

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bakr BELKAID de Tlemcen
Faculté des sciences de la nature et de la vie et Sciences de la terre et l'Univers



Département d Biologie
Laboratoire de Toxicologie

Mémoire présenté par :

HAICHA SARA

En vue de l'obtention du Diplôme de Master II en Biologie

Option : Toxicologie

Thème

**La Toxicité de Metformine chez les patients diabétiques de
Tlemcen**

SOUTENU LE :

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY : MME DALI SAHI M.

PROFESSEUR

UNIVERSITE DE TLEMCCEN

EXAMINATEUR : M. GHEMBAZA

ENCADREUR : MME HEDDAM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022-2023

Résumé

Le diabète de type 2, véritable épidémie mondiale, est une préoccupation majeure des systèmes de santé à travers le monde. L'unanimité des guidelines concernant sa prise en charge initiale par la metformine a fait d'elle l'objet d'études visant à démontrer ses bénéfices, mais aussi ses effets secondaires dont le plus grave est l'acidose lactique, rare mais associée à un taux élevé de mortalité. Elle est fortement liée à des pathologies aiguës ou chroniques pour lesquelles les diabétiques sont à risque, qui réduisent la perfusion tissulaire, activant ainsi le métabolisme anaérobie produisant des lactates. Malgré les effets bénéfiques de la metformine et le débat actuel quant à sa responsabilité causale sur l'acidose lactique, il convient de rester vigilant vis-à-vis de cette complication grave en respectant les contre-indications à son usage, pour le moment inchangées.

ملخص

يُعد مرض السكري من النوع 2 ، وباء عالمي حقيقي ، مصدر قلق كبير للأنظمة الصحية في جميع أنحاء العالم. إجماع المبادئ التوجيهية بشأن علاجه الأولي بالمييتفورمين جعله موضوع دراسات تهدف إلى إثبات فوائده ، ولكن أيضاً آثاره الجانبية ، وأخطرها الحمض اللبني ، وهو نادر ولكنه مرتبط بمعدل وفيات مرتفع. يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالأمراض الحادة أو المزمنة التي يتعرض لها مرضى السكري ، مما يقلل من نضح الأنسجة ، وبالتالي تنشيط التمثيل الغذائي اللاهوائي الذي ينتج اللاكتات. على الرغم من الآثار المفيدة للميتفورمين والجدل الحالي حول مسؤوليته السببية عن الحمض اللبني ، فمن المستحسن أن تظل يقظاً تجاه هذه المضاعفات الخطيرة من خلال احترام موانع استخدامه ، في الوقت الحالي دون تغيير.

Summary

Type 2 diabetes, a real global epidemic, is a major concern for health systems around the world. The unanimity of the guidelines concerning its initial treatment with metformin has made it the subject of studies aimed at demonstrating its benefits, but also its side effects, the most serious of which is lactic acidosis, rare but associated with a high mortality rate. It is strongly linked to acute or chronic pathologies for which diabetics are at risk, which reduce tissue perfusion, thus activating anaerobic metabolism producing lactates. Despite the beneficial effects of metformin and the current debate as to its causal responsibility on lactic acidosis, it is advisable to remain vigilant vis-à-vis this serious complication by respecting the contraindications to its use, for the moment unchanged.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à Mes Chers parents qui m'ont encouragé à étudier et à aboutir à ce modeste travail

Remerciements

Je dois tout d'abord remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que je remercie à : Mes encadreur Madame Heddam et Monsieur Ghembaza, pour leur soutien, conseils judicieux et leur grande bienveillance durant l'élaboration de ce projet.

Je remercie chaleureusement le personnel du centre de santé de Sidi Chaker pour m'avoir aidé, informé et conseillé. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je réserve aussi une pensée chaleureuse à toute ma famille qui n'ont cessé de m'encourager et de me pousser vers l'avant et qui être toujours de mes côtés.

Je remercie pareillement mes amis surtout, de leurs orientations, leurs nombreux conseils et aides.

Je n'oublie pas de remercier aussi l'ensemble mes professeurs et les collègues, et toute personne ayant un lien de près ou de loin à accomplir ce travail.

Liste des Figures

Figure 1 : La répartition mondiale du diabète selon la fédération internationale du diabète	2
Figure 2. Fonction de l'insuline	4
Figure 3. Les différents types de diabète	5
Figure 4. Figure représentative du diabète de type I	6
Figure 5. Rôle de l'insuline chez le sujet diabétique	14

Liste des tableaux

Tableau N°1 : Autres types de diabètes_____8

Tableau n°02 : les différents types de diabète et leur manifestation_____17

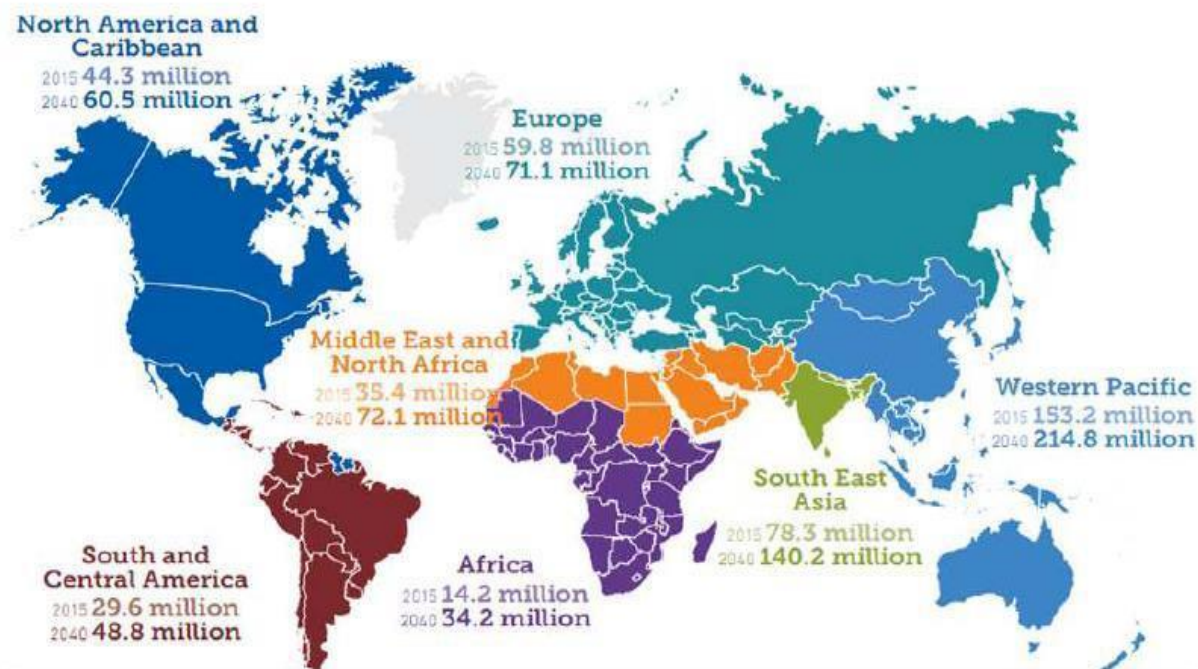
Table des matières

Résumé	I
Dédicaces	II
Remerciements	III
Liste des Figures	IV
Liste des tableaux.....	V
Partie Théorique.....	1
1. Introduction	2
Chapitre I : Introduction sur le Diabète	3
1. Définition du diabète.....	4
1.2 – Définition du diabète.....	4
2. Les différents types de diabète	5
2.1. Le diabète de type 1	5
2.2. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID)	6
2.3. Le diabète gestationnel.	6
2.4. Autres types spécifiques de diabète.....	7
3. Physiopathologie de glucose.	7
4. Auto surveillance glycémique (ASG).....	9
5. les complications	9
5.1. Les complications micro-angiopathies	9
5.2. Rétinopathie.....	10
5.3 Néphropathie diabétique	10
5.4 Neuropathie diabétique	10
6. Les complications macro-angiopathies	11
7. Traitement médicamenteux :	12
7.1 : les biguanides	12
7.2. Sulfamides :	13
7.3 .L'insuline	13
Chapitre II. La Metformine	15
1. Histoire passionnante de la metformine	16
2. Pharmacocinétique	16
2. Pharmacodynamique	17
3- Effets secondaires de la metformine.....	18
4 – Mécanisme d'action :	20
5. Interactions médicamenteuses	20
6. Action de metformine	21

6.1. Action de metformine sur le système cardiovasculaire (IHD).....	22
6.2. Action de metformine sur la polykystique syndrome ovary.	23
PARTIE PRATIQUE.....	25
Type d'étude	26
Lieu d'étude	26
Date et durée d'étude	27
Population d'étude.....	27
Critère d'inclusion	27
Critère d'exclusion	27
Objectif.....	27
Matériels	28
Recueil d'information :.....	28
Analyse des données.....	28
Chapitre III : Résultats et interprétation.....	29
1. Le sexe.....	30
2. Les maladies associant	30
3. Les traitements associant.....	31
4. Les signes cliniques avant les repas.....	32
5. Les signes cliniques après les repas	33
6. Hdl avant et après les repas	34
7. LDL avant et après les repas	35
8. La creat avant et après les repas	36
9. Cholestérolémie avant et après les repas.....	37
10. Triglycérides avant et après les repas.....	38
11. TGO avant et après les repas	39
12. Hémoglobine glyquée avant et après les repas	40
Discussions :	41
Conclusion :.....	46
Annexe	
Références bibliographiques	

Partie Théorique

Figure 1 : La répartition mondiale du diabète selon la fédération internationale du diabète



1. Introduction

L'Algérie est le pays le plus réputé concernant la transition épidémiologique et le diabète sucré y pose un grand problème de santé publique par le lien des complications chroniques (Belhadj ; 2005).

En Algérie, la fréquence du diabète varie de 1.3% dans les régions du Sud où les gens vivent dans des conditions dures et 8% dans les villes du Nord où les gens font moins d'efforts physiques (Chentli et al ; 2014).

Selon l'étude du diabète en Algérie qui a analysé 977 sujets, il en ressort que 86,1% des sujets avaient un diabète de type 2, les malades sont jeunes et souffrent de cette maladie depuis 10 ans (Chentli et al ; 2014)

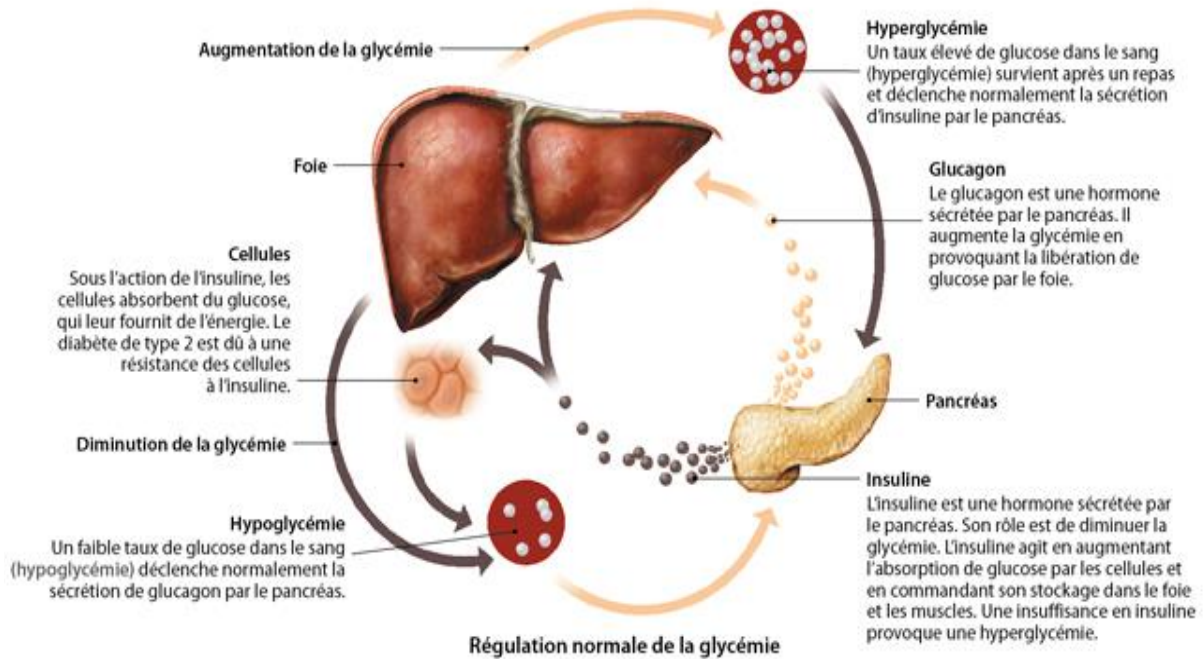
Alors que la prévalence des diabètes en Algérie est de 6.8% en 1990 à 12.29% en 2005 selon FID à 7.4% en 2013 (FID ; 2013), en 2007, il y a une prévalence de 14.2% dont 10.5% de diabète de type 2 et 3.7% de diabète de type 1, elle était de 12.9% dans les zones rurales et de 15.3% dans les zones urbaines (Lomri et al 2014)

Chapitre I

Introduction sur le Diabète

1. Définition du diabète

Figure 2. Fonction de l'insuline



© QA INTERNATIONAL

1.1 - Définition du diabète selon l'OMS

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie).

