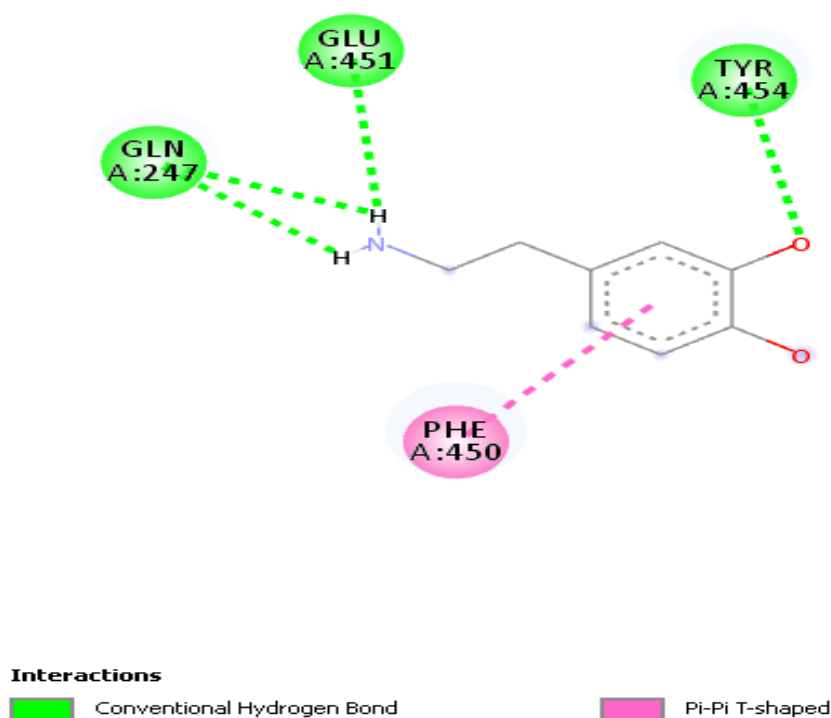


Figure 23 : Interaction 2D du composé (681) avec la protéine (7zh6)

6. Sirtuine et la metformine :

Le composé étudié, le metformine, établit plusieurs interactions stabilisantes au sein du site actif de la protéine SIRT1. Il forme une liaison hydrogène conventionnelle avec le résidu ASN346, contribuant à la stabilité du complexe ligand-protéine. Par ailleurs, une interaction de type liaison ionique est observée avec le résidu ASP272, renforçant l'ancrage du ligand. En revanche, une interaction défavorable de type donneur-donneur est notée avec le résidu ILE347, ce qui pourrait légèrement affecter la stabilité locale. Enfin, une autre interaction de type liaison carbone hydrogène avec le résidu ASP348. L'ensemble de ces interactions suggère une bonne complémentarité structurale entre le metformine et le site actif de SIRT1, soutenant ainsi l'hypothèse d'une fixation spécifique pouvant moduler l'activité de cette protéine impliquée dans les processus métaboliques et la régulation du vieillissement cellulaire (**figure 24**).

