

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

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

Département de BIOLOGIE

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition



Thèse De Doctorat

Présentée par :

MOULAI Kawtar

En vue de l'obtention de

Diplôme du DOCTORAT

En : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiopathologie

Thème :

Etude de la toxicité dose dépendante de la metformine chez les diabétiques de type 2 avec ou sans complications dans la wilaya de Tlemcen.

Soutenue, le 15/07/2025 à l'auditorium de la Faculté SNV/STU de l'Université de Tlemcen, devant le jury composé de :

Mme MERZOUK Hafida	Pr.	Université de Tlemcen	Présidente
Mme SAKER Meriem	Pr.	Université de Tlemcen	Directrice de thèse
M. RAHMOUN Mohammed Nadjib	Pr.	Université de Tlemcen	Examinateur
Mme BOUKORTT Farida	Pr.	Université Oran 1	Examinatrice
Mme MEDJDOUB Amel	MCA	Université Oran 1	Examinatrice

Année universitaire : 2024/2025

Résumé :

Le diabète de type 2 (DT2) constitue un enjeu majeur de santé publique en Algérie et dans le monde. La metformine est le traitement de première intention le plus utilisé pour la prise en charge du DT2. Cependant, ses effets métaboliques à long terme et les risques liés à une utilisation prolongée restent insuffisamment explorés, notamment dans les populations nord-africaines. Cette thèse vise à évaluer les effets dose-dépendants de la metformine sur plusieurs profils biologiques (métabolique, hématologique, stress oxydatif, inflammatoire, rénal et hépatique) chez des patients algériens atteints de DT2, avec ou sans complications. L'étude a été menée auprès de patients répartis en groupes selon la dose de metformine administrée, comparés à un groupe contrôle non diabétique. Les résultats ont révélé que les patients traités par metformine, en particulier à fortes doses, présentent des perturbations significatives dans les marqueurs biochimiques, le stress oxydatif et les paramètres hématologiques. Ces données soulignent l'importance d'une surveillance individualisée du traitement à la metformine, en tenant compte des risques potentiels à long terme. L'étude ouvre également la voie à des approches thérapeutiques combinées, incluant l'utilisation de plantes médicinales telles que la berbérine.

Mots-clés: Diabète de type 2, metformine, effets dose-dépendants, stress oxydatif, complications, profils biologiques.

Abstract:

Type 2 diabetes (T2D) is a major public health concern in Algeria and worldwide. Metformin is the most commonly prescribed first-line treatment for T2D. However, its long-term metabolic effects and the prolonged use associated risks remain insufficiently studied, particularly in North African populations. This thesis aims to evaluate the dose-dependent effects of metformin on several biological profiles (metabolic, hematological, oxidative stress, inflammatory, renal, and hepatic) in Algerian patients with T2D, either with or without complications. The study was conducted on patients grouped according to the administered dose of metformin and compared to a non-diabetic control group. The results revealed that patients treated with metformin, especially at higher doses, exhibited significant alterations in biochemical markers, oxidative stress, and hematological parameters. These findings highlight the importance of individualized monitoring of metformin therapy, considering potential long-term risks. The study also opens perspectives for combined therapeutic approaches, including the use of medicinal plants such as berberine.

Keywords: Type 2 diabetes, metformin, dose-dependent effects, oxidative stress, complications, biological profiles.

ملخص

من أبرز التحديات الصحية في الجزائر والعالم. وتُعتبر الميتفورمين العلاج الأساسي الأكثر يُعد داء السكري من النوع الثاني استخدامًا في إدارة هذا المرض. ومع ذلك، لا تزال الآثار الأيضية طويلة المدى والمخاطر المرتبطة بالاستخدام المطول للميتفورمين غير مدروسة بشكل كافٍ، خاصة في منطقة شمال إفريقيا. تهدف هذه الأطروحة إلى تقييم التأثيرات المعتمدة على الجرعة للميتفورمين على عدة مؤشرات بيولوجية (الأيضية، الدموية، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، الكلوية والكبدية) لدى مرضى جزائريين مصابين بداء السكري من النوع الثاني، سواء كانوا يعانون من مضاعفات أم لا. تم توزيع المرضى إلى مجموعات وفقًا للجرعة المستخدمة من الميتفورمين، وتمت مقارنتهم مع مجموعة ضابطة غير مصابة بالسكري. أظهرت النتائج أن المرضى الذين عولجوا بالميتفورمين، وخاصة بجرعات عالية، يعانون من اضطرابات واضحة في المؤشرات البيوكيميائية والإجهاد التأكسدي والمعايير الدموية. تبرز هذه النتائج أهمية المتابعة الفردية للعلاج بالميتفورمين، مع مراعاة المخاطر المحتملة على المدى الطويل. كما تفتح الدراسة آفاقًا لعلاجات تكاملية تشمل استخدام النباتات الطبية.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الثاني، الميتفورمين، التأثيرات المرتبطة بالجرعة، الإجهاد التأكسدي، المضاعفات، المؤشرات البيولوجية

Remerciements

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce travail.

Je remercie tout d'abord **Madame Saker Meriem**, directrice de ma thèse, pour sa guidance précieuse, son soutien constant et sa confiance en moi tout au long de ce parcours. Ses encouragements ont été essentiels à chaque étape de ma recherche. Chaque rencontre avec elle a été l'occasion d'apprendre, de réfléchir et de réorienter mes idées avec clarté. Sa présence, tant sur le plan émotionnel que professionnel, a été un soutien inébranlable. Madame Saker a toujours été là pour m'écouter, me guider, et m'apporter des conseils éclairés, même dans les moments où je doutais de moi-même. L'expérience de travailler sous sa direction a été unique, et je lui suis profondément reconnaissante pour la liberté qu'elle m'a accordée tout en veillant à ce que je progresse dans la bonne direction. C'était un privilège de bénéficier de son expertise, et son accompagnement m'a permis de repousser mes limites.

Un grand merci à **Madame Merzouk Hafida**, présidente de la soutenance et directrice du laboratoire PPABIONUT, pour ses conseils éclairés et son implication constante dans le développement de cette recherche. Son soutien indéfectible, sa vision stratégique et son expertise ont été des éléments déterminants dans l'aboutissement de ce travail. Son approche méthodique et rigoureuse a guidé chacune de mes étapes de cette réussite, et elle m'a poussée à explorer plus en profondeur certains aspects de mon sujet. Travailler avec elle a été une véritable opportunité, et je suis honorée de l'avoir eue comme mentor. Elle est une véritable source d'inspiration, et son rôle dans la gestion du laboratoire, qui n'est pas toujours facile à diriger, a toujours été exemplaire.

Je tiens également à remercier chaleureusement les examinateurs : **Madame Medjdoub Amel**, qui a été bien plus que mon enseignante, mais aussi une personne précieuse, d'abord au sein du laboratoire, puis en tant qu'examinatrice de mon travail. Je suis particulièrement heureuse qu'elle ait accepté de jouer ce rôle crucial dans ma soutenance. Sa bienveillance, son expertise et ses conseils ont été essentiels dans le perfectionnement de ce travail. Je lui suis infiniment reconnaissante pour sa contribution scientifique et humaine.

Un grand merci également à **Madame Boukortt Farida** pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expertise a été un atout précieux pour cette soutenance, et je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de participer à cette étape décisive de mon parcours. Votre regard critique et vos conseils ont enrichi ce travail.

Je tiens à remercier **Monsieur Rahmoun Mohammed Nadjib** pour l'attention qu'il a portée à ce travail. Ses commentaires constructifs ont enrichi ce travail et l'ont rendu plus solide sur le plan scientifique. Malgré les charges et les pressions professionnelles, il a toujours su rester disponible pour m'écouter et m'orienter dans la bonne direction. Son soutien moral et ses conseils pratiques ont été précieux.

Je remercie également **Madame Merzouk Amel**, pour sa bienveillance et ses conseils tout au long de cette recherche. Elle a su apporter une aide précieuse non seulement sur le plan scientifique, mais aussi par sa gentillesse et son soutien au quotidien. Son implication m'a permis de progresser en toute confiance.

Je suis profondément reconnaissante envers mes *enseignants et enseignantes*, ainsi que le *personnel du département de biologie*, pour leur enseignement de qualité, leurs idées stimulantes et les ressources mises à ma disposition. Vous m'avez transmis bien plus que des connaissances, vous m'avez transmis l'amour de la science, et cela m'accompagnera tout au long de ma carrière.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à *mes parents*, dont l'amour incommensurable et le soutien moral ont été essentiels tout au long de ce parcours. Leur foi inébranlable en moi, même dans les moments où j'avais moi-même perdu courage, m'a donné la force de continuer. À mon frère *Houcem* et à ma sœur *Bouchra*, merci pour votre patience et votre soutien constant. Vous avez toujours cru en moi et m'avez accompagnée à chaque étape. Je remercie également mes frères et sœurs, dont la présence bienveillante et l'amour ont enrichi mon chemin et m'ont aidée à surmonter les épreuves.

Un merci tout particulier à *Kaddour Nawel*, mon partenaire dans ce parcours. Tu n'es pas seulement une collègue, mais aussi une amie précieuse. Merci pour ta confiance, ton soutien, et ta collaboration sans faille tout au long de cette aventure. Nous avons passé de très bons moments ensemble à travailler dans le laboratoire, et je garderai ces souvenirs avec beaucoup de tendresse. Travailler à tes côtés a été une expérience très enrichissante.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers *mes amis*, qui ont été un véritable pilier de soutien moral pendant tout ce travail. Leur présence et leurs encouragements ont facilité les moments difficiles et ont permis de garder la motivation intacte. Vous m'avez toujours apporté le réconfort nécessaire dans les moments où la fatigue m'envahissait.

Je remercie chaleureusement l'équipe du laboratoire *PPABIONUT*, composée d'ingénieurs et de collègues, pour l'ambiance de travail exceptionnelle, la camaraderie et l'entraide mutuelle. L'environnement que vous avez créé a été un facteur clé dans la réalisation de ce travail, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Enfin, je remercie également le *personnel de l'hôpital* pour leur collaboration et leur soutien. Sans leur contribution, certaines parties de cette recherche n'auraient pas pu être réalisées. Merci aussi aux *patients* qui ont accepté de participer à cette étude et qui ont permis à ce travail de se concrétiser.

C'est avec un mélange de gratitude et de fierté que je tourne aujourd'hui la page de ce chapitre important de ma vie. Ces années de recherche ont été riches en apprentissages, marquées par des moments de doute, mais aussi par des réussites qui ont forgé mon parcours. Le chemin parcouru a été semé d'embûches, mais chaque défi surmonté m'a permis de grandir, tant sur le plan personnel qu'académique, et m'a rapprochée de l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à ceux qui ont fait de ce parcours une aventure possible et pleine de sens :

À **mes parents**, pour leur amour et leur soutien inconditionnel.

À **mes frères et sœurs**, pour leur présence et leurs encouragements constants.

À **mes amis**, pour leur amitié, leur soutien moral et leur patience.

À **tous ceux qui m'ont soutenue et encouragée**, qu'ils soient proches ou plus éloignés, connus ou inconnus. Vous êtes les soutiens invisibles qui, par vos encouragements et vos pensées bienveillantes, avez enrichi cette aventure.

Avant-propos et valorisation des travaux de recherche:

Ce travail de doctorat a été réalisé principalement au sein du laboratoire PPABIONUT (*Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition*) de l'Université de Tlemcen, sous la direction de Madame MERZOUK Hafida. Ce laboratoire m'a offert un environnement scientifique stimulant, propice à l'acquisition de compétences en recherche, notamment dans le domaine du diabète de type 2 et de ses complications métaboliques.

Certaines manipulations spécifiques ont été effectuées au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tlemcen, notamment pour les prélèvements sanguins, ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales, pour la réalisation d'examens biologiques complémentaires indispensables au traitement et à l'interprétation des données expérimentales.

Cette recherche met en évidence les effets dose-dépendants de la metformine sur divers paramètres métaboliques, hématologiques, stress oxydatifs et inflammatoires, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des complications liées au diabète dans le contexte algérien.

Ce travail a donné lieu à une publication scientifique internationale, et les résultats obtenus ont été valorisés à travers de nombreuses communications scientifiques présentées lors de congrès nationaux et internationaux.

Publications scientifiques :

- **Article publié :**

Kawtar Moulai, Meriem Saker, Amel Zoubeyda Merzouk, Mohammed Nadjib Rahmoun, Hafida Merzouk. Beyond the Benefits: High-Dose Metformin and Emerging Metabolic Risks in Type 2 Diabetic Patients. Journal of Chemical Health Risks, 2025.

<https://jchr.org/index.php/JCHR/article/view/8386>

- **Article soumis :**

"Beneficial Effects of Mediterranean Diet Adherence and Metformin Treatment on Metabolic and Oxidative Parameters in Type 2 Diabetic Patients", au Journal of Complementary and Integrative Medicine (DGJICIM).

- **Autres contributions scientifiques :**

- ✓ Kaddour Nawel, Benyettou Farah, **Moulai Kawtar**, et al. *Effects of subcutaneous vs. oral nanoparticle-mediated insulin delivery on hemostasis disorders in type 1 diabetes: A rat model study*. Heliyon, 2024.
- ✓ Kaddour Nawel, Benyettou Farah, **Moulai Kawtar**, et al. *Efficacy of oral nanoparticle-encapsulated insulin in reducing oxidative stress and enhancing tissue integrity in a diabetic rat model*. International Journal of Nanomedicine, 2024.

Communications nationales et internationales :

- Megnounif Ilyes, **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Merzouk Hafida. Enquêtes nutritionnelles dans les cantines scolaires de la ville de Tlemcen et bilans sanguins chez des enfants obèses, diabétiques et normo-pondéraux. 1er séminaire du laboratoire de recherche sur le diabète, 7es journées AMIWIT sur le diabète et les maladies vasculaires. Tlemcen, 2019.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Boudghene Stambouli Amina, Merzouk Hafida. Valorisation des résidus de vin dans le traitement des diabétiques de type 2. Webinaire national sur la valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire, organisé par le laboratoire PPABIONUT. Tlemcen, Juin 2021.
- Saker Meriem, Megnounif Ilyes, **Moulai Kawtar**, Merzouk Hafida. Menus scolaires, obésité infantile et paramètres biologiques chez des enfants scolarisés dans les cantines primaires de la wilaya de Tlemcen. 4e Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition (SAN). Oran, 2021.
- Merzouk Amel Z., **Moulai Kawtar**, Medjdoub Amel, Saker Meriem, Merzouk Hafida. Effets in vitro des polyphénols du café sur la fonction des adipocytes chez le rat obèse. Journées Francophones de Nutrition. Lille, 2021.
- Boukli Hacene Nassim, **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Merzouk Amel Z., Merzouk Hafida. Adhésion thérapeutique à l'insuline chez les diabétiques de type 1 dans la région de Tlemcen. Journées Francophones de Nutrition. Lille, 2021.
- Saker Meriem, **Moulai Kawtar**, Rahmoun Mohammed Nadjib, Merzouk Amel, Merzouk Hafida. Carence en vitamine B12 et complications rénales induites par la metformine chez les diabétiques de type 2. Congrès de la Société Francophone du Diabète (SFD). Nice, 2022.

- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib. Complications du diabète de type 2 chez les patients traités par metformine. 1er Congrès National de la Société Algérienne de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (SAOMM). Alger, 2022.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib. Association entre les résultats biologiques et la prise de metformine chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus. 5e séminaire du laboratoire de recherche sur le diabète, 11es journées AMIWIT sur le diabète et les maladies vasculaires. Tlemcen, 2022.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib. Effets de la metformine chez les diabétiques de type 2 avec ou sans complications cardiaques. 7e Congrès International de l'ACDM (Association des Médecins Spécialistes d'Oran). Oran, 2022.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib, Merzouk Hafida. Stress oxydatif chez des patients diabétiques de type 2 avec ou sans complications traités par différentes doses de metformine. Congrès de la Société Francophone du Diabète (SFD). Montpellier, 2023.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib, Merzouk Hafida. Complications du diabète de type 2 dues à la toxicité dose-dépendante de la metformine. Congrès de la Société Francophone du Diabète (SFD). Montpellier, 2023.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib, Hadj Merabet Djahida, Merzouk Hafida. Évaluation des effets des différentes doses de metformine chez les patients diabétiques traités avec ou sans complications. 5e Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition (SAN). Oran, 2024.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Rahmoun Mohammed Nadjib. Évaluation avancée des profils métaboliques associés au traitement prolongé à la metformine chez les patients diabétiques de type 2. 2e Conférence Internationale sur les Tendances de la Recherche Avancée (ICTAR). Konya, Turquie, 2024.
- **Moulai Kawtar**, Saker Meriem, Merzouk Amel Z., Rahmoun Mohammed Nadjib, Merzouk Hafida. Analyse des effets du traitement prolongé à la metformine : profil métabolique et stress oxydatif chez les patients diabétiques de type 2. 2e Journée Internationale sur le Stress Oxydatif, organisée par la SAPSOX et le laboratoire SORC. Alger, 2024.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	3
Chapitre 1 : Le diabète de type 2.....	4
1. Généralités sur le diabète de type 2 :.....	5
1.1. Définition du diabète de type 2.....	5
1.2. Diagnostic et symptômes du diabète de type 2	5
1.3. Facteurs de risque du diabète de type 2	6
2. Bases physiopathologiques du diabète de type 2	7
2.1. Résistance à l'insuline	7
2.2. Défaillance des cellules β pancréatiques.....	9
2.3. Hyperproduction hépatique de glucose.....	9
2.4. Conséquences métaboliques secondaires.....	9
3. Complications chroniques du diabète de type 2 : aspects macrovasculaires et microvasculaires :	12
3.1. Complications macrovasculaires :	12
3.2. Complications microvasculaires :	12
4. Stress oxydatif et diabète de type 2.....	15
4.1. Origine et nature des espèces oxydantes	15
4.2. Mécanismes d'induction du stress oxydatif dans le diabète	15
4.3. Conséquences du stress oxydatif	16
4.4. Le Stress oxydatif comme médiateur des complications du diabète.....	18
5. La prise en charge du diabète de type 2 :	19
5.1. Évaluation du contrôle glycémique et objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2 :	19
5.2. Changements de mode de vie	20
5.3. Traitement médicamenteux:.....	20
5.4. Éducation thérapeutique et accompagnement	22
5.5. Protection cardio-rénale dans le diabète de type 2.....	22
5.6. Objectifs thérapeutiques complémentaires.....	23
5.7. Prise en charge de la MASLD associée au diabète de type 2 :	24
Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2	25
1. Généralités :.....	26

1.1.	Origine historique et développement de la metformine dans le traitement du diabète	26
1.2.	Structure chimique et classification pharmacologique de la metformine	26
2.	Mécanisme d'action de la metformine :	26
2.1.	Inhibition de la production hépatique de glucose	28
2.2.	Amélioration de l'utilisation périphérique du glucose	28
2.3.	Réduction de l'absorption intestinale du glucose	28
3.	Pharmacocinétique de la metformine :	31
3.1.	Absorption	31
3.2.	Distribution	31
3.3.	Métabolisme	31
3.4.	Excrétion	32
3.5.	Interactions médicamenteuses	32
4.	La metformine dans la prise en charge du diabétique	32
4.1.	Le rôle de la metformine dans la prise en charge du diabétique	32
4.2.	Posologie et modalités d'administration	34
5.	Effets bénéfiques de la metformine : implications pour la prévention des complications:	35
5.1.	Effets cardiovasculaires:	35
5.2.	Prévention des complications diabétiques:	35
5.3.	Effets sur le poids corporel:	35
5.4.	Metformine : Une nouvelle arme dans la pharmacologie anticancéreuse : ..	35
6.	Évaluation des effets toxiques possibles de la metformine :	36
6.1.	Effets sur l'absorption de la vitamine B12 :	36
6.2.	Lactacidose :	36
6.3.	Effets sur le système mitochondrial :	36
6.4.	Effets Gastro-Intestinaux :	36
6.5.	Altération de la Fonction Rénale :	37
6.6.	Effets de la metformine sur le microbiote :	37
6.7.	Anémie hémolytique	37
7.	Stress oxydatif et metformine : entre mécanismes protecteurs et effets délétères	38
7.1.	Propriétés antioxydantes de la metformine	38
7.2.	Risques pro-oxydants à fortes doses ou en cas d'accumulation	38
7.3.	Effets tissulaires différenciés : une action contextuelle	39
7.4.	Implications cliniques et perspectives	39

MATERIEL ET METHODES	40
1. Population étudiée :	41
1.1. Critères d'inclusion :	41
1.2. Critères d'exclusion :	41
1.3. Répartition des patients diabétiques :	41
2. Évaluation des facteurs de risque et de la progression du diabète :	42
3. Évaluation des effets de la metformine sur le métabolisme des patients:	42
3.1. Prélèvements sanguins	42
3.2. Analyses hématologiques :	43
3.3. Paramètres d'hémostase :	43
3.4. Paramètres biochimiques :	45
3.5. Paramètres de stress oxydatif :	51
4. Analyses statistiques:	53
RESULTATS ET INTERPRETATIONS	54
1. Évaluation des facteurs de risque et de la progression du diabète de type 2 :	55
1.1. Caractéristiques de la population étudiée :	55
1.2. Facteurs de risque :	56
1.3. Complications associées au diabète de type 2	57
2. Évaluation des effets de la metformine sur le métabolisme des patients :	59
2.1. Paramètres hématologiques et de l'hémostase	59
2.2. Paramètres biochimiques	62
2.3. Biomarqueurs du stress oxydatif	72
DISCUSSION	78
CONCLUSION	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
ANNEXES	104
L'ARTICLE.....	113

Liste des tableaux

Tableau 1. Les classes d'antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action	21
Tableau 2. Place de la metformine dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 selon le profil cardio-rénal	33
Tableau 3. Caractéristiques de la population étudiée.....	55
Tableau 4. Paramètres hématologiques et de l'hémostase chez les témoins et les patients DT2 traités par différentes doses de metformine.	61

Liste des tableaux en Annexes

<i>Tableau A1.</i> Les facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2.....	108
<i>Tableau A2.</i> Répartition des complications chez les patients diabétiques selon la dose.....	108
<i>Tableau A3.</i> Contrôle glycémique (HbA1c) selon le groupe de traitement	108
<i>Tableau A4.</i> Paramètres biochimiques chez les témoins et les patients DT2 traités par différentes doses de metformine.....	109
<i>Tableau A5.</i> Dosage des paramètres de stress oxydatif.....	110
<i>Tableau A6.</i> Corrélations entre la dose de metformine et les paramètres hématologiques chez les patients diabétiques.....	111
<i>Tableau A7.</i> Corrélations entre la dose de metformine et les paramètres de stress oxydatif chez les patients diabétiques.....	112

Liste des figures

Figure 1.	Cytokines inflammatoires associées aux complications	8
Figure 2.	Progression inflammatoire des îlots pancréatiques	11
Figure 3.	Vue schématique de la panvasculopathie dans le diabète	14
Figure 4.	Mécanismes moléculaires du stress oxydatif dans le diabète de type 2.....	17
Figure 5.	Mécanisme d'action de la metformine	27
Figure 6.	Les multiples effets de la metformine	29
Figure 7.	Les facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2.....	57
Figure 8.	Répartition des complications chez les patients diabétiques selon la dose.....	58
Figure 9.	Contrôle glycémique (HbA1c) selon le groupe de traitement.....	59
Figure 10.	Analyse des taux de glucose chez les patients	63
Figure 11.	Analyse des taux d'HbA1c chez les patients	64
Figure 12.	Profil lipidique des patients	65
Figure 13.	Analyse des taux d'urée, de créatinine et d'acide urique chez les patients.....	67
Figure 14.	Analyse des taux des électrolytes chez les patients.....	68
Figure 15.	Analyse des taux des transaminases TGO et TGP chez les patients	69
Figure 16.	Analyse des taux de bilirubines sériques chez les patients	70
Figure 17.	Analyse des taux de CRP chez les patients	71
Figure 18.	Analyse des taux de ferritine chez les patients.....	72
Figure 19.	Dosage de malondialdéhyde (MDA) chez les patients	73
Figure 20.	Dosage de protéines carbonylées (PC) chez les patients.....	74
Figure 21.	Dosage de l'anion superoxyde (O_2^-) chez les patients	74
Figure 22.	Dosage de monoxyde d'azote (NO) chez les patients.....	75
Figure 23.	Dosage de glutathion réduit (GSH) chez les patients.....	76
Figure 24.	Dosage de la catalase (CAT) chez les patients	76

Liste des abréviations

Abréviation	Définition
ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétiques oraux
AGEs	Produits de glycation avancée (Advanced Glycation End-products)
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMPK	AMP-activated protein kinase
ANOVA	Analyse de la variance
AOPP	Advanced Oxidation Protein Products (produits avancés de l'oxydation des protéines)
ARA II	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ATP	Adénosine Triphosphate
AVC	Accident vasculaire cerebral
BGL	Autre agent hypoglycémiant (Blood Glucose-Lowering agent)
CAT	Catalase
CRP	C-Reactive Protein (Protéine C-Réactive)
CT	Cholestérol Total
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DNPH	2,4-Dinitrophénylhydrazine
DO	Densité optique
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DT2	Diabète de type 2
DT2 / T2D	Diabète de type 2 / Type 2 Diabetes
DTNB	5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)
ECG	Électrocardiogramme
EDTA	Acide Éthylène Diamine Tétraacétique
EOR	Espèces oxydantes réactives
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
FID	Fédération Internationale du Diabète
FXR	Farnesoid X Receptor
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
GLP-1 RA	Agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1
GLUT4	Glucose Transporter Type 4 (transporteur de glucose de type 4)
GSH	Glutathion
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hypertension Artérielle
HbA1c	Hémoglobine glyquée
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
IDF	International Diabetes Federation
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio
KCCT	Kaolin Cephalin Clotting Time
LDL	Low Density Lipoprotein
LP	Libération prolongée

MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MASLD	Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
MATE1/2-K	Multidrug And Toxin Extrusion proteins 1 et 2-K
MDA	Malondialdéhyde
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MMP	Matrix metalloproteinase
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NBT	Nitroblue Tetrazolium
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B (facteur nucléaire kappa B)
NO	Monoxyde d'azote
NO·	Monoxyde d'azote
OCT1	Organic Cation Transporter 1
OCT2	Organic Cation Transporter 2
O₂·⁻	Radical superoxide
O₂⁻	Anion superoxide
O₂⁻ ou -O₂·	Anion superoxide
PC	Protéine carbonylée
PKC	Protéine kinase C
PMAT	Plasma Membrane Monoamine Transporter
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PT-act	Activité de Prothrombine
REDD1	Regulated in Development and DNA Damage Responses 1
ROO·	Radical peroxyde
ROS	Reactive Oxygen Species (équivalent anglais des ERO)
ROS / ERO	Reactive Oxygen Species / Espèces Réactives de l'Oxygène
SGLT2	Sodium-Glucose co-Transporter 2
SGLT2i	Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
SOD	Superoxyde dismutase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T2D	Type 2 Diabetes (équivalent anglais de DT2)
TCA	Acide trichloroacétique
TG	Triglycérides
TGO	Transaminase Glutamique Oxalacétique
TGP	Transaminase Glutamique Pyruvique
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)
TP	Temps de Prothrombine
TZD	Thiazolidinediones
TiOSO₄	Titanium oxyde sulfate
UI/L	Unité Internationale par litre
VS	Vitesse de sédimentation
VSG	Vitesse de Sédimentation Globulaire
Vd	Volume de distribution
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
·OH	Radical hydroxyle
χ² (chi²)	Test du Chi carré (test statistique)

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète sucré de type 2 (DT2) constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique mondiale. La prévalence du diabète ne cesse d'augmenter, touchant plus de 530 millions de personnes à travers le monde, avec des projections alarmantes pour 2050 (**GBD 2023**). Selon la Fédération Internationale du Diabète, environ 90 % des cas concernent le DT2, dont la prise en charge demeure un défi dans de nombreux pays, notamment en Afrique du Nord (**IDF, 2025**).

