

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**

**Université Abou bekr Belkaid- Tlemcen**



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

**Département de Biologie**

**Mémoire**

**En vue de l'obtention du diplôme de**

**Master en Sciences Biologiques**

**Option : Biochimie appliquée**

**Thème**

**Étude descriptive et évaluation de quelques paramètres  
biochimiques chez des diabétiques de type II traités par la  
metformine.**

Présenté par : HAMIDOU Nesrine & AZZOUZI Fatima Ilhem

Devant le jury composé de :

Présidente : SAKER Meriem, Maitre de conférences A, Université de Tlemcen

Examinatrice : MEZOUAR Dounia, Maitre de conférences B, Université de Tlemcen

Encadrant : RAHMOUN Mohammed Nadjib ; Maitre de conférences A, Université de  
Tlemcen

**Année universitaire 2019 - 2020**

## *Remerciements*

Avant toute chose, nos remerciements vont à Dieu le tout puissant qui nous a éclairé les chemins du savoir et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.

Ce travail ne serait pas aussi plus riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr. RAHMOUN Mohammed Nadjib Maître de conférences A à la Faculté des sciences de la Nature et de la Vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou bekr belkaid de Tlemcen ; Nous tenons à le remercier chaleureusement pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, ses conseils, sa rigueur et surtout sa disponibilité tout le long de la réalisation de l'étude.

C'est avec un grand plaisir que nous remercions Mme. SAKER Meriem, Maître de conférences A à l'Université de Tlemcen pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury de ce mémoire.

Nous tenons aussi à adresser notre profonde gratitude et notre grande reconnaissance et remerciement à Mme. MEZOUAR Dounia Maître de conférences B à l'Université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont fait preuve tout le long de notre cursus universitaire.

Nos vifs remerciements s'adressent aussi au Dr. BENDIMERED Asma, médecin généraliste à la polyclinique de Sidi Chaker, pour sa sympathie, sa disponibilité, son aide pratique, ses précieux conseils et son encouragement.

Un remerciement particulier à tout le personnel du laboratoire central du CHU de Tlemcen pour leur soutien, encouragement et leur patience. Plus particulièrement, pour Belarbi Nesrine, Bey Omar Mansouria, Rabiaa et Dr, Kazi Selma pour leur enthousiasme, leur attention et toutes les connaissances qu'ils nous ont apporté. Ainsi que les laborantins Ramzi et Nacera pour leur aide si précieuse et leur expérience qu'ils nous ont fait partager.

Enfin, nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

## Dédicace

*J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à :*

*Mes très chère parents qui ont toujours été là pour moi, pour leurs sacrifices, leurs prières, et leur soutien, je n'arriverai jamais à leur rendre ce qu'ils ont fait pour moi, j'en suis là aujourd'hui grâce à eux.*

*Ma chère sœur Ikram et mon chère frère Ismail, pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leur soutien.*

*Mes adorables petits neveux et nièce, Younes, Wail, Malik et Djihane.*

*Ma binôme, ma meilleure amie Nesrine, pour moi tu es une sœur sur qui je peux toujours compter. Merci pour ton soutien, ton amitié et pour ton éternel amour sans oublier de rendre hommage à sa petite famille qui m'est très chère.*

*Mes chères amies Samia et Amina, pour leur encouragement.*

*Et à tous ceux qui ont une place dans mon cœur.*

***Ilhem***

## Dédicace

*Avec l'aide d'Allah le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la patience j'ai pu accomplir cet humble travail que je dédie à :*

***A ma très chère maman,** source de tendresse et d'amour, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence je te remercie pour ton soutien permanent, ta compréhension, tes sacrifices et pour toute la confiance que tu m'as accordé afin de me motiver dans mes études et me voir satisfaite et heureuse. Je n'aurai jamais réussi sans toi.*

***A mon cher papa,** Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, tes conseils, tes sacrifices illimités, ton soutien moral et financier ne m'ont pas manqué durant ces longues années d'étude. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous aime.*

***A mon grand frère,** qui n'a omis aucun refus à me porter aide et assistance. Je te remercie pour ton appui et ton encouragement Ce travail n'aurait pas pu être sans ton aide, merci d'être toujours là pour moi.*

***A ma petite sœur chérie,** qui a toujours su me distraire à sa façon durant mes moments de stress tout au long de la réalisation de ce travail.*

***A mon binôme,** ma sœur Ilhem qui a partagé les efforts pour la réalisation de ce travail. Merci pour ta sincère amitié, d'avoir été toujours présente et d'avoir su me rendre le sourire même dans les journées les plus difficiles. Ainsi qu'à sa chère petite famille.*

***A ma grand-mère maternelle,** pour toutes ses prières et ses encouragements.*

***A la mémoire de ma grand-mère paternelle,** mon exemple qui nous a quitté si tôt et qui aurait été tellement fière de me voir réaliser ce travail.*

***A D. Welid** qui a cru en moi et a fait bien plus que me soutenir, m'écouter et m'accompagner même durant mes pires journées.*

**Nesrine**

## **Abréviations**

**ADA** : American Diabetes Association  
**ADO** : Antidiabétiques oraux  
**AL** : Acidose lactique  
**ALAT** : Alanine-amino transférase  
**AMP** : Adénosine monophosphate  
**AMPK** : AMP-activated protein kinase  
**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
**ASAT** : Aspartate-amino transférase  
**ATP** : Adénosine triphosphate  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral  
**BIL D** : Bilirubine directe  
**BIL T** : Bilirubine totale  
**CHOL T** : Cholestérol total  
**CHU** : Centre hospitalo-universitaire  
**CREA** : Créatinine  
**DCCT** : Diabetes control and complications trial  
**DDP-4** : Dipeptidyl peptidase-4  
**DMSO** : Diméthyl sulfoxyde  
**DT1** : Diabète de type 1  
**DT2** : Diabète de type 2  
**EDTA** : Acide éthylène- diamine-tétra-acétique  
**FBP1** : Fructose-1,6-biphosphatase  
**FID** : Fédération internationale du diabète  
**GGT** : Gamma-glutamyl transférase  
**GIP** : Glucose-dependent insulintropic peptide  
**GLDH** : Glutamate déshydrogénase  
**GLP-1** : Glucagon-like peptide-1  
**GLUT** : Glucose Transporter  
**GOD** : Glucose oxydase  
**HbA1c** : Hémoglobine glyquée  
**HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

**HPLC** : Chromatographie liquide haute performance  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**LDH** : Lactate déshydrogénase  
**LDL** : Low density lipoprotein  
**MDH** : Malate déshydrogénase  
**MET** : Metformine  
**MIDD** : Maternally innherited diabetes and deafness  
**MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young  
**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide  
**NGSP** : National glycohemoglobin Standarization program  
**OCT1** : Organic cation transporter 1  
**OMS** : Organisation mondiale de la Santé  
**PAL** : Phosphatase alcaline  
**SGLT 2** : Sodium/glucose cotransporteur 2  
**TG** : Triglycérides  
**TP** : Taux de prothrombine  
**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study

## Tables des matières

*Remerciement*

*Dédicaces*

*Liste des abréviations*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

*Résumé*

<i>Introduction</i> .....	1
<i>Synthèse bibliographique</i> .....	2
<b>Chapitre 1</b> : généralités sur le diabète.....	5
1. Définition du diabète.....	5
2. Epidémiologie.....	5
3. Classification.....	6
3.1. Diabète type 1.....	6
3.2. Diabète type 2.....	7
3.3. Autres types du diabète.....	7
3.4. Diabète gestationnel.....	8
4. Physiopathologie du diabète type 2.....	9
5. Diagnostic.....	10
6. Complications.....	10
6.1. Complications microangiopathiques.....	11
6.2. Complications macroangiopathiques.....	12
6.3. Autres complications.....	13
7. Traitements du diabète type 2.....	13
7.1. Traitement non médicamenteux .....	13
7.2. Traitement médicamenteux.....	14
7.2.1. Antidiabétiques oraux.....	14
7.2.2. Insulinothérapie.....	13
<b>Chapitre 2</b> : La metformine.....	17
1. Introduction.....	17
2. Mécanisme d'action de la metformine.....	18
3. Effets indésirables de la metformine.....	19
4. Toxicité de la metformine.....	20