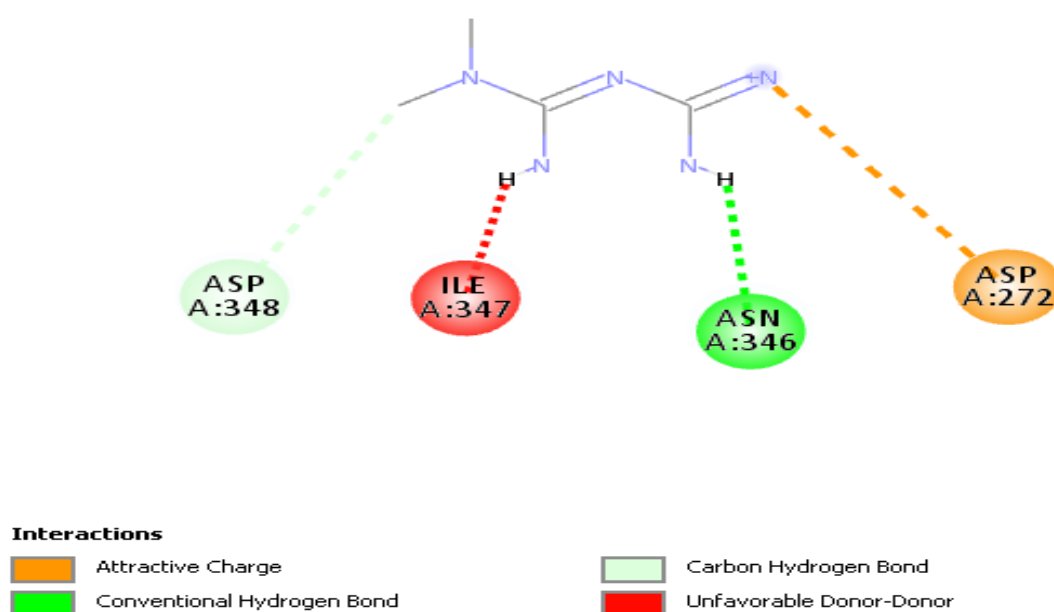


Figure 24 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine sirtuine (4zzi)

6.1. Comparaison des interactions entre Sirtuine et ses ligands (Metformine, NAD⁺, Resveratrol) :

Les composés metformine, NAD⁺ et resvératrol interagissent tous avec le site actif de la protéine SIRT1, mais avec des modes de liaison distincts, tout en partageant certaines similitudes. Tous trois forment des liaisons hydrogène conventionnelle avec des résidus situés dans une même région fonctionnelle, notamment les résidus ASP348, ASN346 et ILE347, qui sont présents dans les interactions de la metformine et du NAD⁺, indiquant un chevauchement spatial dans leur mode de fixation. Le NAD⁺, en tant que cofacteur endogène, présente un réseau d'interactions plus dense, impliquant des liaisons hydrogène multiples, des interactions pi-pi stacked et pi-cation, notamment avec HIS363 et PHE414, essentiels à l'activité catalytique. Le resvératrol, bien qu'il ne partage pas exactement les mêmes résidus, établit aussi des liaisons hydrogène conventionnelle (avec ILE270, ALA262) et carbone hydrogène (asp272) interagit via des forces pi-pi stacked empilées (avec PHE273) et pi-cation (avec ARG274), traduisant un ancrage aromatique stabilisé.

La metformine, plus polaire et de plus petite taille, s'appuie sur des interactions électrostatiques et des ponts hydrogène simples. En revanche, le NAD⁺ et le resvératrol exploitent des interactions plus complexes, notamment des empilements aromatiques et des contacts hydrophobes, en cohérence avec leur structure plus volumineuse et aromatique. Ainsi, bien que les trois composés partagent des cibles similaires dans la cavité catalytique de SIRT1, leur nature chimique conditionne un mode de fixation spécifique, ce qui pourrait influencer leur rôle respectif : cofacteur pour le NAD⁺, modulateur potentiel pour le resvératrol, et inhibiteur ou régulateur indirect pour la metformine (**figure 25/26**).