Le DT2 est une pathologie métabolique multifactorielle, résultant d'un défaut combiné de sécrétion et d'action de l'insuline. Il est fortement influencé par des facteurs génétiques, alimentaires et environnementaux. Il ne se limite pas à une simple hyperglycémie chronique, mais s'accompagne également de troubles métaboliques complexes : dyslipidémie, inflammation systémique, stress oxydatif, altérations mitochondriales et risque accru de complications multi-organes (**Yousef et al., 2023**). Ces dérèglements sont aujourd'hui reconnus comme des facteurs aggravants du pronostic des patients (**Faselis et al., 2020**).

Les complications associées au DT2 incluent à la fois des atteintes microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (athérosclérose, infarctus, AVC), qui constituent les principales causes de morbidité et de mortalité liées au diabète (**Sartore et al., 2023**). Ces complications sont souvent exacerbées par une variabilité élevée de l'HbA1c, reflet d'un déséquilibre glycémique chronique mal contrôlé.

En Afrique du Nord, et en particulier en Algérie, la gestion du diabète reste problématique en raison de contraintes socio-économiques, de l'insuffisance de la couverture sanitaire et d'un accès limité aux traitements innovants. Une étude récente souligne les difficultés spécifiques rencontrées dans la prise en charge du DT2 au Maghreb, insistant sur le besoin urgent de données locales fiables (**Belhadj et al., 2019**).

Parmi les traitements disponibles, la metformine demeure l'antidiabétique oral de première intention recommandé à l'échelle mondiale. Elle agit principalement en inhibant la néoglucogenèse hépatique, en améliorant la sensibilité à l'insuline et en exerçant des effets bénéfiques au niveau mitochondrial (**Foretz et al., 2023**). Outre ses propriétés antihyperglycémiantes, la metformine est de plus en plus reconnue pour ses effets anti-inflammatoires, antioxydants et cardioprotecteurs (**Foretz et al., 2023 ; Lin et al., 2023**). Elle exerce ces effets notamment en activant la voie de l'AMPK, ce qui conduit à une réduction des

Introduction

cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6, à une augmentation des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT), et à une amélioration de la fonction endothéliale (**Lin et al., 2023**). Ces mécanismes contribuent à la protection cardiovasculaire, particulièrement bénéfique chez les patients atteints de diabète de type 2. Des études récentes ont démontré que la metformine, seule ou en combinaison avec l'exercice physique, réduit significativement les marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation, tout en améliorant les paramètres cardiaques (**Lin et al., 2023**).

Cependant, des interrogations persistent quant à la variabilité de la réponse thérapeutique à la metformine. Celle-ci peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la dose administrée, la durée du traitement, le profil métabolique du patient, ainsi que l'existence de comorbidités. Des effets indésirables ont également été rapportés à forte dose, notamment chez les patients présentant des complications rénales. Ces observations soulignent la nécessité d'évaluer les effets dose-dépendants de la metformine sur différents paramètres biologiques.

Notre étude s'inscrit dans cette logique. Elle vise à explorer, au sein d'une population algérienne, l'impact de différentes doses de metformine sur des paramètres glycémiques, lipidiques, hématologiques, inflammatoires et de stress oxydatif. Cette démarche s'appuie sur une volonté de renforcer la médecine fondée sur les preuves dans notre contexte local, en générant des données spécifiques à notre population cible.

En somme, cette thèse poursuit plusieurs objectifs :

- Évaluer les effets biologiques et métaboliques de la metformine selon la dose ingérée ;
- Identifier les éventuelles corrélations entre les doses administrées et la survenue de complications ;
- Contribuer à l'amélioration des stratégies thérapeutiques individualisées chez les patients diabétiques algériens.

Cette recherche s'appuie sur les recommandations internationales, tout en tenant compte des réalités locales, afin de proposer des pistes concrètes pour une meilleure prise en charge du diabète de type 2 en Algérie et dans les pays à ressources limitées.

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

1. Généralités sur le diabète de type 2 :

1.1. Définition du diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, secondaire à deux anomalies physiopathologiques majeures : une résistance périphérique à l'insuline, principalement au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux, et une défaillance progressive de la sécrétion insulinaire par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette double altération conduit à un déséquilibre glycémique durable, favorisant l'apparition de complications à court et long termes (**ADA, 2024**).

Le DT2 constitue la forme la plus courante de diabète, représentant environ 90 % des cas diagnostiqués à travers le monde (American Diabetes Association, 2024 ; International Diabetes Federation, 2025). Sa progression est souvent silencieuse, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où le dépistage reste limité (**IDF, 2025**).

1.2. Diagnostic et symptômes du diabète de type 2

Le diagnostic du diabète de type 2 (DT2) repose sur l'évaluation de paramètres cliniques et biologiques précis. Selon les recommandations actualisées de l'Association Américaine du Diabète (**ADA, 2024**), plusieurs critères peuvent être utilisés pour poser le diagnostic. Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7,0 mmol/L), une hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure ou égale à 6,5 %, ou encore une glycémie post-charge (2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose) supérieure ou égale à 2,00 g/L (11,1 mmol/L) sont des indicateurs biologiques essentiels. En l'absence de symptômes évidents, il est recommandé de confirmer le diagnostic par un second test réalisé un autre jour (**ADA, 2024**).

Sur le plan clinique, le diabète de type 2 évolue souvent de manière insidieuse, ce qui rend son dépistage précoce difficile. Les symptômes sont parfois absents ou peu spécifiques au début de la maladie, ce qui explique qu'un nombre important de cas restent non diagnostiqués pendant plusieurs années (**IDF, 2025**). Lorsque les signes apparaissent, ils incluent généralement une polyurie (augmentation de la fréquence urinaire), une polydipsie (soif excessive), une asthénie (fatigue chronique), ainsi qu'une prise de poids involontaire. D'autres manifestations peuvent survenir en cas d'hyperglycémie prolongée, telles que des infections à

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

répétition (cutanées ou urinaires), une vision floue, ou encore un retard de cicatrisation (**Yousef et al., 2023**).

Chez certains patients, le diagnostic est posé à l'occasion d'une complication (neuropathie, rétinopathie, maladies cardiovasculaires), révélant une évolution silencieuse mais déjà avancée de la maladie. D'où l'importance d'un dépistage systématique chez les sujets à risque : antécédents familiaux, surpoids, sédentarité, hypertension artérielle, dyslipidémie, ou antécédents de diabète gestationnel (**IDF, 2025**).

1.3. Facteurs de risque du diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie multifactorielle résultant d'interactions complexes entre la prédisposition génétique et divers facteurs environnementaux et comportementaux. La présence de certains antécédents familiaux, notamment chez les parents au premier degré, augmente significativement le risque de développer la maladie, traduisant un terrain héréditaire favorable (**Wang & Wang, 2025**).

Sur le plan environnemental, l'évolution du mode de vie dans les sociétés modernes joue un rôle prépondérant. L'alimentation déséquilibrée, riche en sucres raffinés et en graisses saturées, combinée à une sédentarité croissante, favorise l'obésité abdominale, un facteur majeur dans l'apparition de la résistance à l'insuline. En outre, des facteurs socio-économiques (niveau d'instruction, accès aux soins, urbanisation) peuvent limiter les possibilités de prévention et de prise en charge adéquate, surtout dans les pays en développement (**Caturano et al., 2023**).

D'autres facteurs de risque bien documentés incluent (**Caturano et al., 2023**) :

- le surpoids et l'obésité, notamment l'obésité viscérale ;
- l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (hypertriglycémie, baisse du HDL-cholestérol) ;
- le diabète gestationnel ou la naissance d'un enfant macrosome ;
- certaines pathologies associées, comme le syndrome des ovaires polykystiques ;
- l'âge avancé, même si le DT2 touche de plus en plus les jeunes adultes et les adolescents.

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

L'évolution insidieuse du DT2 en fait une maladie silencieuse, souvent diagnostiquée à un stade déjà avancé. Cette situation retarde la prise en charge, favorise l'apparition de complications chroniques (rénales, cardiovasculaires, oculaires, neurologiques) et alourdit considérablement les coûts pour les systèmes de santé (**Caturano et al., 2023**).

Ainsi, la connaissance et la surveillance des facteurs de risque constituent un levier majeur de prévention, en particulier dans les populations vulnérables.

2. Bases physiopathologiques du diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique résultant d'un déséquilibre complexe entre les apports nutritionnels, l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques, et la capacité sécrétoire du pancréas. Cette pathologie multifactorielle se développe progressivement sur un terrain génétique prédisposé, souvent exacerbé par des facteurs environnementaux comme la sédentarité et la surconsommation calorique (**Taylor et al., 2019**).

2.1. Résistance à l'insuline

L'un des mécanismes centraux du DT2 est la résistance à l'insuline, c'est-à-dire la diminution de la réponse des tissus cibles, principalement le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux — à l'action de l'insuline. Cette résistance est favorisée par :

- l'accumulation de lipides intracellulaires (acides gras libres, diacylglycérols) ;
- un état inflammatoire chronique de bas grade, avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) ;
- un stress oxydatif accru au niveau cellulaire (**Singh et al., 2022**).

Plusieurs cytokines jouent un rôle central dans les complications métaboliques et vasculaires du diabète. **La figure 1** résume les principales cytokines impliquées et leurs mécanismes d'action (**Rohm et al., 2022**).

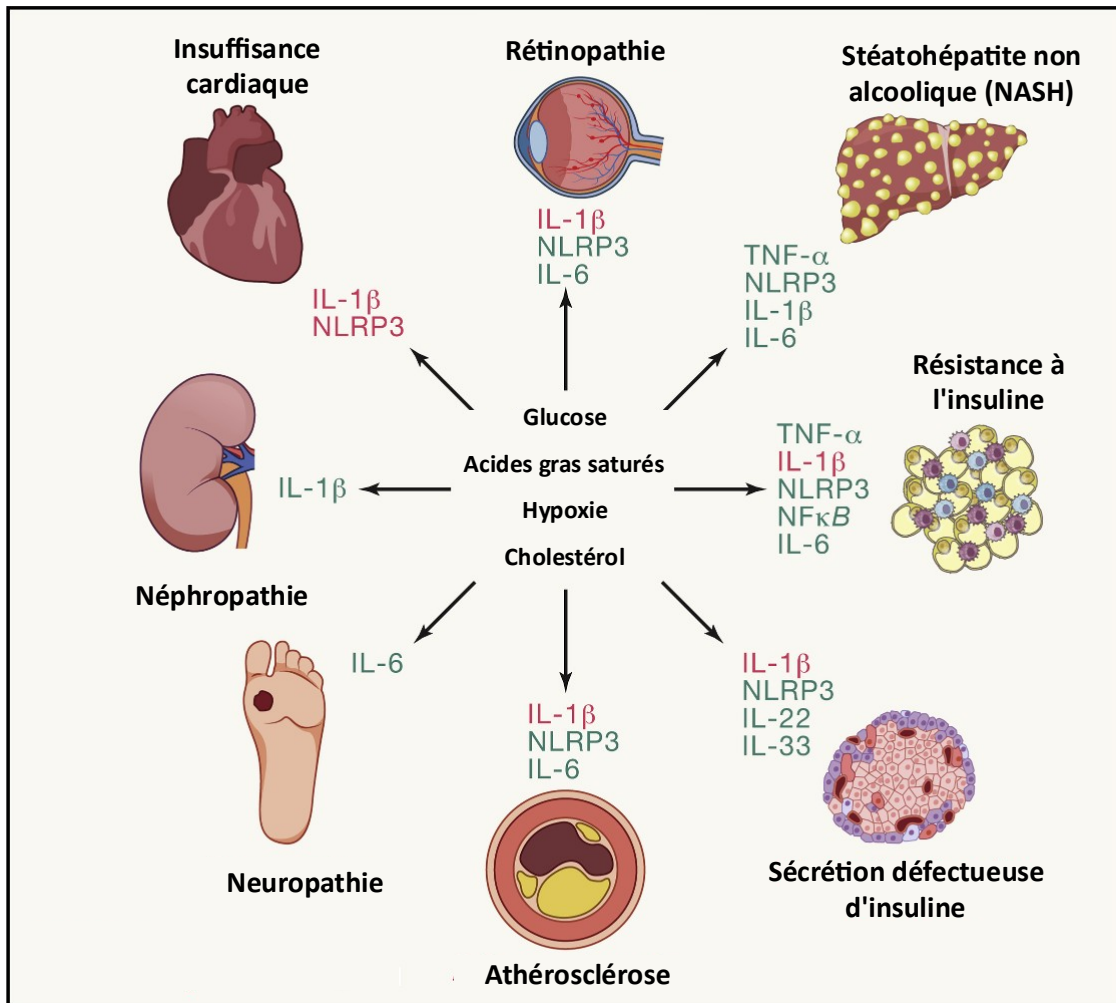


Figure 1. Cytokines inflammatoires associées aux complications métaboliques et vasculaires du diabète (Rohm et al., 2022)

Ce schéma présente les principaux médiateurs inflammatoires (cytokines) impliqués dans diverses complications métaboliques et vasculaires associées au diabète. Au centre, des facteurs tels que l'hyperglycémie, l'excès d'acides gras saturés, l'hypoxie et l'élévation du cholestérol déclenchent une inflammation systémique.

- Rouge : Implication confirmée par des essais cliniques.
- Vert : Implication suggérée par des études précliniques ou expérimentales, mais nécessitant davantage de validation clinique.

2.2. Défaillance des cellules β pancréatiques

La progression du DT2 implique également une altération progressive de la fonction pancréatique endocrine, en particulier des cellules β des îlots de Langerhans (**Vilas-Boas et al., 2021**). Cette défaillance est due à :

- la glucotoxicité, induite par une hyperglycémie prolongée ;
- la lipotoxicité, provoquée par une surcharge en acides gras libres ;
- une apoptose ou une perte de masse cellulaire β , associée à une altération des mécanismes de régénération pancréatique (**Vilas-Boas et al., 2021**).

Cette déficience entraîne une sécrétion d'insuline insuffisante pour compenser la résistance périphérique, aggravant l'hyperglycémie. La progression du diabète de type 2 est étroitement liée à l'inflammation chronique des îlots de Langerhans, en particulier des cellules β . Cette dynamique est illustrée dans la **Figure 2**, qui présente les principales étapes de la réponse inflammatoire dans le tissu pancréatique (**Rohm et al., 2022**).

2.3. Hyperproduction hépatique de glucose

Le foie joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique. En situation de résistance à l'insuline, la suppression de la néoglucogenèse hépatique est altérée, entraînant une production excessive de glucose malgré une hyperinsulinémie. Ce phénomène contribue à l'hyperglycémie à jeun, caractéristique du DT2 (**Vilas-Boas et al., 2021**).

2.4. Conséquences métaboliques secondaires

Ces anomalies s'accompagnent de plusieurs désordres secondaires :

- **Stress oxydatif**, favorisant les lésions cellulaires et la progression des complications ;
- **Formation de produits de glycation avancée (AGEs)**, impliqués dans les atteintes vasculaires ;
- **Activation du système immuno-inflammatoire**, qui entretient l'état de résistance à l'insuline et altère davantage la fonction pancréatique.

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

L'interaction de ces processus crée un cercle vicieux métabolique qui conduit à une aggravation progressive du diabète et de ses complications (**Khalid et al., 2022**).

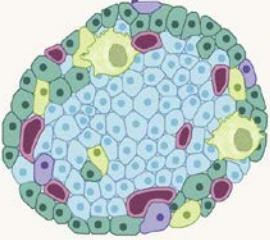

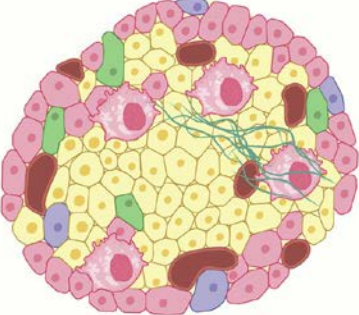

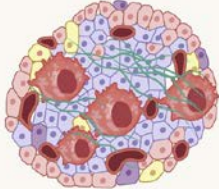

État normal	Pré-diabète	Diabète
<p data-bbox="260 309 523 342">Insuline → (normale)</p>  <p data-bbox="209 680 528 853">  Macrophages résidents IL-1Ra (antagoniste du récepteur à l'interleukine-1) → </p>	<p data-bbox="676 309 917 342">Insuline ↑ (élevée)</p>  <p data-bbox="660 689 959 864">  Macrophages ↑ miR-21-5p ↑ Amyloïde ↑ IL-1β ↑ IL-1Ra → </p>	<p data-bbox="1074 309 1347 342">Insuline ↓ (diminuée)</p>  <p data-bbox="1043 689 1369 864">  Macrophages ↑↑ miR-21-5p ↑↑ Amyloïde ↑↑ IL-1β ↑↑ IL-1Ra </p>

Figure 2. Progression inflammatoire des îlots pancréatiques : du stade normal au diabète de type 2 (Rohm et al., 2022)

3. Complications chroniques du diabète de type 2 : aspects macrovasculaires et microvasculaires :

Le diabète de type 2 s'accompagne, à long terme, de multiples complications chroniques résultant de l'hyperglycémie persistante, du stress oxydatif et de la dérégulation métabolique. Ces complications représentent les principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques. Elles sont classées en deux grandes catégories selon le type de vaisseaux affectés :

- les **complications macrovasculaires**, touchant les artères de gros calibre, responsables d'atteintes cardiovasculaires majeures ;
- les **complications microvasculaires**, affectant les petits vaisseaux (capillaires), à l'origine de lésions oculaires, rénales et nerveuses (**Sadat et al., 2024**).

3.1. Complications macrovasculaires :

Les complications macrovasculaires du diabète affectent les grands vaisseaux sanguins, notamment les artères, et sont souvent liées à des problèmes de circulation sanguine (**Viigimaa et al., 2020**). Les principales complications macrovasculaires comprennent :

Maladies cardiaques : Les personnes atteintes de diabète ont un risque accru de maladies cardiaques, notamment de cardiopathie ischémique (réduction du flux sanguin vers le cœur) et d'infarctus du myocarde (crise cardiaque) (**Viigimaa et al., 2020**).

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) : Les personnes diabétiques sont plus susceptibles de subir des AVC, qui surviennent lorsque la circulation sanguine vers le cerveau est compromise (**Viigimaa et al., 2020**).

Maladies vasculaires périphériques : Les artères des jambes et des pieds peuvent être touchées, ce qui peut entraîner une réduction du flux sanguin vers ces régions et augmenter le risque d'infections, d'ulcères et de gangrène (**Viigimaa et al., 2020**).

3.2. Complications microvasculaires :

Les complications microvasculaires du diabète impliquent les petits vaisseaux sanguins, tels que les capillaires, et sont souvent liées à des lésions des organes cibles (**Faselis et al., 2020**). Les principales complications microvasculaires comprennent :

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

- **Rétinopathie diabétique** : C'est une affection qui touche les vaisseaux sanguins de la rétine, la partie de l'œil responsable de la vision. La rétinopathie diabétique peut entraîner une perte de vision, voire la cécité, si elle n'est pas contrôlée. (Faselis et al., 2020).
- **Néphropathie diabétique** : Cette complication affecte les petits vaisseaux sanguins des reins, entraînant une détérioration progressive de la fonction rénale. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale (Yapıslar & Gurler, 2024).
- **Neuropathie périphérique** : Les lésions nerveuses dues au diabète peuvent causer des problèmes de sensation, de douleur et de fonction dans différentes parties du corps, en particulier les pieds. Cela peut augmenter le risque d'ulcères aux pieds et d'amputations (Faselis et al., 2020).

Le concept de « panvasculopathie diabétique » (Li et al., 2023) regroupe l'ensemble des altérations vasculaires survenant chez les patients diabétiques, comme le montre la **figure 3**.

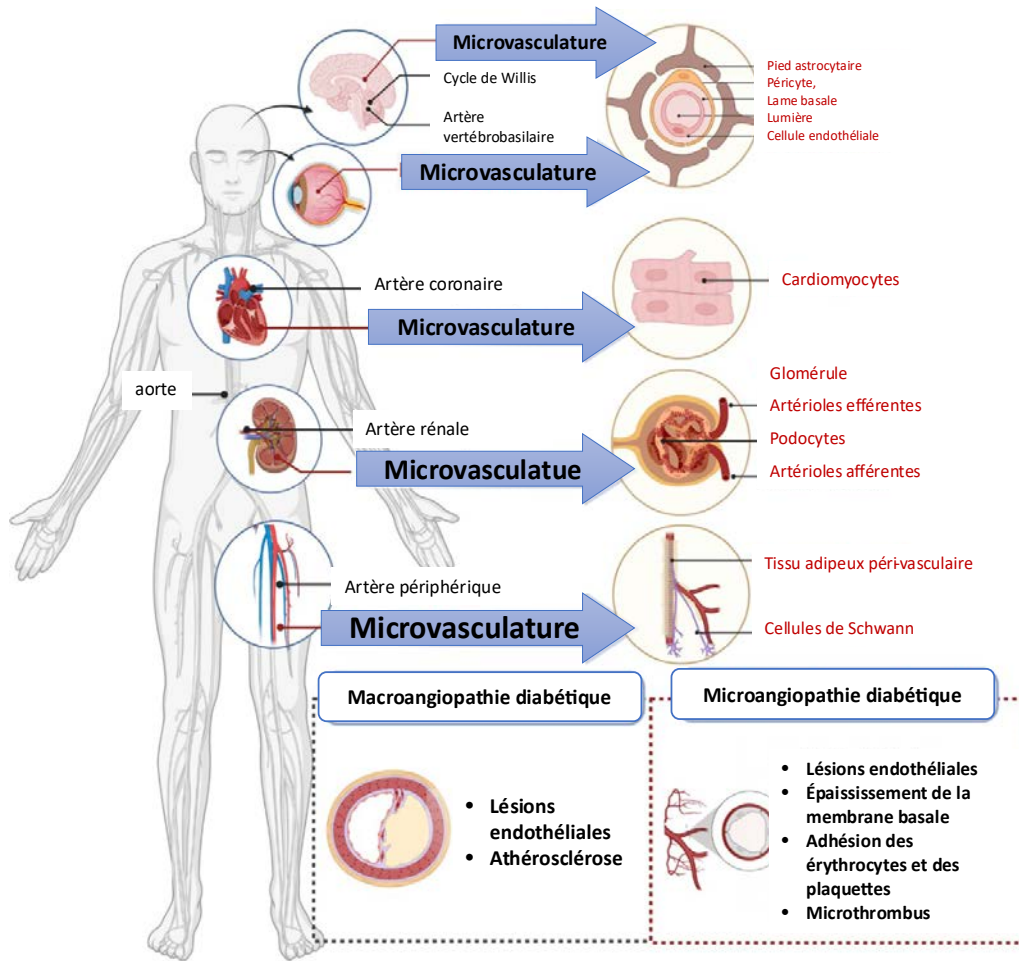


Figure 3. Vue schématique de la panvasculopathie dans le diabète (Li et al., 2023)

Ce schéma met en lumière le caractère systémique du diabète, qui ne se limite pas à un trouble glycémique mais constitue une maladie vasculaire chronique aux conséquences potentiellement sévères sur tous les organes cibles. Il illustre aussi le cercle vicieux entre hyperglycémie, inflammation, stress oxydatif, et complications multiviscérales.

4. Stress oxydatif et diabète de type 2

Le stress oxydatif joue un rôle clé dans la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) et dans la genèse de ses complications chroniques. Il résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes réactives et les mécanismes antioxydants de défense de l'organisme. Cet excès d'oxydants entraîne des dommages cellulaires majeurs et contribue à l'aggravation de l'inflammation, de la résistance à l'insuline, et des atteintes vasculaires (**Ji et al., 2021**).

4.1. Origine et nature des espèces oxydantes

Les espèces oxydantes réactives (EOR), également appelées espèces réactives de l'oxygène (ERO), comprennent :

- des radicaux libres, tels que :
 - le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$),
 - le radical superoxyde ($\text{O}_2\cdot^-$),
 - le radical peroxyde ($\text{ROO}\cdot$) ;
- des espèces non radicalaires, comme :
 - le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2),
 - le monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$) (**Ji et al., 2021**).

Ces molécules instables réagissent avec les lipides, les protéines et l'ADN, provoquant des lésions structurales et fonctionnelles des cellules (**Ji et al., 2021**).

4.2. Mécanismes d'induction du stress oxydatif dans le diabète

Chez les patients atteints de DT2, l'hyperglycémie chronique stimule plusieurs voies métaboliques génératrices d'ERO :

- la glycation non enzymatique des protéines (formation d'AGEs),
- l'activation de la voie des polyols (sorbitol),
- l'activation de la protéine kinase C (PKC),
- l'augmentation de la production mitochondriale d'anions superoxydes (**Oguntibeju et al., 2019**).

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

Ces processus induisent une production excessive d'ERO, qui dépasse les capacités antioxydantes cellulaires, entraînant un stress oxydatif persistant (**Oguntibeju et al., 2019**).

4.3. Conséquences du stress oxydatif

Le stress oxydatif contribue à la dysfonction endothéliale, un facteur clé dans le développement des complications vasculaires. Les ERO :

- endommagent les cellules endothéliales ;
- favorisent l'adhésion leucocytaire et l'infiltration des tissus ;
- activent les facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que NF- κ B, augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires (**Oguntibeju, 2019**)

À long terme, ce processus favorise une inflammation chronique, un stress cellulaire et un environnement pro-oxydant délétère pour les tissus métaboliquement actifs (foie, pancréas, vaisseaux, muscles). Le stress oxydatif, acteur clé dans les complications du diabète, résulte d'un déséquilibre entre la production de ROS et les systèmes antioxydants, tel que représenté dans la **Figure 4 (Sohail et al., 2024)**.

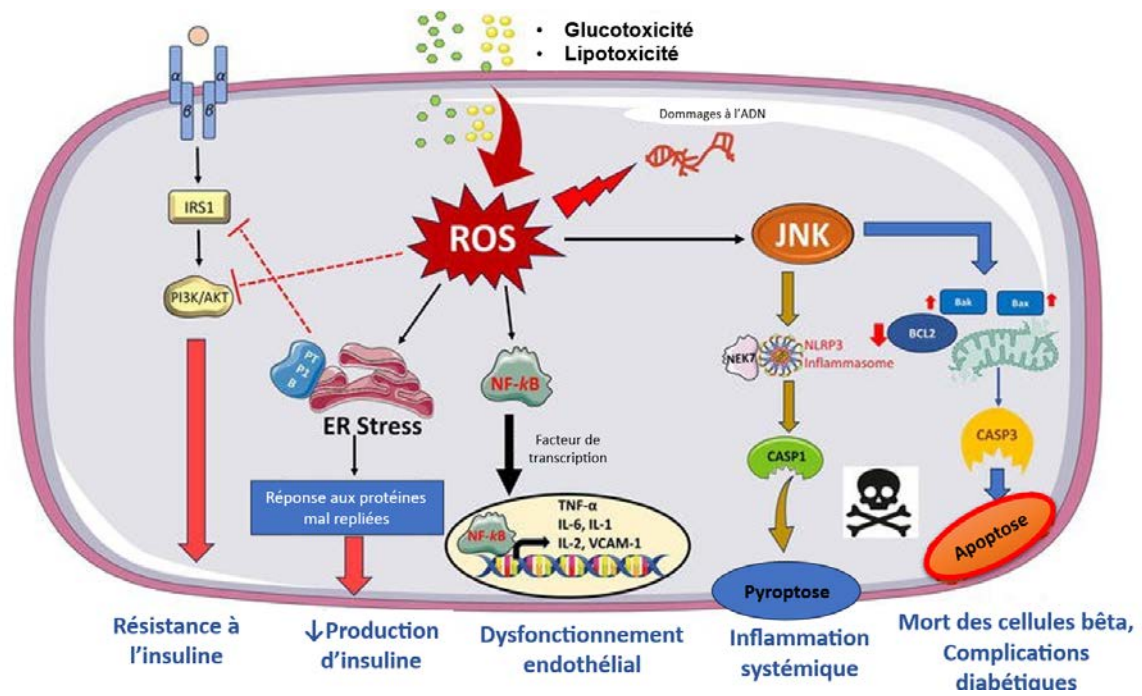


Figure 4. Mécanismes moléculaires du stress oxydatif dans le diabète de type 2 (Sohail et al., 2024)

4.4. Le Stress oxydatif comme médiateur des complications du diabète

Le stress oxydatif émerge comme un médiateur central des complications à long terme du diabète, jouant un rôle clé dans l'aggravation de diverses manifestations pathologiques. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées induisent des altérations cellulaires, telles que des lésions oxydatives des protéines, des lipides et des acides nucléiques, déclenchant des cascades inflammatoires et apoptotiques. Dans le contexte des maladies cardiovasculaires liées au diabète, le stress oxydatif favorise la dysfonction endothéliale, l'accumulation de LDL oxydés, la formation de plaques athéroscléreuse et contribue à des anomalies vasculaires, accroissant le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Les altérations rénales du diabète, caractérisées par une perméabilité glomérulaire accrue, une accumulation de protéines et une fibrose, sont également influencées par le stress oxydatif, qui active des voies pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Dans le domaine neurologique, le stress oxydatif contribue à la neuropathie diabétique en altérant les membranes cellulaires nerveuses, perturbant la conduction nerveuse et induisant l'apoptose neuronale, tandis que dans la rétinopathie diabétique, il joue un rôle majeur en altérant les cellules rétiniennes, induisant des modifications vasculaires et perturbant la barrière hémato-rétinienne. Ces liens complexes soulignent le rôle central du stress oxydatif dans la progression et la diversité des complications associées au diabète. **(Hajam et al., 2022 ; Jomova et al., 2023)**

L'hyperglycémie chronique aussi entretient un cercle vicieux : elle génère des ROS, ce qui aggrave la résistance à l'insuline, altère les cellules β et intensifie l'inflammation. Cette boucle d'auto-renforcement contribue à la progression de la maladie et rend le contrôle métabolique plus difficile **(Caturano et al., 2023)**.