<b>Matériels et méthodes</b> .....	22
<b>Résultats et interprétations</b> .....	33
1. Description de la population.....	34
2. Répartition des sujets étudiés selon le sexe.....	34
3. Répartition en fonction des tranches d'âge.....	35
4. Répartition en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).....	35
5. Répartition en fonction de l'ancienneté du diabète.....	36
6. Répartition en fonction de la glycémie.....	37
7. Répartition en fonction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	37
8. Analyses statistiques des paramètres biochimiques de la population étudiée.....	38
9. Analyses statistiques des paramètres biochimiques en fonction du traitement associé.....	40
9.1. En fonction des hypolipémiants.....	40
9.2. En fonction des antihypertenseurs.....	42
10. Test de corrélation entre les différents paramètres biochimiques.....	44
<b>Discussion</b> .....	49
<b>Conclusion</b> .....	56
<b>Références bibliographiques</b> .....	58



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des ADO.....	16
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de la metformine.....	17
<b>Figure 3</b> : Cibles moléculaires de la metformine dans l'hépatocyte.....	18
<b>Figure 4</b> : Centrifugeuse.....	26
<b>Figure 5</b> : Automate type ADVIA® 1800.....	27
<b>Figure 6</b> : Automate type BIO-RAD D-10™.....	28
<b>Figure 7</b> : Automate type STA Compact Max®2.....	32
<b>Figure 8</b> : Représentation de la population de l'étude.....	34
<b>Figure 9</b> : Répartition des sujets en fonction du sexe.....	34
<b>Figure 10</b> : Répartition des sujets en fonction de l'âge.....	35
<b>Figure 11</b> : Répartition des sujets en fonction de l'IMC.....	36
<b>Figure 12</b> : Répartition des sujets en fonction de l'ancienneté.....	36
<b>Figure 13</b> : Répartition des sujets en fonction de la glycémie.....	37
<b>Figure 14</b> : Répartition des sujets en fonction de HbA1c.....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : La variation de la moyenne des paramètres biochimiques.....	39
<b>Tableau 2</b> : La variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des hypolipémiants.....	41
<b>Tableau 3</b> : La variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des antihypertenseurs.....	43
<b>Tableau 4</b> : Matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 1 de la population étudiée.....	46
<b>Tableau 5</b> : matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 2 de la population étudiée.....	47
<b>Tableau 6</b> : matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 3 de la population étudiée.....	48

## Résumé

La metformine est l'antidiabétique oral le plus prescrit dans le monde. C'est le traitement de première intention chez les diabétiques de type 2. L'objectif de notre travail est de réaliser une étude descriptive transversale sur le profil biochimique des diabétiques de type 2 traités par la metformine de la région de Tlemcen et la corrélation entre les différents paramètres afin de vérifier une éventuelle toxicité de la metformine une fois associé avec d'autres médicaments.

Dans une première phase nous avons recruté 104 patients âgés de 36 à 84 ans. A l'aide d'un questionnaire et nous les avons classés selon l'âge, le sexe, l'IMC et l'ancienneté du diabète. Dans la deuxième phase de notre études, les patients recrutés ont été rappelés pour un examen complémentaire du bilan biochimique (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, ASAT, ALAT, PAL, GGT, BILT et TP).

Au regard de nos résultats, nous avons constaté une prédominance féminine dans notre population de diabétiques avec un âge moyen de la population de 60 ans. La plupart des sujets étaient obèses ou en surpoids et avaient un diabète déséquilibré ( $HbA1c > 7\%$ ). Une différence significative ( $p < 0,05$ ) a également été notée entre les trois groupes pour la moyenne GGT.

La metformine a diminué significativement le taux de glycémie sans entraîner d'hypoglycémie. Cependant, nous n'avons enregistré aucun effet de la metformine sur les paramètres rénaux et hépatiques.

### Mots clés :

Diabète de type 2, paramètres biochimiques, metformine, corrélation, toxicité.

### Abstract

Metformin is the most prescribed oral anti-diabetic in the world. It is the first-line treatment in type 2 diabetics. The objective of our work is to carry out a transversal descriptive study on the biochemical profile of type 2 diabetics treated with metformin from the Tlemcen region and the correlation between the various parameters in order to check for possible toxicity of metformin when combined with other drugs.

In the first phase, we recruited 104 patients aged 36 to 84 years using a questionnaire and we classified them by age, gender, BMI and age of diabetes. In the second phase of our study, the recruited patients were recalled for an additional examination of the biochemical assessment (fasting blood sugar, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, ASAT, ALAT, PAL, GGT, BILT and TP).

In view of our results, we noted a female predominance in our diabetic population with an average age of the population of 60 years. 50% of subjects treated with metformin alone are overweight and had an unbalanced diabetes ( $HbA1c > 7\%$ ). A significant difference ( $p < 0.05$ ) was also noted between the three groups for the GGT mean.

Metformin significantly lowered blood sugar levels without causing hypoglycemia. However, we have not seen any effect of metformin on kidney and liver parameters.

### Keywords:

Type 2 diabetes, biochemical parameters, metformin, correlation, toxicity

### المخلص

الميتفورمين هو أكثر الأدوية المضادة للسكري عن طريق الفم في العالم. يعتبر الخط الأول لعلاج مرضى السكري من النوع 2. الهدف من عملنا هو إجراء دراسة وصفية عرضية للخصائص البيوكيميائية لمرضى السكر من النوع 2 الذين عولجوا بالميتفورمين من منطقة تلمسان ودراسة العلاقة بين المعايير المختلفة للتحقق من السمية المحتملة للميتفورمين عند دمجها مع أدوية أخرى.

في المرحلة الأولى، قمنا بتوظيف 104 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 36 و 84 سنة. باستخدام استبيان و قمنا بتصنيفهم حسب العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم وعمر مرض السكري. في المرحلة الثانية من دراستنا، تم استدعاء المرضى المعيّنين لإجراء فحص إضافي لتقييم العوامل الكيميائية الحيوية (سكر الدم، الهيموغلوبين السكري، الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، اليوريا، الكرياتينين، ASAT، ALAT، PAL، GGT، BILT و TP).

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها، لاحظنا هيمنة الإناث في مرضى السكري لدينا بمتوسط عمر السكان 60 عاماً. 50٪ من الأشخاص الذين عولجوا بالميتفورمين وحده يعانون من زيادة الوزن ولديهم مرض السكري غير المتوازن ( $HbA1c > 7\%$ ). (ولوحظ أيضاً اختلاف كبير ( $P < 0.05$ ) بين المجموعات الثلاث GGT).

خفض الميتفورمين بشكل ملحوظ مستويات السكر في الدم دون التسبب في نقص السكر في الدم. ومع ذلك، لم نر أي تأثير للميتفورمين على معلمات الكلى والكبد.

الكلمات الدالة:

السكري من النوع 2، المعلمات البيوكيميائية، الميتفورمين، الارتباط، السمية.

# **Introduction**

L'OMS définit le diabète comme étant une maladie chronique non transmissible 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). (OMS 2020)

Le diabète est un problème de santé publique majeur car sa prévalence a augmenté rapidement en quelques décennies. De même, selon les dernières estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre de diabétiques en Afrique va presque tripler entre 2017 et 2045, passant de 16 millions à 41 millions. Malgré les efforts de dépistage, la prévalence du diabète reste cependant sous-évaluée, puisque deux tiers des cas ne sont pas diagnostiqués et les diabètes sont découverts pour la plupart à l'occasion d'une complication (Diop, *et al.*, 2019).

En Algérie, le diabète progresse rapidement et touche toutes les catégories de la population. La prévalence pour les personnes âgées entre 35 à 65 ans (représentant 29,4 % de la population générale) dépasse 12 %. (Belhadj, *et al.*, 2019).