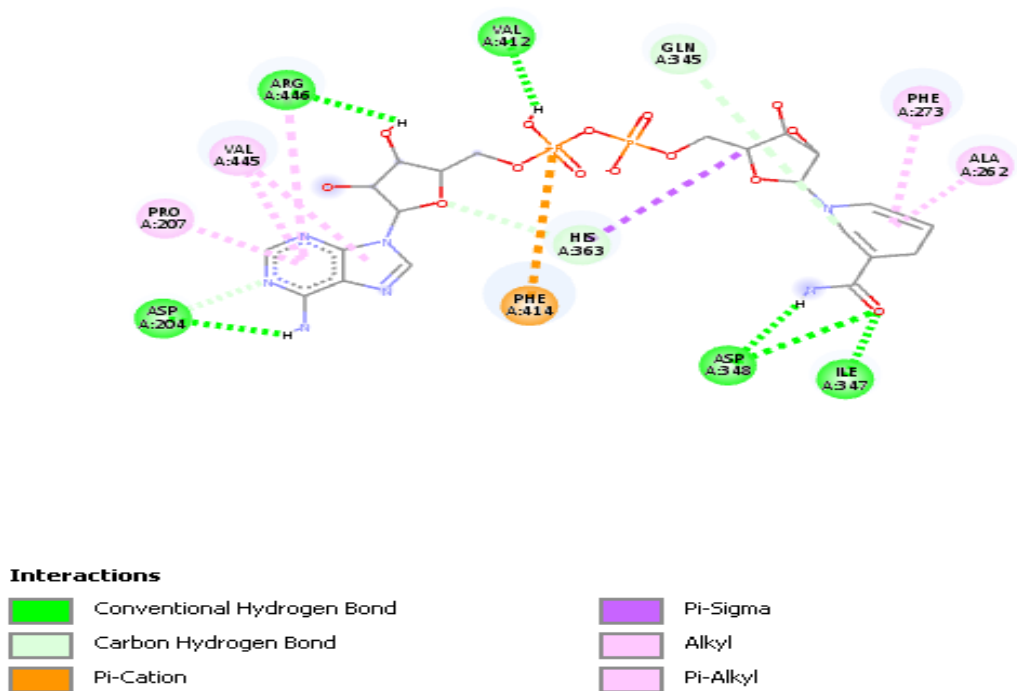


Figure 25: Interaction 2D du composé (5892) avec la protéine(4zzi)

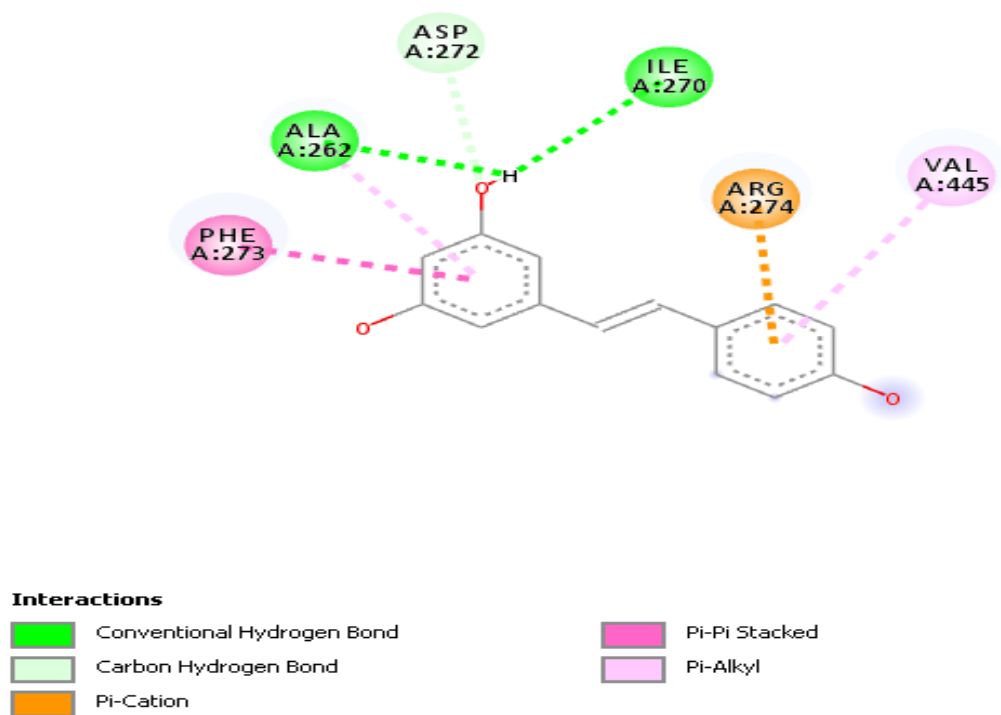


Figure 26 : Interaction 2D du composé (445154) avec la protéine(4zzi)