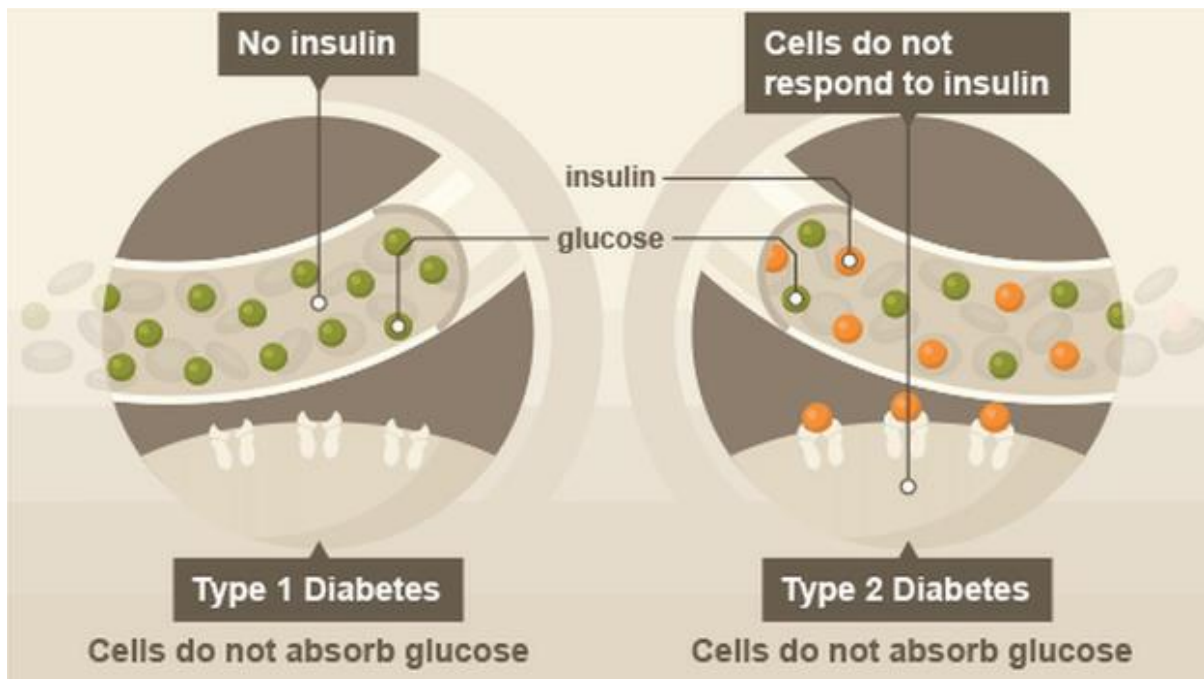
1.2 – Définition du diabète

Le diabète sucré est caractérisé par la présence de troubles métaboliques à cause d'une hypoglycémie attribuable à un défaut de sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou des deux. En outre il y a présence de complications micro vasculaires touchant les yeux, les reins, les nerfs ainsi qu'un risque accru de maladies cardiovasculaires. C'est dans le cadre d'une hyperglycémie chronique liée au diabète.

Les critères du diagnostic du diabète sont Sur le seuil de glycémie la rétinopathie en particulier. (Ronald Goldenberg MD ; FRCPC ; FOCE ; Zubin Punthakee MD, MX, FACPC)

2. Les différents types de diabète

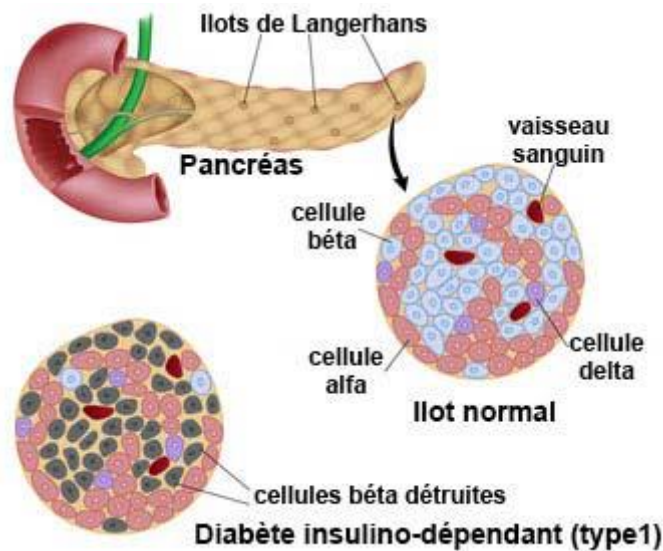
Figure 3 : Les différents types de diabète



2.1. Le diabète de type 1

Il fait son apparition durant l'enfance ou l'adolescence, c'est le résultat de la destruction de 4 bêta de pancréas et la maladie prédispose a l'ocidociclose. Ainsi, le corps ne peut plus produire d'insuline ou en produit très peu et le glucose reste dans le sang. Il touche une personne sur dix (Gilles londry et Diane Labelle)

Figure 4 : Figure représentative du diabète de type I



2.2. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID)

C'est le diabète qui apparaît chez les personnes qui secrète des quantités insuffisantes d'insuline par rapport aux besoins du corps (suite à un dérèglement de la sensibilité des 4 bêta aux variations de la glycémie (Corip 2004). Son apparition est progressive et silencieuse. Il apparaît avec prédilection chez l'adulte mur sédentaire et en surpoids. Les antécédents familiaux de diabète sont fréquents. 90% des diabétiques sont de type 2 (Fagot-Campagna et al ; 2010).

2.3. Le diabète gestationnel.

Il apparaît sous la forme d'une hyperglycémie modérée ; il est découvert à l'occasion d'une grossesse. Il est accompagné par une accentuation progressive après la 24^{ème} semaine d'aménorrhée et disparaît pendant l'accouchement. Il existe un risque de macrosomie foetale et de diverses complications obstétricales.

La recommandation de dépistage est en présence de facteurs de risque (Age > 35 ans) ; ICH > 25Kg/m², antécédents familiaux de DT2 ou personnels de DG ou de macrosomie). Il faut prendre des mesures de prévention hygiénodiététiques après accouchement, les femmes ayant un diabète gestationnel (Blichle ;2014)

2.4. Autres types spécifiques de diabète

Un diabète sucré peut être secondaire à une pancréatopathie (pancréatite chronique ou aigüe, tumeur, thermochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de kushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives), à des dysfonctionnements d'origine génétique des cellules B (diabète Mody, Maturity onset diabetes of the young et diabète mitochondrial) (Fisher et al ; 2011).

3. Physiopathologie de glucose.

Le glucose est le seul substrat énergétique utilisable pour la couverture des besoins métaboliques des cellules, est l'une des contraintes les plus importantes est de le maintenir dans des limites strictes. L'augmentation de la glycémie déclenche rapidement la sécrétion d'insuline qui favorise l'entrée du glucose dans les cellules par l'augmentation de la perméabilité des membranes, en même temps le pancréas secrète une autre hormone, le glucagon, dont l'effet est inverse. Le foie est l'organe principal qui met en réserve le glucose et qui joue le rôle de tampon glycémique.

L'hypoglycémie, qu'il permet d'augmenter et la glycémie qui est stimulée par l'hypothalamus qui active l'ensemble du système nerveux végétatif. D'autre part, le mécanisme d'hypoglycémie fait intervenir d'autres hormones (hormone de croissance, cortisol) qui diminuent l'utilisation de glucose (Corip ; 2004).

Prédiabète : Le terme prédiabète renvoie à une anomalie de la glycémie à jeun (6.1 à 6.9 mmol/l) a une tolérance au glucose (glycémie 2h après l'ingestion de 75g de glucose entre (7.8 et 11.0 mmol/l) ou un taux d'HbA1c variant entre 6.0% et 6.4%. avec ces préparations, les malades ont un risque élevé de diabète et de complications liées aux maladies. Les personnes qui présentent un prédiabète ne sont pas exposées aux risques accrus de maladies cardiovasculaires qui est associée aux diabètes, mais sont exposé aux maladies cardiovasculaires (Santaguida PL, Bolion C, Morrison K).

Tableau N°1 : Autres types de diabète

Types de diabète	Manifestation
Anomalies génétiques de la fonction des cellules B Anomalies génétiques de l'action de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - facteur de transcription nucléaire des hépatocytes (HNF) 4â (MODY1) - glucokinase (MODY2) - HNF- 1a (MODY3) - facteur promoteur de l'insuline (IPF) 1 (MODY 4) -HNF-1B(MODY 5) - ADN mitochondrial - conversion de la pro-Insuline ou de l'insuline - insulino-résistance de type A - lepréchaunisme - syndrome de Rabson-Mendenhall - diabète lipo-atrophique
Maladies du pancréas exocrine	Pancréatite, pancréatectomie, cancer, fibrose kystique, hémochromatose
Endocrinopathies	Acromégalie, ^ndome de Cushing, glucagonome, phéochromocytome, hyperthyroïdie, somatostatine, syndrome de Conn
Induction médicamenteuse ou par une substance chimique	Vacor, pentamidine, acide, nicotinique, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, diazoxide, agonistes B-adrénergiques, thiazidiques, phénytoïne, interféron α , inhibiteurs des protéases, clozapine, B-bloquants 1
Infections	Rubéole congénitale, cymégalovirus, virus coxsackie
Formes rares de diabète auto-immun	Syndromie de l'homme raide, anti récepteurs à l'insuline
Autres syndromes génétiques associés parfois au diabète	Trisomie 21, syndrome Klinefelter, syndrome de Turner, syndrome de Wolfram, de Friedreich, chorée de Huntington, syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, dystrophie myotonique, porphyrie, syndrome de Prader-Willi

4. Auto surveillance glycémique (ASG).

C'est le moyen de communication entre le médecin et le patient. Il sert à mesurer la glycémie afin d'améliorer le traitement pour que la glycémie reste stable (Arbouche et al ; 2012, Faure et al ; 2013).

Pour le diabète de type 2, l'auto surveillance se fait entre deux fois par jour et deux fois par semaine, 2h après le déjeuner et en fin de journée à 17h(Arbouche et al ; 2012, Faure et al ; 2013). Elle nécessite la connaissance de la maladie et sa maîtrise.

5. les complications

Le développement des complications diabétiques et suit le mauvais contrôle glycémique. Chaque patient est susceptible de développer ces complications (Hennen ; 2001) qu'elles soient locales ou générales, insidieuses, chroniques et souvent graves, l'hyperglycémie, l'insulino résistance, inflammation du bas XXX, athérogénèse accélérée et sensibilité aux infections sont à la base de la plupart des complications (Sclienger 2013).

Elle se divise en deux groupes : les micro-angiopathies et les macro-angiopathies (Roccoh ; 2004).

5.1. Les complications micro-angiopathies

Les complications micro-angiopathies sont spécifiques au diabète (Bories ; 2012).

L'application de ces complications correspond à la durée d'exposition à l'hyperglycémie chronique et son taux qui atteint essentiellement les micro-vaisseaux de la rétine, du rein et du système nerveux (Bories ; 2012).

En plus, ces complications correspondent à des lésions de la paroi des capillaires artériolaires et veineuses d'un diamètre inférieur à 0.30µm (Parlemuter et al 2000 Sloma 2000).

5.2. Rétinopathie

C'est l'anomalie oculaire la plus fréquente et la plus spécifique du diabète (Bories ; 2012) cette complication survient à un taux élevé chez les diabétiques de type 1 (Raccoh ; 2004) et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Bouhonick et al ;2013)

Cette micro-angiopathie est due à l'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens suivi d'une diminution des péricytes et d'une diminution du nombre de cellules endothéliales.

L'occlusion étendue des capillaires rétiens puis des artérioles rétiennes aboutit à une ischémie rétinienne (Baalabaki ; 2012).

De plus, la rétinopathie dépend de 3 facteurs : le taux élevé d'hémoglobine glyquée, la durée du diabète et la pression artérielle systolique (Bouhanik et al; 2013).

5.3 Néphropathie diabétique

La néphropathie est la conséquence de la micro-angiopathie (Schlinger ; 2013) dès le développement d'une hyperglycémie. 5 stades différents s'exposent : Néphropathie fonctionnelle, néphropathie latente, néphropathie débutante, néphropathie avérée, insuffisance rénale terminale. (Arbouche et al ; 2012, Hennen ; 2001 ,Perlemuter et al ; 2000).

La néphropathie s'évalue de 15-20% dans le diabète de type 2 (Raccah, 2004). Les patients atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale en raison d'un diabète est en augmentation (Villard et Zoui ; 2010).

5.4 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la plus fréquente, elle touche le système nerveux périphérique et autonome (Bories ; 2012). Au niveau du système périphérique, l'atteinte la plus fréquente est la polyneuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées.

La neuropathie diabétique se présente sous diverses formes : polynévrite diabétique, mono, multinévrite, neuropathie végétative. (Baalbaki ; 2012).

Environ 50% des diabétiques de type 2 présentent une neuropathie, sa prévalence varie selon la durée du diabète, l'âge, le contrôle glycémique, association d'autres pathologies (Baalbaki ; 2012, Roccoh ; 2004).

6. Les complications macro-angiopathies

La macro angiopathie est la complication la plus grave (Roccoh 2004), s'aggrave plus lorsqu'il est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie, se situe dans les grosses artères (Arouj ; 2005).

On distingue deux types d'atteintes : L'athérosclérose et l'athérome.

- L'athérosclérose : c'est la première cause de décès des diabétiques de plus de 40 ans, elle concerne le cœur (infarctus du myocarde) (chevenne et Fondrede ; 2001). Le cerveau (AVC) et les membres inférieurs (Baalbaki ; 2012, Arouji ; 2005, Slama 2000).
- L'athérome : Caractérisé par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans les artères de gros et de moyen calibre qui aboutissent a des manifestations ischémiques chroniques (Baalbaki ; 2012).
- Pied diabétique : Le pied est la cible privilégiée du diabète, c'est la cause d'hospitalisation prolongée (Baalbaki ; 2012).