La forme la plus courante du diabète est le diabète de type 2 qui se caractérise par l'incapacité de produire de l'insuline, soit la quantité produite est insuffisante, soit l'organisme ne réagit pas à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une accumulation de glucose dans le sang. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptômes cliniques et donc sans diagnostic pendant plusieurs années (Hirst, 2013).

La prise en charge du diabète 2 nécessite non seulement un contrôle glycémique satisfaisant mais aussi une maîtrise des facteurs de risque souvent associés tels que les dyslipidémies et l'hypertension artérielle afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers les complications cliniques micro et macrovasculaires (responsables de la morbidité importante du diabète de type 2) (Racine, 2015).

Dans cette pathologie, la metformine a un rôle central car c'est le traitement recommandé en première intention après l'échec des mesures hygiéno-diététiques. Elle appartient à la classe des biguanides. Ces recommandations ont été établies sur la base d'études ayant démontrés son efficacité sur la baisse des chiffres glycémiques et d'hémoglobine glyquée (HbA1c), la

réduction du risque de maladies cardiovasculaires et sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies (UKPDS, 1998).

En revanche, l'utilisation de cet antidiabétique oral n'est pas sans effet indésirables ; elle peut tout de même entraîner des perturbations de la fonction hépatique et rénale (qui joue le rôle de déclencheur de l'acidose lactique).

C'est pour cela, qu'il nous a paru intéressant d'évaluer les paramètres biochimiques d'une population de diabétiques de type 2 traités par la metformine, et de déterminer l'influence de cette dernière sur la fonction rénale et hépatique une fois associé avec d'autres médicaments. Les techniques appliquées sont celles de l'interrogatoire, et des bilans biochimiques.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux informations générales des patients et de la maladie elle-même (âge, sexe, poids, ancienneté.). Dans un second temps, l'évaluation de certains paramètres biochimiques des patients diabétiques.

# **Synthèse bibliographique**

## **Chapitre 1 : généralités sur le diabète**

### **1. Définition du diabète :**

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une défaillance de la sécrétion d'insuline ou une diminution de la sensibilité et de la fonction de l'insuline, ou les deux en parallèle. Il se caractérise par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises et/ou si une glycémie mesurée «au hasard» est supérieure ou égale à 2,00 g/l (Wémeau, 2014).

Il se manifeste par une polyurie (excrétion excessive d'urine), polydipsie (soif excessive), polyphagie (faim excessive), asthénie, une perte de poids ou obésité, une vision trouble, fatigue, picotements dans les mains et les pieds et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel,... (Msopa *et al.*, 2019).

Certains facteurs peuvent troubler l'équilibre glycémique et favorisent ainsi l'apparition et le développement du diabète parmi ces facteurs : la prédisposition génétique, surpoids, alimentation déséquilibrée, sédentarité, hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, alcool, tabac en plus des facteurs environnementaux (infections virales, faibles niveaux de vitamine D et exposition réduite aux rayons ultraviolets...) (Tan *et al.*, 2019).

### **2. Epidémiologie :**

Le diabète constitue l'un des problèmes sanitaires mondiaux du 21<sup>ème</sup> siècle. Il a connu au cours de ces 20 dernières années une augmentation rapide du nombre d'adultes atteints de diabète et une élévation de la prévalence (OMS, 2018). Le nombre des personnes atteintes de diabète dans le monde a augmenté en passant de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 à cause de l'accroissement démographique, du vieillissement de la population ainsi que de l'augmentation des sujets en surpoids et/ou obèses (OMS, 2016).

La prévalence mondiale du diabète sucré est passée de 4,7 % en 1980 à 8,5% en 2014. Cette prévalence a progressé plus rapidement dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires (Léon-Emmanuel, 2019).

En 2010, l'OMS estimait que 438 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de diabète en 2025. Il reste moins de cinq ans avant que cette échéance n'arrive, alors que le nombre de diabétiques a déjà dépassé cette prévision (25 millions de cas en plus) (OMS, 2018).

En 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) enregistre 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans soit 9,3 % de la population vivent avec le diabète dans le monde. Actuellement,



1 adulte sur 2 n'est pas diagnostiqué (232 millions de personnes). En outre, plus d'un million d'enfants et d'adolescents de moins de 20 ans sont atteints de diabète de type 1 (OMS, 2019). De même, d'après les estimations de 2019, le chiffre mondiale devrait augmenter jusqu'à 578.4 millions d'ici à 2030 et jusqu'à 700.2 millions d'ici à 2045 (FID 2019). L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde (OMS, 2019).

Les dernières statistiques estiment que la Chine, l'Inde et les Etats Unis sont les pays les plus touchés par cette maladie et resteront en tête de liste jusqu'en 2030. Selon Saeedi. *et al.* (2019), en 2045 les trois principaux pays avec le plus grand nombre de diabétiques devraient être la Chine, l'Inde et le Pakistan.

En Afrique, actuellement 19,4 millions de personnes souffrent de diabète soit une prévalence régionale de 3,9 %. Cette région présente le pourcentage le plus élevé de cas de diabétiques non diagnostiqués de toutes les régions de la fédération internationale de diabète (FID, 2019). Aujourd'hui, on estime que l'Algérie compte 1,9 millions de diabétiques soit 4,41% de la population. Ce nombre peut atteindre jusqu'à 2,5 millions en 2030 et 3,4 millions en 2045 (FID, 2019).

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

#### **3.1. Diabète de type 1 :**

Anciennement appelé « insulino-dépendant » ou « diabète juvénile » est une maladie majoritairement auto-immune caractérisée par la destruction des cellules  $\beta$  insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans pancréatiques. Ces îlots sont détruits jusqu'à 90 % de leur quantité normale aboutissant à une déficience de sécrétion d'insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique que l'origine soit idiopathique ou auto-immune. La destruction des cellules  $\beta$  se poursuit pendant des mois ou des années, jusqu'à ce que leur masse ait diminué au point où la concentration d'insuline ne peut plus contrôler les niveaux de glucose plasmatique (Coulibaly, 2019). Dans ce cas les personnes atteintes de ce type de diabète ont absolument besoin d'un apport extérieur régulier d'insuline. Cette forme de diabète représente 10% des cas de diabète, elle survient habituellement chez le sujet jeune avant l'âge de 35 ans, bien qu'il puisse également se présenter plus tard dans la vie (Moini, 2019).

Il en existe deux formes :

-Le diabète auto-immun : (90 % des cas de DT1)

La destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas est due à un mécanisme auto-immun qui résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules  $\beta$ , anti-corps anti-insuline, anti-glutamate carboxylase, anti-tyrosine phosphatase.

-Le diabète idiopathique : Plus rare (10 à 15 % des cas de DT1)

Ce type de diabète se caractérise par l'absence d'auto-anticorps. Les personnes atteintes de ce type peuvent présenter une acidocétose avec une carence variable en insuline (American Diabetes Association, 2018).

### **3.2. Diabète de type 2 :**

Anciennement appelé non insulino-dépendant (représente 90 % des cas de diabète). C'est une affection multifactorielle qui semble être le résultat à la fois d'une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux (obésité, sédentarité) (Coulibaly, 2019). Ce type de diabète se caractérise par une insulino-résistance associée à une insulino-pénie relative ou progressive; dans ce cas l'insulinothérapie n'est pas indispensable à la survie du patient.

L'installation du diabète de type 2 est insidieuse; ainsi la maladie est découverte parfois au moment des complications macro- ou micro-vasculaires (Mubenga Mukengeshai, 2019).

Le diabète de type 2 se développe généralement après 40 ans, bien qu'il est de plus en plus observé chez les jeunes adultes et les adolescents.