7. Pi3k et le metformine :

Le composé étudié établit plusieurs interactions stabilisantes au sein du site actif de la protéine PI3K. Il forme des liaisons hydrogène conventionnelle avec les résidus LYS890 et ASP950, renforçant la stabilité du complexe ligand-protéine (Thiziri, 2023). De plus, une interaction de type électrostatique est observée avec le résidu ASP950, indiquant une interaction électrostatique forte qui pourrait jouer un rôle clé dans la fixation du ligand. L'ensemble de ces interactions suggère une bonne complémentarité entre le ligand et le site actif de PI3K, favorable à une interaction spécifique et potentiellement efficace (**figure 27**).

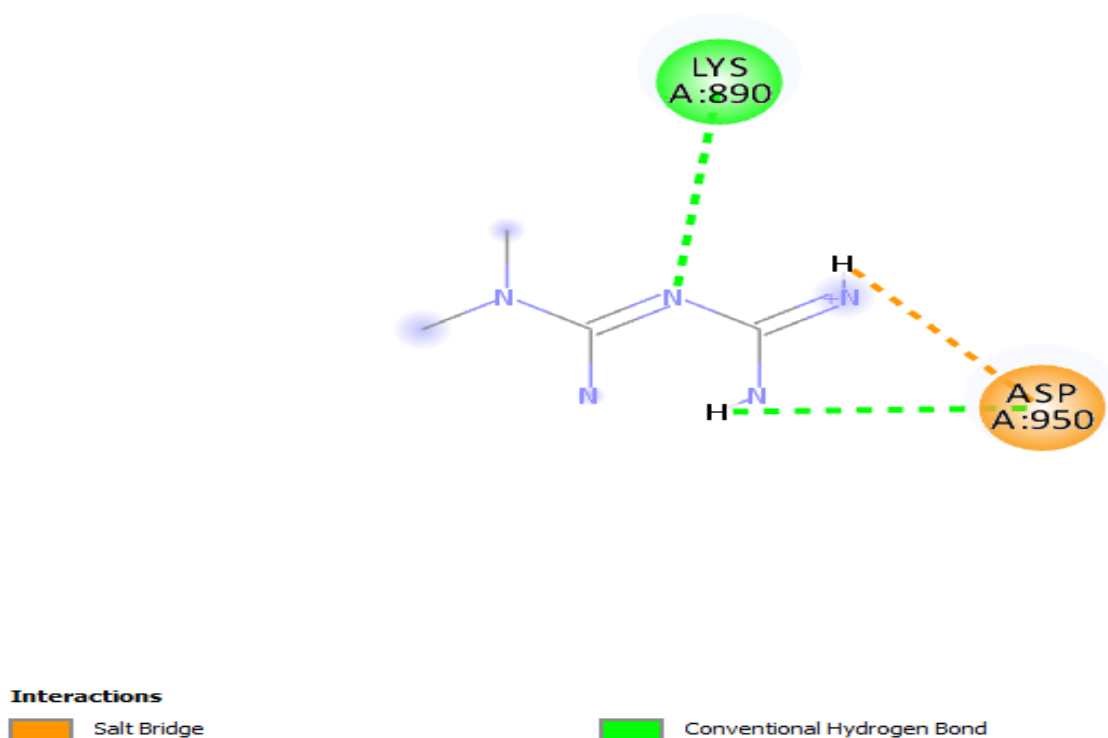


Figure 27 : Interaction 2D du composé metformine (4091) avec la protéine pi3k (1e8z)