85% des amputations chez les diabétiques procèdent d'une ulcération du pied (Crimoldi ; 2000). A cause de ces facteurs : diminution de la vascularisation, présence de lésions neurologiques (Crimoldi ; 2000).

Enfin, pour le maintien de l'équilibre glycémique, il faut tenir compte du taux d'Hb1LC, alimentation équilibrée, exercices physiques et traitement hypoglycémiant (Arbouche et al ; 2012, Lezoul 2007, Perlemuter et al 2000).

7. Traitement médicamenteux :

Divers médicaments sont administrés par voie orale pour normaliser le taux de glycémie et prévenir l'apparition de diverses complications (Grillot et al ; 2012).

7.1 : les biguanides

Depuis 1950, les biguanides sont le traitement numéro 1 en Algérie, c'est le dérivé alcaloïde d'une plante herbacée appelée «*olégoofficinalis*» encore appelée faux indigo, rue de chèvres ou lilas français (Boucoucha et al 2013, Fourrier et Seidowsky 2010). Son alcaloïde principal, la galéguine, conduit à la synthèse des trois dérivés : phenformine, buformine et metformine. Les deux premières ont été retirées du marché à cause de leur incidence mortelle. 40-65 cas sur 10.000 patients (Boucoucha et al 2013, Faure 2011 ; Fourrier et Seidowsky 2010 ; Guigos et al 2008).

Le metformine est d'une grande efficacité sur la réduction de la mortalité et la diminution des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 (Boucoucha et al 2013 ; Fortez et al 2008, Grimaldi 2001 ; Guigos et al 2008).

La 1-1-dimethylbiguanide chlorhydrate est le seul biguanide sur le marché, administré par voie orale, d'une dose initiale de 500 ou 850 mg 2 à 3 fois par jour. La dose usuelle est de 2000 mg/jour (Boucoucha et al, Faure 2011).

Le metformine améliore l'hyperglycémie, la glycémie basale et post prandiale et diminue la production de glucose dans le foie, ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque pas d'hypoglycémie (Faure 2011, Fauretz et al 2008).

Le metformine, appelé aussi biguanides, introduit dans le traitement du diabète dans les années 1950, se sont des médicaments dérivés de l'alcaloïde d'une plante herbacée utilisée en pharmacopée traditionnelle appelée olégoofficinalis (Coetzp 2001).

La metformine est de petit poids moléculaire 165 DA, très hydrosoluble ; le pic de concentration intestinale incomplète (estimé à 60%), le pic de concentration plasmatique est atteint en 6h (Lavy D, Lacroix C. 2003).

La molécule se distribue suivant un modèle bi-compartmental dans le secteur plasmatique, elle n'est pas métabolisée par le foie, son élimination est rénale sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (F. Fourrier, A. Seidowsky 2010).

La metformine sert à contrôler la glycémie en diminuant ses complications et diminue la quantité de sucre dans le sang produit par le foie et que l'estomac ou l'intestin absorbent (Viollet B ; Guigos B. ; Sanz Garcia N. ; Leclerc J. ; Foretz M. ; Orderelle F. 2012).

Elle est également utilisée chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, elle augmente la fertilité (DeFronzo R.A., Coodman A. M. ; Nengljched 1995).

7.2. Sulfamides :

ils agissent en stimulant l'insulinosecrétion, en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane de 4B pancréatique. Le mode d'action des sulfamides rend compte de 2 effets secondaires (la prise de poids, le risque hypoglycémique).

7.3 .L'insuline

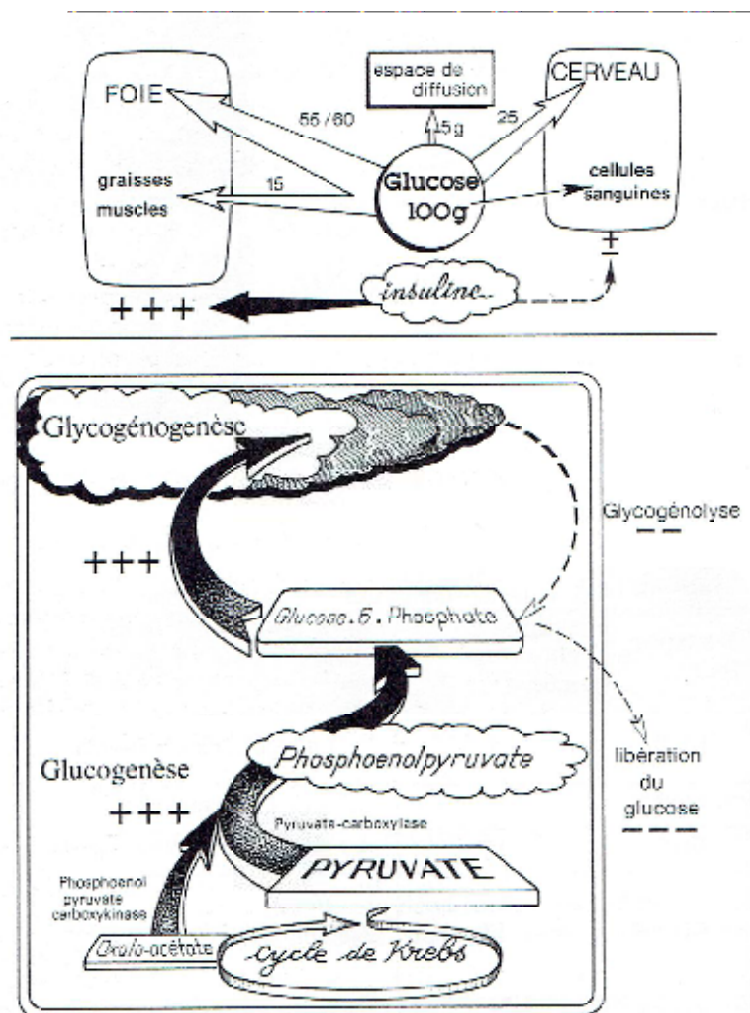
Est formée de deux chaînes polypeptidiques : la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés) réunies par 2 ponts de sulfures qui relient les cystéines A7 et A20 de la chaîne A à leurs homologues B7 et B19 de la chaîne B

L'insuline est l'hormone de l'utilisation glucidique à la fois dans l'immédiat (action hépatique et musculaire) et à long terme (action sur le tissu adipeux).

- Elle favorise les voies d'utilisation du glucose

- La pénétration massive du glucose dans le foie par activation des transporteurs et son utilisation immédiate (la phosphorylation du glucose en glucose - 6 phosphate. Son action de glucokynose est contrôlée par l'insuline).
- La glycogénogénèse en activant la glycogénèse synXX
- La glycolyse : la phosphorylation du fructose - 6 - phosphate en fructose 1-6 diphosphate.
- Inhibe la néoglucogénèse (L. Perlemuter J.L., selon G. Collen de l'HRLET).

Figure 5. Rôle de l'insuline chez le sujet diabétique



Chapitre II. La Metformine

1. Histoire passionnante de la metformine

L'histoire de la metformine remonte au moyen âge en Europe avec l'utilisation du *oligo officinal* (*olegaofficinalis*) nommé aussi « Lilas français) ou « Rue des chèvres ». Cette plante médicinale est utilisée pour soigner les manifestations du diabète sucré chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail. Les principaux actifs hypoglycémiques de la plante sont la guanidine et l'iso méthylène guanidine (galéguine) isolée par le pharmacien français Georges Tauret en 1914. Bien que la galéguine ait été utilisée avec succès, elle fut rapidement délaissée à cause de sa toxicité. Alors le bi guanide, composé issu de la condensation de 2 molécules de guanidine avec l'élimination d'une molécule d'ammoniac, la metformine (N-N-diméthyl biguanide) est produit pour la première fois en 1922 à Dublin par Werner et Bell en 1929. Ses propriétés hypoglycémiantes sont mises en évidence par deux équipes allemandes. Toutefois, ces découvertes sont éclipsées par la découverte de l'insuline en 1921 et il faudra attendre la fin des années 1950 pour redécouvrir le potentiel clinique des biguanides dans le traitement du diabète.

2. Pharmacocinétique

La metformine est administrée par voie orale, son absorption se fait au niveau de l'intestin grêle avec une biodisponibilité de l'ordre de 50 à 60%. L'étude (Craham et al) ; la metformine a une fixation protéique supérieure à 20%, la molécule se distribue suivant un modèle bi-compartmental dans le secteur plasmidique et intracellulaires et intra érythrocytaire (Wilcock C. ; Boiley C. J. 1994). Demie vie 1.5 à 4.5 heures, la metformine n'est pas métabolisée par le foie, son élimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après l'absorption intestinale, la molécule de metformine est transportée principalement par les transporteurs de cations organiques OCT1 2.3 (Organic cation transporter 1.2 et 3) et une accumulation importante dans le foie (Jonker J. W. ; Wagencor E ; Mal C.A. Buitelcor M ; Koepsell H. ; Smit J.W. et al 2001).

Les polymorphismes d'OCT1 et OCT3 sont responsables de variations pharmacocinétiques importantes et donc de variation d'efficacité de la metformine.

Tableau n°02 : les différents types de diabète et leur manifestation

Pharmacocinétique de la metformine	
Biodisponibilité	50 à 60% ; Absorption essentiellement au niveau du grêle
Concentration plasmatique	Entre 0,5 et 2,0 mg/L ; peu de fixation aux protéines plasmatiques
Demi-vie plasmatique	Estimée entre 1,5 et 4,9 h
Métabolisme	Non métabolisée
Élimination	Urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire
Distribution tissulaire	Volume de distribution de 3,1 L :kg Concentration élevée dans le foie et le rein

2. Pharmacodynamique

La metformine sert à l'abaissement de la basse et la PPG à partir de la suppression de la production excessive du glucose hépatique à travers la réduction de la néoglucogénèse (Hundal R.S., KRSSAK M ; Dufour S., Laurent D., Lebon V., Chandramouli V. 2000). Alors que la présence de metformine sert à l'augmentation de l'absorption du glucose et signalisation de l'insuline et la diminution d'acide gras. En outre, l'administration de la metformine entraîne la phosphorylation et l'activation de la protéine kynase activée par l'ANP (AMPK) dans le foie ce qui conduit à des effets pharmacologiques (l'inhibition du glucose, synthèse de lipides) (Foretz M., Viollet B. 2011)

LKB1/STK11 et ATM jouent un rôle dans la phosphorylation de l'AMPK en présence de metformine. Une étude récente utilisant des souris Knock-Out à AMPK spécifiques de foie a montré que l'inhibition de la production de glucose hépatique par la metformine est conservée, ce qui suggère que la metformine peut inhiber la glucogénèse hépatique dans un LKB1 indépendant et de manière indépendante de l'AMPK. (Foretz M, Hebrord S. ; Leclerc J., ZarrinpahNeh E., Soty M, Mithieux G. et al, Clin J. 2010).

Dans une étude séparée chez les souris Knock-out Oct-1, la metformine à la fois active AMPK et gluconéogénèse réduite (Shuy, Sheardown S.A., Brown c.,

Owen R.P., Zhang S., Castro R.A. et al 2007). Par conséquent, la réduction de la néoglucogénèse peut se produire dans les deux sens, dans une AMPK dépendante et une manière indépendante de l'AMPK.

La metformine inhibe spécifiquement le complexe F de la chaîne respiratoire mitochondriale.

L'activation de l'AMPK cellulaire par la metformine supprime l'expression SREBP-1 facteur clé lipogénique.

AMPK phosphorylée augmente PGC. L'activation de la biogénèse mitochondriale.

L'AMPK entraîne une augmentation de l'absorption du glucose dans le squelette musculaire et augmente GLU-4 (Shuy, Sheardown S.A., Brown C., Owen R.P., Zhang S., Castro R.A. et al 2007).

Effet de l'activation de l'AMPK dans le foie comprend la stimulation de l'oxydation des acides gras avec inhibition de la synthèse de cholestérol et des triglycérides.

3- Effets secondaires de la metformine

1. Des troubles digestifs : 5-20% des patients peuvent présenter des douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissement, flatulences, anorexie et sensation désagréable de saveur métallique dans la bouche. Ces effets surviennent généralement en début de traitement.
2. Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 : cette vitamine intervient dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et des acides gras ainsi que dans le fonctionnement du système nerveux. Un déficit en cobalamine peut donc être à l'origine d'une anémie, d'un état de fatigue ou de troubles de l'humeur. C'est pourquoi qu'il est nécessaire de suppléer le malade en vitamine B12.
3. Des réactions cutanées (très rares) peuvent être observées : érythème, prurit et urticaire.

4. Intoxication de metformine très rare : « acidose lactique ».

Le mécanisme d'une AL chez les patients traités par metformine est complexe et multifactorielle.

La metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est métabolisé en lactate au niveau splanchnique. D'autre part, l'inhibition de la néoglucogène hépatique empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle. (Lalau JD, Roce JM ; 2000 ,Misbin R., Green L. Stade L BV, Guertiniquan JL, Oubbi A, Fleming GA 1998, Corvalhoc, Correia S. Santos MS, Seinca R, Oliveira CR, Moreiro PL 2008).

Une insuffisance rénale joue le rôle de déclencheur de l'AL en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament. Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique, une contre-indication au traitement, insuffisance rénale aiguë précipitée par une déshydratation ou un traitement nephrotoxique associé.