### **3.3. Autres types spécifiques de diabète :**

Les types de diabète sucré de diverses étiologies connues sont regroupés ensemble pour former la classification appelée «Autres types spécifiques». Ce groupe comprend des types de diabète résultant de défauts génétiques de la fonction des cellules bêta, de défauts d'action de l'insuline, ou associés à d'autres maladies y compris le pancréas exocrine, dysfonctionnement associé à d'autres endocrinopathies, ainsi que le diabète causé par des médicaments, des infections, des composés chimiques ou des composés toxiques et ils représentent moins de 10% des cas de diabète sucré (Baynes, 2015).

#### **3.3.1. Diabètes liés à un défaut génétique de la fonction des cellules $\beta$ :**

##### **a. Le Diabète MODY :( Maturity-Onset Diabetes of the Young):**

Le diabète MODY est une forme de diabète rare non insulino-dépendant qui se déclare généralement avant l'âge de 25 ans parfois même à l'enfance. Actuellement, il existe 5 types classés en MODY 1, 2, 3, 4, 5 et sont de gravité variable. Ce sont des formes héréditaires de diabète sucré caractérisées par une anomalie de la sécrétion de l'insuline due à une mutation génétique (Care, 2018 ; Timsit, *et al.*, 2009).

### **b. Le Diabète mitochondrial :**

Le diabète mitochondrial (Maternally Inherited diabetes and Deafness MIDD) est un diabète monogénique de transmission maternelle qui résulte d'une mutation de l'ADN mitochondrial aboutissant à un déficit en ATP provoquant une diminution de l'insulino-sécrétion (Makhlouf et Kacimi, 2019).

### **3.3.2. Diabètes liés à un défaut génétique de l'action de l'insuline :**

Il s'agit d'anomalies génétiques qui touchent les récepteurs de l'insuline.

### **3.3.3. Diabètes secondaires :**

#### **a. Maladies pancréatiques :**

Le diabète se déclenche à la suite d'une atteinte du pancréas. Il peut s'agir de : pancréatite chronique calcifiante, cancer du pancréas, pancréatectomie partielle ou totale, hémochromatose, pancréatite fibrocalcifiante tropicale ou nutritionnelle, mucoviscidose.

#### **b. Maladies endocriniennes :**

Le diabète peut être associé à de nombreuses endocrinopathies, liées à l'hypersécrétion d'hormones (cortisol, hormone de croissance...) qui s'opposent à l'action de l'insuline. Parmi elles nous citons : acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, syndrome de Conn, Phéochromocytome, glucagonome, somatostatine, tumeurs carcinoïdes (Coulibaly, 2019).

#### **c. Diabète induit par des médicaments :**

Dû aux hyperglycémies provoquées par un certain nombre de médicaments diabétogènes, par exemple les corticoïdes ; oestroprogestatifs combinés ; les diurétiques thiazidiques ; diazoxide et propranolol (Makhlouf et Kacimi, 2019).

#### **d. Diabète lié aux infections :**

Certaines infections peuvent déclencher le diabète telles que : la rubéole congénitale, cytomegalovirus, coxsackie virus...

#### **e. Autres :**

Il existe des formes rares de diabètes liées à une pathologie du système immunitaire, ou d'autres syndromes génétiques tels que le syndrome de Down, Klinefelter, Turner, Laurence... (Care, 2018).

### **3.4. Diabète gestationnel :**

Le diabète gestationnel se définit par un trouble de la tolérance glucidique qui se caractérise par une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois

pendant la grossesse (Pirson *et al.*, 2016). Les femmes atteintes de diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète de type 2. Ce type de diabète est généralement transitoire et disparaît chez la majorité des femmes après l'accouchement (Tenenbaum, *et al.*, 2018).

#### **4. Physiopathologie du diabète de type 2 :**

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules endocrines du pancréas (cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans). C'est une hormone anabolisante par excellence qui diminue le taux de glucose dans le sang par des mécanismes bien définis.

Trois anomalies principales sont impliquées dans l'étiologie du diabète de type 2 : une résistance aux diverses actions de l'insuline, une insulinopénie et une augmentation de la production hépatique de glucose.

- L'insulinorésistance peut être hépatique et périphérique (adipocytes et muscles). Elle se traduit par une diminution de la réponse et de l'effet de l'insuline sur les tissus cibles (le foie, le tissu musculaire et le tissu adipeux), par conséquent une hyperinsulinémie va apparaître pour maintenir la normoglycémie ; cet état est associé à une augmentation de la production de glucose. Une inflammation chronique de faible grade induite par l'hyperlipidémie contribue à aggraver l'insulinorésistance et le rôle diabétogène de l'obésité (Tenenbaum, *et al.*, 2018).
- Un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  est à l'origine de l'insulinopénie. Dans ce cas les cellules  $\beta$  seront incapables de produire suffisamment d'insuline. Cette incapacité sera ensuite accompagnée par une réduction de la masse totale des cellules  $\beta$  suite à une glucotoxicité et une lipotoxicité, ce qui participera au développement de la maladie. Une réduction de 65 % de la masse totale des cellules  $\beta$  pancréatiques est associée avec le DT2 (Tenenbaum, *et al.*, 2018).
- L'augmentation de la production hépatique de glucose correspond à une néoglucogénèse favorisée par l'hyperglucagonémie qui résulte d'une sécrétion excessive du glucagon (une hormone à effets opposés à ceux de l'insuline). Ce processus contribue fortement au déséquilibre glycémique des patients DT2.

Les prédispositions génétiques sont également considérées comme facteur principal pour le développement du diabète de type 2. D'autres facteurs peuvent aussi déclencher ce type de diabète, comme: le mode de vie sédentaire, le vieillissement et l'obésité (Tesauro, *et al.*, 2020).

## **5. Diagnostic :**

Les recommandations de 1997 de l'American Diabetes Association (ADA) pour le diagnostic du diabète sucré se concentrent sur le glucose plasmatique à jeun tandis que l'OMS se concentre sur le test de tolérance au glucose par voie orale.

Les critères de diagnostics du diabète sont fondés sur l'analyse d'échantillons de sang veineux et des méthodes utilisées en laboratoire. Selon l'OMS le diabète peut être diagnostiqué comme suit:

- La présence des symptômes sévères du diabète (polyurie, polydipsie...) associée à une glycémie mesurée aléatoirement (à n'importe quel moment de la journée)  $\geq 2\text{g/l}$  (11.1 mmol/l).
- Deux glycémies à jeun (sans apport calorique pendant au moins 8 heures)  $\geq 1.26\text{g/l}$  (7 mmol/l).
- Une glycémie plasmatique  $\geq 2\text{ g/l}$  (11.1 mmol/l) mesurée après 2h d'ingestion de 75g de glucose (test d'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale HGPO).
- Un taux d'hémoglobine glyquée  $\geq 6.5\%$  (chez les adultes).

Le taux d'HbA1c indique la glycémie plasmatique moyenne au cours des deux ou trois derniers mois. Il peut être mesuré à tout moment de la journée mais le dosage doit être effectué selon des méthodes certifiées par les normes de NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) et DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (Punthakee, Z *et al.*, 2018).

La mesure du glucose plasmatique 2 h après l'ingestion de 75 g de glucose et le taux d'HbA1c sont maintenant utilisés pour confirmer la maladie, mais des mesures répétées sont souvent nécessaires pour confirmer un diagnostic positif (Habtemariam, 2019).

## **6. Complications :**

Le diabète entraîne de multiples complications lorsque sa prise en charge n'est pas optimale. Ces dernières peuvent être à court terme (aiguës) et à plus ou moins long terme (chroniques) (Cirederf, 2016) et peuvent toucher les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Punthakee, *et al.*, 2018).

- Les complications aiguës sont plus répandues chez le DT1 que chez le DT2. Elles sont présentées par des accidents hypoglycémiques et trois complications hyperglycémiques du diabète: acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire et acidose lactique (Azzi, 2013).

Ces complications peuvent parfois aboutir à un coma, elles sont souvent le résultat d'un diagnostic tardif, d'un traitement inapproprié, ou de l'existence d'autres maladies cependant elles nécessitent un traitement urgent (Coulibaly, 2019).