7.1. Comparaison des interactions entre PI3K et ses ligands (Metformine, Phosphatidylinositol 4-phosphate) :

Les deux figures illustrent les interactions entre un ligand et la protéine PI3K, mais diffèrent par la nature et la qualité des liaisons observées. Dans la première composant (avec la metformine), le ligand établit deux liaisons hydrogène conventionnelle avec les résidus LYS A:890 et ASP A:950, ainsi qu'un pont salin important avec ASP A:950, ce qui suggère une interaction forte et stable dans un environnement favorable. En revanche, la seconde composant présente un réseau d'interactions plus diversifié incluant plusieurs liaisons liaison hydrogène conventionnelle (avec LYS A:807, THR A:887, ASP A:964), et une interaction de liaison ionique

avec ASP A:964. Cependant, une interaction défavorable positive-positive entre LYS A:890 et elle est également présente, ce qui peut nuire à la stabilité globale du complexe. Ainsi, bien que la deuxième interaction soit plus riche, la première semble offrir une meilleure stabilité du point de vue énergétique (**figure 28**).

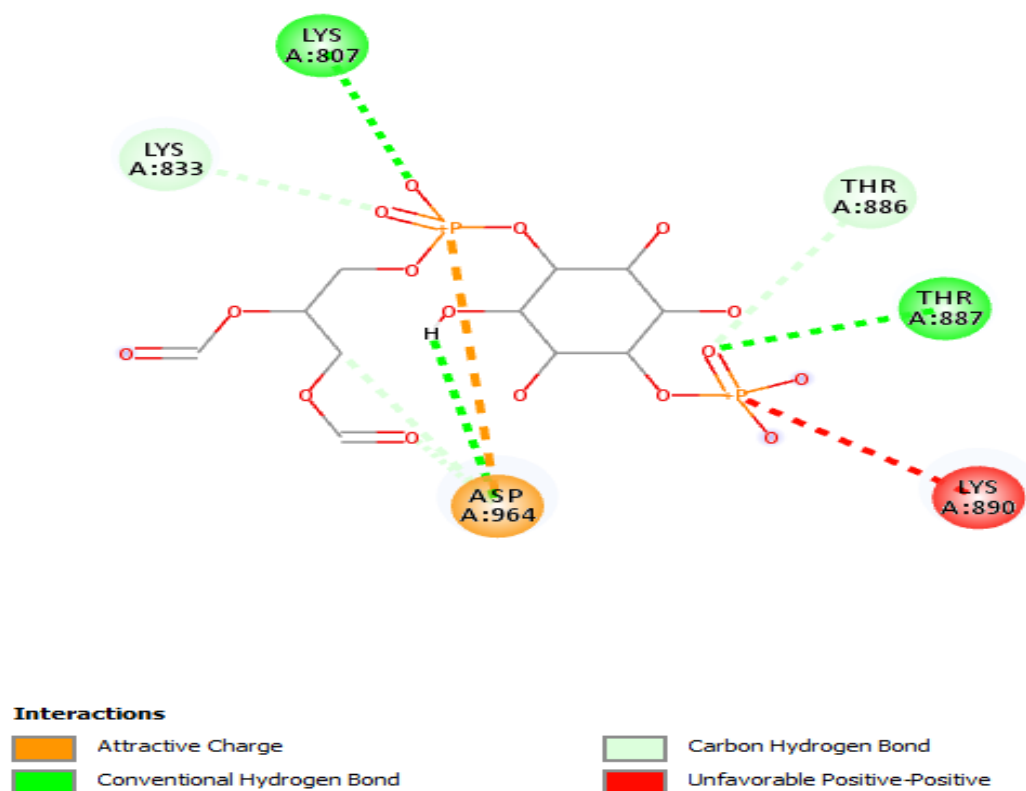


Figure 28 : Interaction 2D du composé (24755482) avec la protéine(1e8z)

Conclusion générale

Conclusion générale :