5. La prise en charge du diabète de type 2 :

La prise en charge du diabète de type 2 est un processus multidimensionnel visant à maintenir la glycémie à des niveaux physiologiques, prévenir les complications à long terme et améliorer la qualité de vie des patients. Elle repose sur une combinaison d'interventions incluant des modifications du mode de vie, un traitement médicamenteux adapté, et un suivi médical régulier, dans une démarche personnalisée (Srikanth et al., 2020).

5.1. Évaluation du contrôle glycémique et objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2 :

Le contrôle glycémique constitue un pilier fondamental de la prise en charge du diabète de type 2 (DT2). Il vise à maintenir des taux de glucose sanguin aussi proches que possible de la normale, afin de prévenir ou de retarder l'apparition des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (maladies cardiovasculaires). L'évaluation du contrôle glycémique repose principalement sur deux paramètres clés : la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (IDF, 2025).

Selon l'IDF, la valeur cible de l'HbA1c pour la majorité des adultes atteints de DT2 est inférieure à 7 %, ce qui correspond à une glycémie moyenne d'environ 1,50 g/L (8,3 mmol/L). Toutefois, ces objectifs peuvent être individualisés en fonction de l'âge, de l'espérance de vie, des comorbidités, du risque d'hypoglycémie et de la capacité du patient à suivre un traitement. Par exemple, des cibles plus strictes (HbA1c < 6,5 %) peuvent être envisagées chez les patients jeunes, sans antécédents cardiovasculaires, et à faible risque hypoglycémique ; à l'inverse, des cibles plus larges (jusqu'à 8 %) peuvent être acceptables chez les sujets âgés ou fragiles (IDF, 2025).

L'IDF recommande également une surveillance régulière du contrôle glycémique, qui peut inclure :

- la glycémie capillaire quotidienne chez les patients sous insuline ou traitement combiné;
- des tests HbA1c trimestriels en cas de changement thérapeutique ou de contrôle sous-optimal ;
- une éducation thérapeutique du patient, essentielle pour l'autogestion de la maladie.

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

Un contrôle glycémique optimal ne se limite pas aux seuls chiffres. Il s'inscrit dans une approche globale incluant le contrôle des facteurs de risque associés (poids, tension artérielle, lipides), la promotion de l'activité physique, une alimentation adaptée, et l'adhésion au traitement. L'atteinte des objectifs glycémiques est donc à considérer comme un objectif thérapeutique global, visant à améliorer la qualité de vie du patient et à réduire la morbi-mortalité liée au DT2 (**IDF, 2025**).

5.2. Changements de mode de vie

Les modifications du mode de vie sont fondamentales dans la gestion du DT2. Une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, la gestion du stress, et le maintien d'un poids santé permettent d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de stabiliser la glycémie (**ADA, 2025**).

Le contrôle pondéral est crucial. Une perte de poids de 5 à 10 % peut améliorer significativement le contrôle glycémique, la pression artérielle, et les paramètres lipidiques. Des pertes de poids plus importantes (>15 %) peuvent conduire à une rémission du diabète dans certains cas (**Lean et al., 2019**). Cette stratégie repose sur :

- un rééquilibrage nutritionnel (alimentation à faible index glycémique, riche en fibres et pauvre en gras saturés) ;
- une activité physique régulière (au moins 150 min/semaine) ;
- un accompagnement comportemental pour favoriser l'adhésion ;
- des interventions intensives ou chirurgicales dans les cas d'obésité sévère (**Mingrone et al., 2021**).

5.3. Traitement médicamenteux:

5.3.1. Antidiabétiques oraux (ADO)

Les Antidiabétiques oraux (ADO) agissent par divers mécanismes : augmentation de la sensibilité à l'insuline, stimulation de la sécrétion d'insuline, ou réduction de la production hépatique de glucose (**Wang & Wang, 2025**). Le tableau suivant résume les principales classes :

Chapitre 1 : Le diabète de type 2

Tableau 1. Les classes d'antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action

Classe d'Antidiabétiques	Exemples de Médicaments	Mécanisme d'Action
Biguanides	Metformine	Réduction de la production hépatique de glucose, augmentation de la sensibilité à l'insuline (LaMoia et al., 2021) .
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Acarbose, Miglitol	Ralentissement de la digestion des glucides dans l'intestin (Cardozo-Muñoz et al., 2022) .
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone, Rosiglitazone	Activation des récepteurs PPAR γ pour améliorer la sensibilité à l'insuline (Kajal et al., 2022) .
Inhibiteurs du SGLT2	Dapagliflozine, Empagliflozine	Inhibition de la réabsorption du glucose rénal, augmentation de l'excrétion urinaire du glucose (Vallianou et al., 2022) .
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine, Saxagliptine	Augmentation des incrétines, stimulation de l'insuline postprandiale, inhibition du glucagon (Darsalia et al., 2019) .
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	Stimulation de l'insuline et réduction de la production hépatique de glucose (Nauck et al., 2021) .

Il est important de noter que le choix des médicaments dépendra de la situation individuelle du patient, y compris sa réponse au traitement, ses antécédents médicaux et ses préférences personnelles. La combinaison de médicaments peut également être envisagée pour atteindre un meilleur contrôle de la glycémie. La prise en charge du diabète de type 2 devrait être supervisée par un professionnel de la santé qui peut évaluer le meilleur plan de traitement pour chaque patient **(Wang & Wang, 2025)**.

5.3.2. Insulinothérapie

Lorsque les traitements oraux ne permettent plus de contrôler la glycémie, une insulinothérapie peut s'imposer, notamment en cas d'épuisement pancréatique ou d'HbA1c persistante > 9 % malgré traitement (**Hacene et al., 2022**).

5.4. Éducation thérapeutique et accompagnement

L'éducation, le suivi médical régulier et l'activité physique sont des piliers essentiels dans la vie des personnes atteintes de diabète. Acquérir une compréhension approfondie du diabète, de ses mécanismes et de sa gestion permet de prendre des décisions éclairées concernant les soins personnels. Apprendre comment les aliments influencent la glycémie et comment adapter les médicaments en conséquence est crucial pour maintenir une stabilité glycémique optimale. Parallèlement, l'engagement dans une activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline, favorise un poids corporel sain et contribue à la gestion de la glycémie. De plus, le suivi médical régulier permet de surveiller l'évolution de la maladie, d'ajuster les traitements si nécessaire et de détecter rapidement toute complication éventuelle. (**Hacene et al., 2022 ; ADA, 2025**).

L'ensemble de ces éléments renforce l'autonomie des individus diabétiques, leur permettant de mieux contrôler leur état de santé et de prévenir les complications à long terme.

5.5. Protection cardio-rénale dans le diabète de type 2

Face à la fréquence élevée des complications cardiovasculaires et rénales chez les personnes atteintes de diabète de type 2, les recommandations actuelles mettent l'accent non seulement sur le contrôle glycémique, mais aussi sur une stratégie proactive de protection des organes cibles, en particulier le cœur et les reins (**IDF, 2025**).

Cette approche thérapeutique vise à :

- réduire la mortalité cardiovasculaire ;
- prévenir ou ralentir la progression de la néphropathie diabétique ;
- éviter les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale chronique (**IDF, 2025**).

5.5.1. Intégration des nouvelles molécules à visée cardio-rénale

Des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées avec certaines classes d'antidiabétiques montrant des effets protecteurs indépendants du contrôle glycémique, notamment :

- **Les inhibiteurs du SGLT2** (gliflozines), tels que l'empagliflozine ou la dapagliflozine, qui :
 - réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque,
 - diminuent la progression de la maladie rénale chronique,
 - améliorent la survie cardiovasculaire.
- **Les agonistes des récepteurs du GLP-1**, comme le liraglutide ou le semaglutide, qui :
 - abaissent le risque d'accidents cardiovasculaires majeurs (MACE),
 - favorisent la perte de poids,
 - améliorent les paramètres métaboliques globaux.

Ces traitements sont recommandés en priorité chez les patients diabétiques ayant déjà une atteinte cardiovasculaire ou rénale, ou présentant un risque élevé, même en l'absence d'HbA1c élevée (**IDF, 2025**).

5.5.2. Individualisation de la stratégie thérapeutique

La prise en charge cardio-rénale intégrée repose sur :

- une stratification du risque cardio-rénal chez chaque patient ;
- un choix médicamenteux personnalisé, en tenant compte des comorbidités ;
- un suivi régulier de la fonction rénale (DFG, albuminurie) et des paramètres cardiovasculaires (pression artérielle, lipides, ECG si besoin) ;
- une prise en charge pluridisciplinaire impliquant diabétologues, cardiologues, néphrologues, et médecins généralistes (**IDF, 2025**).

5.6. Objectifs thérapeutiques complémentaires

En plus du contrôle glycémique, les recommandations internationales préconisent :

- une pression artérielle < **130/80 mmHg** ;
- un LDL-cholestérol < **70 mg/dL** chez les patients à haut risque ;

- l'usage de statines, d'IEC/ARA II, et des nouvelles classes antidiabétiques à visée cardio-rénale (**IDF, 2025 ; ADA, 2025**).

5.7. Prise en charge de la MASLD associée au diabète de type 2 :

La maladie stéatosique hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), anciennement appelée NAFLD, est l'une des comorbidités hépatiques les plus fréquentes chez les patients atteints de diabète de type 2. Elle est caractérisée par une accumulation de graisses dans le foie en l'absence de consommation excessive d'alcool, et résulte principalement d'une résistance à l'insuline, d'un déséquilibre lipidique, et d'un excès pondéral (**Eslam et al., 2023**). Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifiquement approuvé pour cette pathologie, sa prise en charge repose sur une approche globale combinant une perte de poids progressive ($\geq 7\%$), une alimentation équilibrée (notamment de type méditerranéenne), une activité physique régulière, ainsi qu'un contrôle optimal de la glycémie et des facteurs de risque associés. Certaines classes d'antidiabétiques, comme les agonistes du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2, ont montré des bénéfices prometteurs sur la stéatose hépatique et l'inflammation, indépendamment de leur effet glycémique. Par ailleurs, la surveillance non invasive de la fonction hépatique (par scores de fibrose ou élastométrie) est essentielle afin de détecter les formes avancées à risque évolutif (**Bril & Cusi, 2017 ; Eslam et al., 2023**).

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

1. Généralités :

1.1. Origine historique et développement de la metformine dans le traitement du diabète

La metformine est aujourd'hui l'un des antidiabétiques oraux les plus prescrits dans le monde, en particulier dans la prise en charge du diabète de type 2. Son origine remonte à un composé naturel, la galegine, extrait de la plante *Galega officinalis*, utilisée depuis le Moyen Âge en Europe pour ses propriétés hypoglycémiantes. Ce n'est qu'au cours du XXe siècle que l'intérêt scientifique pour cette plante a permis l'isolement de molécules de la famille des biguanides, parmi lesquelles la metformine (Bailey, 2017).

1.2. Structure chimique et classification pharmacologique de la metformine

La metformine est un composé de la classe des biguanides, caractérisé par la présence de deux groupes guanidines reliés par une chaîne carbonée. Sa formule brute est $C_4H_{11}N_5$, et sa masse moléculaire est de 129,16 g/mol. Elle se présente généralement sous forme de chlorhydrate de metformine, une poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau et stable en milieu acide (Jia et al., 2019).

Sur le plan structural, la molécule contient deux groupes amines ($-NH_2$) qui lui confèrent une forte polarité et facilitent son absorption intestinale. Toutefois, sa biodisponibilité reste partielle (environ 50 à 60 %), et elle n'est pas métabolisée par le foie, étant éliminée inchangée par voie rénale (Dujic et al., 2018 ; Jia et al., 2019).

Pharmacologiquement, la metformine agit principalement en inhibant la production hépatique de glucose (néoglucogenèse) (Figure 5) et en améliorant la sensibilité à l'insuline, sans stimuler directement la sécrétion insulinaire (Jia et al., 2019).

2. Mécanisme d'action de la metformine :

Le mode d'action de la metformine repose sur un ensemble de mécanismes synergiques qui visent à restaurer une régulation glycémique efficace, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2. Contrairement à d'autres antidiabétiques oraux, la metformine n'augmente pas la sécrétion d'insuline, mais agit principalement en réduisant la production hépatique de

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

glucose, en améliorant la sensibilité périphérique à l'insuline, et en modulant l'absorption intestinale du glucose (Jia et al., 2019).

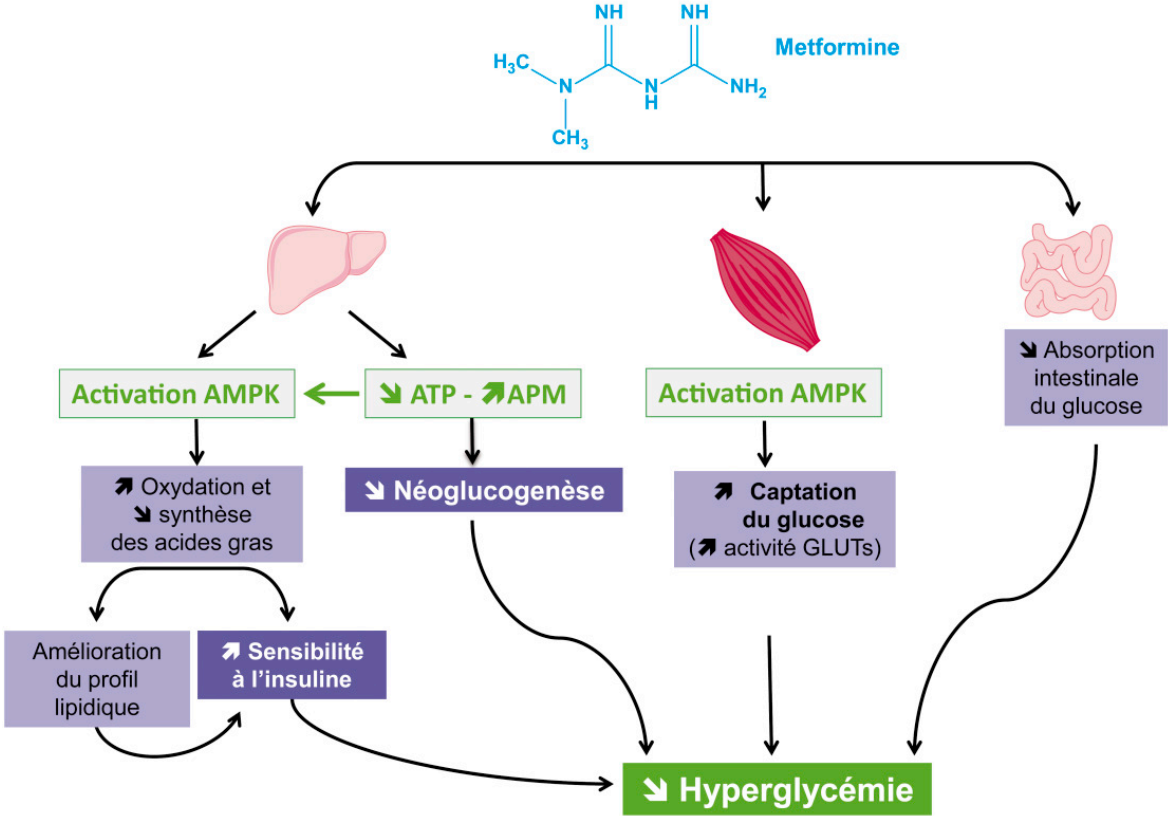


Figure 5. Mécanisme d'action de la metformine (Faure, 2017)

2.1. Inhibition de la production hépatique de glucose

Le principal mécanisme d'action de la metformine consiste à inhiber la néoglucogenèse hépatique, un processus responsable de la production endogène de glucose à partir de substrats non glucidiques. Cette inhibition repose notamment sur l'activation de la voie de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) (**Figure 6**), une enzyme clé du métabolisme énergétique. L'activation d'AMPK entraîne la régulation négative de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse du glucose, réduisant ainsi la production hépatique excessive observée chez les sujets diabétiques (**Foretz et al., 2023**).

2.2. Amélioration de l'utilisation périphérique du glucose

La metformine augmente la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus périphériques, en particulier les muscles squelettiques, où elle favorise la translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane cellulaire. Cela facilite la captation du glucose par les cellules musculaires et son utilisation à des fins énergétiques, contribuant ainsi à une réduction de la glycémie plasmatique (**Foretz et al., 2023**).

2.3. Réduction de l'absorption intestinale du glucose

Un effet complémentaire de la metformine concerne la diminution de l'absorption intestinale du glucose. Bien que cet effet soit secondaire par rapport à l'action hépatique, il participe à la réduction des pics postprandiaux de la glycémie, en ralentissant la diffusion du glucose au niveau de la muqueuse intestinale (**Foretz et al., 2023**).

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

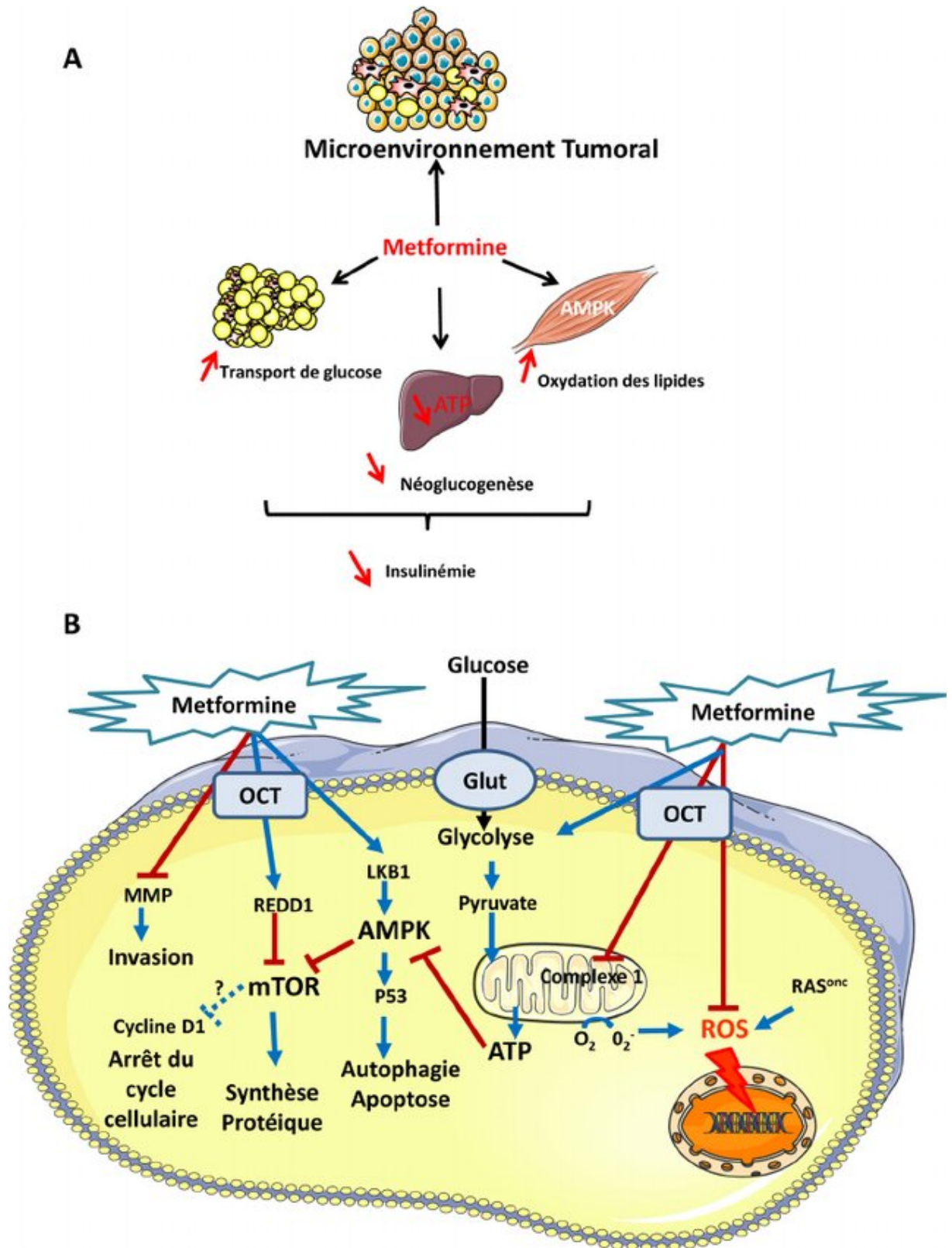


Figure 6. Les multiples effets de la metformine. (Loubiere et al., 2014).

(A) Effets de la metformine sur les organes insulino-sensibles et le microenvironnement tumoral. La metformine augmente le transport de glucose dans les adipocytes et les muscles

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

squelettiques, elle augmente l'oxydation des lipides dans les muscles et inhibe la production hépatique de glucose. L'ensemble de ces effets conduit à une diminution de l'hyperglycémie et de l'insulinémie. La metformine peut également affecter différents types cellulaires du microenvironnement tumoral (adipocytes, cellules immunitaires) ; (B) Effets cellulaires de la metformine. La metformine inhibe le complexe mitochondrial entraînant une diminution de la concentration intracellulaire en ATP, ce qui conduit à une activation de l'AMPK. Les effets de la metformine peuvent être indépendants de l'AMPK en régulant positivement la protéine REDD1 inhibitrice de la voie mTOR. Dans tous les cas, la metformine est un inhibiteur de la voie mTOR, elle peut réguler l'autophagie, l'apoptose et la progression du cycle cellulaire en fonction du type cellulaire. La metformine inhibe la formation de ROS induite par la transformation par l'oncogène Ras. Elle diminue également l'expression de certaines métalloprotéases (MMP) ce qui participe à son effet anti-métastatique (**Loubiere et al., 2014**).

3. Pharmacocinétique de la metformine :

La pharmacocinétique de la metformine regroupe l'ensemble des processus qui déterminent l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion ainsi que les interactions potentielles de cette molécule. Ces aspects sont essentiels à la compréhension de son efficacité thérapeutique, de sa sécurité d'emploi, ainsi que des précautions à prendre lors de son administration (**Graham et al., 2011**).

3.1. Absorption

Après administration orale, la metformine est absorbée principalement au niveau de l'intestin grêle, via un transport actif dépendant de protéines spécifiques, telles que PMAT (plasma membrane monoamine transporter) et OCT1 (organic cation transporter 1). Sa biodisponibilité absolue est estimée entre 50 % et 60 %, et varie selon les individus. L'absorption est ralentie mais augmentée lorsqu'elle est prise pendant ou après un repas, ce qui justifie sa prise recommandée en cours ou en fin de repas (**Graham et al., 2011**).

3.2. Distribution

Une fois absorbée, la metformine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, ce qui favorise sa diffusion dans divers tissus, notamment le foie, les reins, les muscles et l'intestin.

Elle se distribue principalement dans les tissus hautement vascularisés, avec un volume apparent de distribution (Vd) relativement élevé, estimé entre 63 et 276 L, ce qui reflète une distribution tissulaire importante (**Graham et al., 2011**).

3.3. Métabolisme

Contrairement à de nombreux médicaments, la metformine n'est pas métabolisée par le foie. Elle est excrétée sous forme inchangée, ce qui limite les interactions métaboliques et réduit le risque de toxicité hépatique. L'absence de transformation hépatique en fait une molécule chimiquement stable, bien adaptée aux traitements prolongés chez les patients atteints de maladies chroniques (**Dujic et al., 2016**).

3.4. Excrétion

La metformine est excrétée exclusivement par voie rénale, via une sécrétion tubulaire active, essentiellement par les transporteurs OCT2 (Organic Cation Transporter 2) et MATE1/2-K (Multidrug and Toxin Extrusion proteins). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 à 8 heures, mais elle peut être allongée en cas d'insuffisance rénale. Une suraccumulation de metformine, notamment chez les patients à fonction rénale altérée, expose au risque rare mais grave d'acidose lactique, ce qui impose une surveillance rigoureuse de la fonction rénale avant et pendant le traitement (**Dujic et al., 2016**).

3.5. Interactions médicamenteuses

La metformine présente un faible potentiel d'interactions médicamenteuses, en raison de son absence de métabolisme hépatique. Cependant, certaines précautions sont nécessaires :

- Les produits de contraste iodés peuvent altérer la fonction rénale et augmenter le risque d'accumulation, d'où la nécessité de suspendre temporairement la metformine avant une imagerie.
- Les inhibiteurs de l'OCT2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, le ranolazine) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et augmenter sa concentration plasmatique.
- Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou encore certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent potentialiser le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (**Graham et al., 2011 ; Dujic et al., 2016**).

4. La metformine dans la prise en charge du diabétique

4.1. Le rôle de la metformine dans la prise en charge du diabétique

La metformine demeure la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2 (DT2), notamment en première intention, comme le confirment les recommandations récentes des grandes instances internationales telles que la Fédération Internationale du Diabète (**IDF, 2025**). Son efficacité prouvée dans la réduction de la glycémie, sa bonne tolérance, son faible coût et son profil de sécurité cardiovasculaire favorable en font un agent incontournable. De plus, elle est associée à une légère perte de poids et à une réduction des événements cardiovasculaires dans certaines populations.

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

Cependant, la stratégie thérapeutique actuelle ne se limite plus à une approche standardisée, mais repose désormais sur une personnalisation du traitement en fonction du profil cardio-rénal du patient, de la réponse glycémique, du poids, et de la présence ou non de comorbidités.

Le tableau suivant, tiré des recommandations d'**IDF (2025)**, illustre la place centrale de la metformine dans les différentes situations cliniques, ainsi que les combinaisons thérapeutiques privilégiées avec d'autres classes d'antidiabétiques oraux ou injectables, telles que les inhibiteurs du SGLT2 (SGLT2i) et les agonistes du GLP-1 (GLP-1 RA).

Tableau 2. Place de la metformine dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 selon le profil cardio-rénal (**IDF 2025**).

Situation Clinique	Soins optimaux	Soins de base
Au moment du diagnostic : Sans complications ou risque cardio-rénal faible	- Modification du mode de vie - Metformine - Thérapie combinée possible - Envisager GLP-1 RA (si obèse)	- Modification du mode de vie - Metformine - Envisager SGLT2i*
Au moment du diagnostic : Risque ou présence de complications cardio-rénales	- Modification du mode de vie - Metformine + SGLT2i ou GLP-1 RA (SGLT2i préféré si IC)	- Modification du mode de vie - Metformine + SGLT2i*
Sous traitement, objectif glycémique non atteint : Sans complications ou risque cardio-rénal faible	- Renforcer la modification du mode de vie - Si seulement metformine : ajouter SGLT2i - Si obèse : ajouter GLP-1 RA - Si déjà en combinaison : ajouter SGLT2i ou GLP-1 RA ou autre agent BGL	- Renforcer la modification du mode de vie - Si seulement metformine : ajouter SGLT2i* ou autre BGL - En combinaison : ajouter SGLT2i* ou autre BGL
Sous traitement, objectif glycémique non atteint : Risque ou présence de complications cardio-rénales	- Renforcer la modification du mode de vie - Si seulement metformine : ajouter SGLT2i ou GLP-1 RA - Si obèse : ajouter GLP-1 RA - En combinaison : ajouter	- Renforcer la modification du mode de vie - Si seulement metformine : ajouter SGLT2i* ou autre BGL - En combinaison : ajouter SGLT2i* ou autre BGL

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

	SGLT2i ou GLP-1 RA ou autre agent BGL	
--	--	--

*SGLT2i : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

GLP-1 RA : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1

BGL : autre agent hypoglycémiant

4.2. Posologie et modalités d'administration

La metformine est disponible sous plusieurs formes galéniques : comprimés classiques ou à libération prolongée (LP), permettant une adaptation en fonction de la tolérance digestive et des préférences du patient. La posologie doit toujours être individualisée, en débutant à faible dose et en augmentant progressivement pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux fréquents en début de traitement (**IDF, 2025**).