- Les complications chroniques nommées aussi « complications à long terme », s'installent souvent dans le cas d'un diabète en déséquilibre durant plusieurs années. Elles peuvent être irréversibles et touchent différentes parties du corps (Comprendre mon diabète., 2014). Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

### **6.1. Complications microangiopathiques :**

La microangiopathie correspond à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec lésion fondamentale et l'épaississement de la membrane basale. Elle est principalement due à l'hyperglycémie chronique. Ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'aux niveaux des fibres nerveuses (neuropathie), des micro vaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (Makhlouf *et al.*, 2015).

#### **6.1.1. La rétinopathie :**

La rétinopathie diabétique est une maladie microvasculaire chronique de l'hyperglycémie, elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1, mais fréquemment lors du diagnostic du diabète de type 2 (Pillon *et al.*, 2014). C'est la complication la plus fréquente et la plus précoce qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète (Naceiri, 2018). Elle est la conséquence de lésions vasculaires au niveau de la rétine. Non traitée, elle se manifeste par une perte progressive de la vue, voire une cécité (Racine, 2015). Dans les pays industrialisés, elle représente la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans (Abdelkebir, 2014).

#### **6.1.2. Néphropathie :**

La néphropathie diabétique implique différentes lésions survenant simultanément dans les reins d'un patient diabétique (Racine, 2015). Cette complication est définie par une angiopathie des capillaires des glomérules rénaux, l'unité filtrante du rein (Abdesselam *et al.*, 2017). La maladie se caractérise par un niveau relativement plus élevé de l'excrétion d'albumine souvent appelée protéinurie ou micro albuminurie qui, dans un cas grave, entraînera une macro protéinurie (Habtemariam, 2019). Il y a secondairement une élévation progressive de l'urée et de la créatinine, entraînant une insuffisance rénale dite terminale (Abdesselam *et al.*, 2017). Dans les pays occidentalisés, la néphropathie est la principale cause de maladie rénale terminale (Moini, 2019).

### **6.1.3. Neuropathie :**

La neuropathie diabétique est le résultat des effets directs de l'hyperglycémie sur les neurones et les changements métaboliques intracellulaires qui altèrent la fonction nerveuse (Moini, 2019). Elle est caractérisée par l'atteinte du système nerveux somatique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie) survenant chez les diabétiques (Coulibaly, 2019). Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints et peut être symptomatique, provoquant des complications sévères, ou strictement asymptomatiques, découverte par des examens complémentaires (Abdelkebir, 2014).

Parmi les formes cliniques, on distingue : la polyneuropathie diabétique, la neuropathie autonome, la neuropathie crânienne et la mononeuropathie (Moini, 2019). La prévalence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète : 7 % lorsque la découverte du diabète remonte à moins de 1 an, 50 % après 20 ans d'évolution du diabète.

### **6.2. Complications macroangiopathiques :**

La complication macroangiopathique concerne l'atteinte des artères de moyen et gros calibre, (Naceiri, 2018). Elle se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa fréquence (survient deux à quatre fois plus souvent chez les diabétiques) et sa sévérité (les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels) (Pillon *et al.*, 2014).

#### **6.2.1. Insuffisance coronaire :**

L'insuffisance coronaire représente une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de décès. Elle se définit par une cardiopathie ischémique le plus souvent silencieuse, caractérisée par le développement de plaques constituées de lipides et de tissu fibrovasculaire (athérome) dans la paroi vasculaire des artères coronaires entraînant leur rétrécissement progressif ce qui diminue l'apport sanguin au muscle cardiaque aboutissant à un infarctus du myocarde ou une crise cardiaque dans les cas les plus graves (Habtemariam, 2019).

#### **6.2.2. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :**

L'artériopathie des membres inférieurs est due à une athérosclérose et une artériosclérose caractérisée par la rigidité de la paroi des artères (sclérose) (Tellaa, 2016). Ce qui signifie que le vaisseau sanguin perd son élasticité entraînant une augmentation de la pression artérielle ; elle reflète l'atteinte vasculaire globale de l'organisme (Racine, 2015). L'AOMI constitue un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied (Habtemariam, 2019).

### **6.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :**

Les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez les diabétiques. Ils surviennent le plus souvent par athérosclérose des vaisseaux du cou (carotides, vertébrales) et favorisés par la coexistence d'une hypertension artérielle (Coulibaly, 2019).

Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC.

### **6.3. Autres complications du diabète :**

Le diabète peut déclencher d'autres complications, on peut citer :

- Complications cutanées, telles que le vitiligo, les infections mycosiques et bactériennes ainsi que la nécrobiose lipoïdique.
- Complications bucco-dentaires, exemple des maladies parodontales.
- Complications ostéoarticulaires, exemple mobilité articulaire limitée.
- Stéatose hépatique.
- Pied diabétique (Coulibaly, D. 2019).

En plus des conditions auto-immunes associées comme l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et la maladie cœliaque (Baynes, 2015).

## **7. Traitement du diabète type 2:**

Le traitement du diabète de type 2 a pour but de maintenir la glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale sans créer d'hypoglycémie (Scheen, 2015).

Les résultats des essais UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ont clairement montré que l'abaissement de l'hyperglycémie entraîne une diminution des complications microvasculaires.

Les traitements du diabète de type 2 sont de deux types : Traitement non médicamenteux (mesures hygiéno-diététiques) et traitement médicamenteux (antidiabétiques oraux et insulinothérapie) (Azzi, 2013).

### **7.1. Traitement non médicamenteux :**

La prise en charge initiale du DT2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie avant de recourir aux traitements médicamenteux (Pillon, *et al.*, 2014).

La diététique est un moyen d'entraîner une perte pondérale, équilibrer la glycémie, et par conséquent, limiter les conséquences du diabète sur l'organisme ; une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une diminution des apports en graisses saturées des sucres rapides et de l'alcool.



Une activité physique est bénéfique dans le DT2; elle améliore le contrôle glycémique grâce à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et pourrait être utile pour le contrôle du poids (Naceiri, 2018).

Ces mesures permettent à la fois de contrôler l'hyperglycémie et de prévenir l'apparition des complications micro et macro-vasculaires ( Bouriest, 2012).

## **7.2. Traitement médicamenteux :**

Il n'est prescrit qu'après échec ou insuffisance des mesures hygiéno-diététiques, et leur prescription ne dispense pas de la poursuite de ces dernières (Halimi, 2005).

Le traitement pharmacologique du diabète fait appel essentiellement à des médicaments hypoglycémisants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADO), et une insulinothérapie. ( Benm'hamed, *et al* ,.2019).

### **7.2.1. Les antidiabétiques oraux:**

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont des médicaments hypoglycémisants qui agissent différemment par rapport au mode d'action. On distingue les insulinosensibilisateurs (biguanides, thiazolidinediones), les insulinosécréteurs (sulfamides, glinides) et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (Domenzi, 2011).

Les principaux modes d'action des ADO sont les suivants :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides.
- Diminution de la production hépatique de glucose : metformine.
- Augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones.
- Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.
- Diminution de l'insulinorésistance : sulfamides, glinides, glitazones et metformine.
- Potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine (Domenzi, 2011).

#### **a. Les insulinosensibilisateurs :**

- Les biguanides : représentent une des principales classes des antidiabétiques oraux. La metformine est la seule représentante de cette famille des ADO. Elle exerce son effet antihyperglycémiant par plusieurs mécanismes, dont le principal semble être une inhibition de la production hépatique de glucose (inhibe la néoglucogenèse hépatique). Comme la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, elle entraîne rarement des hypoglycémies (Scheen, 2015).

Elle diminue également l'absorption intestinale des sucres alimentaires. Les 2 dérivés disponibles sont le Glucophage® (500 ; 850 ; 1 000 mg) et le Stagid® (700mg).