Cette analyse *in silico* a ouvert la voie à l'examen des interactions moléculaires de la metformine avec six protéines essentielles à la régulation métabolique, incluant l'AMPK, la G6P déshydrogénase et les transporteurs OCT1 et OCT3, la sirtuine et la PI3K. Les résultats ont montré que la metformine présente des affinités variables selon la cible, avec des énergies de liaison (ΔG) allant de -4,2 à -5,1 kcal/mol, indiquant généralement des interactions modérées. Même si ces valeurs sont plus basses que celles enregistrées pour certains ligands naturels tels que l'AMP, le NAD^+ ou le glucose-6-phosphate, la metformine réussit toutefois à créer des interactions spécifiques et stabilisantes, généralement de nature liaison hydrogène et électrostatique.

L'analyse a démontré que la metformine peut interagir de manière structurée avec des résidus cruciaux (tels que ASP157 et GLU100 dans AMPK ou GLU451 dans OCT3), ce qui suggère une certaine sélectivité dans son mode d'action. Cependant, par rapport à d'autres ligands de référence, sa capacité d'affinité est inférieure, ce qui pourrait indiquer une action indirecte ou additionnelle sur ses cibles.

Au-delà des résultats obtenus, cette étude souligne l'importance de considérer la metformine non pas uniquement comme un inhibiteur direct, mais potentiellement comme un modulateur allostérique ou un agent de synergie dans des réseaux métaboliques complexes. La faible énergie de liaison observée pourrait en réalité refléter une stratégie d'action subtile, compatible avec une modulation fine de plusieurs voies simultanément. Cela met en lumière la nécessité de coupler les approches *in silico* à des validations *in vitro* et *in vivo* pour révéler les effets dynamiques de la metformine sur ses cibles.

Ces données confirment l'intérêt de la modélisation moléculaire dans l'identification des interactions protéine-ligand et dans la compréhension du mécanisme d'action de médicaments comme la metformine. Elles ouvrent également la voie à l'optimisation de nouveaux dérivés ou co-thérapies ciblant plus efficacement ces mêmes voies métaboliques, en particulier dans le cadre du traitement du diabète de type 2 et des troubles métaboliques associés.

Bibliographie

Référence et bibliographie :

(s.d.). Récupéré sur <https://www.rcsb.org/>.

Akrich, M. &. (2002). Prendre ses médicaments/prendre la parole: les usages des médicaments par les patients dans les listes de discussion électroniques. *Sciences sociales et santé*, 20(1), 89-116.

Association, A. D. (2020). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(suppl1), S14-S31.

Association., A. D. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1), s62-s69.

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet*, 383(9911), 69-82.

Balcerczyk, A. C. (2019). *Insulin action, insulin resistance, and their link to histone acetylation*. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.

Boal, F. (2006). La Cysteine-string protein : étude de ses interactions protéiques dans la sécrétion d'insuline.

Boitard, C. (2017). Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 201, 297-310.

Bories, T. (2012). Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure.

Broussolle, C. O. (1990). Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant: données actuelles et conséquences thérapeutiques. *11*(2), 142-148.

Cano, L. S.-O.-G.-M. (2021). Diffusion mechanism modeling of metformin in human organic cationic amino acid transporter one and functional impact of S189L, R206C, and G401S. *mutation. Frontiers in Pharmacology*, 11, 587590.

Chibane, M. L. (2010). Prévalence du diabète de type 2 dans une banlieue d'Alger. *Médecine Interne*.

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., et al. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271-281.

Committee., A. D. (2024). Improving care and promoting health in populations: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(1), 11-19.

Consultation, W. H. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé.

Coulibaly, D. (2019). Identification du risque podologique chez les diabétiques dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.

Dai, H. C. (2015). Crystallographic structure of a small molecule SIRT1 activator-enzyme complex. *Nature Communications*, 6, 7645.

Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), 847-858.