- **Dose initiale recommandée :**
 - Metformine standard : 500 mg, 1 à 2 fois par jour, au cours des repas.
 - Metformine LP : 500 mg, le soir, avec possibilité d'augmentation progressive.
- **Titration :**
 - Augmenter par paliers de 500 mg tous les 7 à 10 jours, selon la tolérance.
 - La dose efficace moyenne se situe entre 1500 et 2000 mg/jour.
- **Dose maximale recommandée :**
 - 3000 mg/jour en prise fractionnée pour la forme classique.
 - 2000 mg/jour pour la forme LP.
- **Ajustement en cas d'insuffisance rénale :**

La clairance de la créatinine (ou le débit de filtration glomérulaire estimé, DFG) doit impérativement être évaluée :

- $DFG \geq 60$ mL/min/1.73m² : utilisation sans restriction.
- DFG entre 45 et 59 mL/min/1.73m² : surveillance renforcée.
- DFG entre 30 et 44 mL/min/1.73m² : dose réduite et évaluation régulière.
- $DFG < 30$ mL/min/1.73m² : contre-indication absolue.

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

Enfin, il est recommandé d'interrompre temporairement la metformine en cas d'examen avec injection de produit iodé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë et d'acidose lactique (IDF, 2025).

5. Effets bénéfiques de la metformine : implications pour la prévention des complications:

5.1. Effets cardiovasculaires:

Des études observationnelles ont suggéré que la metformine pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire en réduisant le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques. Cela pourrait être lié à ses effets sur le métabolisme lipidique, la pression artérielle et l'inflammation (Lv et al., 2020).

5.2. Prévention des complications diabétiques:

Outre son rôle dans la régulation de la glycémie, la metformine pourrait également jouer un rôle dans la prévention des complications à long terme du diabète, telles que les lésions rénales et la neuropathie. Cependant, les mécanismes précis de ces effets protecteurs ne sont pas encore complètement élucidés (Lv et al., 2020).

5.3. Effets sur le poids corporel:

La metformine est souvent associée à une légère perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2, ce qui peut être bénéfique pour la gestion globale de la maladie (Lv et al., 2020).

5.4. Metformine : Une nouvelle arme dans la pharmacologie anticancéreuse :

La metformine suscite désormais l'intérêt des chercheurs dans des domaines autres que le diabète, en raison de preuves montrant qu'elle peut avoir des effets positifs contre le cancer, qu'elle peut réguler le système immunitaire et qu'elle pourrait contribuer à ralentir le processus de vieillissement (Podhorecka et al., 2017).

6. Évaluation des effets toxiques possibles de la metformine :

6.1. Effets sur l'absorption de la vitamine B12 :

La metformine pourrait interférer avec l'absorption de la vitamine B12, ce qui pourrait éventuellement entraîner des carences en vitamine B12 chez certains individus. Une carence en vitamine B12 peut causer des symptômes tels que l'anémie et des troubles neurologiques (Alhaji et al., 2022).

6.2. Lactacidose :

Bien que rare, la metformine est associée à un risque accru de développement de lactacidose, une complication potentiellement mortelle caractérisée par une accumulation excessive d'acide lactique dans le sang. Les mécanismes précis de cet effet ne sont pas complètement élucidés, mais ils pourraient être liés à l'altération du métabolisme lactique hépatique ou à une perturbation de l'équilibre acide-base (Fadden et al., 2021).

6.3. Effets sur le système mitochondrial :

Certains chercheurs ont suggéré que la metformine pourrait influencer les processus cellulaires associés aux mitochondries, potentiellement en affectant la fonction mitochondriale. Cela pourrait avoir des implications pour divers organes et tissus (Feng et al., 2022).

6.4. Effets Gastro-Intestinaux :

Les symptômes gastro-intestinaux fréquemment observés lors de la prise de metformine comprennent la diarrhée, les nausées, les gaz, l'indigestion, les vomissements et les douleurs abdominales, la diarrhée et les nausées étant les plus prévalents. Même si l'approche consistant à commencer avec une faible dose et à augmenter progressivement la posologie peut aider à prévenir certains de ces effets indésirables, certains patients ne peuvent tout simplement pas tolérer la metformine. Malgré l'importance clinique de cette question, les mécanismes sous-jacents de l'intolérance gastro-intestinale à la metformine restent mal compris (Bonnet et al., 2017).

6.5. Altération de la Fonction Rénale :

Étant donné que la metformine est principalement éliminée de l'organisme par les reins, une toxicité peut survenir lorsque la metformine s'accumule en raison d'une mauvaise clairance due à une insuffisance rénale ou en cas de surdosage. La source dominante d'acidose métabolique associée à l'hyperlactatémie dans la toxicité de la metformine est le renouvellement rapide de l'adénosine triphosphate (ATP) cytosolique lorsque le complexe I est inhibé et que la phosphorylation oxydative ne peut pas recycler de manière adéquate la grande quantité de H⁺ provenant de l'hydrolyse de l'ATP (Wang et al., 2019).

6.6. Effets de la metformine sur le microbiote :

Il a été suggéré que la metformine modifie la composition du microbiote intestinal en augmentant la concentration d'*Akkermansia muciniphila* dégradant la mucine, ainsi que plusieurs microbiotes producteurs d'AGCC (acides gras à chaîne courte). Le microbiote intestinal des participants sous metformine a exercé des altérations dans la métabolomique intestinale avec une capacité accrue à produire du butyrate et du propionate, des substances impliquées dans l'homéostasie du glucose. Ainsi, la metformine semble affecter le microbiome, et la tolérance ou l'intolérance à la metformine d'un individu peut être influencée par son microbiome (Vallianou et al., 2019).

6.7. Anémie hémolytique

Bien que la metformine soit généralement considérée comme un médicament sûr pour la gestion du diabète de type 2, il existe des cas de rapports suggérant une association entre son utilisation et l'anémie hémolytique. Cependant, il convient de noter que ces incidents sont peu fréquents et que les mécanismes exacts sous-jacents à cette association restent mal compris (Wang et al., 2019).

En conclusion, si les mécanismes d'action bénéfiques de la metformine dans le traitement du diabète sont bien documentés, il est important de reconnaître que certains de ces mécanismes pourraient également contribuer à des effets toxiques potentiels. Une compréhension approfondie de ces mécanismes et de leurs implications pour la sécurité clinique est essentielle pour une utilisation judicieuse de ce médicament (Wang et al., 2019).

7. Stress oxydatif et metformine : entre mécanismes protecteurs et effets délétères

Le stress oxydatif joue un rôle central dans la physiopathologie du diabète de type 2, contribuant aux lésions vasculaires, à l'insulinorésistance et aux complications dégénératives. Dans ce contexte, la metformine se distingue non seulement par ses effets antihyperglycémiques, mais également par ses propriétés antioxydantes bien documentées (**Li et al., 2023**).

7.1. Propriétés antioxydantes de la metformine

Plusieurs études ont mis en évidence la capacité de la metformine à réduire la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS), notamment via l'activation de la voie AMPK et l'amélioration du métabolisme mitochondrial (**Li et al., 2023**). Elle permettrait ainsi de restaurer l'équilibre redox cellulaire en :

- Inhibant la production excessive de ROS dans les mitochondries ;
- Renforçant les systèmes de défense antioxydante endogène, tels que le glutathion (GSH), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase ;
- Réduisant les marqueurs de peroxydation lipidique (comme le MDA) et les produits avancés de l'oxydation des protéines (AOPP).

Ces effets protègent les tissus contre les dégâts oxydatifs chroniques observés dans le diabète, notamment au niveau vasculaire, hépatique, musculaire et rénal. Ils expliquent en partie le rôle de la metformine dans la prévention des complications cardiovasculaires et rénales (**Li et al., 2023**).

7.2. Risques pro-oxydants à fortes doses ou en cas d'accumulation

Malgré ces bénéfices, plusieurs travaux rapportent un effet pro-oxydant paradoxal de la metformine à fortes concentrations ou en cas de suraccumulation cellulaire (**Vial et al., 2019 ; Sakellakis, 2023**). Ce phénomène est attribué à :

- L'inhibition excessive de la chaîne respiratoire mitochondriale, en particulier au niveau des complexes I et III ;
- Une baisse de la production d'ATP, entraînant un déséquilibre énergétique cellulaire ;

Chapitre 2 : La Metformine dans le traitement du diabète de type 2

- Une compensation métabolique altérée, avec accumulation secondaire de ROS.

Cet effet délétère est d'autant plus marqué dans des contextes cliniques particuliers, tels que l'insuffisance rénale sévère, où l'élimination de la metformine est réduite, favorisant sa rétention et son toxicité mitochondriale (**Park et al., 2023**).

7.3. Effets tissulaires différenciés : une action contextuelle

Les effets de la metformine sur le stress oxydatif sont également tissu-dépendants. Elle présente un effet antioxydant marqué dans :

- Les cellules endothéliales, réduisant l'inflammation vasculaire ;
- Les muscles squelettiques, où elle améliore la sensibilité à l'insuline et limite le stress oxydatif lié à l'effort ou à la surcharge glucidique.

En revanche, des études récentes ont montré que dans certains tissus, comme les hépatocytes, une accumulation excessive de metformine peut entraîner une production accrue de ROS, en lien avec une perturbation du métabolisme mitochondrial hépatique. Cette dualité d'action souligne la complexité des effets intracellulaires de la metformine, modulés à la fois par la dose, le type cellulaire, et l'état physiopathologique du patient (**Park et al., 2023**).

7.4. Implications cliniques et perspectives

Ces observations justifient une vigilance particulière dans l'administration de la metformine, notamment :

- L'adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale ;
- L'éviction des surdosages prolongés ;
- L'intérêt potentiel d'associer la metformine à d'autres agents antioxydants naturels ou pharmacologiques, afin d'amplifier ses effets protecteurs tout en limitant ses dérives pro-oxydatives.

À l'avenir, une meilleure caractérisation des effets tissulaires de la metformine, couplée à une approche personnalisée du traitement, pourrait améliorer encore sa balance bénéfique/risque dans la prise en charge du diabète de type 2 (**Ceriello et al., 2025**).

**MATERIEL
ET METHODES**

1. Population étudiée :

L'étude a été réalisée dans la Wilaya de Tlemcen, au Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (CHU). Elle a porté sur un total de 285 patients diabétiques de type 2.

1.1. Critères d'inclusion :

- Âge \geq 45 ans
- Diabétiques de type 2, diagnostiqués par un professionnel de santé
- Traitement par metformine à une dose comprise entre 500 mg et 3000 mg/jour
- Consentement éclairé pour participer à l'étude

1.2. Critères d'exclusion :

- Diabète de type 1
- Diabète gestationnel
- Patients traités sous insuline
- Patients refusant de participer ou avec des données incomplètes

1.3. Répartition des patients diabétiques :

- **T2D-dose 1** : 500–1000 mg/jour (n = 58)
- **T2D-dose 2** : 1000–1500 mg/jour (n = 66)
- **T2D-dose 3** : 1500–3000 mg/jour (n = 161)

Ainsi que 90 témoins non diabétiques, appariés selon l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC).

Des données cliniques et générales ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé (Voir Annexe).

Pour compléter ces données, des échantillons de sang veineux ont été prélevés par la veine antécubitale des patients après une nuit de jeûne en utilisant des vacutainers standards.

Toutes les étapes de cette étude ont été menées en accord avec les principes éthiques de la recherche médicale. Avant de participer, les patients ont été pleinement informés des objectifs de l'étude et des procédures impliquées, et ils ont fourni leur consentement éclairé sous forme

Matériel et Méthodes

de consentements signés pour garantir leur participation volontaire et leur compréhension des implications de la recherche (Voir Annexes).

2. Évaluation des facteurs de risque et de la progression du diabète :

Afin d'approfondir l'analyse clinique des patients inclus dans l'étude, une fiche d'exploitation a été élaborée et administrée sous forme de questionnaire standardisé (voir Annexe). Celui-ci visait à recueillir un ensemble de données générales et spécifiques permettant une évaluation globale de l'état de santé des patients et de l'évolution de leur diabète.

Les données collectées comprenaient :

- des informations sociodémographiques (âge, sexe) et anthropométriques (taille, poids, IMC);
- des antécédents médicaux et familiaux, notamment la présence d'autres pathologies associées et l'hérédité du diabète ;
- des habitudes de vie (consommation de tabac, régime alimentaire, activité physique ou sédentarité) ;
- des informations détaillées sur la prise de metformine (dose, durée, tolérance).
- la durée d'évolution du diabète et la présence de complications (rétinopathie, néphropathie, cardiopathie, atteintes neurologiques ou cutanées, etc.).

L'objectif de cette évaluation était d'identifier les facteurs de risque susceptibles d'influencer l'évolution du diabète de type 2, ainsi que d'examiner l'éventuelle corrélation entre la dose de metformine administrée et l'apparition de complications diabétiques.

3. Évaluation des effets de la metformine sur le métabolisme des patients:

3.1. Prélèvements sanguins

Des prélèvements sanguins ont été réalisés auprès des patients. Plusieurs types de tubes ont été utilisés pour réaliser des analyses ciblant les domaines hématologiques, biochimiques et du stress oxydatif :

- EDTA : numération cellulaire, stress oxydatif érythrocytaire
- Citrate de sodium : coagulation (TP, INR, TCA, fibrinogène), vitesse de sédimentation

Matériel et Méthodes

- Héparine : analyses biochimiques plasmatiques
- Tube sec : ferritine

Les protocoles de conservation ont respecté les normes internationales (température, étiquetage, anonymat).

3.2. Analyses hématologiques :

L'analyse des paramètres hématologiques a été réalisée en utilisant l'automate Mindray BC-30s, un système spécialisé conçu pour la numération et la caractérisation des cellules sanguines. L'échantillon sanguin a été prélevé et préparé conformément aux procédures standard. Une fois les échantillons introduits dans l'automate, les globules rouges ont été lysés pour permettre l'analyse des globules blancs (lymphocytes, monocytes, neutrophiles) et des plaquettes. Les cellules ont ensuite été injectées dans le capillaire microfluidique de l'automate, où elles ont été soumises à des méthodes d'analyse avancées, notamment la cytologie en flux et la dispersion de la lumière. Ces techniques ont permis de différencier les cellules en fonction de leurs caractéristiques, telles que leur taille, leur forme et leurs propriétés optiques.

La quantification des cellules sanguines a été réalisée à l'aide d'algorithmes informatiques sophistiqués qui ont traité les données collectées lors de l'analyse. Ces données ont permis de déterminer le nombre total de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes présentes dans chaque échantillon. De plus, les résultats ont fourni des informations diagnostiques cruciales, telles que la concentration en hémoglobine et d'autres paramètres clés associés à la santé sanguine.

Cette approche d'analyse a permis d'obtenir des résultats rapides, précis et reproductibles pour évaluer la composition cellulaire du sang. Les données obtenues grâce à l'automate **Mindray BC-30s** ont été essentielles pour caractériser les échantillons sanguins, contribuant ainsi à la compréhension globale de l'état hématologique des participants de l'étude.

3.3. Paramètres d'hémostase :

L'analyse des paramètres d'hémostase a été réalisée en utilisant l'instrument **TromboTimer 4 Channel**. Pour chaque paramètre, des échantillons de sang ont été prélevés auprès des participants conformément aux protocoles standard. Les échantillons ont été traités pour empêcher la coagulation prématurée et préserver les caractéristiques des protéines impliquées dans le processus de coagulation.

3.3.1. Temps de Prothrombine (TP) et Rapport International Normalisé (INR) :

Le Temps de Prothrombine mesure le temps nécessaire au sang pour coaguler après l'ajout de certains activateurs. Dans ce cas, du facteur tissulaire et du calcium sont ajoutés pour initier la voie extrinsèque de la coagulation. Le temps nécessaire à la formation d'un caillot est enregistré et exprimé en secondes. L'INR est calculé pour normaliser les résultats du TP entre différents laboratoires et systèmes de réactifs. Il est obtenu en élevant le TP du patient à la puissance de l'Indice de Sensibilité International (ISI) du thromboplastine utilisé.

3.3.2. Activité de Prothrombine (PT-act) :

L'Activité de Prothrombine mesure l'activité de la voie extrinsèque de la coagulation. Elle est calculée en comparant le TP de l'échantillon du patient à un plasma de référence, avec le résultat exprimé en pourcentage. Cela indique dans quelle mesure les facteurs de coagulation du patient fonctionnent correctement.

3.3.3. Temps de Céphaline Activée (TCA ou KCCT) :

Le Temps de Céphaline Activée (TCA), également connu sous le nom de Kaolin Cephalin Clotting Time (KCCT) en anglais, mesure le temps nécessaire au sang pour coaguler après l'ajout d'un activateur (généralement de la kaolin ou de l'acide ellagique) et de phospholipides. Le TCA évalue les voies intrinsèque et commune de la coagulation. Le temps de formation du caillot est enregistré en secondes.

3.3.4. Concentration de Fibrinogène :

Le fibrinogène est une protéine essentielle à la formation des caillots. Dans cette analyse, un réactif spécifique est ajouté à l'échantillon de plasma, ce qui provoque la conversion du fibrinogène en fibrine. Le temps nécessaire à cette conversion est inversement proportionnel à la concentration de fibrinogène. En mesurant le temps de formation du caillot, on peut estimer la concentration de fibrinogène.

Le **TromboTimer 4 Channel** utilise des détecteurs sensibles pour surveiller les changements dans les propriétés de l'échantillon sanguin pendant le processus de coagulation. Pour chaque paramètre, l'appareil suit le temps nécessaire à la formation d'un caillot ou d'autres changements pertinents, qui sont ensuite affichés comme résultats. Ces résultats sont enregistrés

Matériel et Méthodes

et utilisés par les professionnels de la santé pour évaluer divers aspects du profil de coagulation du patient.

3.3.5. Taux de sédimentation

L'évaluation de la vitesse de sédimentation a été réalisée au moyen de la méthode de la Vitesse de Sédimentation Globulaire (VSG), développée par le médecin suédois Robin Fåhræus et son collègue allemand Alfred Wintrobe au début du 20e siècle. Cette approche visait à mieux appréhender les paramètres hématologiques associés à l'inflammation. Cette mesure a été effectuée en utilisant des tubes citratés et des pipettes pour collecter les échantillons sanguins. Plus spécifiquement, les échantillons ont été prélevés puis soigneusement transférés dans les tubes citratés, permettant ainsi la neutralisation du calcium et évitant la coagulation prématurée. Les tubes ont ensuite été disposés en position verticale pour permettre la sédimentation des globules rouges. La hauteur de sédimentation a été mesurée après la première et la deuxième heure, reflétant ainsi le taux de sédimentation à ces intervalles de temps. Ces mesures de vitesse de sédimentation se sont avérées essentielles pour évaluer la réponse inflammatoire potentielle chez les sujets de l'étude, contribuant ainsi à une compréhension plus approfondie des liens entre l'inflammation et les paramètres sanguins.

3.4. Paramètres biochimiques :

L'étude a englobé une série de tests biochimiques réalisés au moyen de l'analyseur **Mindray BS 240**, couvrant un éventail de paramètres pertinents.

L'analyseur Mindray BS 240 effectue des dosages biochimiques sur des échantillons sanguins à l'aide de kits de réactifs spécifiques. Après la préparation des échantillons, l'opérateur sélectionne les tests à partir d'une interface conviviale et charge les réactifs appropriés. Les réactions chimiques sont déclenchées dans l'analyseur, générant des changements de couleur ou d'absorbance liés aux composants biochimiques mesurés. L'analyseur mesure ces changements photométriquement, les compare à des étalons de référence et calcule les concentrations des composants. Les résultats sont ensuite affichés, permettant une évaluation rapide et précise de paramètres tels que les niveaux de glucose, les lipides, la fonction rénale et hépatique. Cette approche automatisée fournit des informations cliniquement significatives sur la santé métabolique des individus étudiés.

3.4.1. Détermination des teneurs en glucose :

Le glucose est mesuré à l'aide du kit **SPINREACT** en utilisant une méthode enzymatique. Dans cette méthode, l'enzyme glucose oxydase catalyse la réaction d'oxydation du glucose en gluconate et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ensuite, l'enzyme peroxidase catalyse la réaction entre le H_2O_2 et un chromogène spécifique, produisant un composé coloré. L'intensité de la couleur formée est directement proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon. En mesurant l'absorbance de la couleur à une longueur d'onde spécifique, la concentration de glucose dans l'échantillon peut être quantifiée. Cette méthode permet une détermination précise et reproductible de la concentration de glucose dans les échantillons biologiques.

3.4.2. Le taux d'HbA1c

Le principe de dosage du taux d'HbA1c implique l'utilisation d'un immunoessai d'inhibition turbidimétrique compétitive, réalisé à l'aide d'un kit fourni par **SPINREACT**. Dans cette méthode, des réactions d'inhibition compétitive sont utilisées pour mesurer la quantité d'HbA1c dans l'échantillon. Des anticorps spécifiques liés à des particules en suspension réagissent avec l'HbA1c présente dans l'échantillon, formant des complexes. L'intensité de la turbidité résultant de cette réaction est mesurée, et elle est inversement proportionnelle à la concentration d'HbA1c dans l'échantillon. Cette méthode permet ainsi de quantifier le taux d'HbA1c dans les échantillons de manière précise et reproductible.

3.4.3. Cholestérol total (CT) :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une réaction enzymatique en plusieurs étapes pour doser le cholestérol total (CT) dans les échantillons. Initialement, les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre et acides gras par une enzyme spécifique. Ensuite, une réaction enzymatique génère du peroxyde d'hydrogène proportionnel à la quantité de cholestérol. Ce peroxyde d'hydrogène réagit avec une peroxydase et un chromogène pour former une couleur dont l'intensité reflète la concentration de cholestérol. L'analyseur mesure cette couleur photométriquement, permettant le calcul précis de la concentration de cholestérol total en comparant les résultats à des étalons de référence.

Matériel et Méthodes

3.4.4. Lipoprotéines de haute densité (HDL) :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode enzymatique et colorimétrique pour doser les lipoprotéines de haute densité (HDL). En mélangeant l'échantillon avec des réactifs spécifiques contenant des enzymes, les esters de cholestérol dans les HDL sont hydrolysés en cholestérol libre. Ensuite, une réaction enzymatique génère du peroxyde d'hydrogène, qui réagit avec une enzyme et un chromogène pour former une couleur proportionnelle à la quantité de HDL présente. L'intensité de cette couleur est mesurée photométriquement, permettant le calcul précis de la concentration des HDL dans l'échantillon en comparant les résultats à des étalons de référence.

3.4.5. Lipoprotéines de basse densité (LDL) :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode enzymatique et colorimétrique pour doser les lipoprotéines de basse densité (LDL). L'échantillon est mélangé avec des réactifs contenant des enzymes qui hydrolysent les esters de cholestérol dans les LDL, libérant du cholestérol libre. Ensuite, une réaction enzymatique génère du peroxyde d'hydrogène, qui réagit avec une enzyme et un chromogène pour former une couleur proportionnelle à la quantité de LDL présente. La mesure photométrique de cette couleur permet de quantifier la concentration des LDL dans l'échantillon, en la comparant à des étalons de référence.

3.4.6. Triglycérides (TG) :

Le dosage des triglycérides (TG) à l'aide du kit de réactifs **SPINREACT** se base sur une méthodologie enzymatique et colorimétrique. Initialement, les triglycérides sont hydrolysés en acides gras libres et glycérol grâce à l'enzyme lipase. Les acides gras libres ainsi produits réagissent avec un réactif spécifique pour créer une couleur dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'acides gras libres, et donc aux niveaux de triglycérides dans l'échantillon. En utilisant la mesure photométrique de cette couleur à une longueur d'onde déterminée, l'analyseur quantifie la concentration de triglycérides en comparant les résultats à des étalons de référence.

3.4.7. Acide urique sanguin :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode enzymatique et colorimétrique pour le dosage de l'acide urique dans le sérum. Dans cette méthode, l'uricase catalyse l'oxydation de l'acide urique en allantoïne avec production concomitante de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

Matériel et Méthodes

Ce dernier réagit ensuite avec un chromogène en présence de peroxydase produisant un composé coloré. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon et est mesurée par photométrie à une longueur d'onde spécifique. La concentration est ensuite déterminée en comparaison avec des solutions étalons.

3.4.8. Urée sanguine :

Le kit de réactifs **SPINREACT** met en œuvre une approche enzymatique et colorimétrique pour quantifier l'urée sanguine. Au cœur de ce processus, l'échantillon de sang est associé à un réactif renfermant l'enzyme uréase. Cette enzyme catalyse la transformation de l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac généré réagit subséquemment avec d'autres réactifs, engendrant une couleur dont l'intensité se rapporte à la concentration d'urée dans l'échantillon. Par le biais d'une mesure photométrique à une longueur d'onde spécifique, l'analyseur évalue la concentration d'urée en la comparant à des étalons de référence.

3.4.9. Créatinine sanguine :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode enzymatique et colorimétrique pour analyser la créatinine sanguine. Dans cette approche, l'échantillon de sang est mélangé avec un réactif contenant l'enzyme créatininase. Cette enzyme initie la conversion de la créatinine en créatinine-phosphate. La créatinine-phosphate ainsi formée réagit par la suite avec d'autres réactifs, engendrant une coloration dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon. À l'aide d'une mesure photométrique à une longueur d'onde déterminée, l'analyseur calcule la concentration de créatinine en se référant à des étalons de référence.

3.4.10. TGO (Transaminase Glutamique Oxalacétique) :

Le kit de réactifs **SPINREACT** met en œuvre une approche cinétique enzymatique pour le dosage de l'enzyme hépatique TGO. Au cœur de ce processus, l'échantillon de sérum est associé à un réactif contenant l'enzyme TGO. Cette enzyme catalyse la transformation de l'aspartate et de l' α -cétoglutarate en oxalacétate et glutamate. La réaction enzymatique génère du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit), qui absorbe spécifiquement la lumière ultraviolette. La mesure spectrophotométrique de la réduction du NADH à une longueur d'onde

Matériel et Méthodes

définie permet de calculer l'activité de l'enzyme TGO. Cette évaluation est effectuée en comparant les résultats à des étalons de référence.

3.4.11. TGP (Transaminase Glutamique Pyruvique) :

Le kit de réactifs **SPINREACT** emploie une approche cinétique enzymatique pour le dosage de l'enzyme hépatique TGP. Dans ce procédé, l'échantillon de sérum est mélangé à un réactif contenant l'enzyme TGP. Cette enzyme catalyse le transfert d'un groupe amino de l'alanine vers l' α -cétoglutarate, générant du pyruvate et du glutamate. La réaction enzymatique produit du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit), qui absorbe spécifiquement la lumière ultraviolette. La mesure spectrophotométrique de la réduction du NADH à une longueur d'onde donnée permet le calcul de l'activité de l'enzyme TGP. Cette évaluation est réalisée par comparaison avec des étalons de référence.

3.4.12. Bilirubine Totale :

Le kit de réactifs **SPINREACT** déploie une méthode réactionnelle colorimétrique pour doser la bilirubine totale. Dans cette procédure, l'échantillon de sérum est associé à un réactif contenant une substance réagissant avec la bilirubine, créant ainsi un complexe coloré. La formation de ce complexe engendre une couleur dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration totale de bilirubine dans l'échantillon. En mesurant photométriquement cette couleur à une longueur d'onde spécifique, l'analyseur calcule la concentration de bilirubine totale en la comparant à des étalons de référence.