Ainsi, plusieurs cas d'AL induits par metformine ont été rapportés en l'absence d'insuffisance rénale préalable (Bruijstens L.A., Van Luinch, BusherJungerhans P M M, Bisch F.A. 2008).

Par ailleurs, l'existence d'une insuffisance hépatique associée majeure considérablement l'hyperlactamie. L'acidose est induite par l'accumulation aiguë d'ions endogènes dont une partie est liée à l'insuffisance rénale, mais la plus grande part secondaire à l'hyperlactamie.

Les acidoses de sévérité majeure sont observées lorsqu'il existe un dysfonctionnement multiviscéral concomitant ou une pathologie associée sévère en particulier septique (Lalau JD, Roce JM ; 2000 ,Misbin R., Green L. Stade L BV, Guertiniquan JL, Oubbi A, Fleming GA 1998).

L'intoxication peut également être volontaire. L'ingestion à titre suicidaire d'une forte dose de metformine est une éventualité. En 2006, 300 cas avaient été mortels (Dell'Agio D., Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J., Schwartz M.D. ; 2009).

4 – Mécanisme d'action :

La metformine est très répandue dans le marché à cause de sa grande efficacité et à son rôle anti hyperglycémiant (elle diminue l'hypoglycémie en diminuant la production de glucose hépatique par l'inhibition de la néoglucogénèse dans la 4, elle inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau du complexe I, il en résulte une diminution du niveau d'énergie – baisse de concentration non intra 4 re d'ATP -> Adénosine triphosphate) et augmentation de concentration d'AMP (Adenosine monophosphate). La diminution d'ATP en réponse à la metformine réduit en conséquence la production de glucose. L'accumulation d'AMP inhibe le fructose 1-6 diphosphatase (enzyme clé de la gluconéogénèse), alors les études montrent que la metformine s'accumule dans la matrice mitochondriale de manière auto limitante. (El Chir, Nogueira V. Fontaine E., Averet N., Rigoulet M., Leverve X M., 2006 ; Argaud D., Rotch H., Wiemsprenger N., Leverve X ; 1993).

Effets métaboliques : La metformine réduit les taux circulants d'insuline et d'IGF-1.

Effet cardiovasculaire : La metformine améliore la fonction cardiaque (Yin M, Vander Horst I., Van Melle J.P., Qian C., Van Gilst W.H., Sillje H. et al 2011).

Effet anti tumoral : Réduction de l'incidence du cancer, la réduction des concentrations systématiques d'insuline et d'IGF-1 a un effet établi sur la cancérogénèse, régulation de l'axe AMPK, mTOR, régulation de cycle cellulaire ou la reprogrammation métabolique de la cellule cancéreuse (Evans J., Donnelly L.A., Smith M. , Shapiro N., McGuirev A., Sakamoto K., Woods YL. et al 2008).

5. Interactions médicamenteuses

- Furosémide : l'emploi de la metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramacocinétique de ces deux produits, alors que l'emploi du Furosémide entraîne une augmentation de 22% des Cmax plasmatiques et sanguines de metformine et de 15% de l'ASC relative à la

concentration sanguine de ce produit sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement (Sanofi, Aventis 2018).

- Nifédipine : l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations de 20% et de 9% de la Cmax plasmatique de metformine et de l'ASC, il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine (Sanofi, Aventis, 2018).
- Agents cationiques : Les médicaments cationiques (Amilofide, goline, morphine, procalnomide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime, vancomycine) (Sanofi, Aventis, 2018). Interaction médicamenteuse entre la metformine et la cimétidine produit une élévation de 60% des concentrations maximales plasmatiques et sanguines globales de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40% des ASC relatives aux concentrations plasmatiques et sanguines globales de metformine.
- Autres médicaments : L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, nous mentionnons les diurétiques, thiazidiques, les corticoïdes, les dérivés de la phénothiazine, livothyroxine, les oestrogènes (Sanofi, Aventis, 2018)

6. Action de metformine

Une découverte récente a démontré que la metformine pouvait favoriser la protection contre les conséquences de la teneur de l'hypoglycémie dans le rein. (Tokiyomo et al ; 2011).

Le traitement à la metformine (250 mg/kg de poids corporel par jour) pour une blessure tubulaire améliore son état de 9 à 39 semaines associées à une hyperglycémie. Les auteurs ont montré que la metformine réduit HIF-1 (hypoxioinductible facteur 1).

L'effet bénéfique de la metformine et après l'accroissement de la lésion unité alpha à l'AMPK et ne pas être reproductible par AICAR (5-amino-4-imidazole

carboxomide – ribaside, un activateur AMPK ou vopomycine {mTOR C1[mTOR (cible mammolienne de vopomycine) complexe 1 inhibiteur.

6.1. Action de metformine sur le système cardiovasculaire (IHD).

LA cardiopathie ischémique reste la principale cause de la mort chez les patients atteints de DT2 (Kravchuk E., Grinéva E., Boiramou A, 2011).

Lors de l'essai longitudinal UKPDS a démontré que la metformine entraîne la réduction de 42% des décès liés au diabète (confiance 95% intervalle 9-63% ; $p=0.017$) et la mortalité toutes causes confondues 36% (intervalle de confiance à 95%, 9-55% ; $p=0.011$).

Cette étude a montré le bénéfice de la metformine qui est utilisée dans la prévention première. Sont bénéficiaires au test observé 7-10 ans (Selvin E., Bolen S., Yeh H.C., Wiley C., Wilson LM, Morinopoulos S.S., Feldman L., Vassy J., Wilson R., Boss E., and Brancoti F.L., 2008).

Les mécanismes d'action de la metformine dans le cœur comprennent la promotion. Alors la metformine agit sur l'AMPK en diminuant la consommation d'O₂ rénal. C'est l'hypoxie chronique et l'augmentation de HIF-1 et maintenant considère comme arrêt d'inhibition et la progression de la néphropathie diabétique (Fibrose rénale).

Une nouvelle stratégie thérapeutique par la prévention de néphropathie diabétique que la metformine prévient la rénale aigüe induite par la glutamicine, en diminuant le lipide modélé par ROS peroxydation (Moralès A.I., Detaille D., Prietom, Puente A., Briones E., Avelom, Leveru X., Lopez, Novoa J. M., and Elimiv M; Y, 2010). Et diminue le TOFB (transformat EMT induit par le facteur de croissance B)(epithelial-mésenchymateux transition) (Cufis, Vozauej, Oliveras, Ferraras C., Martin Castillo B., El Mir M. Y. 2010) du pré conditionnement du myocarde, la réduction de l'apoptose des cardiomyocytes au cours de l'ischémie + l'adaptation de métabolisme de cardiomyocytes + la protection contre les arrêts cardiaques. Des preuves expérimentales suggèrent que la metformine réduit l'ischémie cardiaque lésion de reperfusion.

En effet, Yin et al (2011) ont montré que le traitement à la metformine améliore la fonction cardiaque (éjection ventriculaire gauche préserve fraction) et réduit la taille de l'infarctus après un myocarde infarctus chez les rats sporogues Downley.

Par contraste avec les rats opérés par bimulacine, le groupe traité par la metformine moins insulino-résistants et avait modifié l'AMPK myocardique et l'état de phosphorylation pendant le remodelage cardiaque.

Le pré conditionnement myocardique est reconnu comme un mécanisme de protection qui induit une réduction de la taille de l'infarctus et le risque conséquent d'une insuffisance cardiaque.

L'induction de ce mécanisme a été démontrée dans un modèle de rat induit par streptozotocine néonatale T2D traité sans ou avec la metformine pendant 3 jours avant l'ischémie myocardique lésion de reperfusion (Kravchuk et al, 2011).

Cette étude par la metformine soutenue par la réduction de la taille de l'infarctus dans le groupe traité.

La présence d'hypoxie induite par cardioplégie aboutit à l'apoptose des cardiomyocytes dans les cardiomyocytes metformine a atténué la production de pré-apoptotique protéines, augmenté les protéines anti apoptotiques et réduit le pourcentage des cardiomyocytes apoptotiques. (Yeh C. et al, 2010).

Cet effet a été corrélé avec l'activation de l'AMPK et a été reproduit par AI CAR un autre AMPK activateur.

6.2. Action de metformine sur la polykystique syndrome ovary.

SOPK (syndrome des ovaires poly kystiques) est une endocrinopathie connue affectant au moins 5-15% des personnes en âge de procréer femmes (Tang T. et Al, 2010) alors que les critères diagnostiques révisés du SPOK troubles menstruels associés et/ou hyperandrogénisme et/ou un ovaire polykystique à l'échographie (Thessaloniki G., 2008).

Récemment, une méta-analyse de 31 essais cliniques a démontré que le traitement par metformine augmentait l'ovulation, améliorait la cyclicité menstruelle et réduit le sérum taux d'androgènes chez ces patients (Tang T. et al ; 2010).

Les effets de la metformine sont basés sur l'atténuation de l'insuline en excès agissant sur l'ovaire et par l'intermédiaire d'effets directs sur les ovaires en améliorant l'insuline, sensibilité, la metformine réduit CYP17 (Palombo, S. et al, 2009). En outre, la metformine supprime l'androsténone, la production par un effet direct sur les cellules de l'ovaire et diminue la FSH (hormone folliculo-stimulante) stimule les activités de 3 β -HSD, STAR, CYP11A1 et aromatisation à la fois des cellules de la granulosa et les femmes atteintes de SOPK (avec une réduction de la progestérone basale et stimulée par FSH taux d'oestradiol en conséquence (Palomba S. et al, 2009). Il a été démontré que le traitement à la metformine a augmenté l'activité de l'AMPK dans les cellules de la granulosa de rat conduisant à une réduction ultérieure de la synthèse des stéroïdes (Tosco L. et al, 2006).

En outre, les résultats de l'essai PP cas (grossesse dans les SOPK) a induit un polymorphisme dans le gène LKB1. La metformine réduit les facteurs qui augmentaient un risque d'avortement comme les récepteurs de l'androgène de l'endomètre expression, PAI (inhibiteur du plasminage activateur 1) niveau et plasma ET (endothéline -1).

PARTIE PRATIQUE

Le diabète de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie chronique, c'est à dire par un taux trop élevé de sucre dans le sang. Cette maladie survient en général après 40 ans et touche principalement les personnes obèses ou en surpoids. L'alimentation pour diabétique de type 2 permet de combler les besoins nutritionnels, de contrôler la glycémie, d'atteindre un poids santé et de prévenir le risque de maladies associées.

Diabète et alimentation sont étroitement liés. Plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, le poids, le traitement, etc. peuvent influencer ces recommandations alimentaires.

Chez les adultes diabétiques, les glucides doivent représenter 50 à 55% de l'apport énergétique total, les protéines 10 à 15% et les lipides 30 à 40%. Ces écarts permettent d'individualiser le traitement nutritionnel au cas par cas.

Type d'étude

Notre étude est transversale prospective consiste à comparer les prélèvements biologiques chez un même cas avant et après les repas.

Lieu d'étude

Notre étude se déroule à chu de Tlemcen ou les cas viennes des régions proches

Date et durée d'étude

L'étude se déroule durant l'année 2018 débute et termine en juin 2018 et se termine durant le même mois.

Population d'étude

Les cas de notre étude sont pris d'une façon aléatoire au nombre de 28 cas qui venu au chu de Tlemcen dans un but de contrôler leurs glycémies. Dont 25 sont des femmes et le reste sont des hommes, leurs âges est compris entre 35 et 85 ans

Critère d'inclusion

Tous les cas atteint de diabète de type 2 qui attire au chu pour faire des contrôles de la glycémie

Critère d'exclusion

Tous les autres cas atteint de d'autre maladies qui n'ont pas de diabète type2

Objectif

Notre objectif principal et de comparer l'état clinique et biologique des cas de notre étude avant et après les repas

Matériels

Seringue jetable pour prélèvement, tube de prélèvements biochimique, des gants, des appareille pour analyse biochimiques, des blouses blanches, d'un questionnaire.

Recueil d'information :

La collecte des données à été effectuée à l'aide des questionnaires comprenant différents éléments tels que l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'indice de masse corporel, le dossier médical du patient et un autre support pour toutes les autres informations y compris sa pathologie, ses antécédents personnels et familiaux.

Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Des prélèvements sanguins ont été effectués le matin au niveau des veines des plis des coudes, le sans a été prélevé dans des tubes d'héparine préalablement codés. Centrifuger les tubes à 3000 RPM pendant 10 minutes après chaque prélèvement, transférer le plasma dans des tubes Eppendorf.