Bibliographie

- Darnaud, J. (1981). *Le diabète*. Paris: Presses Universitaires de France.
- David, C. & (2018). Diabète de type 2 non équilibré et haut risque cardiovasculaire. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(573), 14–17.
- de Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffélé, M. G., van der Kolk, J., Bets, D., et al. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ (British Medical Journal)*, 340, c2181.
- DeFronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K., & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, 65(2), 20-29.
- Diamond, J. (2011). Medicine: diabetes in India. *Nature*, 469(7331), 478-479.
- Dubois, L. P. (2020). Amino acids bearing aromatic or heteroaromatic substituents as a new class of ligands for the lysosomal sialic acid transporter sialin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(15), 8231-8249.
- Duclos, M. O. (2012). Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. *Médecine des maladies Métaboliques*, 80-96.
- El-Mir, M. Y. (2000). Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 223-228.
- ElSayed, N. A. (2023). Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes–2023. *Diabetes Care*, 46(suppl1), s1-s4.
- Faure, S. (2011). Biguanides. *Actualités Pharmaceutiques*, 50(506), 51-54.
- Foretz, M., & Viollet, B. (2014). Les nouvelles promesses de la metformine. *Med Sci (Paris)*, 30(1), 82-92.
- Galtier, F. (2010). Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism*, 6 pt 2(628–651), 36.
- Gariani, K. T. (2011). Hémoglobine glyquée. *Rev Med Suisse*, 7, 1238–1242.
- Gavril, L. C. (2016). Acidose lactique et metformine. *Archives of the Balkan Medical Union*, 51(3), 406–409.
- Grimaldi, A. (2000). *Questions d'internat, Diabétologie*. Paris: Faculté de médecine Pierre et Marie Curie.
- Grimaldi, A. (2000). *Diabétologie*. Paris: Université Pierre et Marie Curie.
- Grimaldi, A. (2004). *Dyslipidémie et athérogènes*.
- Guerin-Dubourg, A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. France: Université de la Réunion.
- Guigas, B. F. (2008). O32 Le mécanisme d'activation de l'AMPK hépatique par la metformine est lié à une modification de l'état énergétique cellulaire. *Diabetes & Metabolism*, 34, 19.
- Guillausseau, P. J., & Laloi-Michelin, M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*, 24(11), 730-737.

Bibliographie

- Hardie, D. G. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(4), 251-262.
- Hermans, M. P. (2016). Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire. *Louvain médical*, 135, 328.
- Information, N. C. (2025). Récupéré sur PubChem Compound Summary for CID 4091, Metformin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>
- Jornayvaz, F. R. (2007). Diabète sucré et conduite automobile. *Revue médicale suisse*, 114, 1473.
- Khanppnavar, B. M. (2022). Structural basis of organic cation transporter-3 inhibition. *Nature Communications*, 13, 6714.
- Kitchen, D. B. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.
- Kostic, A. D., Gevers, D., Siljander, H., Vatanen, T., Hyötyläinen, T., Hämäläinen, A. M., et al. (2015). The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe*, 17(2), 260-273.
- Latrech, H. E. (2017). Contrôle glycémique avec insuline glargine: étude observationnelle menée au Maroc auprès de patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine, seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 11(2), 183-187.
- Laybutt, D. R. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 752–763.
- Leighton, E., Sainsbury, C. A., & Jones, G. C. (2017). A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Therapy*, 8(3), 475–487.
- Li Y, L. Y. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*.
- Mallone, R. (2017). Le diabète de type 1: Une maladie auto-immune et de la cellule bêta.
- Mobasserri, M. S. (2020). Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*, 10(2), 98-115.
- Monnier L, C. C. (2019). *diabétologie*. elsevier masson.
- Muthiah, M. N. (2023). Type 2 diabetes mellitus in metabolic-associated fatty liver disease vs. type 2 diabetes mellitus non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal cohort analysis. *Annals of Hepatology*, 28(1), 100762.
- Neutel, J. M., Zhao, C., & Karyekar, C. S. (2013). Adding Saxagliptin to Metformin Extended Release (XR) or Uptitration of Metformin XR: Efficacy on Daily Glucose Measures. *Diabetes Therapy*, 4(2), 269–283.
- Noble, J. A., & Erlich, H. A. (2012). Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), 007732.