- Les glitazones (ou les thiazolidinediones) : Ils limitent l'insulinorésistance au niveau des cellules du muscle squelettique, des adipocytes et du foie. Leur efficacité sur la glycémie s'est retrouvée en mono comme en bithérapie (avec notamment la metformine) avec une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1% (Racine, 2015). Ce sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à diminuer la résistance à l'insuline (Azzi, 2013).

Les 2 molécules disponibles en thérapeutique sont la rosiglitazone (Avandia® à 4 ou 8 mg) et la pioglitazone (Actos® à 15, 30 ou 45 mg).

#### **b. Les insulinosécréteurs :**

- Les sulfamides : Ils appartiennent chimiquement à la famille des sulfonyles, ils sont associés à une hypoglycémie. Les sulfamides agissent au niveau du canal potassique des cellules bêta. La liaison des sulfonyles conduit à l'inhibition de ces canaux induisant une stimulation de la sécrétion d'insuline (Racine, 2015).
- Les glinides (ou métaglinides) : Bien qu'ils soient plus récents, leur action est très proche de celle des sulfamides hypoglycémisants. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques avec le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémisants mais sur un site d'action différent. Les glinides agissent donc plus rapidement que les sulfamides (Racine, 2015).

#### **c. Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase :**

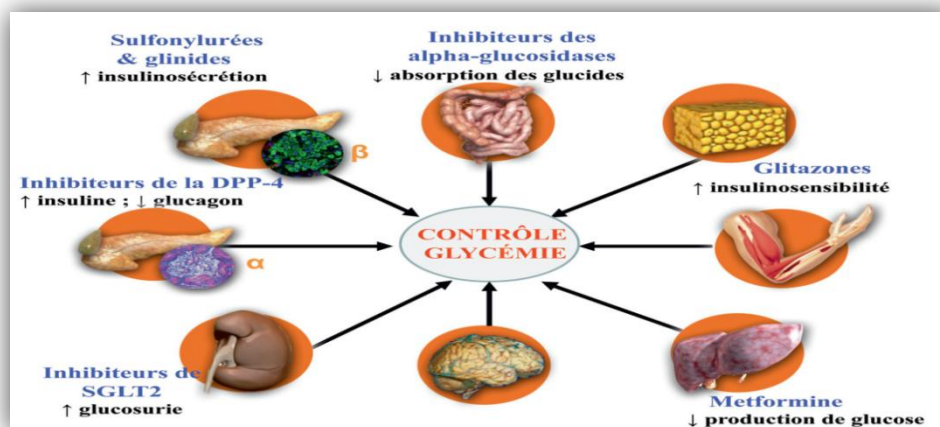
Ils inhibent de façon réversible les  $\alpha$ -glucosidases intestinales (enzymes hydrolysant les polysaccharides en monosaccharides absorbables) et diminuent l'absorption intestinale des glucides alimentaires. Ceci a pour conséquence une réduction de l'hyperglycémie postprandiale (Nacéri, 2018). Deux médicaments appartiennent à cette classe : l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®) (Azzi, 2013).

#### **d. Nouvelle classe thérapeutique :**

L'incrétine est une hormone gastro-intestinale qui stimule la sécrétion et l'expression de l'insuline lorsque la glycémie est trop élevée, elle inhibe également la sécrétion du glucagon. Seules deux hormones le GIP et le GLP1 entrent dans la définition stricte d'hormone incrétine chez l'homme. Cette hormone est très rapidement désactivée par une protéase ubiquitaire, la DPP-4. En se basant sur ces critères une nouvelle classe thérapeutique a apparue :

- Les inhibiteurs de la DPP-4 : ce sont des antidiabétiques oraux comme leur nom l'indique ils inhibent l'action de DPP-4, cette inhibition entraîne donc l'augmentation de GLP-1 et par la suite la sécrétion d'insuline.

- Les analogues du GLP1 : entraînent une diminution de la glycémie qui est liée à une stimulation de la sécrétion d'insuline et un freinage de celle du glucagon. Ces actions sont glucodépendantes, c'est-à-dire que dès que la glycémie atteint des valeurs basses, la sécrétion d'insuline s'arrête ainsi que l'inhibition du glucagon. Les analogues du GLP-1 sont des traitements par voie injectable (Domenzi ,2011 ; Racine, 2015).
- Les inhibiteurs des SGLT2 (Co-transporteur sodiumglucose de type 2) : Le mécanisme d'action est original et indépendant de l'insuline, il consiste principalement en une glycosurie. En physiologie rénale, le glucose est filtré par le glomérule pour être réabsorbé par le tubule, d'où l'absence de glycosurie. Cette réabsorption s'effectue sous l'action d'un transporteur, le SGLT2. On conçoit qu'en inhibant ce transporteur, on inhibe la réabsorption rénale du glucose et on induit une glycosurie ce qui entraine une baisse de la glycémie et une réduction du taux d'HbA1c (Charbonnel, 2019).



**Figure 1.** Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des ADO. (Scheen, 201

### 7.2.2. L'insulinothérapie :

En cas d'échec des antidiabétiques oraux et/ou de la contre-indication en raison de l'âge, du fait de l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque ou du fait de l'épuisement de la production d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques (Léopold, 2014), l'insulinothérapie, seule ou en association avec les antidiabétiques oraux est le dernier recours pour équilibrer la glycémie. L'insuline ralentit le développement des complications vasculaires, cardiologiques ou neurologiques (Herbourg, 2013).

## Chapitre 2 : La metformine

### 1. Introduction :

La metformine (1,1-diméthylbiguanide hydrochloride) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides, découvert en 1922 (Otmane, 2015). Les biguanides sont des alcaloïdes issus de la plante *Galega officinalis* (Fourrier, et Seidowsky, 2010). Par la suite, cette classe pharmacologique s'est développée et a compris trois molécules : outre la metformine, la phenformine, et la buformine.

Dans les années 1980, la phenformine et la buformine ont été retirées du marché en raison d'un risque exagéré d'acidose lactique, potentiellement mortelle, et favorisée, notamment, par la présence d'une insuffisance rénale (Scheen, 2015). La metformine a été mise sur le marché pour la première fois en 1979 en France sous l'appellation Glucophage mais elle ne fut adoptée que depuis 1990 par les États-Unis (Foretz, *et al.*, 2010).

La metformine est considérée comme le traitement de première intention en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques chez la plupart des diabétiques de type 2, en particulier chez les patients obèses pour son efficacité et pour sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies.

De plus, elle s'est révélée capable de réduire la mortalité liée au diabète, la fréquence des infarctus du myocarde et le risque des complications micro et macroangiopathiques selon l'étude de «United Kingdom Prospective Diabetes Study» UKPDS (Tielmans, *et al.*, 2007).

Parmi les effets thérapeutiques de la metformine : la diminution du taux d'HbA1c d'environ 1 à 2 % sans faire prendre de poids (suppression de l'appétit). Elle améliore aussi la glycémie post-prandiale et réduit les concentrations de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline (Tielmans, *et al.*, 2007).

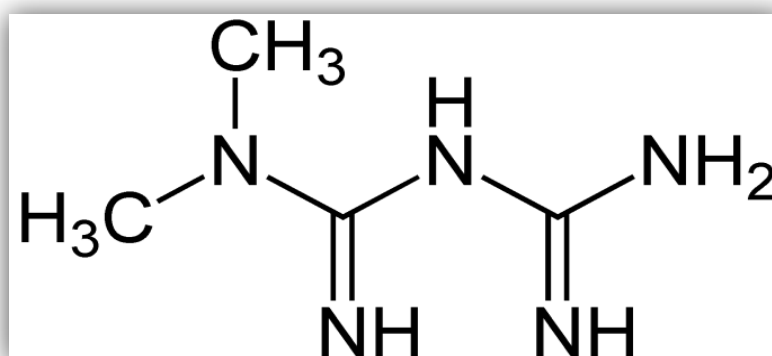


Figure 2 : structure chimique de la metformine (Rinaldi, 2012).