Dosage sur automat des paramètres suivants :

-glycémie , urée , créatinine

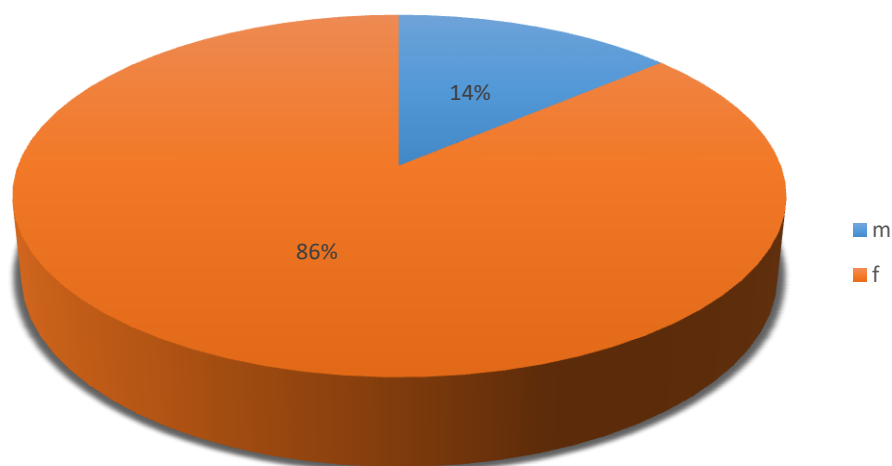
Analyse des données

La saisie des données à partir des fiches de questionnaire puit l'analyse par le logiciel SPSS 17

Chapitre III : Résultats et interprétation

1. Le sexe

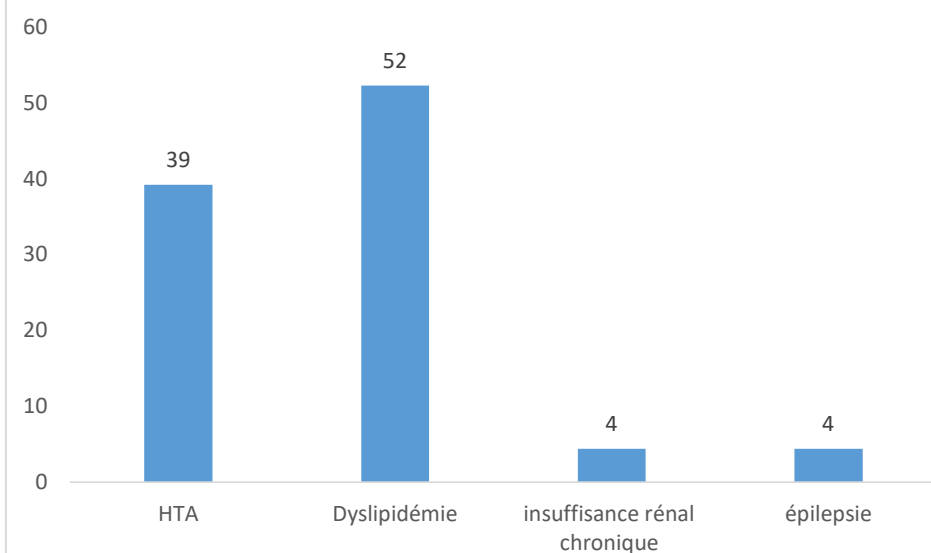
Figure Répartition des cas selon le sexe



Le sexe féminin est largement prédominant par rapport au sexe masculin

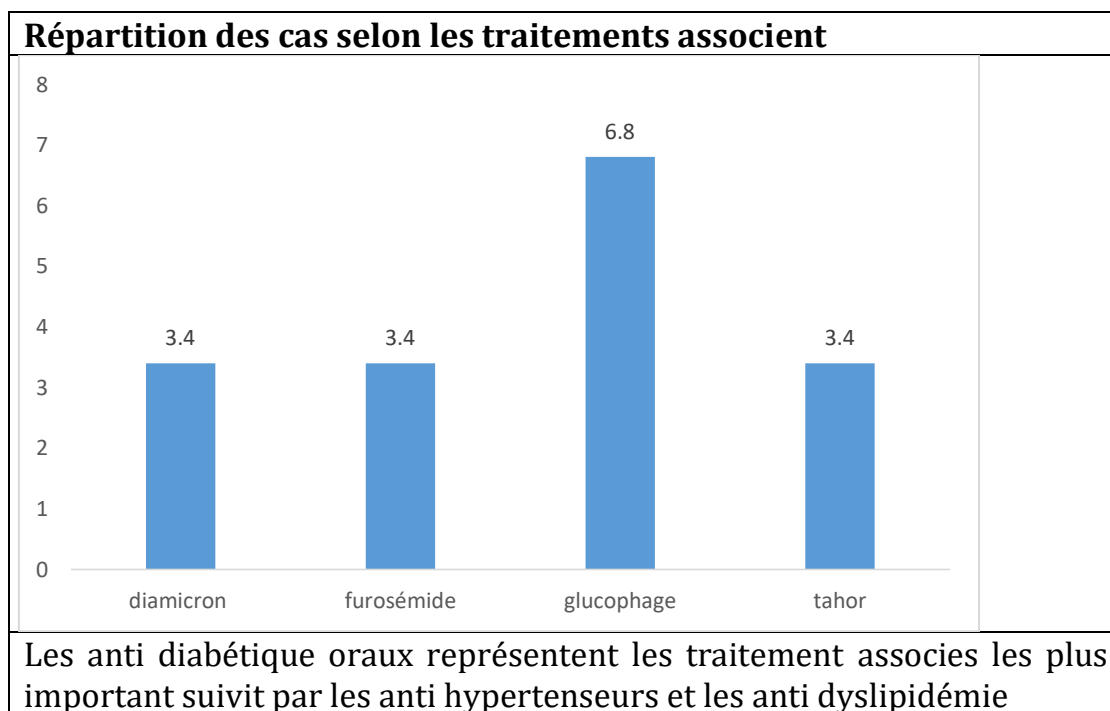
2. Les maladies associées

Figure : Répartition des cas selon les maladies associées

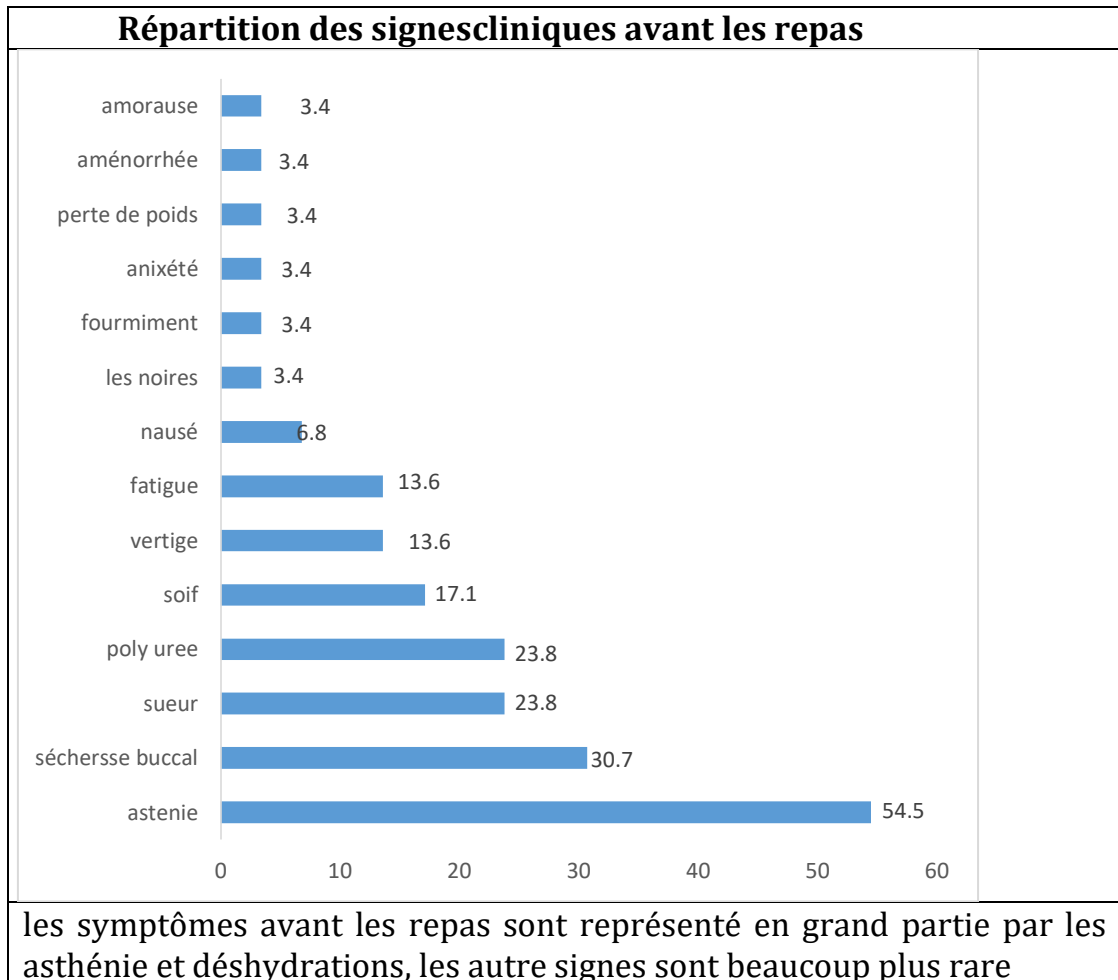


L'HTA et la dyslipidémie représentent les maladies associées les plus importantes, les insuffisances rénales et l'épilepsie sont plus rares