Bibliographie

- Pampurik, C. D. (2019). Acidose lactique associée à la metformine : mythe ou réalité ? *Revue Médicale Suisse*, 15(639), 422–426.
- Penfornis, A., Renard, É., & Videloup, L. (2023). Le parcours de soins du patient vivant avec un diabète de type 2 atteint de maladie rénale chronique en France : état des lieux et axes d'amélioration. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 17(6), 485–492.
- Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 143–156.
- Pettersen, E. F. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612.
- Racine, G. (2015). *Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4*. Université Paul Sabatier, Toulouse 3.
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585.
- Rinaldi, D. (2012). La metformine, une vieille molécule pleine d'espoir. Lorraine: Université de Lorraine.
- Roche, C. N. (2011). Acidose lactique sévère par intoxication accidentelle à la metformine : à propos de 3 observations. *Annales de Biologie Clinique*, 69(6), 705.
- Sacks DB. (2011). *Carbohydrates: Textbook of Clinical Chemistry*.
- Sanduloviciu, M., & Jornayvaz, F. R. (2015). Metformine: nouvelles données pour une ancienne molécule. *Rev Med Suisse*, 11, 1222-1226.
- 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.
- Schlienger, J. L. (2013). Complications du diabète de type 2 [Type 2 diabetes complications]. *Presse Med.*, 42(5), 839-848.
- Shaw, J. S., Wilmot, R. L., & Kilpatrick, E. S. (2007). Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabetic Medicine*, 24(10), 1160–1163.
- Simon, M. B. (2019). Intoxication à la metformine. *Médecine Intensive Réanimation*, 28(5), 380-388.
- Slama, G. (2011). Hypoglycémies réactionnelles ou fonctionnelles: Reactive or functional hypoglycemia. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(4), 371-376.
- Suo, Y. W. (2023). Molecular basis of polyspecific drug and xenobiotic recognition by OCT1 and OCT2. *Nature Structural & Molecular Biology*, 30, 1001–1011.
- Thiziri, A. &. (2023). Conception, synthèse de nouveaux dérivés de la metformine et étude de leur affinité pour la PI3K par docking moléculaire.
- Trott, O. &. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.

Bibliographie

- Vachalova V, K. F. (2024). Metformin inhibits OCT3-mediated serotonin transport in the placenta. *iomed Pharmacother*, 117399, 179.
- Vidal, C. (2012). *Le Dictionnaire* (éd. 88e édition). (Vidal, Éd.)
- Viollet, B., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Metformine : le point sur les mécanismes d'action. *Correspondances en Métabolismes, Hormones, Diabète et Nutrition*, 16(3), 67-72.
- Walker, E. P. (2023). Structure determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin and staurosporine.
- Wang, H. L. (2022). IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109050.
- Weigensberg, M. J. (2009). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Lancet*, 373(9677), 1743-1744.
- Wild, S. R. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(15), 1047-1053.
- Xiao, B. S. (2013). Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature*, 495(7440), 611-616.
- Yang, W. L., & Group, C. N. (2010). Prevalence of diabetes among men and women in China. *New England Journal of Medicine (N Engl J Med)*, 362(12), 1090-1101.
- Yeung, W. C., Rawlinson, W. D., & Craig, M. E. (2011). Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*, 342, 35.
- Zhanyi Xia, C. L. (2025). Structural insights into glucose-6-phosphate recognition and hydrolysis by human G6PC. *Protein Data Bank*.
- Ziqubu K, M.-M. S. (2023). Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2227.