3.4.13. Bilirubine Directe :

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode colorimétrique spécifique pour doser la bilirubine directe. Dans cette approche, l'échantillon de sérum se mélange à un réactif contenant une substance réagissant exclusivement avec la bilirubine directe, formant un complexe coloré. La réaction engendre une teinte dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de bilirubine directe dans l'échantillon. Par une mesure photométrique à une longueur d'onde déterminée, l'analyseur calcule la concentration de bilirubine directe en la comparant à des étalons de référence.

Matériel et Méthodes

3.4.14. Bilirubine Indirecte :

La bilirubine indirecte est obtenue par différence entre la bilirubine totale et la bilirubine directe. La bilirubine indirecte représente la fraction non conjuguée de la bilirubine totale, reflétant ainsi la partie de la bilirubine qui n'a pas encore été transformée dans le foie.

3.4.15. L'ionogramme :

L'ionogramme, qui comprend les mesures des taux de calcium, de sodium, de potassium et de chlorure, a été réalisé à l'aide de l'appareil **JOKOH**.

L'appareil JOKOH a été utilisé pour effectuer l'ionogramme, qui mesure les concentrations de calcium, de sodium, de potassium et de chlorure dans les échantillons biologiques. Le fonctionnement de cet appareil repose sur des méthodes électrochimiques spécifiques. Des électrodes dédiées à chaque ion interagissent avec les ions présents dans l'échantillon, générant des courants électriques proportionnels aux concentrations d'ions. En introduisant l'échantillon dans l'appareil, les électrodes spécifiques déclenchent des réactions générant des signaux électriques convertis en lectures de concentration ionique. Les résultats obtenus fournissent des informations cruciales sur l'équilibre électrolytique et la composition ionique de l'échantillon, contribuant ainsi à une meilleure compréhension de la santé du patient.

3.4.16. La Protéine C-Réactive (CRP),

Le kit de réactifs **SPINREACT** utilise une méthode immunoturbidimétrique pour mesurer la Protéine C-Réactive (CRP), un marqueur crucial d'inflammation dans le corps. L'échantillon de sérum est mélangé avec des particules latex revêtues d'anticorps spécifiques à la CRP, formant des agrégats qui augmentent la turbidité. En mesurant cette turbidité à une longueur d'onde définie, l'analyseur évalue la concentration de CRP en comparant les résultats.

3.4.17. Ferritine :

L'analyseur automatisé **MAGLUMI 800** joue un rôle essentiel dans l'évaluation de la ferritine, une protéine qui stocke le fer dans l'organisme. Dans ce processus, l'échantillon de sérum est introduit dans l'analyseur, où il interagit avec des microparticules magnétiques revêtues d'anticorps spécifiques à la ferritine. Cette liaison favorise la capture de la ferritine présente dans l'échantillon. Ensuite, un marqueur luminescent est ajouté, qui réagit avec la

ferritine liée aux anticorps, émettant de la lumière. L'intensité de la lumière émise est mesurée par l'analyseur, et la concentration de ferritine est déterminée en fonction de cette intensité.

3.5. Paramètres de stress oxydatif :

La mesure des paramètres du stress oxydatif s'est effectuée en suivant un protocole méthodique. Les marqueurs sélectionnés comprenaient le malondialdéhyde (MDA) pour évaluer la peroxydation lipidique, la protéine carbonylée (PC) pour l'oxydation des protéines, ainsi que le monoxyde d'azote (NO) et le radical superoxyde (O_2^-) pour quantifier les espèces réactives de l'oxygène. En complément, les défenses antioxydantes ont été explorées à travers la mesure du glutathion réduit (GSH) et de la catalase (CAT), deux acteurs majeurs du système antioxydant endogène. L'ensemble de ces dosages a été réalisé dans le lysat d'érythrocytes, en utilisant des méthodes spectrophotométriques spécifiques adaptées à chaque paramètre.

3.5.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire est mesuré selon la méthode de **Nourooz-Zadeh et al., (1996)**. Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

3.5.2. Dosage des protéines carbonylées :

Les protéines carbonylées du lysat érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de **Levine et al., (1990)**. La réaction aboutit à la formation de la dinitrophenyl hydrazone colorée. Cinquante (50) μl de plasma ou de lysat érythrocytaire sont incubés 1h à température ambiante avec 1 ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2 g/l dans 2 mol/l de HCl ou avec seulement 1 ml de HCl à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200 μl d'acide trichloroacétique à 500 g/l (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: éthylacétate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA à 100 g/l. Le culot est solubilisé dans 6 mol/l de guanidine. Les lectures se font à

Matériel et Méthodes

350, 360 et 375 nm. La concentration des groupements carbonyles est calculée selon un coefficient d'extinction ($\epsilon=21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3.5.3. Dosage du monoxyde d'azote (NO)

La méthode de **Cortas et Wakid (1990)** est utilisée pour quantifier les nitrites (NO_2^-), produits de dégradation du monoxyde d'azote (NO). Cette méthode repose sur la réduction des nitrates (NO_3^-) par du cadmium plaqué cuivre (Cu-Cd) en tampon glycine (pH 9,7), suivie de la réaction des nitrites formés avec le sulfanilamide et le N-(1-naphtyl)éthylènediamine (NED) en milieu acide. Il se forme un composé azoïque coloré, dont l'absorbance est mesurée à 540 nm. Le coefficient d'extinction molaire utilisé pour le calcul des concentrations est de $38 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

3.5.4. Dosage de l'anion superoxyde ($-\text{O}_2^\cdot$) Méthode au Nitrobleu Tetrazolium (NBT) :

Le processus de la méthode d'**Auclair en 1988**, implique l'incubation de 100 μl de lysat tissulaire avec 50 μl de NBT à 0,3% (MTT) pendant 30 minutes, suivi d'une deuxième incubation de 2 heures. Après avoir ajouté méthanol et KOH (2 M), suivi de DMSO pur, l'échantillon est vortexé et incubé. Enfin, la densité optique (DO) est mesurée à 550 nm par rapport au blanc contenant les réactifs. Le calcul de la concentration (C) se fait en divisant la DO par le coefficient d'extinction (ϵ). $C = \text{DO} / \epsilon$ (μM), $\epsilon = 120.103 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} = 0,12 \mu \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

3.5.5. Dosage du Glutathion réduit (GSH) :

La méthode de dosage du Glutathion réduit (GSH), basée sur le travail d'**Elman en 1959**, repose sur la détection de la formation de GSH par l'ajout de DTNB (5,5'-dithiobis (2-acide nitrobenzoïque)). Lorsque GSH réagit avec DTNB, il forme GSTNB et TNB, où le TNB (acide thionitrobenzoïque) absorbe la lumière à 412 nm avec un coefficient d'extinction (ϵ) de $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Les réactifs nécessaires sont le tampon KPO_4 (0,2 M ; pH=7,5) et le DTNB (3 mM). La procédure implique la préparation d'un mélange contenant du tampon KPO_4 , du DTNB, du plasma (ou du lysat érythrocytaire) et de l'eau distillée. Après une incubation de 30 minutes à 37°C, la densité optique (DO) est mesurée à 412 nm. Cette méthode offre une approche pour quantifier le GSH en se basant sur la réaction spécifique avec le DTNB et la mesure de l'absorbance à 412 nm.

3.5.6. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase :

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du plasma. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode **d'Aebi, (1974)**. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat), le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

4. Analyses statistiques:

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel **SPSS** (Statistical Package for the Social Sciences). Les variables quantitatives à distribution normale sont exprimées en moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes entre les groupes a été effectuée à l'aide de l'analyse de variance (ANOVA), suivie du test post hoc de **Tukey** pour identifier les différences intergroupes.

Les variables qualitatives (sous forme de pourcentages) ont été comparées à l'aide du test du **chi²** (Chi-square test).

Les corrélations entre les différentes variables biologiques ont été évaluées à l'aide du test de corrélation de **Pearson** pour les variables quantitatives à distribution normale, ou du test de **Spearman** en cas de distribution non normale.

Les valeurs ont été considérées comme statistiquement significatives ou non selon P value :

P < 0,001 : Hautement significatif

P < 0,01 : Très significatif

P < 0,05 : Significatif

P > 0,05 : Non significatif

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1. Évaluation des facteurs de risque et de la progression du diabète de type 2 :

1.1. Caractéristiques de la population étudiée :

L'étude a porté sur un total de 375 participants répartis en quatre groupes : un groupe contrôle composé de 90 sujets non diabétiques, et trois groupes de patients atteints de diabète de type 2 traités par différentes doses de metformine : T2D-Dose 1 (500–1000 mg/j, $n = 58$), T2D-Dose 2 (1000–1500 mg/j, $n = 66$) et T2D-Dose 3 (1500–3000 mg/j, $n = 161$).

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le **Tableau 3**. L'âge moyen variait entre 57 et 59 ans selon les groupes, sans différence statistiquement significative ($p = 0,084$). La répartition hommes/femmes était relativement équilibrée dans l'ensemble des groupes, avec une prédominance féminine légère dans les groupes T2D-Dose 1 et T2D-Dose 2 ($p = 0,541$). Le poids corporel moyen était légèrement plus élevé chez les groupes diabétiques que chez les témoins, sans atteindre de seuil de significativité ($p = 0,134$). De même, aucune différence significative n'a été observée concernant la taille ($p = 0,169$) ni l'indice de masse corporelle (IMC) ($p = 0,126$), bien que l'IMC soit plus élevé chez les sujets diabétiques. Enfin, la durée du diabète, variant de 6 à 7 ans dans les groupes T2D, ne présentait pas de différence significative ($p = 0,333$).

Tableau 3. Caractéristiques de la population étudiée.

	Témoins	DT2-Dose 1	DT2-Dose 2	DT2-Dose 3	p Value
N	90	58	66	161	
Âge (ans)	57 ± 3	57 ± 3	58 ± 4	59 ± 3	0.084
Sexe, homme/femme (%)	52,20 / 47,80	41,40 / 58,60	43,90 / 56,10	49,10 / 50,90	0.541
Poids (kg)	66 ± 5	69 ± 4	71 ± 6	68 ± 4	0.134
Taille (m)	1,68 ± 0,03	1,67 ± 0,02	1,69 ± 0,05	1,67 ± 0,03	0.169
IMC (kg/m²)	23,80 ± 2,26	24,91 ± 1,33	24,82 ± 1,48	24,64 ± 1,96	0.126
Durée du diabète (ans)	/	6 ± 2	7 ± 3	7 ± 2	0.333

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule poids/taille². Le groupe des témoins correspond aux sujets non diabétiques, tandis que les groupes DT2-Dose 1, DT2-Dose 2 et DT2-Dose 3 regroupent respectivement les patients diabétiques de type 2 traités par 500–1000 mg, 1000–1500 mg et 1500–3000 mg de metformine par jour. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées par une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey.

Résultats et interprétations

Ces résultats indiquent une homogénéité relative entre les groupes en ce qui concerne les paramètres sociodémographiques de base, permettant une analyse plus fiable des effets dose-dépendants de la metformine dans les sections suivantes.

1.2.Facteurs de risque :

L'analyse des facteurs de risque (**Figure 7**) révèle une augmentation progressive et significative de plusieurs paramètres en fonction des doses de metformine. L'hypertension artérielle (HTA) est présente chez 55 % des patients du groupe T2D-Dose 1, 63 % dans le groupe T2D-Dose 2, et atteint 71 % dans le groupe T2D-Dose 3, traduisant une association possible entre gravité clinique et intensité thérapeutique. De même, la prévalence d'un IMC \geq 25 kg/m² augmente significativement avec la dose de traitement (68 %, 74 %, puis 77 %), suggérant une corrélation entre surcharge pondérale et aggravation métabolique.

La sédentarité est également plus fréquente chez les patients recevant des doses élevées (66 % dans T2D-Dose 3 contre 52 % dans T2D-Dose 1), tout comme la dyslipidémie connue, qui progresse de 40 % à 54 % entre les extrêmes. En revanche, les mauvaises habitudes alimentaires (65 % à 72 %) et les antécédents familiaux de diabète (60 % à 55 %) ne montrent pas de variation significative, indiquant une stabilité relative pour ces deux facteurs.

Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge multidimensionnelle du diabète, intégrant l'évaluation clinique, métabolique et comportementale pour mieux adapter les stratégies thérapeutiques aux profils individuels des patients.

Résultats et interprétations

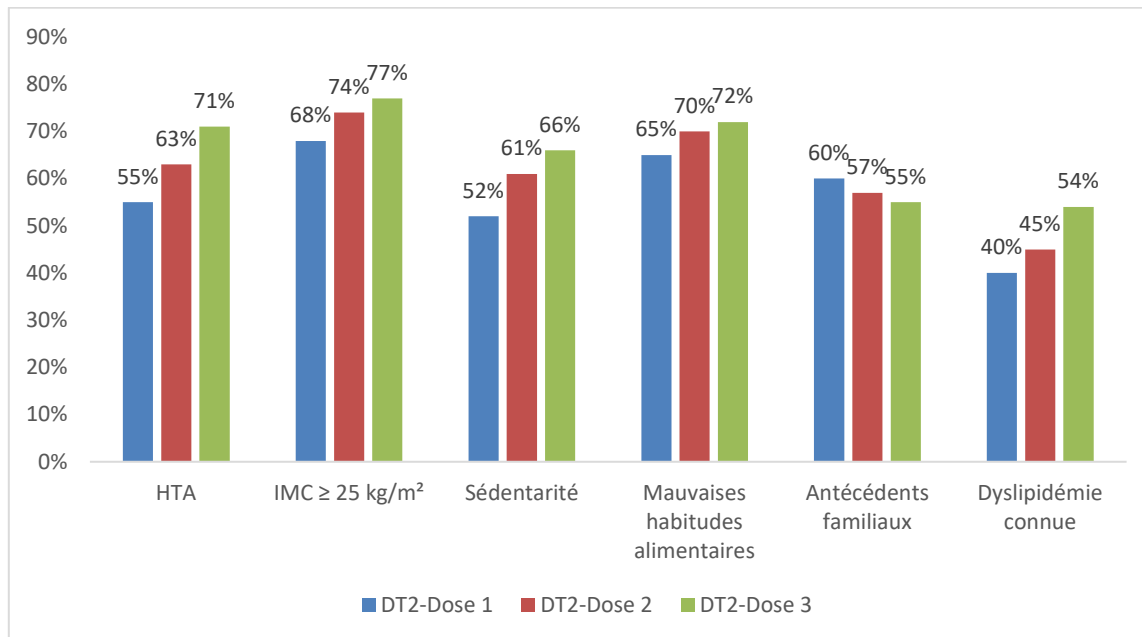


Figure 7. Les facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les facteurs de risque étudiés incluent l’hypertension artérielle (HTA), un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m², la sédentarité, les mauvaises habitudes alimentaires, les antécédents familiaux de diabète et la dyslipidémie connue. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l’aide du test du chi².

1.3. Complications associées au diabète de type 2

La **Figure 8** ci-dessus présentent la répartition des principales complications chez les patients atteints de diabète de type 2 selon la dose de metformine administrée. Les complications cardiovasculaires sont les plus fréquentes dans le groupe T2D-Dose 2 (36 %), comparées à 26 % pour T2D-Dose 3 et 21 % pour T2D-Dose 1. Les complications rénales sont globalement réparties de manière homogène : 28 % chez les patients sous Dose 1, 26 % sous Dose 2 et 29 % sous Dose 3. En revanche, les autres complications, comme la rétinopathie ou la neuropathie, sont beaucoup plus présentes dans le groupe T2D-Dose 1 (70 %), suivies par T2D-Dose 2 (60 %), puis T2D-Dose 3 (30 %).

Ces résultats mettent en évidence des profils cliniques variés selon les doses, ce qui souligne l’importance d’un suivi personnalisé chez les patients diabétiques.

Résultats et interprétations

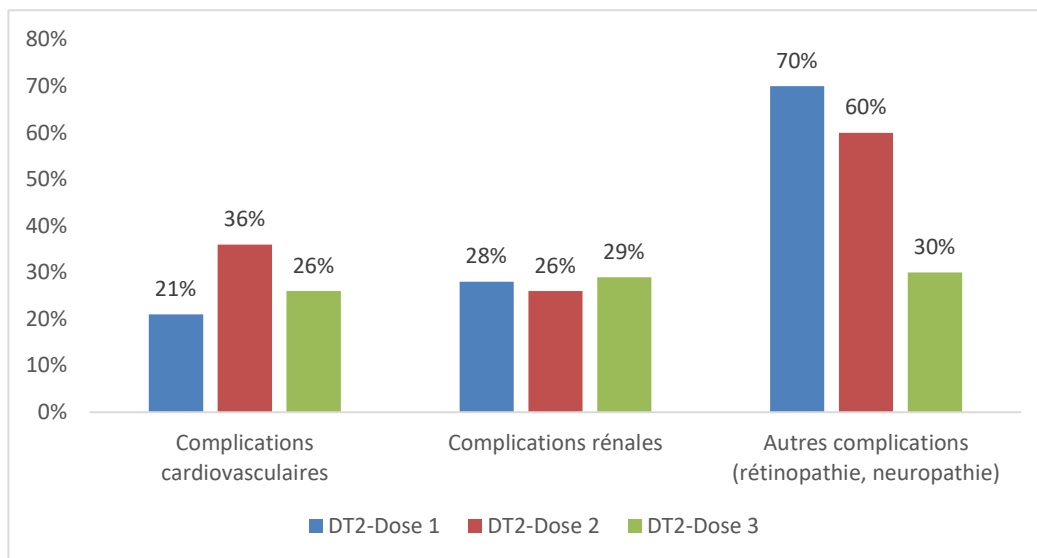


Figure 8. Répartition des complications chez les patients diabétiques selon la dose de metformine.

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les complications liées au diabète ont été regroupées en complications cardiovasculaires, complications rénales, et autres complications (notamment rétinopathie et neuropathie). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du chi².

Contrôle glycémique chez les patients diabétiques :

L'évaluation du contrôle glycémique, fondée sur les taux d'HbA1c, montre une détérioration significative du profil métabolique avec l'augmentation des doses de metformine (**Figure 9**). La proportion de patients ayant un diabète équilibré ($HbA1c < 7\%$) diminue progressivement : elle est de 52 % dans le groupe T2D-Dose 1, chute à 30 % dans le groupe T2D-Dose 2, et atteint un niveau bas de 17 % dans le groupe T2D-Dose 3.

Inversement, la proportion de patients présentant un déséquilibre glycémique ($HbA1c \geq 7\%$) augmente avec les doses : 48 %, 70 %, puis 83 %, respectivement dans les groupes T2D-Dose 1, 2 et 3.

Résultats et interprétations

Ces résultats indiquent qu'un mauvais contrôle glycémique persiste chez une majorité de patients traités à fortes doses, ce qui pourrait refléter la gravité de la maladie ou une résistance au traitement, malgré l'intensification thérapeutique. Cela souligne la nécessité d'une approche thérapeutique combinée, incluant l'éducation nutritionnelle, l'activité physique et, si nécessaire, une révision du schéma thérapeutique.

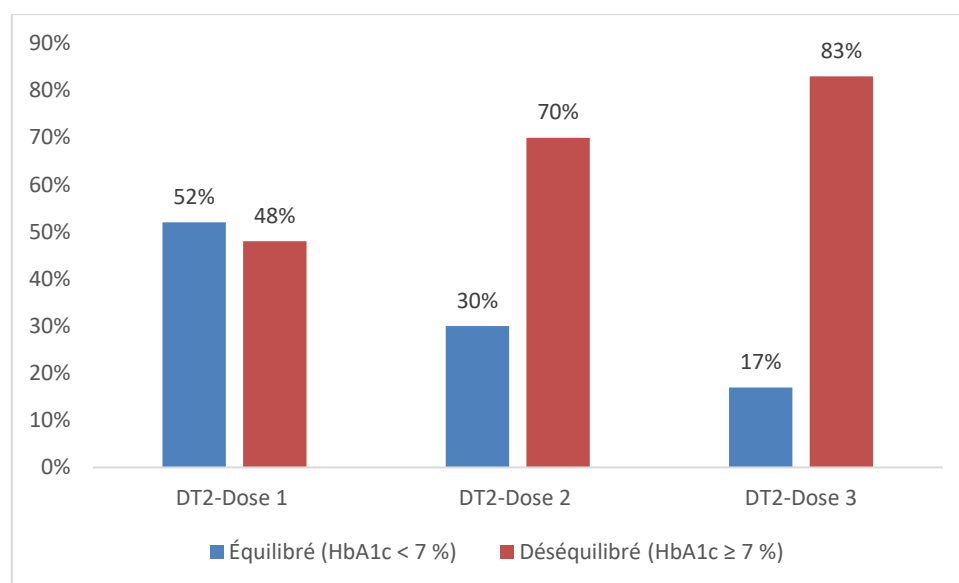


Figure 9. Contrôle glycémique (HbA1c) selon le groupe de traitement

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Le contrôle glycémique a été évalué sur la base du taux d'HbA1c, avec un seuil de 7 % pour distinguer les patients équilibrés ($HbA1c < 7\%$) des patients déséquilibrés ($HbA1c \geq 7\%$). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 .

2. Évaluation des effets de la metformine sur le métabolisme des patients :

2.1. Paramètres hématologiques et de l'hémostase

L'analyse des paramètres hématologiques a mis en évidence des différences significatives entre les patients diabétiques de type 2 et les témoins non diabétiques (**Tableau 4**). Les sujets atteints de DT2 présentaient, quel que soit le groupe, une diminution marquée des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite ($p < 0,001$), indiquant une tendance à l'anémie. Cette diminution est plus prononcée dans le groupe T2D-Dose 3, avec une moyenne

Résultats et interprétations

d'hémoglobine de 10,57 g/dL contre 12,95 g/dL chez les témoins. L'hématocrite suit une évolution similaire.

Parallèlement, une augmentation significative des plaquettes, des monocytes, des neutrophiles ainsi que de la vitesse de sédimentation (VS) à 1h et 2h a été observée chez tous les groupes diabétiques ($p < 0,001$). Par exemple, le nombre de plaquettes passe de $301,78 \pm 29,49$ chez les témoins à $402,17 \pm 23,69$ dans le groupe T2D-Dose 3. À l'inverse, le nombre de lymphocytes est réduit chez les patients, avec des valeurs les plus basses dans le groupe recevant les doses les plus élevées ($1,60 \pm 0,11 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$).

Certaines de ces modifications apparaissent dose-dépendantes. Le groupe T2D-Dose 3 présente des valeurs plus basses en lymphocytes, hémoglobine et hématocrite, ainsi que des valeurs plus élevées en plaquettes, VS, monocytes et neutrophiles, comparativement aux groupes à doses plus faibles.

Concernant les paramètres de coagulation, des altérations significatives sont également observées chez les patients DT2 comparés aux témoins. Le temps de prothrombine (TP) est prolongé dans les groupes diabétiques, atteignant une moyenne de 15,72 secondes dans le groupe T2D-Dose 3 ($p = 0,005$). L'activité du TP (PT-act) est réduite, en particulier chez les patients traités à fortes doses (71,51 % dans T2D-Dose 3 contre 84,98 % chez les témoins). Le fibrinogène est significativement élevé dans tous les groupes DT2 ($p = 0,001$), atteignant une moyenne de 4,10 g/L dans le groupe T2D-Dose 3. De plus, l'INR et le temps de céphaline avec activateur (KCCT) sont augmentés de façon significative dans les groupes diabétiques par rapport aux témoins, sans différences notables entre les doses.

Afin de mieux comprendre les interactions entre ces altérations hématologiques et le traitement, une analyse corrélationnelle a été réalisée (voir Tableau A6 en Annexes).

Les analyses corrélationnelles ont permis de mettre en évidence plusieurs relations significatives entre les paramètres hématologiques et les doses de metformine :

- Une corrélation négative a été observée entre la dose de metformine et le nombre de globules rouges ($r = -0,254$; $p < 0,001$), ainsi qu'avec le nombre de plaquettes ($r = -0,255$; $p < 0,001$), suggérant un impact potentiel du traitement sur les lignées myéloïdes et érythroïdes.

Résultats et interprétations

- Par ailleurs, une corrélation positive forte a été identifiée entre le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine ($r = 0,490$; $p < 0,001$), traduisant une cohérence physiologique attendue entre ces deux paramètres.
- Enfin, les globules rouges étaient inversement corrélés aux niveaux de bilirubine totale ($r = -0,359$), directe ($r = -0,299$) et indirecte ($r = -0,358$), toutes significatives à $p < 0,001$. Ces résultats suggèrent une possible hémolyse ou une atteinte hépatique sous-jacente, notamment en lien avec l'anémie observée chez les patients DT2.

Tableau 4. Paramètres hématologiques et de l'hémostase chez les témoins et les patients DT2 traités par différentes doses de metformine.

Paramètres	Témoins	DT2-Dose 1	DT2-Dose 2	DT2-Dose 3	p Value
Globules blancs ($10^3/\text{mm}^3$)	$7,03 \pm 0,75$	$7,08 \pm 0,66$	$7,28 \pm 0,34$	$7,47 \pm 0,54$	0,519
Globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$)	$4,89 \pm 0,52^a$	$4,68 \pm 0,59^b$	$4,58 \pm 0,72^b$	$4,26 \pm 0,74^b$	<0,001
Monocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	$0,20 \pm 0,02^c$	$0,30 \pm 0,02^b$	$0,30 \pm 0,01^b$	$0,40 \pm 0,02^a$	<0,001
Neutrophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	$4,70 \pm 0,20^a$	$5,20 \pm 0,10^b$	$5,40 \pm 0,10^b$	$6,20 \pm 0,10^a$	<0,001
Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	$2,10 \pm 0,30^a$	$1,90 \pm 0,20^{a,b}$	$1,92 \pm 0,10^{a,b}$	$1,60 \pm 0,11^c$	<0,001
Hémoglobine (g/dL)	$12,95 \pm 0,72^a$	$11,51 \pm 0,91^b$	$11,34 \pm 0,38^b$	$10,57 \pm 0,98^b$	<0,001
Hématocrite (%)	$41,28 \pm 2,20^a$	$38,51 \pm 2,29^b$	$37,38 \pm 2,10^{b,c}$	$34,75 \pm 2,05^c$	<0,001
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	$301,78 \pm 29,49^d$	$363,60 \pm 28,53^c$	$389,26 \pm 36,38^b$	$402,17 \pm 23,69^a$	<0,001
VS (1h), mm	$8,76 \pm 2,52^c$	$19,61 \pm 2,62^b$	$18,19 \pm 2,46^a$	$19,82 \pm 2,33^a$	<0,001

Résultats et interprétations

VS (2h), mm	21,64 ± 5,78 ^c	43,67 ± 6,92 ^b	43,79 ± 4,23 ^b	45,46 ± 6,91 ^a	<0,001
Temps de prothrombine (sec)	13,69 ± 0,45 ^c	14,95 ± 0,60 ^b	15,44 ± 0,17 ^{a, b}	15,72 ± 0,43 ^a	0,005
PT-act (%)	84,98 ± 4,25 ^a	75,53 ± 5,49 ^b	71,80 ± 7,15 ^c	71,51 ± 5,06 ^c	0,005
INR	1,21 ± 0,03 ^b	1,34 ± 0,02 ^a	1,46 ± 0,07 ^a	1,47 ± 0,04 ^a	0,005
KCCT (sec)	28,56 ± 3,29 ^b	34,35 ± 3,38 ^a	34,25 ± 3,44 ^a	34,77 ± 3,80 ^a	0,001
Fibrinogène (g/L)	2,96 ± 0,44 ^c	3,46 ± 0,39 ^b	4,01 ± 0,49 ^a	4,10 ± 0,50 ^a	0,001

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type. Contrôles : non-diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. VS : Vitesse de sédimentation ; INR : Ratio international normalisé ; KCCT : Temps de coagulation kaolin-céphaline ; PT-act : Activité du temps de prothrombine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées par test ANOVA à un facteur suivi du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) présentent des différences significatives entre les groupes.

2.2. Paramètres biochimiques

2.2.1. Profil glucidique

L'analyse du métabolisme glucidique montre une hyperglycémie significative et une élévation marquée de l'HbA1c chez tous les patients diabétiques, quel que soit le groupe de traitement, comparativement aux témoins ($p < 0,001$). Ces perturbations sont particulièrement accentuées dans le groupe T2D-Dose 3, qui présente les valeurs les plus élevées pour le glucose ($1,62 \pm 0,03$ mmol/L) (**Figure 10**) et l'HbA1c ($8,14 \pm 0,48$ %) (**Figure 11**), malgré un traitement intensif. Ces résultats témoignent d'un déséquilibre glycémique chronique persistant, difficile à maîtriser même avec des doses élevées de metformine .