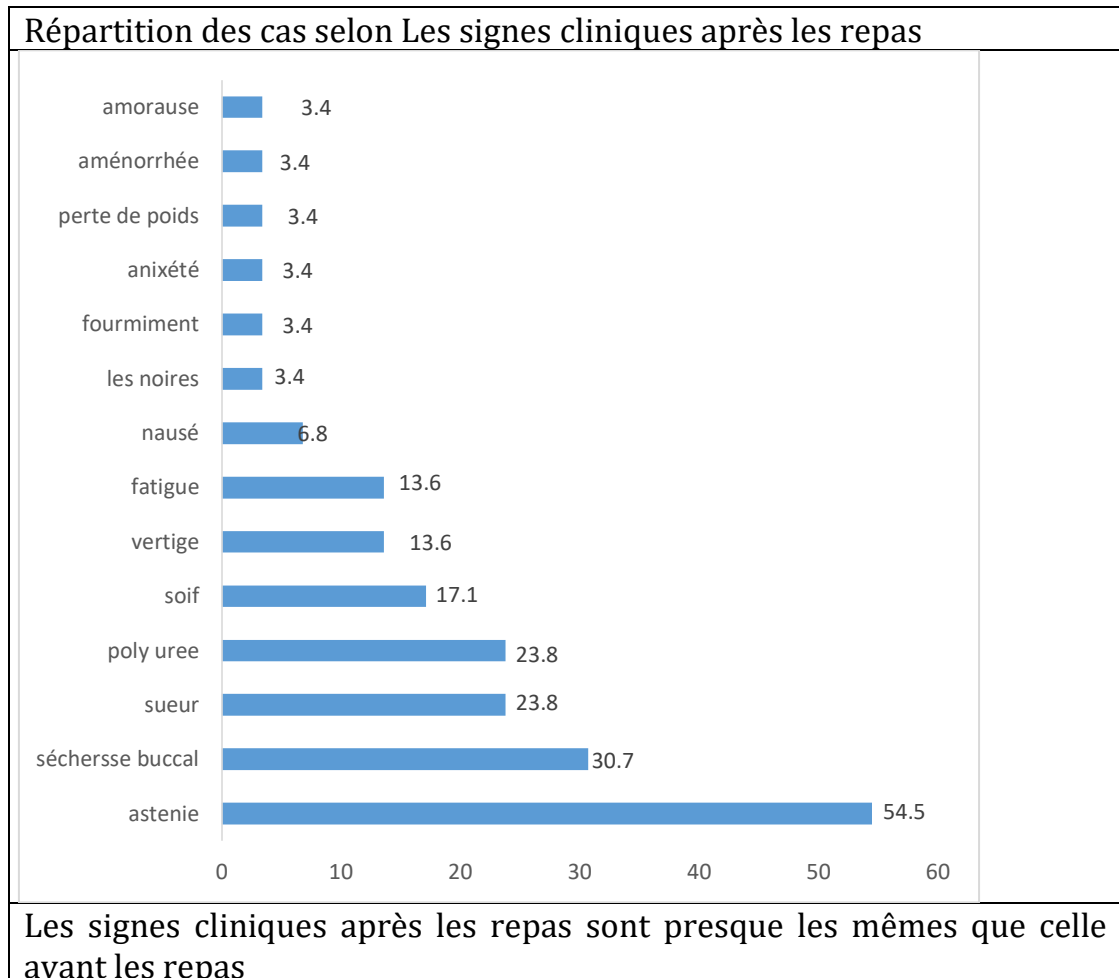
3. Les traitements associant



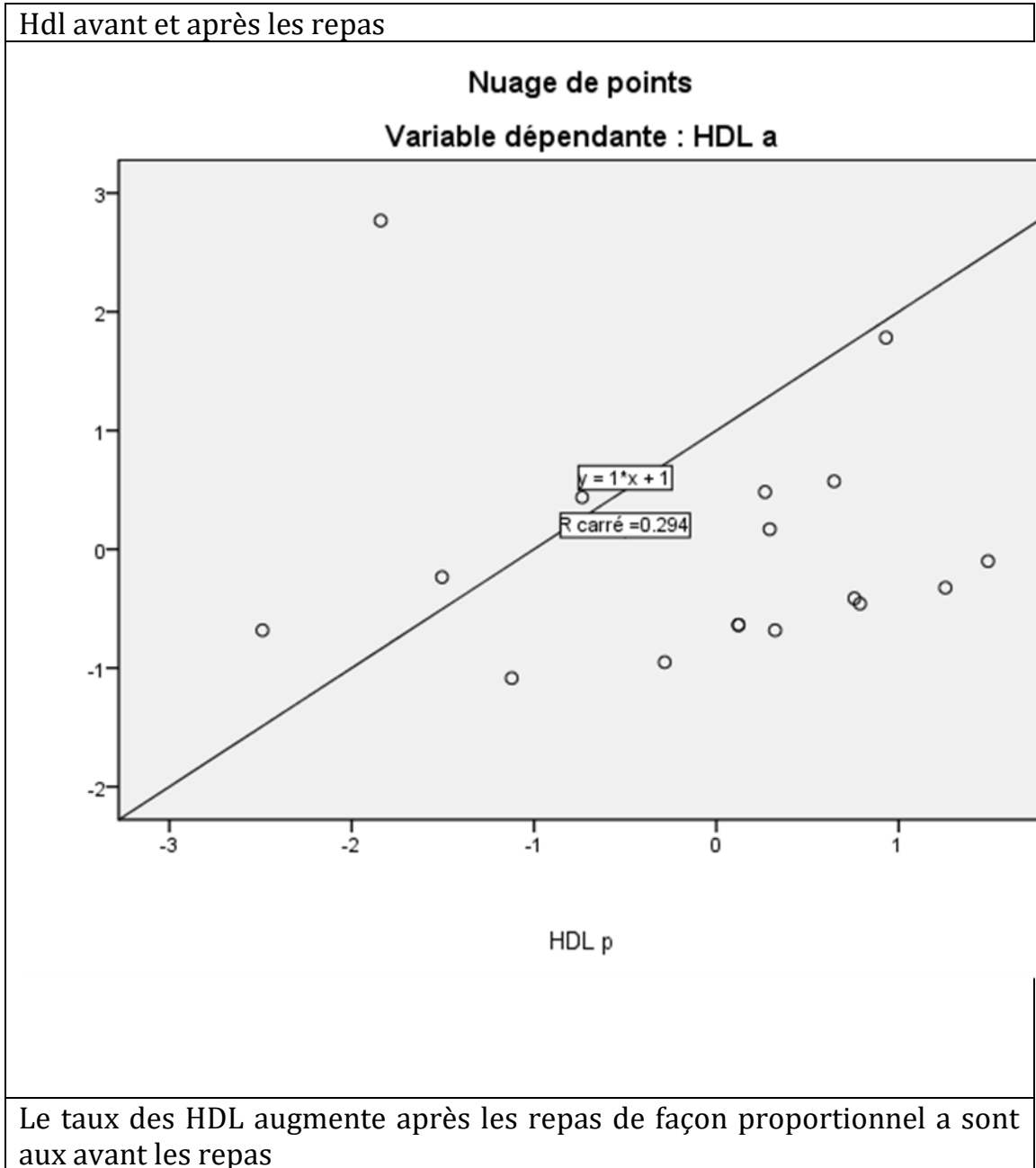
4. Les signes cliniques avant les repas



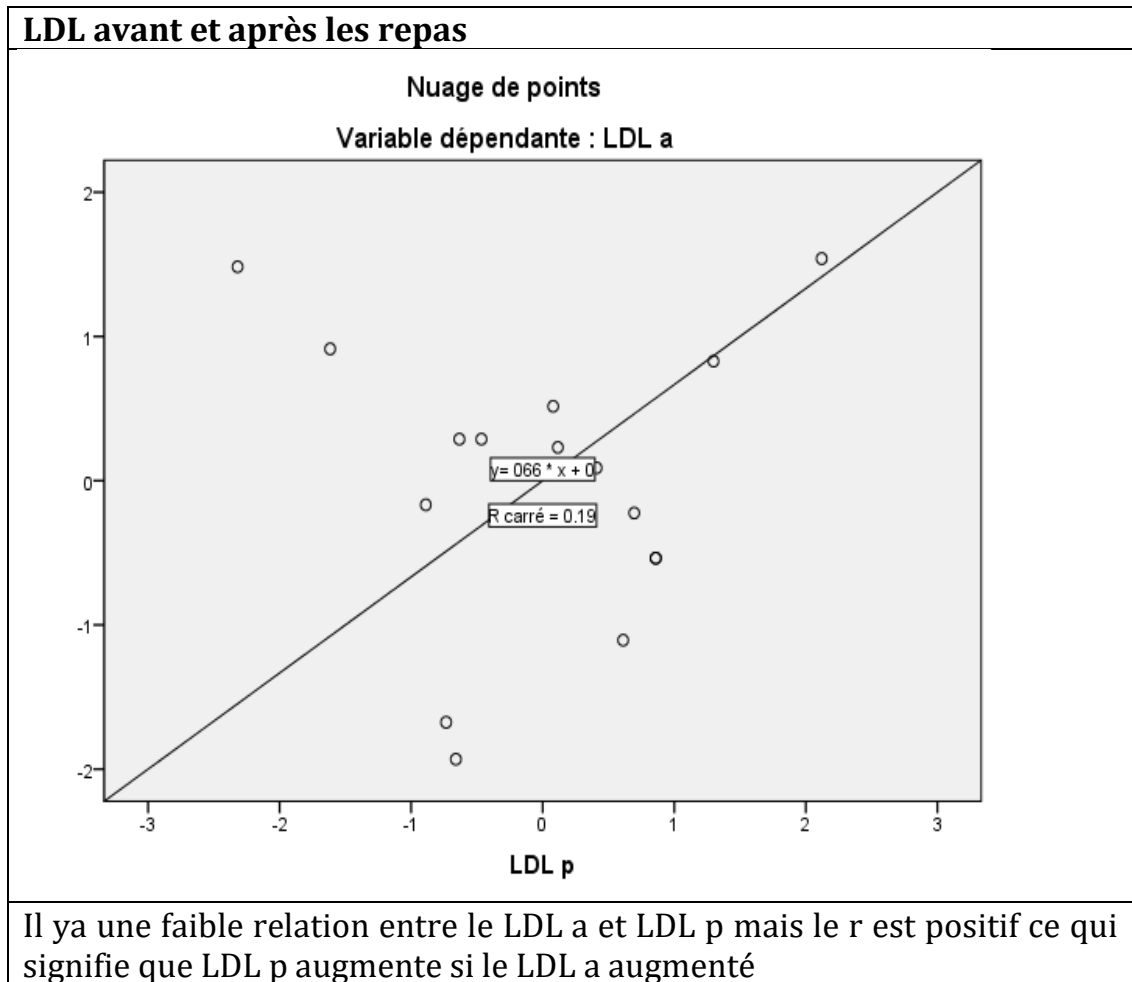
5. Les signes cliniques après les repas



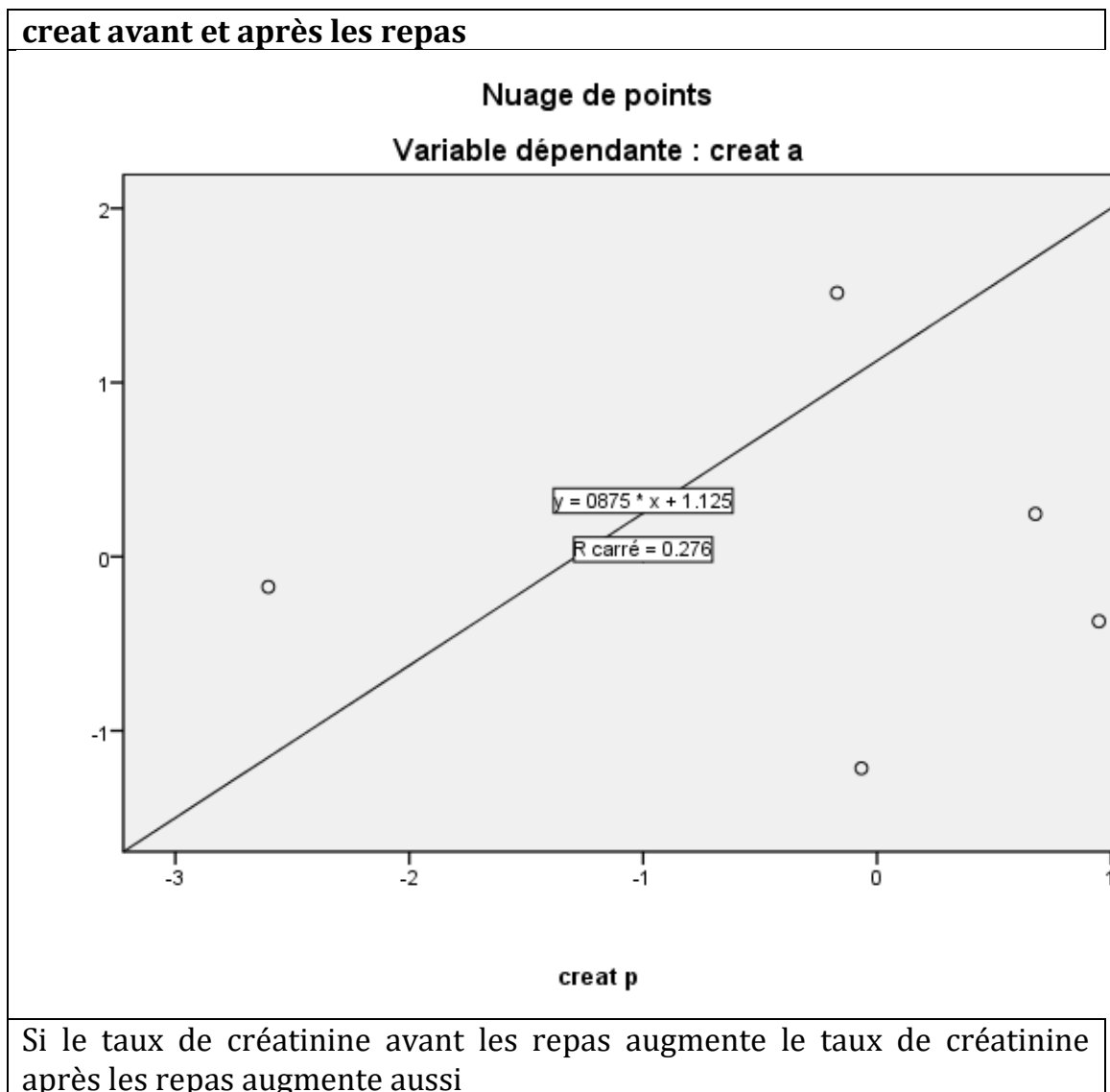
6. Hdl avant et après les repas



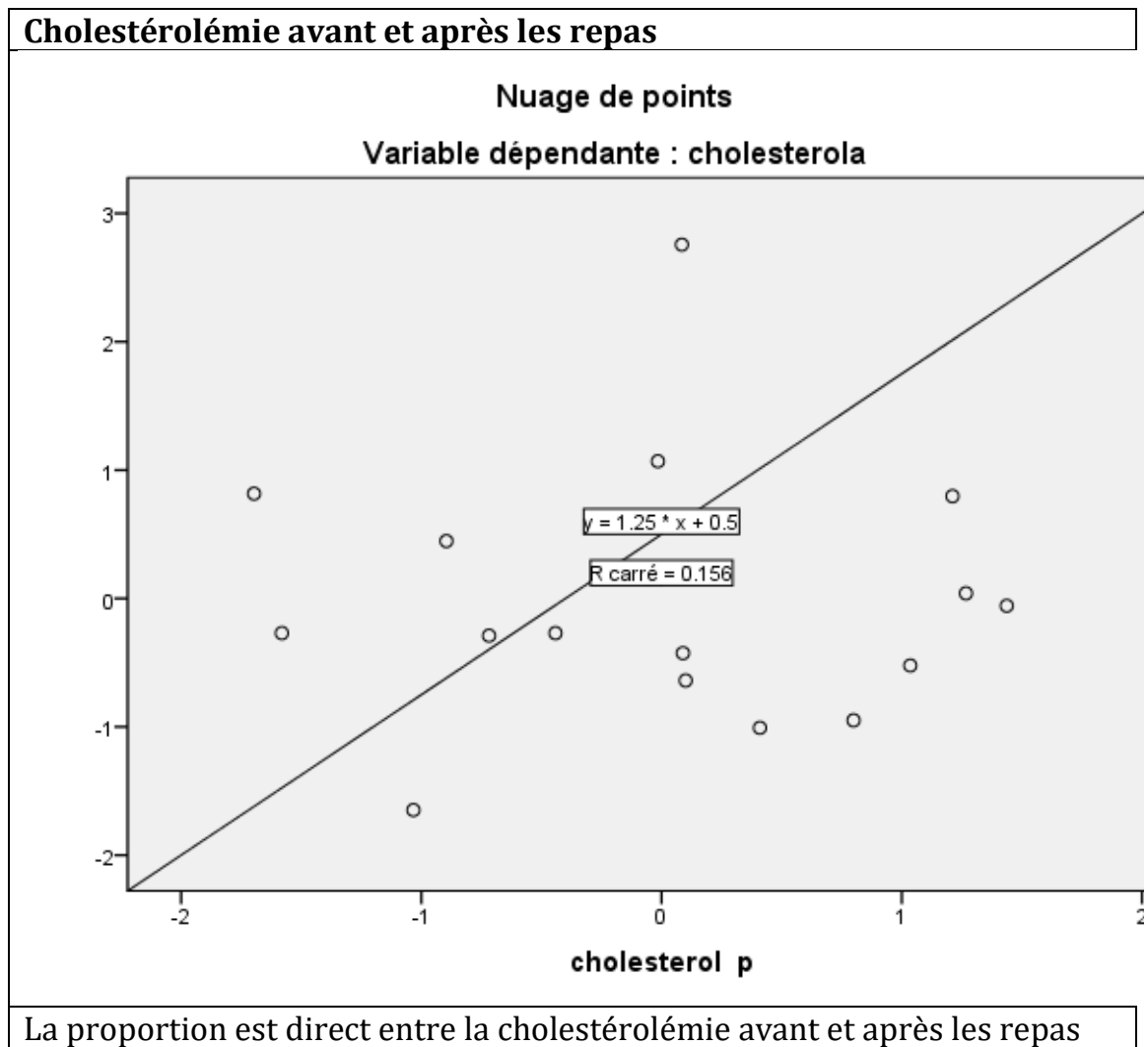
7. LDL avant et après les repas



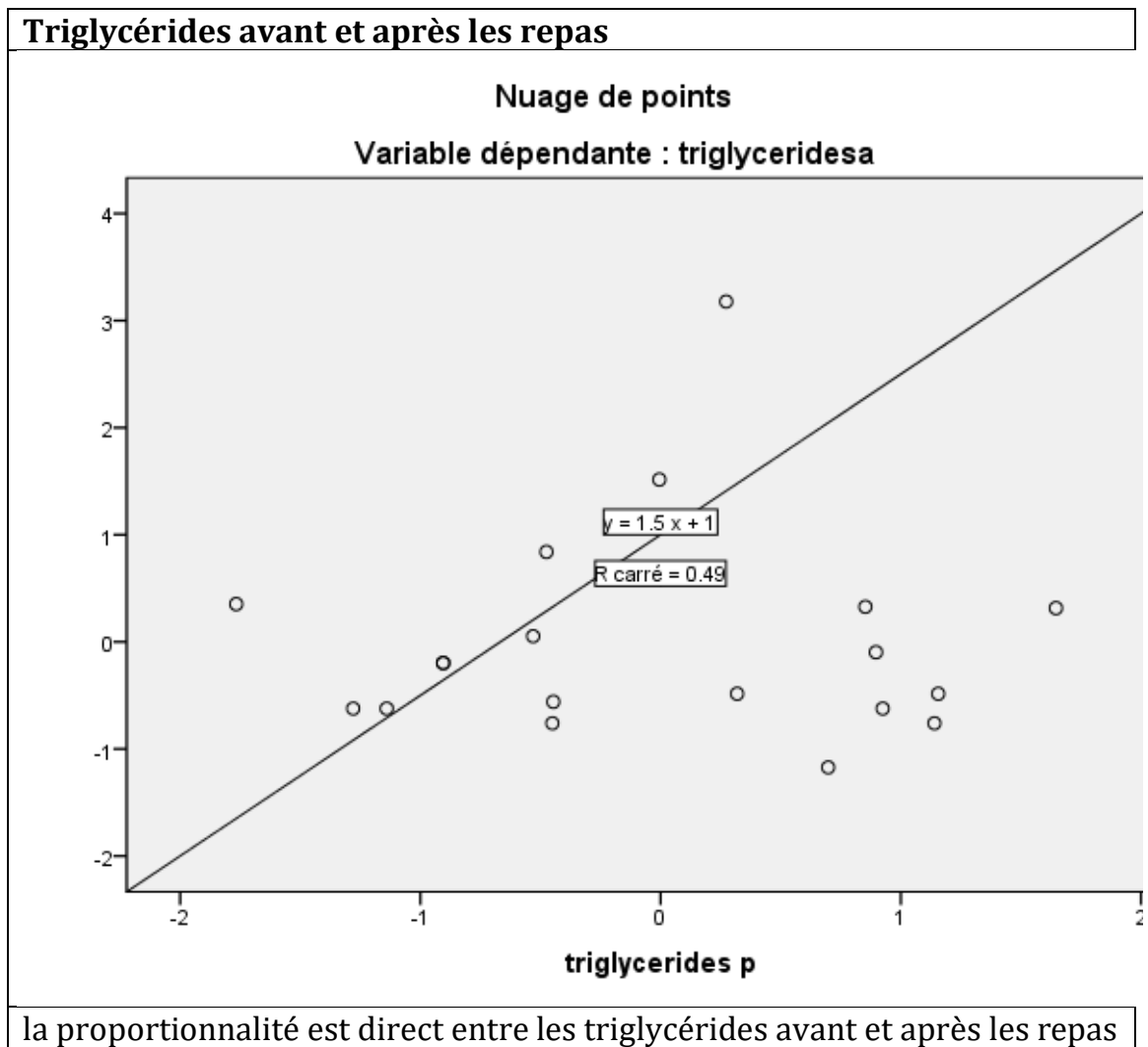
8. La creat avant et après les repas



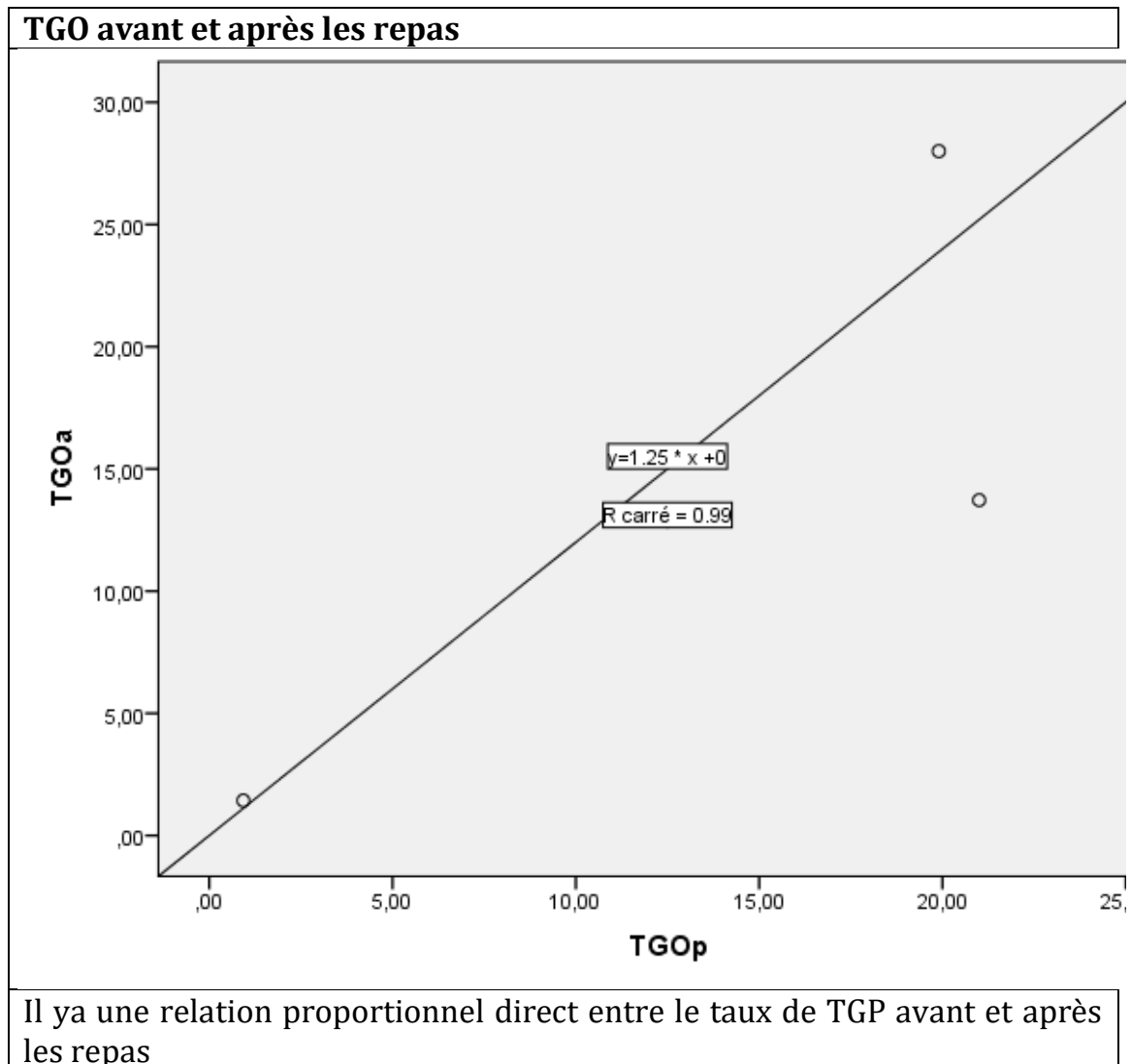
9. Cholestérolémie avant et après les repas



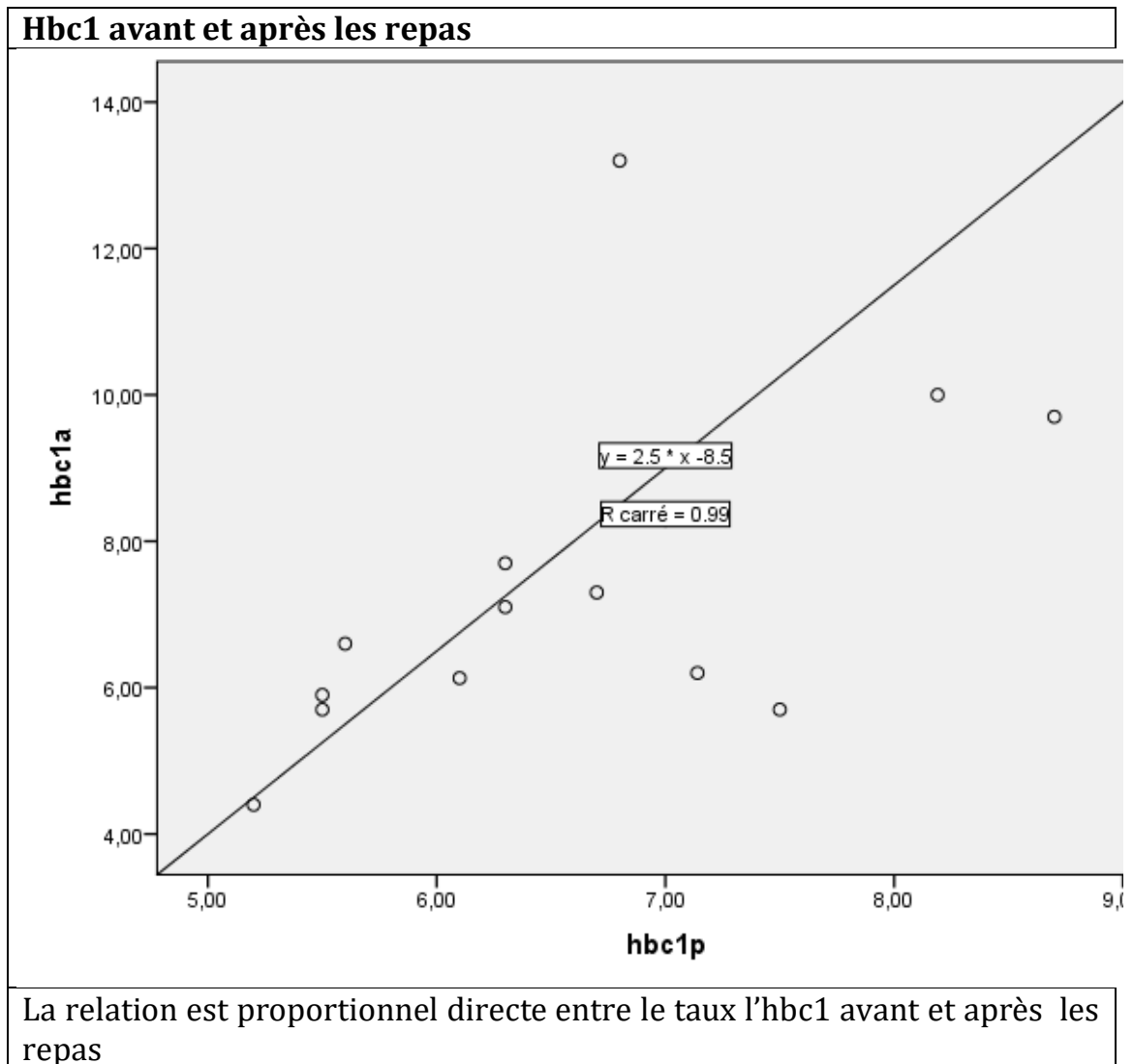
10. Triglycérides avant et après les repas



11. TGO avant et après les repas



12. Hémoglobine glyquée avant et après les repas



Discussions :

Les femmes représentent plus de 86 % dans notre étude soit 25 cas et les hommes 14 % des cas soit 5 cas, c'est une nette prédominance féminine dans un échantillon pris au hasard selon une étude en 2017 intitulées modes de révélation du diabète au **Sylvanus Olympio (SO) de Lomé** 35 homme contre 69 femme soit un sexe ratio de 0,5 contre 0,2 dans notre étude. Le diabète type 2 est une maladie beaucoup plus de la femme en rapport avec l'obésité.