## 2. Mécanisme d'action de la metformine :

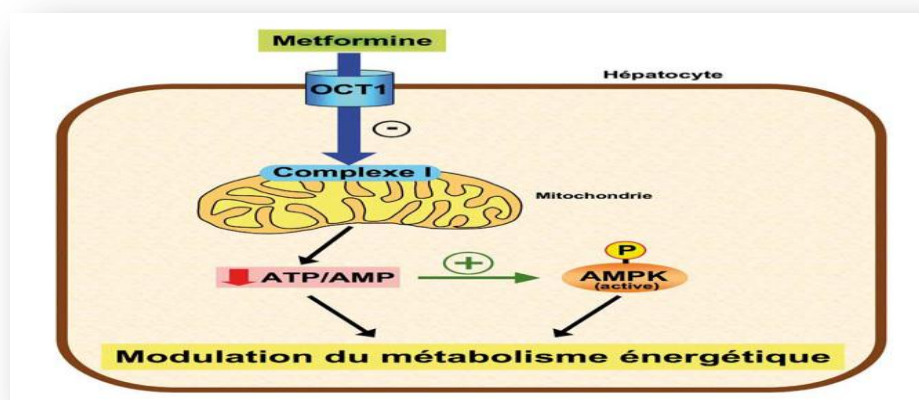
La metformine est classée parmi les insulinosensibilisateurs car elle réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2 sans augmenter leur insulïnémie, mais une sécrétion résiduelle d'insuline est nécessaire à son action (Otmane, 2015).

L'efficacité de la metformine augmente lorsque la glycémie est élevée (Orban, *et al.*, 2006).

Elle exerce son effet antihyperglycémiant par plusieurs mécanismes, multiples et mal connus dont le principal semble être une réduction de la production hépatique du glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse (Alexandre, 2018).

Le foie est l'organe cible de cette molécule hydrophile, à son niveau la captation cellulaire est assurée par un transporteur cationique, l'Organic Cation Transporter 1 (OCT1) (Fourrier, & Seidowsky, 2010) où elle induit de manière primaire une inhibition modérée du complexe I (NADH : ubiquinone oxydoréductase) de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraîne une diminution de l'adénosine triphosphate ATP et l'augmentation de l'adénosine monophosphate AMP. Cette baisse de la charge énergétique intracellulaire s'accompagne d'une activation de la protéine kinase AMPK (pour *AMP-activated protein kinase*) régulatrice majeur du métabolisme des lipides et du glucose.

Une fois activée, l'AMPK inhibe les voies métaboliques anaboliques consommatrices d'ATP ; néoglucogénèse (inhibition de l'enzyme clé: fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1) et lipogénèse (phosphorylation et inhibition de l'acetyl-CoA carboxylase (ACC)) (Foretz, *et al.*, 2019) et active les voies cataboliques productrices d'ATP afin de restaurer le rapport ATP/AMP intracellulaire. L'AMPK stimule aussi l'oxydation des acides gras et la diminution du cholestérol total et sa phosphorylation supprime la production de glucose dépendant du glucagon et augmente la captation du glucose dans les hépatocytes (Fourrier, et Seidowsky, 2010).



**Figure 3 :** Cibles moléculaires de la metformine dans l'hépatocyte. (Foretz, *et al.*, 2009)

D'autre part, la metformine augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie et dans les tissus périphériques par une action sur la signalisation après stimulation des récepteurs tyrosine kinase insuliniques (Orban, *et al.*, 2006).

La metformine exerce aussi son effet antihyperglycémiant par l'augmentation de l'utilisation de glucose en augmentant sa captation par la translocation des transporteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4 ainsi que son utilisation périphérique par stockage sous forme de glycogène au niveau musculaire. Au niveau intestinal, la metformine retarde l'absorption de glucose qui est métabolisé en lactate (Gavril, *et al.* 2016 ; Tielmans, *et al.*, 2007).

Une augmentation modeste de la production intestinale du *glucagon-like peptide- 1* (GLP-1) pourrait aussi quelque peu contribuer à l'effet anti-hyperglycémiant (Scheen, 2015).

Tous ces effets aboutissent à une réduction de la production de glucose, une amélioration de la stéatose et de la sensibilité à l'insuline hépatique et finalement à la diminution de l'hyperglycémie.

La metformine exerce ses effets sur le métabolismes glucidique et lipidique, elle n'a aucune action sur celui des protéines (Orban, *et al.*, 2006).

### **3. Effets indésirables de la metformine :**

Les effets indésirables les plus fréquents au cours du traitement par la metformine sont liés au système digestif touchant 5 à 50% des patients, qui comprend des nausées, la diarrhée, des vomissements, ballonnement, une gêne abdominale et une perte d'appétit. Ces derniers sont le plus souvent transitoires et réversibles si la posologie est instaurée progressivement et si l'administration est faite au milieu ou fin de repas (Shurrab, *et al.*, 2020 ; Faure, 2017).

Certaines études ont montré que l'utilisation à long terme de la metformine augmente le risque de carence en vitamine B12; celle-ci peut être à l'origine d'une anémie (Otmane, 2015).

Il est assez fréquent que la metformine, lorsqu'elle est prise comme indiqué, inhibe l'augmentation des facteurs affectant le système circulatoire et favorise l'activité de la fibrinolyse dans le diabète non insulino-dépendant ce qui en résulte une altération de la coagulation (Shurrab et Arafa, 2020).

Un effet indésirable rare mais potentiellement grave est le risque de survenue d'acidose lactique qui est due soit à des prescriptions inappropriées soit au non-respect des contre-indications: anesthésie, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, infarctus du myocarde à la phase aigüe ou très récent, insuffisance respiratoire sévère ou dans toutes situations pathologiques y conduisant (Tournoud, *et al.*, 2012).

Dans certains cas des réactions cutanées qui sont très rares peuvent être observées : un érythème, prurit et urticaire (Faure, 2017).

Finalement, des doses élevées de metformine peuvent entraîner une hypoglycémie sévère même si elles sont prises seules sans prendre d'autres médicaments antidiabétiques en raison d'une diminution de la gluconéogenèse par le foie, réduction de l'absorption du glucose et mauvaise ingestion orale (Rinaldi, 2012, Shurrab et Arafa, 2020).

#### **4. Toxicité de la metformine :**

Les intoxications par la metformine peuvent être accidentelles ou volontaires et peuvent survenir ou non chez un diabétique traité par un biguanide. Le plus souvent l'intoxication est liée à un surdosage secondaire, au non-respect des contre-indications du médicament ou induit par une perturbation acquise de son métabolisme (Fourrier et Seidowsky, . 2010).

##### **4.1. L'acidose lactique :**

L'acidose lactique (AL) est la complication principale et la plus grave qui peut être provoquée par une intoxication par la metformine. Son incidence est de 2 à 9/100 000 patients/an (Orban, .*et al.*,2006). Elle est caractérisée par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L) (Shurrab, et Arafa, 2020).

Le mécanisme de survenue d'une acidose lactique chez les personnes traitées par la metformine se présente par une accumulation de lactate.

D'une part, la metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est alors métabolisé en lactate. D'autre part, l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique par une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale ; ce qui empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle et accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie et aboutit à une baisse de la consommation d'oxygène et à la production de lactate (Fourrier et Seidowsky, 2010).

L'hyperlactatémie serait le résultat d'une baisse de l'utilisation du lactate et d'une augmentation de sa production dans le cas d'un surdosage en metformine ou dans le cas d'une défaillance d'organe.

La metformine est éliminée complètement par le rein sans être métabolisée. Toute fois une altération de la fonction rénale constitue un facteur déclencheur de l'acidose lactique. Cependant, la prévention de cette complication nécessite un suivi régulier de la fonction rénale du patient diabétique sous antidiabétiques oraux (Gavril, *et al.*, 2016)

#### **4.2. Hépatotoxicité induite par la metformine :**

Malgré le fait que l'hépatotoxicité soit rare, elle est toujours possible chez les patients traités par metformine. Elle peut se traduire par une perturbation des enzymes hépatiques, une hépatite, ou des lésions hépatocellulaires.