Résultats et interprétations

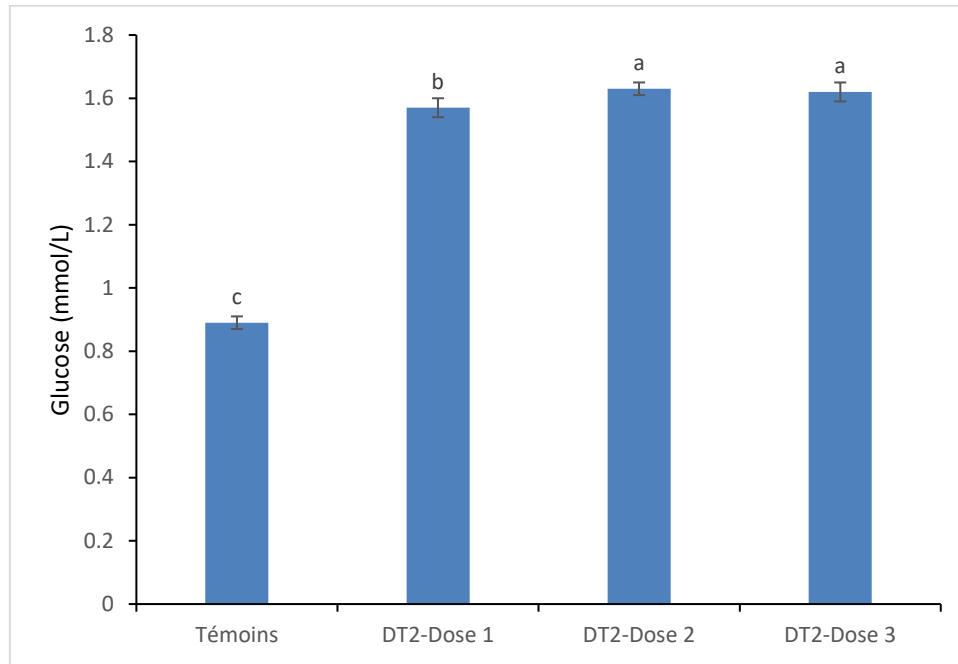


Figure 10. Analyse des taux de glucose chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

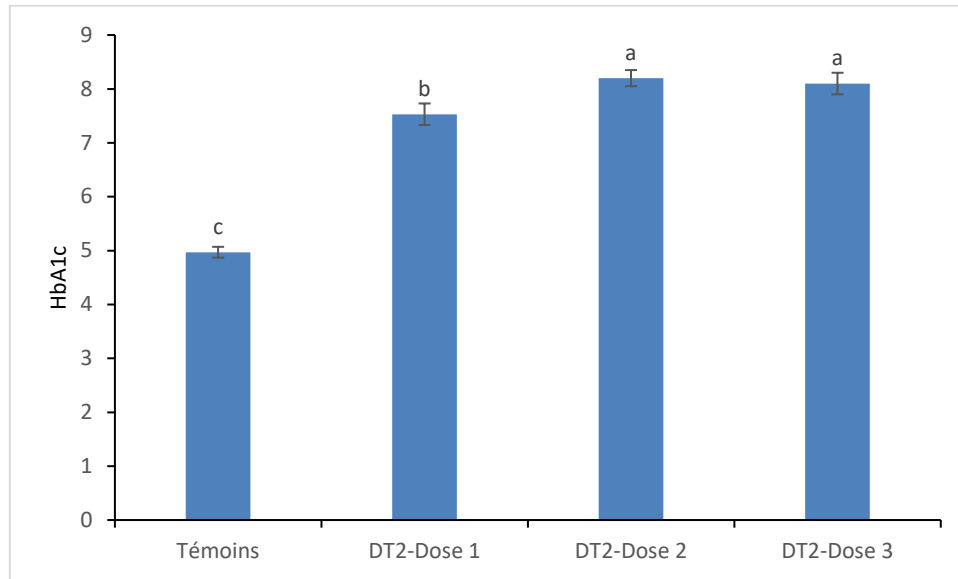


Figure 11. Analyse des taux d'HbA1c chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. HbA1c (hémoglobine glyquée). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

2.2.2. Profil lipidique

Chez tous les patients diabétiques, on observe une diminution significative du HDL-cholestérol ($p = 0,005$) ainsi qu'une augmentation du LDL-cholestérol ($p = 0,001$) et des triglycérides ($p < 0,001$), traduisant une dyslipidémie athérogène caractéristique. Ces anomalies sont plus marquées dans le groupe T2D-Dose 3, accentuant ainsi le risque cardiovasculaire. En revanche, le cholestérol total ne varie pas significativement entre les groupes ($p = 0,128$), ce qui souligne l'importance d'analyser les sous-fractions lipidiques plutôt que le taux global (**Figure 12**).

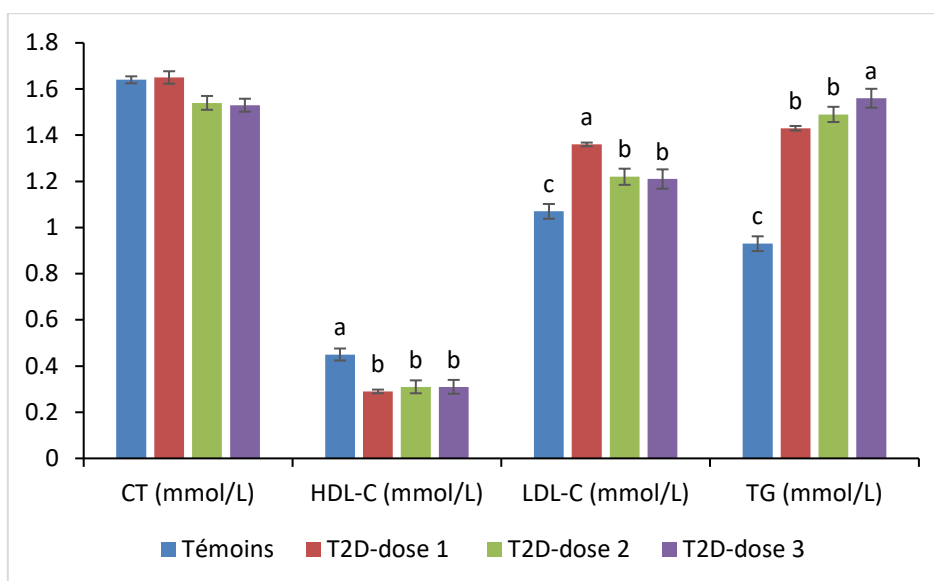


Figure 12. Profil lipidique des patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. CT (Cholestérol total), HDL-C (cholestérol des lipoprotéines de haute densité), LDL-C (cholestérol des lipoprotéines de basse densité), TG (Triglycérides). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres exposées (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

2.2.3. Profil rénal

Les marqueurs de la fonction rénale, notamment l'urée ($p < 0,001$) et la créatinine ($p = 0,001$), sont significativement plus élevés chez les patients diabétiques comparés aux témoins, avec des valeurs maximales observées dans le groupe T2D-Dose 3 (urée : $0,46 \pm 0,04$ g/L ; créatinine : $11,69 \pm 0,32$ mg/L). L'acide urique ($p = 0,005$) présente également une augmentation significative chez les patients traités, atteignant $0,33 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe T2D-Dose 3, contre $0,22 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/L}$ chez les témoins (**Figure 13**). Cette élévation progressive pourrait refléter une altération de l'excrétion rénale de l'acide urique ou un stress oxydatif accru, fréquemment associé au diabète mal contrôlé. En revanche, les concentrations en sodium, potassium et chlore ne montrent pas de différence significative entre les groupes ($p > 0,05$). Le calcium, quant à lui, est significativement plus élevé chez les patients diabétiques ($p = 0,005$), en particulier dans le groupe T2D-Dose 3 ($116,50 \pm 3,79$ mg/L) (**Figure 14**), ce qui pourrait témoigner d'un déséquilibre du métabolisme minéral associé à la pathologie ou au traitement intensif.

Résultats et interprétations

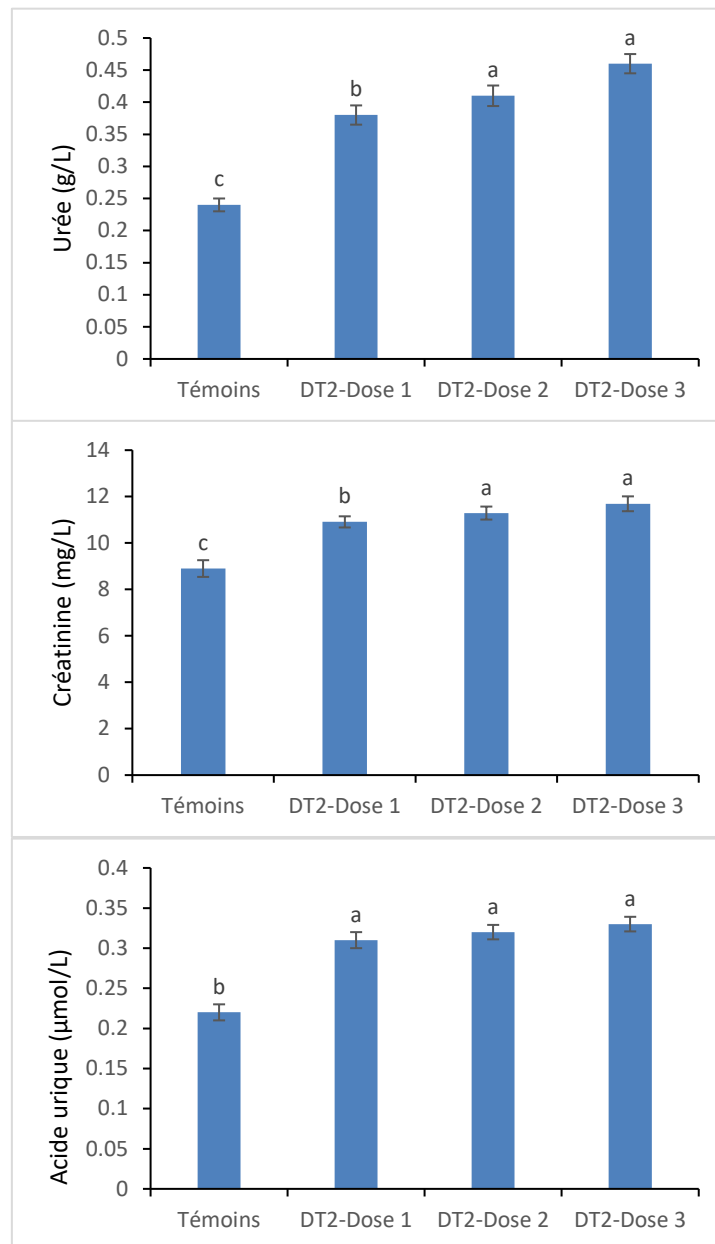


Figure 13. Analyse des taux d'urée, de créatinine et d'acide urique chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

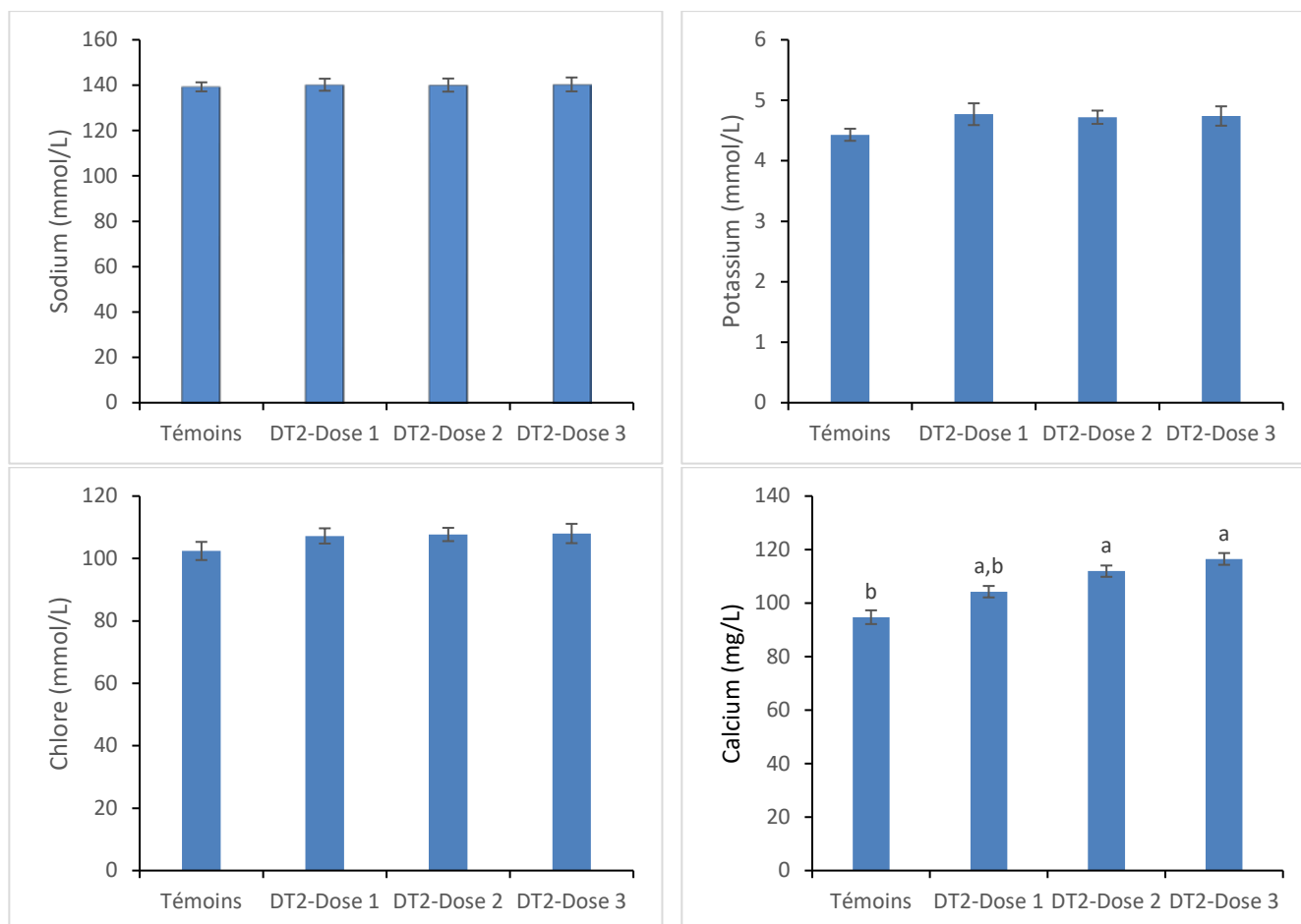


Figure 14. Analyse des taux des électrolytes (sodium, potassium, chlore et calcium) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

2.2.4. Profil hépatique

Les enzymes hépatiques TGO et TGP sont significativement élevées dans tous les groupes diabétiques comparés aux témoins ($p < 0,001$), avec une progression notable selon les doses, culminant dans le groupe T2D-Dose 3 (TGO : $41,70 \pm 1,98$ UI/L ; TGP : $43,31 \pm 2,99$ UI/L) (**Figure 15**). De même, les valeurs de la bilirubine (indirecte, directe et totale) montrent une augmentation progressive et significative avec la dose de metformine (**Figure 16**), suggérant une atteinte hépatique modérée, nécessitant un suivi clinique en cas de traitement prolongé.

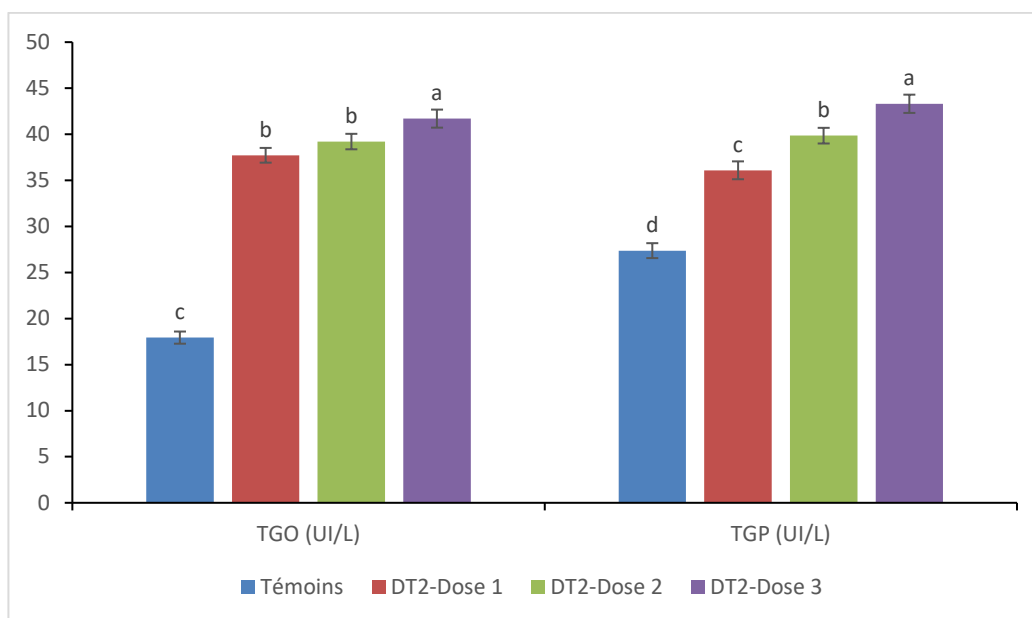


Figure 15. Analyse des taux des transaminases TGO et TGP chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. TGO (transaminase glutamo-oxaloacétique), TGP (transaminase glutamo-pyruvique). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

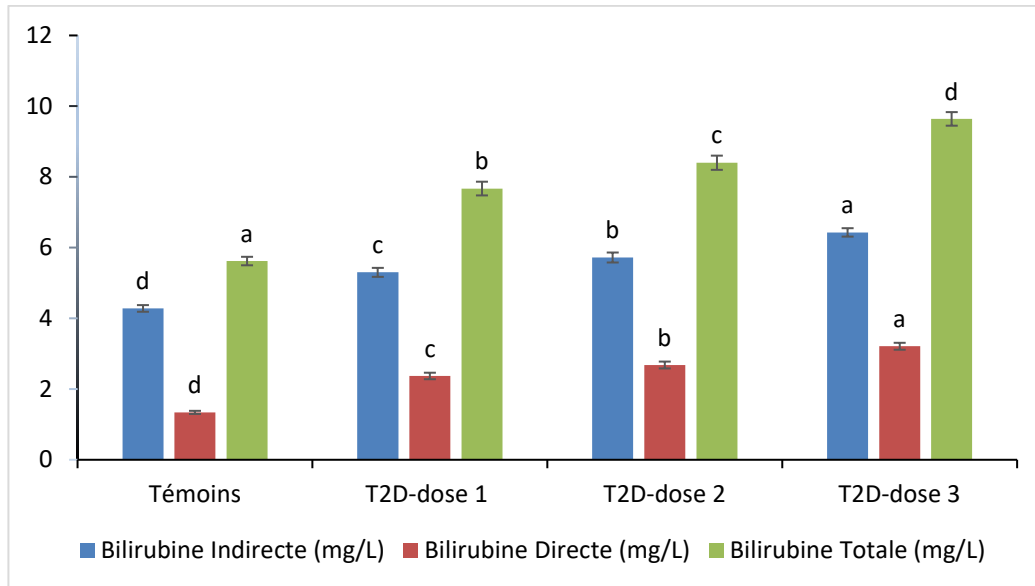


Figure 16. Analyse des taux de bilirubines sériques chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes (lettres a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

2.2.5. Profil inflammatoire

Les marqueurs inflammatoires tels que la CRP (**Figure 17**) et la ferritine (**Figure 18**) sont nettement augmentés chez tous les patients diabétiques, avec une élévation dose-dépendante significative ($p < 0,001$). Le groupe T2D-Dose 3 présente les valeurs les plus élevées (CRP : $27,50 \pm 0,35$ mg/L ; ferritine : $290,77 \pm 12,32$ ng/mL). Cette inflammation chronique de bas grade, souvent associée au syndrome métabolique, peut favoriser l'évolution des complications vasculaires et organiques liées au diabète.

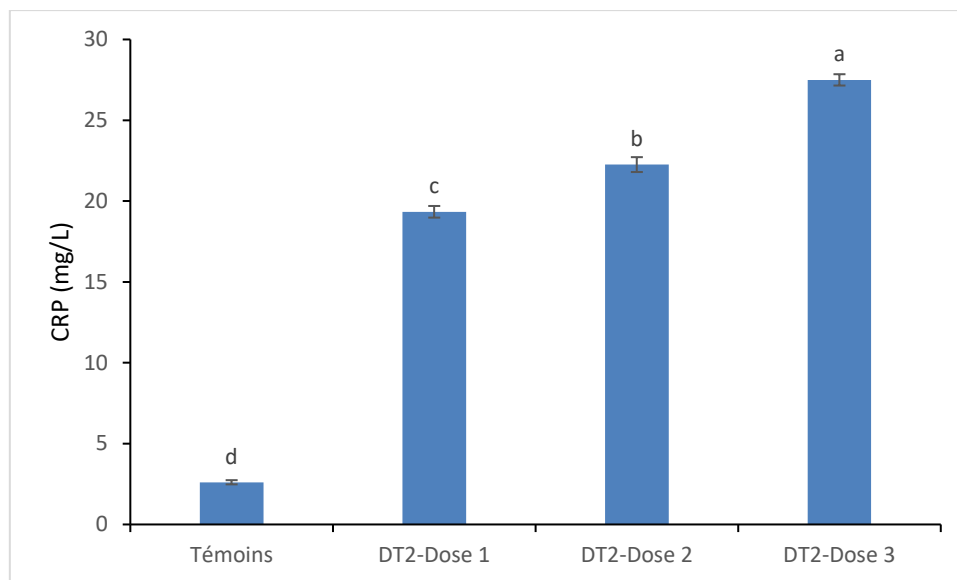


Figure 17. Analyse des taux de CRP chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. CRP (protéine C-réactive). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

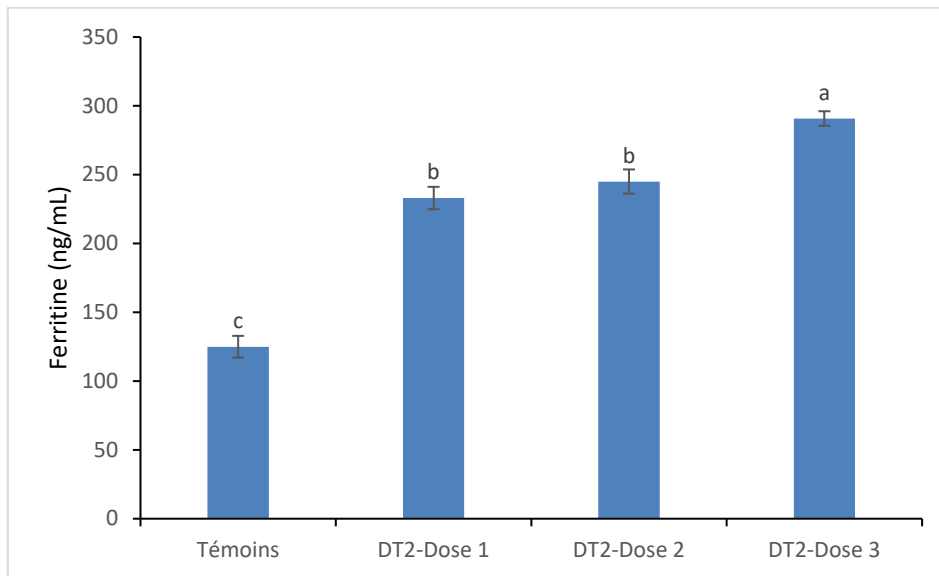


Figure 18. Analyse des taux de ferritine chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. CRP (protéine C-réactive). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

2.3. Biomarqueurs du stress oxydatif

Les patients diabétiques présentaient une altération marquée du statut oxydatif, quel que soit le schéma thérapeutique suivi. Comparativement aux témoins, une augmentation significative des concentrations de malondialdéhyde (MDA) (**Figure 19**) et de protéines carbonylées (PC) a été observée (**Figure 20**), traduisant une intensification de la peroxydation lipidique et de l'oxydation des protéines. Par ailleurs, les niveaux de l'anion superoxyde (O_2^-) (**Figure 21**), et de monoxyde d'azote (NO) (**Figure 22**) étaient également élevés, suggérant l'existence d'un stress oxydatif systémique actif.

En parallèle, les systèmes de défense antioxydants semblaient compromis, comme en témoigne la diminution significative des taux de glutathion réduit (GSH) (**Figure 23**) et de

Résultats et interprétations

catalase (CAT) (**Figure 24**) dans l'ensemble des groupes de patients diabétiques. Ce déséquilibre en faveur des espèces réactives de l'oxygène (ROS) pourrait jouer un rôle majeur dans l'aggravation des complications chroniques liées au diabète.

De plus, une relation dose-dépendante a été mise en évidence : les patients du groupe T2D-Dose 3 présentaient les niveaux les plus élevés de MDA, PC, NO et O_2^- , ainsi que les concentrations les plus faibles de GSH et CAT, indiquant un stress oxydatif plus prononcé sous des doses plus élevées de metformine. Cette observation pourrait refléter à la fois l'aggravation de l'état métabolique sous-jacent et une réponse antioxydante insuffisante face à la charge oxydative accrue.