52 % des cas de notre étude ont une dyslipidémie associée à la maladie avec 39 % des cas ont une HTA associée l'épilepsie et l'insuffisance rénale représentent 4 % pour chaque une des atteintes. La majorité des maladies associées au diabète sont des complications comme l'HTA et la néphropathie diabétique qui évolue en fonction de l'équilibre glycémique et se termine par l'insuffisance rénale chronique terminale selon **la revue médicale en suisse 2007** (la néphropathie diabétique est la cause principale de l'insuffisance rénale chronique terminale (30 % des IRCT sont d'origine diabétiques)

Selon la fédération française des diabétiques 80 % des diabétiques sont des hypertendus et 20 % hypertendus sont des diabétiques et l'apparition de l'HTA chez le diabétique augmente le risque des maladies cardiovasculaires avec un risque de mortalité deux fois plus élevé et trois fois plus élevé des maladies coronariennes selon **la revue générales diabétologie novembre 2012** l'épilepsie représente 4 % de cas selon notre étude les études faites dans ce sens ne rapportent aucune relation entre l'épilepsie et le diabète donc on peut dire que cette relation est expliquée par le hasard.

Environ 7 % des cas de notre étude prend du glucophage se sont des anti diabétiques oraux indiqué chez les diabétiques de type 2 qui entraîne une augmentation de la sensibilité des récepteurs de l'insuline ce qui donne une diminution de la glycémie c'est le médicament le plus utilisé chez les diabétiques de type 2.