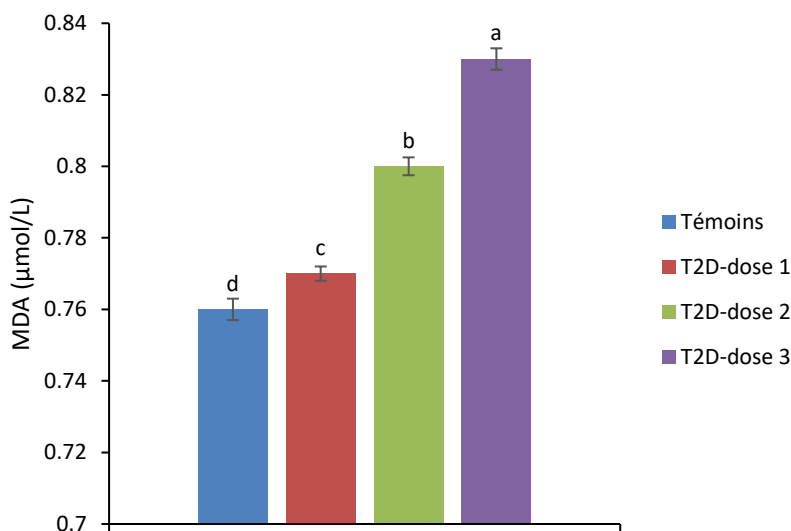


Figure 19. Dosage de malondialdéhyde (MDA) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

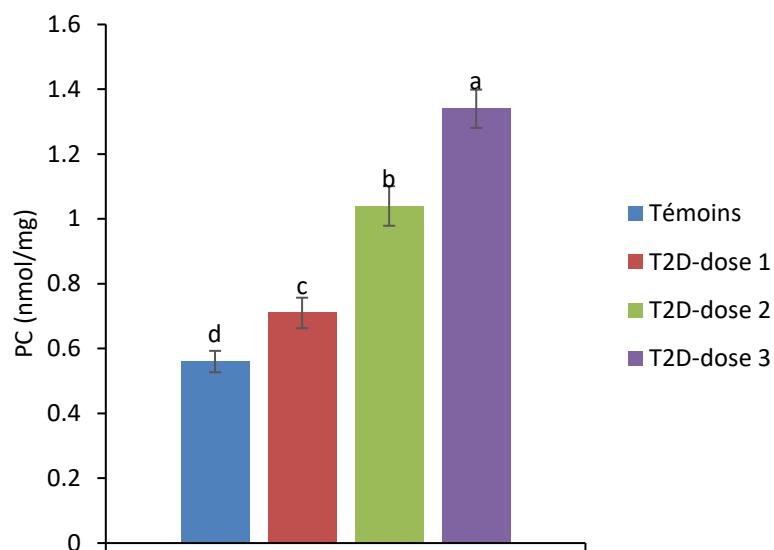


Figure 20. Dosage de protéines carbonylées (PC) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

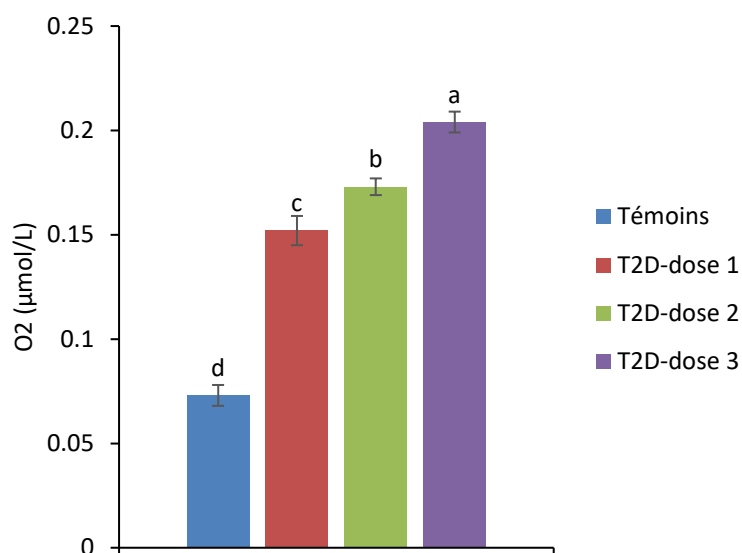


Figure 21. Dosage de l'anion superoxyde (O_2^-) chez les patients

Résultats et interprétations

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

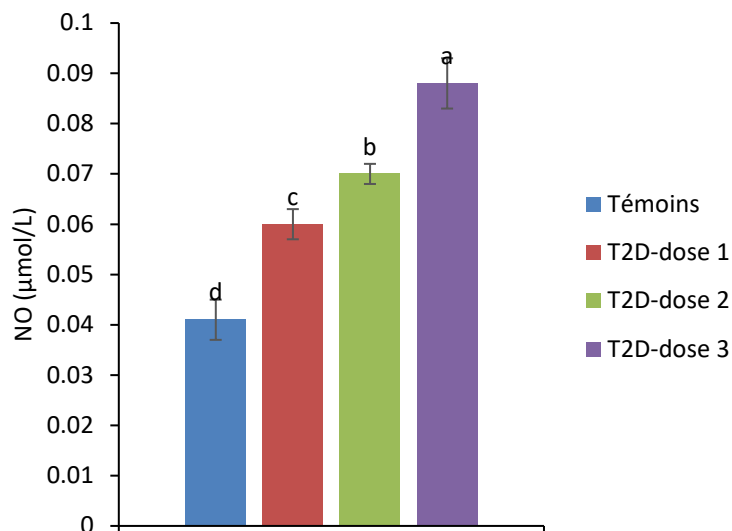


Figure 22. Dosage de monoxyde d'azote (NO) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Résultats et interprétations

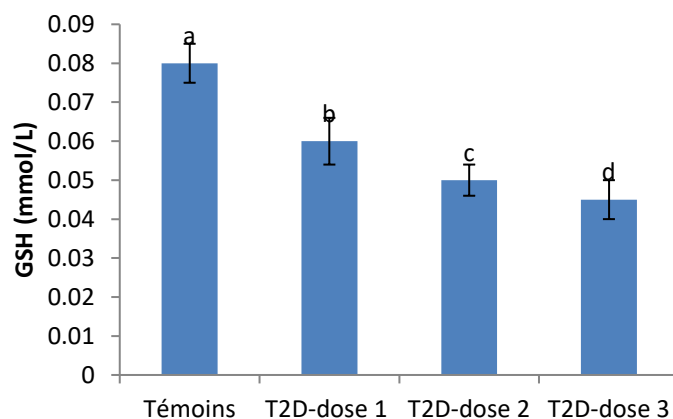


Figure 23. Dosage de glutathion réduit (GSH) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

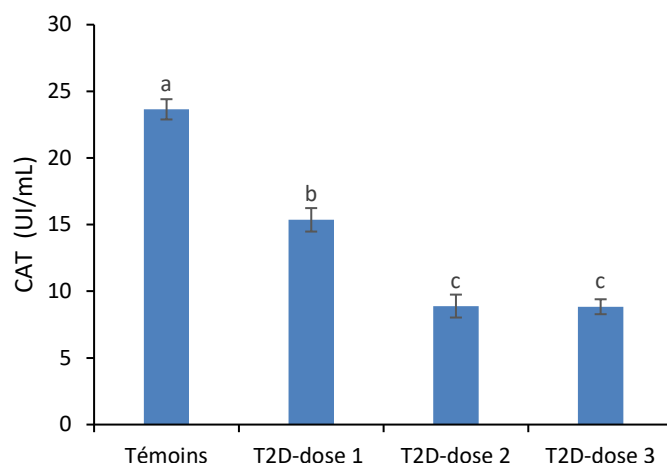


Figure 24. Dosage de la catalase (CAT) chez les patients

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart-type. Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une

Résultats et interprétations

analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Une analyse de corrélation a été réalisée pour explorer les relations entre la dose de metformine (mg/jour) et divers marqueurs de stress oxydatif (voir Tableau A7 en Annexes).

- La dose de metformine était négativement corrélée aux systèmes de défense antioxydante :
 - *GSH* ($r = -0,438$; $p < 0,001$)
 - *CAT* ($r = -0,331$; $p < 0,001$)
- À l'inverse, elle était positivement corrélée aux marqueurs de stress oxydatif :
 - *PC* ($r = 0,361$; $p < 0,001$)
 - *MDA* ($r = 0,388$; $p < 0,001$)
 - *NO* ($r = 0,682$; $p < 0,001$)
 - O_2^- ($r = 0,736$; $p < 0,001$)

Ces corrélations soulignent que plus la dose de metformine augmente, plus le déséquilibre oxydatif s'aggrave, avec une activation des voies pro-oxydantes et une inhibition des défenses antioxydantes.

DISCUSSION

Discussion

L'étude a été menée sur un échantillon aléatoire de patients, dans la région de Tlemcen, incluant à la fois des sujets non diabétiques et des patients atteints de diabète de type 2 recevant différents schémas thérapeutiques à base de metformine. Ce travail s'inscrit dans une perspective d'amélioration de la compréhension clinique des effets dose-dépendants de la metformine, en lien avec les facteurs de risque métaboliques et l'évolution des complications liées au diabète.

Dans un premier temps, les caractéristiques générales de la population étudiée ont été analysées afin de poser les bases d'une interprétation rigoureuse des résultats biologiques. Les participants étaient répartis en quatre groupes : un groupe contrôle (sujets non diabétiques) et trois groupes de patients T2D traités par des doses croissantes de metformine. L'analyse démographique a révélé une homogénéité relative entre les groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, limitant ainsi les biais liés aux variables de confusion. La durée moyenne du diabète était également similaire dans les groupes traités, suggérant un stade comparable de la maladie au moment de l'évaluation.

L'étude des facteurs de risque a révélé une prévalence significativement plus élevée de l'hypertension artérielle, de la sédentarité, de la surcharge pondérale et de la dyslipidémie au sein du groupe recevant la dose la plus élevée de metformine. Ces observations pourraient refléter un déséquilibre métabolique plus prononcé, justifiant ainsi le recours à une intensification thérapeutique. Cette décision thérapeutique est également renforcée par le fait que la metformine, particulièrement à des doses modérées, joue un rôle bénéfique dans la réduction de certains de ces facteurs de risque, notamment l'indice de masse corporelle. En revanche, la prévalence des antécédents familiaux est restée globalement constante entre les groupes, suggérant que le terrain génétique constitue un facteur indépendant de la progression thérapeutique et de la réponse au traitement (**Davies et al., 2022**).

Des observations comparables ont été rapportées dans d'autres travaux, mettant en évidence une association étroite entre l'aggravation des complications microvasculaires, le déséquilibre glycémique et la progression du diabète chez les patients exposés à des traitements intensifiés (**Yapıslar et Gurler, 2024**).

L'analyse des complications associées au diabète de type 2 a révélé une évolution progressive des formes simples vers des formes plus complexes de la maladie. La proportion

Discussion

de patients ne présentant aucune complication était la plus élevée dans le groupe T2D-Dose 1, puis diminuait avec l'augmentation des doses.

Les complications cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle et les atteintes cardiaques, étaient significativement plus fréquentes dans le groupe T2D-Dose 2, ce qui peut refléter une adaptation thérapeutique face à un profil clinique plus à risque.

Le nombre de patients présentant des complications rénales est demeuré stable entre les groupes, sans différence statistiquement significative, tandis que les rétinopathies et neuropathies étaient peu fréquentes, évoquant soit une sous-détection, soit une sous-déclaration.

La sous-déclaration et la sous-détection des complications liées au diabète de type 2 (DT2) constituent un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Ces phénomènes découlent principalement de protocoles de dépistage insuffisants et d'une reconnaissance sous-optimale des symptômes par les patients, souvent aggravée par une altération sensorielle induite par la neuropathie diabétique. En conséquence, la prévalence réelle des complications microvasculaires tels que la rétinopathie et la neuropathie pourrait être considérablement sous-estimée dans la pratique clinique et les données épidémiologiques (**Ansari et al., 2021**).

Ces tendances rejoignent les résultats rapportés dans d'autres études, soulignant l'importance de la surveillance des complications vasculaires et microvasculaires dans les formes évolutives du diabète, et mettant en avant la complexité de la relation entre intensification thérapeutique et sévérité du profil métabolique (**Jia et al., 2024 ; Yapislari et Gurler, 2024**). Sur le plan clinique, la metformine est largement reconnue pour sa capacité à réduire la morbidité cardiovasculaire et les complications microvasculaires, notamment lorsqu'elle est introduite précocement et à des doses appropriées dans la prise en charge du diabète de type 2 (**Maruthur et al., 2016 ; IDF, 2025**).

L'analyse du contrôle glycémique, mesuré par l'HbA1c, révèle un déséquilibre progressif avec l'augmentation de la dose de metformine. Le pourcentage de patients présentant un diabète équilibré ($HbA1c < 7\%$) était significativement plus faible dans le groupe T2D-Dose 3 que dans les groupes à faible dose. Cette tendance pourrait refléter à la fois une adaptation du traitement aux formes les plus sévères, mais également les limites de la metformine en monothérapie face à une insulino-résistance accrue ou à un état inflammatoire chronique. Des travaux antérieurs ont montré que le contrôle glycémique peut être altéré par des facteurs tels

Discussion

que le régime alimentaire, la sédentarité, la réponse cellulaire altérée à la metformine, ou encore une mauvaise observance thérapeutique (**Foretz et al., 2019 ; Szymczak-Pajor et al., 2022**).

L'analyse des paramètres hématologiques montre une diminution dose-dépendante des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, accompagnée d'une augmentation de la ferritine et de la bilirubine. Ces anomalies pourraient refléter une anémie inflammatoire ou hémolytique, aggravée par une déficience en vitamine B12 liée à la metformine (**Donnelly et al., 2020 ; Tiwari et al., 2023**). Cette carence, souvent silencieuse, mérite une surveillance particulière. De plus, bien que des effets bénéfiques de la metformine sur l'hémostase aient été rapportés (**Markowicz-Piasecka et al., 2020**), nos observations suggèrent que ces effets pourraient être modulés, voire inversés, selon la dose administrée.

Bien que des études aient mis en évidence les effets bénéfiques de la metformine sur l'hémostase, notamment par ses propriétés antiplaquettaires, antithrombotiques et anti-inflammatoires (**Markowicz-Piasecka et al., 2020**), nos résultats suggèrent que ces effets pourraient être dose-dépendants et susceptibles de s'inverser au-delà d'un certain seuil thérapeutique.

L'analyse des corrélations a révélé une relation inverse entre la dose de metformine et certains paramètres hématologiques, notamment le nombre de globules rouges et les plaquettes. Cette observation suggère que l'augmentation de la posologie pourrait avoir un impact défavorable sur les lignées sanguines. Une étude a montré que la metformine peut induire une anémie hémolytique, bien que ce soit un effet rare, en particulier chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (**Jumani et al., 2024, Ismaeel et al., 2025**).

La metformine interfère avec l'absorption de la vitamine B12 dans l'intestin grêle, probablement en perturbant la liaison calcium-dépendante du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 au récepteur cubam dans l'iléon terminal (**Tiwari et al., 2023**). Cette malabsorption est dose-dépendante et augmente avec la durée du traitement : des doses supérieures à 2000 mg/jour ou un traitement prolongé (plus de 5 ans) accroissent significativement le risque de carence en B12. Cette carence peut provoquer une anémie mégalo-blastique, caractérisée par des globules rouges immatures et de grande taille, due à un retard de maturation des érythrocytes (**Donnelly et al., 2020 ; Tiwari et al., 2023**).

Discussion

La carence en vitamine B12 induite par la metformine peut également entraîner une augmentation des niveaux d'homocystéine, un marqueur indirect de déficit, susceptible d'aggraver le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Tiwari et al., 2023**). Bien que certaines études, notamment celle de **Donnelly et al. (2020)**, suggèrent une réduction modérée des taux d'hémoglobine chez les patients sous metformine, les preuves d'un lien direct avec l'anémie demeurent contradictoires. Une méta-analyse récente a montré que, malgré une baisse significative des concentrations de vitamine B12, le risque d'anémie n'était pas significativement accru chez les patients traités par metformine, sauf dans les cas d'exposition prolongée ou à fortes doses, définis par un indice d'exposition à la metformine supérieur à 5 (MUI > 5) (**Deng et al., 2023**).

Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi régulier des niveaux de vitamine B12 chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par metformine, en particulier à fortes doses (> 2 000 mg/jour) ou en cas de traitement prolongé. Les autorités sanitaires, telles que l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (**MHRA, 2022**) et l'association Américaine du diabète (**ADA, 2025**), recommandent une surveillance périodique des niveaux de vitamine B12 chez ces patients, notamment en présence de facteurs de risque de carence. Pour prévenir l'anémie et d'autres complications, une supplémentation en vitamine B12 peut être envisagée pour les patients à risque, bien que les directives précises restent à établir (**Pratama et al., 2022**).

Concernant le profil glucidique, la persistance d'une hyperglycémie, révélée par des taux élevés d'HbA1c et de glycémie à jeun, témoigne d'un contrôle glycémique insuffisant chez une majorité de patients, en particulier ceux traités à fortes doses. La metformine agit principalement en activant la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), considérée comme une clé métabolique centrale dans la régulation énergétique cellulaire (**LaMoia et al. 2021 ; Foretz et al., 2023**). Cependant, l'efficacité de cette voie peut être réduite chez certains patients, notamment en cas de surcharge pondérale importante, de stress oxydatif chronique ou d'inflammation systémique (**Kang et al, 2023**).

Ces données suggèrent que la metformine, en monothérapie, ne parvient pas à compenser les effets d'une insulino-résistance avancée, notamment dans les contextes de surcharge pondérale, de sédentarité ou de déséquilibres nutritionnels. Plusieurs études ont montré que des interventions diététiques, telles que la réduction des apports glucidiques,

Discussion

pouvaient renforcer l'efficacité de la metformine et améliorer le contrôle glycémique (**Ojo, 2019 ; Thomsen et al., 2020**).

Il convient également de souligner que l'efficacité de la metformine tend à plafonner au-delà d'une certaine posologie. En effet, les études pharmacodynamiques montrent qu'une augmentation des doses au-delà de 2 000 mg/j n'apporte qu'un bénéfice marginal sur le contrôle glycémique, avec une réduction limitée de l'HbA1c. En revanche, cette majoration posologique s'accompagne d'une augmentation significative des effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, ainsi que, plus rarement, de complications métaboliques graves telles que l'acidose lactique, en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (**Wang & Hoyte, 2019**).

Pour le profil lipidique, les résultats révèlent une baisse du HDL-cholestérol et une élévation significative du LDL-cholestérol et des triglycérides, principalement dans les groupes sous fortes doses. Ces anomalies lipidiques traduisent un risque cardiovasculaire accru, en cohérence avec les complications cliniques observées. Si certaines publications attribuent à la metformine des effets protecteurs sur le profil lipidique (**Jenkins et al., 2018 ; Gillani et al., 2021**), d'autres insistent sur la variabilité interindividuelle de ces effets, en fonction du statut lipidomique initial et de la posologie utilisée (**Zhang et al., 2014**).

L'analyse du profil rénal met en évidence une atteinte néphrologique chez les patients recevant les doses les plus élevées, traduite par une élévation de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique. Cette détérioration pourrait résulter de l'accumulation rénale de la metformine en cas de clairance réduite, augmentant le risque de toxicité (**Hsu et al., 2017 ; Wang et Hoyte, 2019**).

Les résultats de cette étude révèlent une perturbation significative du profil hépatique, caractérisée par une élévation marquée des enzymes hépatiques, notamment la transaminase glutamo-oxaloacétique (TGO) et la transaminase glutamo-pyruvique (TGP), ainsi qu'une augmentation progressive des niveaux de bilirubine (indirecte, directe et totale). Ces observations, marquées par une aggravation dose-dépendante, suggèrent un retentissement hépatique potentiel lié au traitement, un effet déjà documenté dans la littérature, bien que rare (**Wang et al., 2022**).

La metformine peut aggraver les complications rénales et hépatiques, notamment en interférant avec le récepteur nucléaire FXR (farnesoid X receptor), impliqué dans l'homéostasie

Discussion

des acides biliaires. Cette interférence peut accentuer une cholestase ou une surcharge hépatique, en particulier chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. Des études ont montré que la metformine peut perturber la dynamique des canalicules biliaires en activant la voie RhoA/Rho-kinase, entraînant une constriction des canalicules et une réduction du flux biliaire, contribuant ainsi au développement de la cholestase (**Liu et al., 2025**).

Les inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines) offrent une protection rénale en réduisant la réabsorption du glucose au niveau des tubules rénaux, diminuant ainsi la charge de travail rénale. De plus, ces agents ont démontré des effets bénéfiques sur les complications cardiovasculaires, indépendamment de leur action hypoglycémiant. Par exemple, la combinaison de la metformine avec des inhibiteurs du SGLT2 a montré une amélioration significative de la fonction rénale et une diminution de l'inflammation chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Chong et al., 2024**).

La combinaison de la metformine avec des inhibiteurs du SGLT2 pourrait donc réduire le risque d'insuffisance rénale, un facteur critique puisque la metformine est majoritairement éliminée par voie rénale. Cette approche thérapeutique combinée peut offrir une protection hépatorénale accrue chez les patients atteints de diabète de type 2, en particulier ceux présentant des risques de complications rénales ou hépatiques (**IDF, 2025**).

Pour la protection hépatique, bien que la metformine réduise la lipogenèse hépatique via l'activation de l'AMPK, des agents comme les glitazones (qui diminuent l'inflammation hépatique et la stéatose) ou les analogues du GLP-1 (qui réduisent le contenu en graisse hépatique via la perte de poids) pourraient être envisagés. Cependant, les données sur les glitazones nécessitent des confirmations chez les patients DT2 (**IDF, 2025**).

Du point de vue inflammatoire, l'augmentation significative des taux de CRP, de ferritine et de la vitesse de sédimentation confirme l'existence d'un état inflammatoire latent, plus marqué chez les patients diabétiques. Cette inflammation chronique, bien que parfois atténuée par la metformine (**Lin et al., 2023**), semble au contraire s'amplifier à fortes doses, ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs contextuels propres à la population étudiée.

Ces observations contrastent avec les résultats d'autres études récentes qui soulignent les propriétés anti-inflammatoires de la metformine dans diverses conditions (**Lin et al., 2023**). Au-delà de ses effets hypoglycémiant, la metformine est également reconnue pour ses bénéfices anti-inflammatoires, anti-âge et anticancéreux. La prévention de l'inflammation revêt

Discussion

une importance capitale, car l'inflammation chronique contribue à de nombreuses problématiques de santé publique. Cependant, les mécanismes précis à l'origine de l'action anti-inflammatoire de la metformine demeurent variables selon les études, suggérant que ses effets pourraient dépendre de la dose administrée, du contexte pathologique et des caractéristiques propres aux patients. Ainsi, des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'impact de la metformine sur les marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Suvarna et al., 2022**).

Les résultats liés au stress oxydatif mettent en évidence un déséquilibre redox marqué chez les patients recevant les doses les plus élevées de metformine. Si cette molécule est bien connue pour ses propriétés antioxydantes en phase initiale de traitement, notamment par la réduction de la production hépatique d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) via l'activation de la voie AMPK (**Esteghamati et al., 2013**), nos données révèlent une élévation des marqueurs oxydatifs (MDA, CP) accompagnée d'une diminution des défenses antioxydantes. Ce profil pourrait refléter un effet paradoxal de la metformine à forte dose. Plusieurs études confirment par ailleurs son rôle dans la régulation du stress oxydatif dans le diabète, soulignant son potentiel thérapeutique via l'activation d'AMPK et la réduction des ROS (**Caturano et al., 2023**). Ces données laissent penser que l'efficacité antioxydante de la metformine pourrait s'atténuer à forte dose, notamment dans des contextes métaboliques défavorables.

En parallèle, l'augmentation de marqueurs pro-oxydants tels que le malondialdéhyde, l'oxyde nitrique, l'anion superoxyde et la céruloplasmine évoque une activation accrue des mécanismes de peroxydation lipidique et de stress mitochondrial. À forte concentration, la metformine peut en effet inhiber de manière excessive le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, favorisant ainsi la production de radicaux libres plutôt que leur neutralisation (**Szymczak-Pajor et al., 2022 ; Caturano et al., 2023**).

Les corrélations observées entre la dose de metformine et les marqueurs du stress oxydatif suggèrent un déséquilibre redox aggravé à forte dose. La diminution des systèmes antioxydants, tels que le glutathion réduit et la catalase, traduit une réduction des capacités de défense face aux ROS, possiblement liée à un épuisement progressif des réserves enzymatiques dans un contexte de surcharge oxydative chronique.

Des approches complémentaires, comme la supplémentation en vitamine D, ont montré un certain potentiel dans la réduction du stress oxydatif chez les patients diabétiques. Une étude

Discussion

récente a rapporté qu'une supplémentation associée à la metformine permettait une amélioration de l'HbA1c ainsi qu'une diminution des produits d'oxydation des protéines (AOPP), sans effet significatif sur la peroxydation lipidique ni sur la résistance à l'insuline. Ces résultats suggèrent un rôle modulateur partiel de la vitamine D sur l'équilibre redox dans le DT2 (Cojic et al., 2021 ; Chen et al., 2023).

Les résultats de cette étude, combinés aux données récentes de la littérature, soulignent la nécessité d'adopter une approche thérapeutique individualisée et adaptative dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette approche doit aller au-delà du seul traitement pharmacologique, en intégrant systématiquement des mesures hygiéno-diététiques ciblées ainsi qu'une éducation thérapeutique renforcée.

L'efficacité du traitement repose sur une évaluation dynamique de la réponse biologique et clinique, incluant l'analyse du statut oxydatif et inflammatoire, des profils lipidiques, ainsi que des fonctions rénales et hépatiques. Une telle approche personnalisée permettrait non seulement d'optimiser le contrôle glycémique, mais aussi de prévenir les effets indésirables potentiels, notamment lorsque la posologie de metformine dépasse 2 000 mg/jour ou en cas de comorbidités sous-jacentes (IDF, 2025).

Les recommandations internationales préconisent d'initier le traitement par metformine, tout en soulignant la limite d'efficacité au-delà de 2 000–2 550 mg/jour. Au-delà de cette dose, les bénéfices sont marginaux, alors que les risques augmentent. Ces recommandations appellent également à envisager une bithérapie précoce, en particulier chez les patients mal contrôlés, en associant par exemple un inhibiteur de SGLT2 ou de DPP-4 à la metformine (Davies et al., 2022 ; ADA, 2025).

Si cette étude confirme l'efficacité de la metformine lorsqu'elle est administrée à des doses adaptées, initiée précocement et accompagnée d'un suivi rigoureux, des recherches complémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre ses effets dose-dépendants et les variations interindividuelles de réponse.

Dans un contexte où la prévalence du diabète de type 2 est en constante augmentation au Maghreb, et en particulier en Algérie, cette étude s'inscrit dans une perspective de santé publique prioritaire. Selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF, 2025), le diabète touche une proportion croissante d'adultes dans le pays, avec un nombre de cas diagnostiqués en hausse et une part importante de personnes non diagnostiquées ou insuffisamment suivies.

Discussion

Cette situation est aggravée par la transition nutritionnelle, la sédentarité, le manque d'accès au suivi biologique régulier, ainsi que par les inégalités régionales d'accès aux soins (**IDF, 2025**).

Dans ce contexte, la metformine demeure l'antidiabétique oral le plus accessible et le plus prescrit dans les structures de santé publique. Toutefois, comme le démontrent les présents résultats, ses effets indésirables peuvent surpasser ses bénéfices lorsqu'elle est administrée à des doses élevées ou en l'absence de prise en charge des comorbidités. Il est donc essentiel d'adapter les stratégies thérapeutiques aux réalités locales, en tenant compte des contraintes économiques, du poids des pathologies associées et de la capacité du système de santé à assurer un suivi individualisé. Une meilleure éducation thérapeutique des patients, combinée à une surveillance accrue des effets secondaires, pourrait ainsi améliorer les résultats cliniques et réduire les complications à long terme.

CONCLUSION

Conclusion

Le diabète de type 2 (DT2) demeure l'une des préoccupations majeures de santé publique en Algérie et à l'échelle mondiale, nécessitant des stratégies thérapeutiques efficaces pour minimiser les complications associées. Notre étude s'est focalisée sur les effets dose-dépendants de la metformine, un antidiabétique oral de référence largement utilisé pour sa capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline, diminuer la gluconéogenèse hépatique et ainsi réduire l'hyperglycémie chronique.

Les résultats obtenus dans notre travail confirment les effets bénéfiques avérés de la metformine à doses modérées sur le contrôle glycémique et sur certains marqueurs métaboliques. La metformine exerce également des effets protecteurs cardiovasculaires reconnus grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, participant ainsi à la réduction globale du risque de complications associées au diabète.

Cependant, notre étude révèle aussi que l'augmentation significative des doses de metformine peut paradoxalement induire une exacerbation des déséquilibres métaboliques, inflammatoires et oxydatifs chez certains patients, suggérant ainsi la nécessité d'un ajustement fin et personnalisé des traitements. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche thérapeutique individualisée, tenant compte à la fois des bénéfices cliniques et des potentiels effets secondaires associés à des posologies élevées.

Face aux limitations potentielles des traitements médicamenteux classiques, l'intérêt pour les plantes médicinales et les remèdes naturels ne cesse de croître. De nombreuses plantes médicinales ont démontré des effets prometteurs dans la prise en charge complémentaire du diabète de type 2, grâce à leur richesse en principes actifs hypoglycémifiants, anti-inflammatoires et antioxydants. Leur utilisation, ancrée dans les traditions médicinales de diverses cultures, présente l'avantage d'une moindre toxicité et d'une acceptation élevée parmi les patients, contribuant ainsi à améliorer l'observance thérapeutique et la qualité de vie.

Parmi ces alternatives naturelles, la berbérine, un alcaloïde extrait principalement de plantes comme *Berberis vulgaris*, émerge comme une alternative particulièrement intéressante. De récentes études ont mis en évidence que la berbérine possède des mécanismes d'action similaires à la metformine, notamment en activant la protéine kinase AMP-dépendante (AMPK), impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire. Outre ses effets hypoglycémifiants prouvés, la berbérine exerce aussi des effets bénéfiques sur les lipides sanguins, réduisant ainsi le risque cardiovasculaire fréquemment associé au diabète de type 2.

Conclusion

De plus, elle possède une action anti-inflammatoire marquée, contribuant potentiellement à atténuer les complications chroniques liées à la maladie.

L'intégration de la berbérine ou d'autres plantes médicinales dans les stratégies thérapeutiques actuelles pourrait constituer une approche complémentaire pertinente, permettant de diminuer la posologie nécessaire de metformine et, par conséquent, de réduire ses effets indésirables dose-dépendants tout en conservant un contrôle glycémique efficace. Toutefois, l'utilisation clinique généralisée de ces alternatives naturelles nécessite davantage d'études rigoureuses pour valider leur efficacité, préciser leur dosage optimal, et évaluer leurs interactions potentielles avec les médicaments conventionnels.