3,4 % des cas de notre étude prend de la diamicron qui un anti diabétique oral de la classe des sulfamides utilisé en bithérapie avec le glucophage en cas d'déséquilibre glycémique en monothérapie .3,4 % des cas ont sous furosémide qui un anti hypertenseur diurétique utilisé dans le traitement de l'HTA soit en monothérapie ou en bithérapie. 3,4% des cas de notre étude ont sous tahor qui un traitement de la dyslipidémie c'est le dylipédémion le plus utilisé par les malades.et selon le CEED (centre européen d'étude du diabète) en 2013 lettre n 6 le glucophage est le médicament le plus prescrit pour traiter les patients attint de diabète de type 2.

La symptomatologie clinique avant et après les repas ne se diffère pas en général selon notre étude plus de 50 % de nous cas ont une asthénie que ce soit avant et après les repas, en diabétologie l'asthénie signifié une hyper ou hypoglycémie mais ça doit être prouvé par des mesure de la glycémie et la glycosurie et en absence de cette examen sa reste un symptôme subjective qui ne reflète pas forcément la réalité.

La sécheresse buccale est 30,7 % avant et après les repas, les sueurs représentent 28% que ce soit avant et après les repas, la soif 17 % le vertige 13 % que ce soit avant ou après les repas, la poly urée la fatigue 13 % et la poly urée

polydipsie 10 % et cela aussi identique avant et après la prise alimentaire, le reste des signes cliniques est 3,4 % avant et après les repas et cela peut être expliqué que le changement des signes cliniques en rapport au repas nécessite un temps plus long.

Les HDL après les repas augmentent par rapport à celle avant les repas le r carré est 0.294 soit $r = 0.54$ qui est entre 0.25 et 0.75 soit une forte relation positive entre le taux des HDL avant les repas et celle après les repas c'est-à-dire que le taux des HDL augmente chez la majorité des cas de notre étude après les repas chez un même patient qu'avant les repas. La moyenne du taux des HDL dans notre étude est 1.85 en post prandial et elle est 1.68 avant les repas, le taux des HDL est augmenté environ de 10 % en post prandial.

Le taux des LDL après les repas augmente par rapport à son taux avant les repas chez les diabétiques de notre étude le coefficient de corrélation r carré est 0,19 soit un $r = 0,43$ ce qui signifie que le taux de des LDL après les repas augmente dans la majorité des cas de notre étude par rapport à celui des LDL avant les repas. La moyenne des LDL avant les repas 0,88 et en post prandial 1,04 on note une augmentation des LDL en post prandial de plus de 10 %.

La créatininémie en post prandial dans notre étude est plus élevée que celle avant la prise alimentaire r carré est 0,27 soit $r = 0.52$ ce qui signifie qu'il y a une nette augmentation chez la majorité des cas de notre étude de la créatininémie, le métabolisme des protéines et plus précisément les protéines musculaires (créatine) pris produit une augmentation de la créatinémie post

prandiale. Le taux de la créatinémie est aussi utilisé en pratique médical comme un paramètre d'évaluation de l'activité rénal.

La cholestérolémie après les repas est plus élevée que celle avant les repas r^2 est 0.156 ce qui donne $r = 0.39$ ce qui signifie que la cholestérolémie après les repas est plus élevée dans la grande majorité des cas de notre étude ce qui reflète le rôle direct de l'alimentation sur les taux de la cholestérolémie.

La moyenne de la cholestérolémie dans notre étude avant l'alimentation est 1.68 et 1.85 après la prise alimentaire on note une augmentation de la cholestérolémie après les repas mais reste dans les deux situations supérieures à la valeur normale de la cholestérolémie qui doit être inférieure à 1.6 g/l. selon la fédération française de cardiologie

Les triglycérides augmentent en post prandial avec un r^2 entre pré et post prandial est 0.49 soit $r = 0.7$ ce qui explique l'augmentation des triglycérides en post prandial dans la majorité des cas de notre étude et cette augmentation est presque totale le r est proche du 01, la moyenne des triglycérides avant les repas est 1.12 et après les repas 1.29 soit une augmentation de 0.1 et selon l'association American du cœur les triglycérides doit être inférieurs à 1.5 et dans notre étude le taux des triglycérides est normal avant et après les repas.

Les taux des TGO augmente après les repas par rapport à ces taux avant les repas dans la totalité des cas de notre étude r^2 est 0.99 soit un $r = 0.99$. L'alimentation provoque directement une augmentation des TGO en raison de

l'augmentation du métabolisme hépatique provoqué par la prise alimentaire. et ces taux restent normaux pour les deux sexes avant et après les repas.

L'hémoglobine glyquée (hbc1) est le moyen le plus fiable pour le contrôle de l'équilibre alimentaire chez les diabétiques il nous donne une idée sur l'équilibre glycémique chez le diabétique plusieurs semaines auparavant et l'augmentation entre l'hémoglobine glyquée avant et après les repas. Sont eux chez les sujets normaux est inférieur à 6 %. Dans notre étude ce taux est 7 % en moyenne en poste prandial et 6 % avant les repas. Les cas de notre étude ont un bon équilibre diabétique selon les résultats de hbc1 .

Conclusion :

De nombreuses modifications biologiques et cliniques provoquées par la prise alimentaire chez les diabétiques de type 2 sont spécifiques pour les diabétiques et d'autres pour les sujets sains aussi. Après les repas on note chez les diabétiques une augmentation des taux de TGO, glycémie, créatinémie, l'hémoglobine glyquée, cholestérolémie,

Les triglycérides, hdl, ldl par contre les repas n'ont aucun rôle sur les modifications cutanées, mais il faut signaler le rôle de contenu alimentaire et de type de l'alimentation et leurs origines animales ou végétales sur les diabétiques.

Annexe

Tableau N° 3 : Classification de FREDERICKSON

Type	Maladie	Classe de LP	Lipides fmg/dL)	Risque de la maladie coronarienne	Risque de paneréatite
I	Hyperchylomicronémie familiale	Chylomicrons (CHY)	TG >1000	-	+
11a	Hypercholestérolémie familiale	LDL	C > 260	+	-
Hb	Hyperlipidémie familiale combinée	LDL + VLDL	C >260 TG >300	+	-
III	Dysbêtaïipoprotéïnémie familiale	IDL Remnantes CHY	C >260 TG >300	4*	-
IV	Hypertriglycéridémie familiale	VLDL	TG >300	+	-
V	Hypertriglycéridémie mixte	CHY + VLDL	TG >1000	-	+

Tableau N°4 : Moyennes des fractions lipidiques au moment du diagnostic du diabète type 2 dans notre étude et dans quelques études internationales et locales.

Etude	Année	ChlT	TG	HDL-c	LDL-c
UKPDS	1994	2,18	1,59	0,41	1,41
HOORN	2003	2,1.0	1 59	0,42	1,35
AUSDIAB	2007	2,29	1,68	0,50	
ADDITION	2008	2,16	1,77	0,50	1,31
SOUL-D	2013	1,94	2,00	0,46	1,10
MBOUCHE	2015	1,91	1,53	0,43	1,19
Notre étude	2016	1,90	1,46	0,47	1,22

Références bibliographiques

1. Diabète de type 1 : AmericanDiabetesAssociation. Expert commitee (AD1) 1997. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes care 20-11 83-97
2. Diabète type 2 : Andrelli F., Jacquier D., 2006 : place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines. Hépatogastro Vol 13 n°03
3. Diabète gestationnel : Rodier M., 2001, Blickle, définition et page 185-190. Classification du diabète, médecine nucléaire Imagerie fonctionnelle et métabolique 25,2 : 5.18 (Mémoire de M'habi Mohammed Amine).
4. Autre type de diabète : S. Besançon, D. Beran ,É. Bouenizabila, 2014 Accès à l'insuline dans les pays en voie de développement : une problématique complexe Médecine des maladies Métaboliques, Volume 8, n° 2, pages 153-157 (avril 2014) Mémoire de Mr Ghembaza Mohammed Chems Eddine.
5. Complication. Blickle J.F., 2011, Chap.15 Diabète et nutrition clinique pratique pp 183-200.
6. Blickle J.F., 2014, Chapitre 17 Diabète et nutrition clinique pratique (2ème édition pp 189-206). Doctorat de Laïssaoui Aïcha. Etude épidémiologique dans les régions de Aïn Defla.
7. Physiopathologie : Socks D.B., Bruns D.E., Goldstein D. et al 2002 : Guidelines and recommandation for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus, Clin Chem 48, 436-72.
8. Définition : [HTTP://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc3654676articles/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc3654676articles/)
9. Pharmacocinétique : intoxication à la metformine en réanimation Etude Dumas CNRS. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01630565/document>. 7 Nov 2017 dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine pour une intoxication à la metformine et de comparer les patients ayant affection aigue susceptible d'altérer la fonction rénale telle que la déshydratation.

10. Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses.
<HTTPS://dumas.ccsd.cnrs.fr/00628609/document>. 3 octobre 2011. Généralités sur les interactions médicamenteuses par un acte médical ou par les médicaments, même en l'absence de médecin. Selon le Vidal 60% des effets indésirables seraient prévisibles et évitables grâce à la metformine et diabète II (Sauf si IR importante).
11. <https://docplayer.fr/72061762-Acide-urique-et-profil-lipidique-chez-les-diabetiques-de-type-2-de-la.html>. Mémoire de Master de Abed Roumaïssa et Zerzaihi Imen le : 29/06/2017
12. http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/le_diabete.pdf
13. L. Perlemuter, J.L. Sélam, G. Collin de l'Hortet., 2003 : Diabète et maladies métaboliques. Ed. Masson, 4eme édition.
14. www.Chups.jussien.fr/polys/diabete/poly.chp14.4html
15. Les hypoglycémiantes oraux sont le troisième volet du diabète non insulino dépendant. Il existe actuellement trois familles d'hypoglycémiantes oraux : les sulfamides
16. www.who.int/topics/diabetemellitus/fr
17. Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable de l'utiliser.
18. Réanimation : intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. F. Fourrier et A. Seiclowsky. Reçu le 10 mai 2010, accepté le 17 Mai 2010. François fourrier@chru.lille.fr (f. Fourrier).
19. Canadian journal of diabete : Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Préparé par Ronald Goldenberg MD, FRCPC, Face, Zubin, Punthakee MD. MSC. FRCPC.
20. <http://dx.choi.org/10.1016/j.jcjd2013.13.07.031>
21. Formation : le metformine antidiabétique de référence. 2017
ElsevierChasson SAS

22. <http://dx.choi.org/10.1016/actpha.2017.09.018>
23. McFarlane P., Sheldon T., Houlden R., Harris S.B. 2003: Néphropathie, Association Canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique. S73-S79.
24. Megherbi SE, Milan C, Munier D et al. 2003. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED stroke project. *Stroke*, 34:688-94 > (31 Organisation mondiale de la Santé. 2016 : Rapport mondial sur le diabète Résumé d'orientation, pages 4 :1, WHO/NMH/NVI/16.3 <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/> 13-09-2016.
- 32 Oulahiane A., El hadau N., El mazouni Z., Iraqui H. 2011. Dyslipidémie et risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. *Diabetes&Metabolism* 37 (1): p78. x 33 Ducloux R., 2015, Le typage du diabète est-il utile au patient, *Médecine des maladies Métaboliques - Vol. 9*, pages :500-503,500.
- X 34 Halimi S., 2015 , *Médecine des maladies Métaboliques Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance*, Vol. 9, Ed Elsevier Masson, pp34-42 :1.
- 35 Sanogo S.D.S. et Diallo M., 2016. Profil lipidique des patients diabétiques de type 2 au centre de référence de la commune III de Bamako, Mali. *SFE Bordeaux 2016 / Annales d'Endocrinologie* 77, 529-3542 p06 Cheen, 2015, Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique, *Médecine des maladies Métaboliques - Vol. 9 - N°2*, pages :186-197.
- 37 Slama-Chaudhry A., Mavromati M., Golay A. et al, 2013, *Diabète de type II - HUG - Service de médecine de premier recours - DMCPRU*.
- 38 Gonbert S., Bruckert E., Turpin G. 2002. Diagnostic d'une hyperlipidémie en 2001 . Volume 3, numéro 6. Ed JOHN LIBBEY EUROTTEXT. Page(s) : 430-9 ^ 39 Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, Mueller M, Horvath T and al. 2010 Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 121: 110-122.
- 40 UK Prospective Diabetes Study Group. 1994, UKPDS XII: Différences between Asian, Afro-Caribbean and White Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabet Med*. Vol. 11, (7):670-7. t^41 Verges B. 2008 ,

Insuline : effets physiologiques sur les lipides. Que se passe-t-il chez le patient diabétique de type 2, Ed Elsevier Masson, pp 4 : 194-197

42 Ybarra J. et Madhun Z.T, 1996. Diabète de type II, métabolisme des lipides et athérosclérose,

Médecine et hygiène, vol. 54, 2120, pages. 1192-1197

43 Fredenrich A.,2000, LDL-cholestérol chez le diabétique, JOHN LIBBEY EUROTTEXT Volume 2, numéro 3, <http://www.jle.com/fr/revues>, août 201 *44 LBM,2016,Cholestérol et triglycérides, LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE ,<http://www.lxbio.fr/cholesterol-et-triglycerides/>septembre 2016.

45 Fédération française de cardiologie,2016, le-cholesterol, rester-en-bonne-sante <http://www.fedecardio.org>, août 2016