En conclusion, si la metformine demeure un pilier central dans la gestion du diabète de type 2, son utilisation doit être soigneusement modulée en fonction des spécificités biologiques de chaque patient. L'intérêt grandissant pour les plantes médicinales, particulièrement la berbérine, ouvre des perspectives prometteuses dans la prise en charge intégrée et personnalisée du diabète. Cette combinaison pourrait optimiser l'efficacité thérapeutique, minimiser les effets secondaires, et améliorer durablement la qualité de vie des patients diabétiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

A

- Aebi, H., Catalase, in *Methods of enzymatic analysis*. 1974, Elsevier. p. 673-684.
- Alhaji J. H. (2022). Vitamin B12 Deficiency in Patients with Diabetes on Metformin: Arab Countries. *Nutrients*, 14(10), 2046.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, 47(Suppl 1), S11–S19. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*.;48(Supplement_1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002
- Ansari, P., Hannan, J. M. A., Azam, S., & Jakaria, M. (2021). Challenges in diabetic micro-complication management: focus on diabetic neuropathy. *International Journal of Translational Medicine*, 1(3), 175-186.
- Auclair, C. (1988). Nitroblue tetrazolium reduction. *Handbook of methods for oxygen radicals research*, 123-132.

B

- Bailey C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- Belhadj, M., Lhassani, H., & Khochtali, I. (2019). Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb: état des lieux. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13, eS4–eS7.
- Bonnet, F., & Scheen, A. (2017). Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(4), 473–481.
- Bril, F., & Cusi, K. (2017). Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes care*, 40(3), 419–430. <https://doi.org/10.2337/dc16-1787>

C

- Cardozo-Muñoz, J., Cuca-Suárez, L. E., Prieto-Rodríguez, J. A., Lopez-Vallejo, F., & Patiño-Ladino, O. J. (2022). Multitarget action of xanthenes from *Garcinia mangostana*

Références bibliographiques

- against α -amylase, α -glucosidase and pancreatic lipase. *Molecules*, 27(10), 3283. <https://doi.org/10.3390/molecules27103283>
- Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., Galiero, R., Rinaldi, L., Vetrano, E., Marfella, R., Monda, M., Giordano, A., & Sasso, F. C. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current issues in molecular biology*, 45(8), 6651–6666. <https://doi.org/10.3390/cimb45080420>
 - Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., Galiero, R., Rinaldi, L., Vetrano, E., Marfella, R., Monda, M., Giordano, A., & Sasso, F. C. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current issues in molecular biology*, 45(8), 6651–6666. <https://doi.org/10.3390/cimb45080420>
 - Ceriello, A., & Colagiuri, S. (2025). IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes–2025. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 112152.
 - Chen, B., He, Q., Yang, J., Pan, Z., Xiao, J., Chen, W., Chi, W., Li, M., Li, S., Zeng, J., Chen, C., Wang, F., Pang, X., Yi, Y., Tu, H., Wang, H., & Chen, P. (2023). Metformin suppresses Oxidative Stress induced by High Glucose via Activation of the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Osteoporosis. *Life sciences*, 312, 121092. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121092>
 - Chong, K. S., Chang, Y. H., Lin, M. H., Hsu, C. N., Wang, C. C., Wang, C. Y., Huang, Y. L., Lin, F. J., & Ou, H. T. (2024). Kidney outcomes with SGLT2is for type 2 diabetes patients: does background treatment with metformin or RASis matter?. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1329945. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1329945>
 - Cojic, M., Kocic, R., Klisic, A., & Kocic, G. (2021). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Frontiers in endocrinology*, 12, 610893. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.610893>
 - Cortas, N. K., & Wakid, N. W. (1990). Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical chemistry*, 36(8 Pt 1), 1440–1443.

D

Références bibliographiques

- Darsalia, V., Johansen, O. E., Lietzau, G., Nyström, T., Klein, T., & Patrone, C. (2019). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the potential treatment of brain disorders: A mini-review with special focus on linagliptin and stroke. *Frontiers in Neurology*, 10, 493. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00493>
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Deng, J., Li, P. Y., Rajkumar, S., Eshaghpour, A., Jhuti, D., Schuenemann, G. E. M., & Crowther, M. A. (2023). Risk of Anemia and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, 142, 5201.
- Donnelly, L. A., Dennis, J. M., Coleman, R. L., Sattar, N., Hattersley, A. T., Holman, R. R., & Pearson, E. R. (2020). Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. *Diabetes care*, 43(10), 2493–2499. <https://doi.org/10.2337/dc20-1104>
- Dujic, T., Causevic, A., Bego, T., Malenica, M., Velija-Asimi, Z., Pearson, E. R., & Semiz, S. (2016). Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 33(4), 511–514. <https://doi.org/10.1111/dme.13040>

E

- Ellman, G.L., Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1959. 82(1): p. 70-77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>

Références bibliographiques

- Esteghamati, A., Eskandari, D., Mirmiranpour, H., Noshad, S., Mousavizadeh, M., Hedayati, M., & Nakhjavani, M. (2013). Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 32(2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.006>

F

- Fadden, E. J., Longley, C., & Mahambrey, T. (2021). Metformin-associated lactic acidosis. *BMJ case reports*, 14(7), e239154.
- Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 117–124.
- Faure, S. (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1-5.
- Feng, J., Wang, X., Ye, X., Ares, I., Lopez-Torres, B., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, M. R., Wang, X., Anadón, A., & Martínez, M. A. (2022). Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacological research*, 177, 106114.
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(10), 569–589. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(8), 460–476. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>

G

- GBD 2021 Diabetes Collaborators. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 402(10397), 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- Gillani, S. W., Ghayedi, N., Roosta, P., Seddigh, P., & Nasiri, O. (2021). Effect of Metformin on Lipid Profiles of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(1), 76–82. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_370_20

Références bibliographiques

- Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Duong, J. K., Furlong, T. J., Greenfield, J. R., Greenup, L. C., Kirkpatrick, C. M., Ray, J. E., Timmins, P., & Williams, K. M. (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*, 50(2), 81–98. <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>

H

- Hacene, M. N. B., Saker, M., Youcef, A., Boulenouar, H., Koudri, S., Cheriet, S., ... & Meguenni, K. (2022). Insulin Injection Technique in Tlemcen, the Western Region of Algeria. *Global Partners in Education Journal*, 10(1), 3-11
- Hajam, Younis Ahmad et al. “Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives.” *Cells* vol. 11,3 552. 5 Feb. 2022, doi:10.3390/cells11030552
- Hsu, W. H., Hsiao, P. J., Lin, P. C., Chen, S. C., Lee, M. Y., & Shin, S. J. (2017). Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*, 9(4), 5416–5423. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23387>

I

- International Diabetes Federation; (2025). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). Brussels, Belgium. <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
- Ismaeel, H., Muslem, S. A., Al Majed, A. R., Ali, A. H., AlMarzooq, S. Y., Ali, T. A. H., ... & AlMahmeed, H. A. E. (2025). Metformin: A Common Drug and a Rare Trigger of Hemolytic Reactions. *Journal of Medical and Health Studies*, 6(1), 136-139.

J

- Jenkins, A. J., Welsh, P., & Petrie, J. R. (2018). Metformin, lipids and atherosclerosis prevention. *Current opinion in lipidology*, 29(4), 346–353. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000532>
- Ji, L. L., & Yeo, D. (2021). Oxidative stress: an evolving definition. *Faculty reviews*, 10, 13. <https://doi.org/10.12703/r/10-13>
- Jia, L., Wu, S., & Gong, J. (2019). A tolbutamide-metformin salt based on antidiabetic drug combinations: synthesis, crystal structure analysis and pharmaceutical properties. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 75(Pt 9), 1250–1258.

Références bibliographiques

- Jia, X., Ding, Y., Hu, C., Lin, H., Lin, L., Wu, X., Qi, H., Wang, S., Zheng, R., Zheng, J., Xu, M., Xu, Y., Wang, T., Zhao, Z., Chen, Y., Li, M., Ning, G., Wang, W., Hu, W., Bi, Y., ... Lu, J. (2024). The association of ideal cardiovascular health and its change with subclinical atherosclerosis according to glucose status: A prospective cohort study. *Journal of diabetes*, 16(10), e70007. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70007>
- Jomova, Klaudia et al. "Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging." *Archives of toxicology* vol. 97,10 (2023): 2499-2574. doi:10.1007/s00204-023-03562-9
- Jumani, A., Ibrahim, H., Purra, H., Alkhazraji, A. K., & AlNajjar, M. S. (2024). Metformin-Induced Hemolysis in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient: A Case Report. *Cureus*, 16(7), e65081. <https://doi.org/10.7759/cureus.65081>

K

- Kajal, K., Singh, G., Pradhan, T., Bhurta, D., & Monga, V. (2022). The medicinal perspective of 2,4-thiazolidinediones based ligands as antimicrobial, antitumor and antidiabetic agents: A review. *Archiv der Pharmazie*, 355(9), e2100517. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100517>
- Kang, L., Yi, J., Lau, C. W., He, L., Chen, Q., Xu, S., Li, J., Xia, Y., Zhang, Y., Huang, Y., & Wang, L. (2023). AMPK-Dependent YAP Inhibition Mediates the Protective Effect of Metformin against Obesity-Associated Endothelial Dysfunction and Inflammation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1681. <https://doi.org/10.3390/antiox12091681>
- Khalid, M., Petroianu, G., & Adem, A. (2022). Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, 12(4), 542. <https://doi.org/10.3390/biom12040542>

L

- LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
- Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Welsh, P., Kean, S., Ford, I., ... Taylor, R. (2019). Durability of a primary care-led

Références bibliographiques

weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(5), 344–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)

- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., ... & Stadtman, E. R. (1990). [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 464-478). Academic Press.
- Li, N., Chang, M., Zhou, Q., Zhang, L., Wang, Y., Guan, Y., Li, H., Zhao, Y., Ding, C., Hong, S., & Yao, S. (2023). Activation of AMPK signalling by Metformin: Implication an important molecular mechanism for protecting against mice silicosis via inhibited endothelial cell-to-mesenchymal transition by regulating oxidative stress and apoptosis. *International immunopharmacology*, 120, 110321. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110321>
- Li, Y., Liu, Y., Liu, S., Gao, M., Wang, W., Chen, K., Huang, L., & Liu, Y. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
- Lin, H., Ao, H., Guo, G., & Liu, M. (2023). The Role and Mechanism of Metformin in Inflammatory Diseases. *Journal of Inflammation Research*, 16, 5545–5564. <https://doi.org/10.2147/JIR.S436147>
- Liu, Y., Zhu, J., Jin, Y. *et al.* Disrupting bile acid metabolism by suppressing Fxr causes hepatocellular carcinoma induced by YAP activation. *Nat Commun* **16**, 3583 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58809-z>
- Loubiere, C., Dirat, B., Tanti, J., & Bost, F. (2014). Metformine et cancer: passé, présent, avenir. *Obesite*, 3, 205-213.
- Lv, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 191.

M

- Markowicz-Piasecka, M., Sadkowska, A., Huttunen, K. M., Podsiedlik, M., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2020). An investigation into the pleiotropic activity of metformin. A glimpse of haemostasis. *European journal of pharmacology*, 872, 172984. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172984>
- Maruthur, N. M., Tseng, E., Hutflless, S., Wilson, L. M., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., Chu, Y., Iyoha, E., Segal, J. B., & Bolen, S. (2016). Diabetes Medications as

Références bibliographiques

Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 164(11), 740–751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>

- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2022, October). *Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk*. Drug Safety Update, 16(2), A2. Retrieved from <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>
- Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Capristo, E., Chamseddine, G., Bornstein, S. R., & Rubino, F. (2021). Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 397(10271), 293–304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32649-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32649-0)

N

- Nauck, M. A., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). Treatment of type 2 diabetes: Challenges, hopes, and anticipated successes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(8), 525–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00120-5)
- Nourooz-Zadeh, J., Gopinathan, A., Mossy, P. J., & Ayloot, H. H. (1996). Assay of plasma malondialdehyde in biological samples by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*, 236(2), 301-308.

O

- Oguntibeju O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45–63.
- Ojo O. (2019). Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2177. <https://doi.org/10.3390/nu11092177>

P

- Park, D., Lee, S., & Boo, H. (2023). Metformin Induces Lipogenesis and Apoptosis in H4IIE Hepatocellular Carcinoma Cells. *Development & reproduction*, 27(2), 77–89. <https://doi.org/10.12717/DR.2023.27.2.77>

Références bibliographiques

- Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. (2017). Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 71(0), 170–175.
- Pratama, S., Lauren, B. C., & Wisnu, W. (2022). The efficacy of vitamin B₁₂ supplementation for treating vitamin B₁₂ deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(10), 102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>

R

- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>

S

- Sadat Rafiei, S. K., Fateh, F., Arab, M., Espanlo, M., Dahaghin, S., Karami Gilavand, H., Shahrokhi, M., Fallahi, M. S., Zardast, Z., Ansari, A., Seifhashemi, S. A., Kheirandish, A., Erabi, G., Ahmadi Hajikolaei, F., Nakhaee, M., & Deravi, N. (2024). Weight Change and the Risk of Micro and Macro Vascular Complications of Diabetes: A Systematic Review. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, 31(3), 18–31. <https://doi.org/10.21315/mjms2024.31.3.2>
- Sakellakis M. (2023). Why Metformin Should Not Be Used as an Oxidative Phosphorylation Inhibitor in Cancer Patients. *Chemotherapy*, 68(4), 185–189. <https://doi.org/10.1159/000531606>
- Sartore, G., Ragazzi, E., Caprino, R., & Lapolla, A. (2023). Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta Diabetologica*, 60(6), 721–738. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02037-8>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(3), 950. <https://doi.org/10.3390/molecules27030950>
- Sohail, A., Hasnain, M. M., Haq, M. E. U., Nasir, I., Sufyan, R., Khan, M., & Ullah, I. (2024). Oxidative Stress and Antioxidant Interventions in Type 2 Diabetes.

Références bibliographiques

- Srikanth, V., Sinclair, A. J., Hill-Briggs, F., Moran, C., & Biessels, G. J. (2020). Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(6), 535–545.
- Suvarna R, Shenoy RP, Prabhu MM, Kalthur G, Hadapad BS, Suryakanth VB (2022). Effect of metformin treatment on inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 12(04), pp 001-011. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120401>
- Szymczak-Pajor, I., Wenclewska, S., & Śliwińska, A. (2022). Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(7), 810. <https://doi.org/10.3390/ph15070810>

T

- Taylor, R., Al-Mrabeh, A., & Sattar, N. (2019). Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(9), 726–736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30076-2)
- Thomsen, M. N., Skytte, M. J., Astrup, A., Deacon, C. F., Holst, J. J., Madsbad, S., Krarup, T., Haugaard, S. B., & Samkani, A. (2020). The clinical effects of a carbohydrate-reduced high-protein diet on glycaemic variability in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Clinical nutrition ESPEN*, 39, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.07.002>
- Tiwari, A., Kumar Singh, R., Satone, P. D., & Meshram, R. J. (2023). Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 15(10), e47771. <https://doi.org/10.7759/cureus.47771>

V

- Vallianou, N. G., Stratigou, T., & Tsagarakis, S. (2019). Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens, Greece)*, 18(2), 141–144.
- Vallianou, N. G., Tsilingiris, D., Kounatidis, D., Lempesis, I. G., Karampela, I., & Dalamaga, M. (2022). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in obesity and associated cardiometabolic disorders: Where do we stand? *Polish Archives of Internal Medicine*, 132(10), 16342. <https://doi.org/10.20452/pamw.16342>

Références bibliographiques

- Vial, G., Detaille, D., & Guigas, B. (2019). Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 294. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00294>
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, *18*(2), 110–116.
- Vilas-Boas, E. A., Almeida, D. C., Roma, L. P., Ortis, F., & Carpinelli, A. R. (2021). Lipotoxicity and β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Oxidative Stress Linked to NADPH Oxidase and ER Stress. *Cells*, *10*(12), 3328. <https://doi.org/10.3390/cells10123328>

W

- Wang, C., Deng, H., Xu, Y., & Liu, Y. (2022). Literature review of the clinical characteristics of metformin-induced hepatotoxicity. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 969505. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.969505>
- Wang, G. S., & Hoyte, C. (2019). Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *Journal of intensive care medicine*, *34*(11-12), 863–876. <https://doi.org/10.1177/0885066618793385>
- Wang, G., & Wang, G. (2025). Effects of antidiabetic drugs on the level of serum uric acid in patients who have type 2 diabetes. *Saudi medical journal*, *46*(3), 213–225. <https://doi.org/10.15537/smj.2025.46.3.20240920>

Y

- Yapıslar, H., & Gurler, E. B. (2024). Management of Microcomplications in T2DM. *Biomedicines*, *12*(9), 1958. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091958>
- Yapıslar, H., & Gurler, E. B. (2024). Management of Microcomplications of Diabetes Mellitus: Challenges, Current Trends, and Future Perspectives in Treatment. *Biomedicines*, *12*(9), 1958. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091958>
- Yousef, H., Khandoker, A. H., Feng, S. F., Helf, C., & Jelinek, H. F. (2023). Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1173402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1173402>

Z

- Zhang, Y., Hu, C., Hong, J., Zeng, J., Lai, S., Lv, A., Su, Q., Dong, Y., Zhou, Z., Tang, W., Zhao, J., Cui, L., Zou, D., Wang, D., Li, H., Liu, C., Wu, G., Shen, J., Zhu, D., Wang, W., ... Xu, G. (2014). Lipid profiling reveals different therapeutic effects of metformin

Références bibliographiques

and glipizide in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care*, 37(10), 2804–2812. <https://doi.org/10.2337/dc14-0090>

ANNEXES

Formulaire de consentement patient

Diabète de type 2 avec ou sans complications et effets de la metformine.

Consentement du participant :

Je soussigné(e), accepte de participer à l'étude : **Diabète de type 2 avec ou sans complications et effets de la metformine.**

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Confidentialité des informations :

Toutes les informations concernant les participants seront conservées de façon anonyme et confidentielle et le traitement informatique n'est pas nominatif.

Signature du sujet de recherche

Date

Annexes

Fiche d'exploitation: Diabète de type 2 avec ou sans complications et effets de la metformine.

Données générales du patient :

· Nom :..... Prénom :.....

-Sexe : Femme Homme

-Numéro de téléphone

- Age :

-Taille :

-IMC :

-Poids :

-Diabétique : oui non

-Maladie associée :

-Traitement :.....

-dose :.....

Annexes

-Antécédents :

-Tabac : oui non

-Antécédents médicaux

-Habitudes alimentaires :

-sédentarité.....

-Durée du diabète :

Historique du diabète :

Type de diabète :-Metformine :

· Dose :..... / Durée :.....

· Intolérance :.....

- Insuline : Oui Non

· Dose :..... / Durée :.....

Evolution du diabète :

-complications : -ophtalmologique

-rénale

-cardiaque

-cérébrale

-cutané

-autres

Annexes

Tableau A1. Les facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2

Facteur de risque	Dose 1 (%)	Dose 2 (%)	Dose 3 (%)	p value
HTA	55	63	71	0.032
IMC \geq 25 kg/m²	68	74	77	0.045
Sédentarité	52	61	66	0.040
Mauvaises habitudes alimentaires	65	70	72	0,081
Antécédents familiaux	60	57	55	0,062
Dyslipidémie connue	40	45	54	0.037

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les facteurs de risque étudiés incluent l’hypertension artérielle (HTA), un indice de masse corporelle (IMC) \geq 25 kg/m², la sédentarité, les mauvaises habitudes alimentaires, les antécédents familiaux de diabète et la dyslipidémie connue. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l’aide du test du χ^2 .

Tableau A2. Répartition des complications chez les patients diabétiques selon la dose de metformine

Complications liées au diabète	DT2-Dose 1 (%)	DT2-Dose 2 (%)	DT2-Dose 3 (%)	p value
Sans complications	45	32	40	0,127
Complications cardiovasculaires	21	36	26	0,041
Complications rénales	28	26	29	0,872
Autres complications (rétinopathie, neuropathie)	7	6	6	0,936

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les complications liées au diabète ont été regroupées en complications cardiovasculaires, complications rénales, et autres complications (notamment rétinopathie et neuropathie). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées à l’aide du test du χ^2 .

Tableau A3. Contrôle glycémique (HbA1c) selon le groupe de traitement

Contrôle glycémique	DT2-Dose 1 (%)	DT2-Dose 2 (%)	DT2-Dose 3 (%)	p value
Équilibré (HbA1c < 7 %)	52	30	17	< 0,001
Déséquilibré (HbA1c \geq 7 %)	48	70	83	< 0,001

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%). DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-

Annexes

Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Le contrôle glycémique a été évalué sur la base du taux d'HbA1c, avec un seuil de 7 % pour distinguer les patients équilibrés (HbA1c < 7 %) des patients déséquilibrés (HbA1c ≥ 7 %). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du chi².

Tableau A4. Paramètres biochimiques chez les témoins et les patients DT2 traités par différentes doses de metformine

Paramètre	Témoins	DT2-Dose 1	DT2-Dose 2	DT2-Dose 3	p Value
Glucose (mmol/L)	0,89 ± 0,02 c	1,57 ± 0,03 b	1,63 ± 0,02 a	1,62 ± 0,03 a	0.001
HbA1c (%)	4,97 ± 0,19 c	7,53 ± 0,13 b	8,20 ± 0,30 a	8,14 ± 0,48 a	<0.001
Cholestérol total (mmol/L)	1,64 ± 0,15	1,65 ± 0,26	1,54 ± 0,32	1,53 ± 0,32	0.128
HDL-C (mmol/L)	0,45 ± 0,02 a	0,29 ± 0,03 b	0,31 ± 0,04 b	0,31 ± 0,03 b	0.005
LDL-C (mmol/L)	1,07 ± 0,14 c	1,36 ± 0,04 a	1,22 ± 0,05 b	1,21 ± 0,03 b	0.001
Triglycérides (mmol/L)	0,93 ± 0,08 c	1,43 ± 0,03 b	1,49 ± 0,04 b	1,56 ± 0,05 a	<0.001
Acide urique (µmol/L)	0,22 ± 0,04 b	0,31 ± 0,01 a	0,32 ± 0,03 a	0,33 ± 0,02 a	0.005
Urée (g/L)	0,24 ± 0,09 c	0,38 ± 0,08 b	0,41 ± 0,07 a	0,46 ± 0,04 a	<0.001
Créatinine (mg/L)	8,91 ± 0,36 c	10,91 ± 0,24 b	11,29 ± 0,28 a	11,69 ± 0,32 a	0.001
TGO (UI/L)	17,93 ± 1,66 c	37,72 ± 1,02 b	39,21 ± 2,64 b	41,70 ± 1,98 a	<0.001
TGP (UI/L)	27,37 ± 2,81 d	36,09 ± 1,97 c	39,85 ± 2,31 b	43,31 ± 2,99 a	<0.001
Bilirubine indirecte (mg/L)	4,28 ± 0,14 d	5,30 ± 0,12 c	5,72 ± 0,09 b	6,43 ± 1,10 a	0.001

Annexes

Bilirubine directe (mg/L)	1,34 ± 0,08 d	2,37 ± 0,04 c	2,68 ± 0,07 b	3,21 ± 0,02 a	0.001
Bilirubine totale (mg/L)	5,62 ± 0,19 a	7,67 ± 0,12 b	8,40 ± 0,16 c	9,64 ± 1,20 d	0.001
Calcium (mg/L)	94,72 ± 4,57 b	104,26 ± 4,14 a,b	111,93 ± 4,11 a	116,50 ± 3,79 a	0.005
Sodium (mmol/L)	139,26 ± 2,99	140,19 ± 3,65	140,04 ± 4,89	140,33 ± 5,06	0.571
Potassium (mmol/L)	4,43 ± 0,29	4,77 ± 0,38	4,72 ± 0,31	4,74 ± 0,46	0.137
Chlore (mmol/L)	102,41 ± 17,91	107,23 ± 12,44	107,70 ± 12,13	108,01 ± 13,90	0.145
Ferritine (ng/mL)	124,96 ± 7,90 c	233,02 ± 8,13 b	245,01 ± 16,79 b	290,77 ± 12,32 a	<0.001
CRP (mg/L)	2,61 ± 0,13 d	19,34 ± 0,36 c	22,26 ± 0,46 b	27,50 ± 0,35 a	<0.001

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type . Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Tableau A5. Dosage des paramètres de stress oxydatif

	Témoins	T2D-dose 1	T2D-dose 2	T2D-dose 3	p Value
MDA (µmol/L)	0,76 ± 0,003 d	0,77 ± 0,002 c	0,80 ± 0,0025 b	0,83 ± 0,003 a	0,000
PC (nmol/mg)	0,56 ± 0,033 d	0,71 ± 0,047 c	1,04 ± 0,061 b	1,34 ± 0,059 a	0,000
NO (µmol/L)	0,041 ± 0,008 d	0,060 ± 0,007 c	0,070 ± 0,009 b	0,088 ± 0,011 a	0,000
O2 (µmol/L)	0,141 ± 0,002 a	0,157 ± 0,003 b	0,170 ± 0,005 c	0,183 ± 0,0063 d	0,000
GSH (mmol/L)	0,08 ± 0,005 a	0,06 ± 0,006 b	0,05 ± 0,004 c	0,045 ± 0,005 d	0,000

Annexes

CAT (UI/mL)	23,65 ± 0,76 a	15,36 ± 0,88 b	8,89 ± 0,86 c	8,84 ± 0,56 c	0,000
------------------------	----------------	-------------------	------------------	------------------	-------

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type . Le groupe contrôle correspond aux sujets non diabétiques ; DT2-Dose 1 : diabétiques traités avec 500–1000 mg de metformine ; DT2-Dose 2 : diabétiques traités avec 1000–1500 mg de metformine ; DT2-Dose 3 : diabétiques traités avec 1500–3000 mg de metformine. Les marqueurs du stress oxydatif incluent le MDA (malondialdéhyde), le PC (protéines carbonylées), le NO (monoxyde d’azote), le O₂⁻ (anion superoxyde), le GSH (glutathion réduit) et la CAT (catalase). Les comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées à l’aide d’une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey. Les différentes lettres (a, b, c, d) indiquent des différences statistiquement significatives entre les groupes.

Tableau A6. Corrélations entre la dose de metformine et les paramètres hématologiques chez les patients diabétiques

Variable de référence	Paramètre corrélé	R	p value
Globules rouges (10⁶/mm³)	Hémoglobine (g/dL)	0,490**	< 0,001
Globules rouges (10⁶/mm³)	Bilirubine indirecte (mg/dL)	-0,358**	< 0,001
Globules rouges (10⁶/mm³)	Bilirubine directe (mg/dL)	-0,299**	< 0,001
Globules rouges (10⁶/mm³)	Bilirubine totale (mg/dL)	-0,359**	< 0,001

Corrélations de Pearson (r) entre le taux de globules rouges (10⁶/mm³) et plusieurs paramètres : hémoglobine (g/dL), bilirubine indirecte (mg/dL), bilirubine directe (mg/dL) et bilirubine totale (mg/dL). Le seuil de significativité statistique est fixé à p < 0,001 (**).

Annexes

Tableau A7. Corrélations entre la dose de metformine et les paramètres de stress oxydatif chez les patients diabétiques

Variable de référence	Paramètre corrélé	R	p value
Metformine (mg/jour)	Globules rouges	-0,254**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	Plaquettes	-0,255**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	GSH (mmol/L)	-0,438**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	CAT (UI/mL)	-0,331**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	PC (nmol/mg)	0,361**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	MDA (µmol/L)	0,388**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	NO (µmol/L)	0,682**	< 0,001
Metformine (mg/jour)	O ₂ ⁻ (µmol/L)	0,736**	< 0,001

Corrélations de Pearson (r) entre la dose de metformine (mg/jour) et différents paramètres biologiques : globules rouges (10⁶/mm³), plaquettes, GSH (glutathion réduit, mmol/L), CAT (catalase, UI/mL), PC (protéines carbonylées, nmol/mg), MDA (malondialdéhyde, µmol/L), NO (monoxyde d'azote, µmol/L) et O₂⁻ (anion superoxyde, µmol/L). Le seuil de significativité statistique est fixé à p < 0,001 (**).

L'ARTICLE