#### **4.3. Pancréatite aiguë induite par la metformine :**

La pancréatite aiguë se produit souvent avec des douleurs abdominales, mais elle peut se manifester avec divers troubles de la peau tels que des éruptions cutanées et des complications pancréatiques rares; panniculite.

La metformine a été associée à une pancréatite, soit lors d'une surdose de médicament, soit en cas d'insuffisance rénale.

Enfin, les propriétés pharmacocinétiques de la metformine sont bien connues. Son utilisation est contre indiquées ou, à tout le moins, la posologie doit être ajustée en présence d'une insuffisance rénale, il est donc nécessaire que les cliniciens soient conscients lorsqu'ils prescrivent la metformine à l'incidence de ces effets indésirables (Shurrab, et Arafa, 2020).



# **Matériel et méthodes**

## **1. Objectif :**

L'objectif de notre travail est d'établir une étude descriptive et d'évaluer quelques paramètres biochimiques chez des diabétiques de type 2 traités par la metformine ainsi que d'évaluer une corrélation entre ces paramètres et de vérifier une éventuelle toxicité de la metformine associée à d'autres traitements.

## **2. Description de l'étude et collecte des données :**

Afin d'atteindre les objectifs visés, nous avons conduit une étude descriptive transversale avec recrutement en une phase. L'étude a porté sur une population de la wilaya de Tlemcen (Algérie), sur une période de 4 mois (décembre 2019 à mars 2020).

Il s'agit d'une étude observationnelle menée chez des patients atteints de diabète de type 2. Pour le recrutement des patients et la collecte de leurs informations une enquête a été réalisée au niveau de la polyclinique de Sidi Chaker de Tlemcen à l'aide d'un questionnaire préétabli par nous-mêmes auquel les patients concernés ont répondu.

Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation après une explication détaillée du but de l'étude.

Les patients recrutés ont été rappelés au niveau du laboratoire de CHU de Tlemcen pour un examen complémentaire du bilan biochimique (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycérides, urée, créatinine, transaminases, phosphatase alcaline, gamma glutamyl transférase, Bilirubine totale, ASAT, ALAT et le taux de prothrombine.

## **3. Population de l'étude:**

L'étude que nous avons entreprise regroupe 104 patients diabétiques de type 2.

Trois groupes sont choisis et inclus dans ce travail :

- ❖ Groupe 1 : sous metformine + Antidiabétiques Oraux (et/ou insuline): 81 patients.
- ❖ Groupe 2 : sous metformine seule : 10 patients.
- ❖ Groupe 3 : sans metformine : 13 patients.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été fixés comme suit :

### **3.1. Les critères d'inclusion :**

- Diabétiques de type 2 des deux sexes.
- Adultes ( $\geq 18$  ans).
- Sujets ayant l'ensemble des informations du questionnaire.
- Consentement de participer.
- Résidants dans la willaya de Tlemcen.

**3.2. Les critères d'exclusion :**

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

**4. Le questionnaire de l'étude :**

Le formulaire du questionnaire de l'enquête se divise en trois parties permettant de récolter des informations portant sur le malade, sur le diabète et les paramètres biochimiques. Celui-ci avait été rempli par nous-mêmes au moment de la consultation des patients chez un médecin généraliste.

**QUESTIONNAIRE**

Numéro d'enregistrement :.....  
Nom :.....  
Prénom :.....  
Sexe :.....  
Age :.....  
Poids :.....  
Taille : .....  
Numéro de téléphone :.....  
Adresse :.....  
Fonction :.....

**1. Informations sur le diabète**

Type de diabète :

Diabète de type 1  Diabète de type 2

Ancienneté :.....

Antécédents :.....

Type de traitement :

Diététique  Antidiabétiques oraux  insulinothérapie

Traitement par la metformine :

Oui  Non

Dose administrée:.....

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

Pour quelle(s) complication(s) :

Ophthalmologiques

Cardiaques

Rénales

Si autre précisez : .....

**2. Paramètres biochimiques :**

Quelles sont les valeurs de votre dernier bilan :

Date :.....

<b>Glycémie</b>	
<b>Hémoglobine glyquée</b>	
<b>Cholestérol total</b>	
<b>Triglycérides</b>	
<b>Urée</b>	
<b>Créatinine</b>	
<b>ASAT</b>	
<b>ALAT</b>	
<b>Phosphatase Alcaline</b>	
<b>gamma-glutamyl transférase</b>	
<b>Bilirubine totale</b>	
<b>Taux de Prothrombine</b>	

## 5. Détermination des paramètres biochimiques :

### 5.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Le prélèvement sanguin a été effectué le matin sur un sujet à jeun (minimum 8 h de jeûne) comme suit :

Tout d'abord la mise en place d'un garrot autour de l'avant-bras pour faire saillir la veine du pli du coude, ensuite le nettoyage de la peau avec un coton imbibé d'alcool avant de piquer à l'aide d'une seringue stérile.

Le sang prélevé a été recueilli dans des tubes étiquetés et numérotés pour chaque patient et spécifiques à chaque paramètre ; tube EDTA (pour le dosage de l'HbA1c), tube hépariné (pour le dosage des autres paramètres biochimiques) et un tube citraté (pour le dosage du taux de prothrombine «TP»).

Le sang a été ensuite centrifugé à 4000trs /min pendant 5 min pour les paramètres biochimiques à l'exception de l'HbA1c dont le sang n'a pas été centrifugé. Dans le cas du dosage du TP le sang a été centrifugé à 2500trs/ min pendant 15 min. Le sérum a été ensuite récupéré pour les différents dosages.



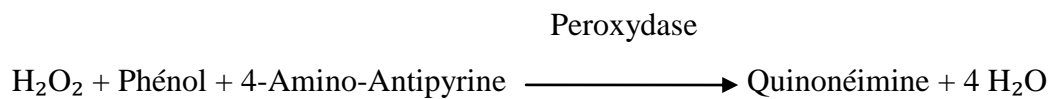
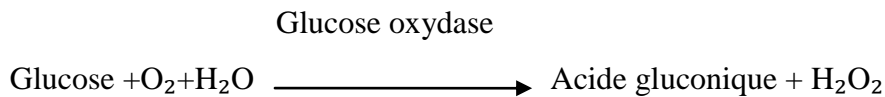
Figure 4 : Centrifugeuse

### 5.2. Dosage des paramètres biochimiques :

Les paramètres biochimiques étudiés dans cette étude sont glycémie, hémoglobine glyquée, cholestérol total, triglycéride, urée, créatinine, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, Gamma glutamyl transférase et taux de prothrombine. Les dosages ont été effectués à l'aide des automates type BIO-RAD D-10™ (pour l'HbA1c), STA Compact Max®2 (Pour le TP) et ADVIA® 1800 (pour le reste des paramètres).

### 5.2.1. Principe du dosage du glucose :

Le glucose plasmatique a été déterminé par une méthode enzymatique et colorimétrique en présence du glucose oxydase (GOD). Le glucose a été oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4-amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine qui sert d'indicateur coloré, selon les réactions suivantes :



La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm.

Les résultats sont calculés et imprimés automatiquement, la concentration de glucose est exprimée en g/l. La valeur usuelle de glucose est entre : **0,70-1,10g/l**.



**Figure 5:** automate type ADVIA<sup>®</sup> 1800

### 5.2.2. Principe du dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Le dosage de l'HbA1c a été réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC), avec l'analyseur D-10® de Bio-Rad, un chromatogramme qui utilise une colonne d'échanges ioniques, permettait la séparation pour chaque échantillon selon les étapes suivantes:

Les tubes d'échantillons ont été placés dans le portoir à échantillons du D-10 puis mis dans le système D-10.

Le passeur d'échantillons permet le chargement en continu et le stockage après analyse des échantillons autorisant une capacité de chargement de 10 tubes par série. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale.

La valeur usuelle du taux de l'HbA1c est comprise entre **4 et 6%**.



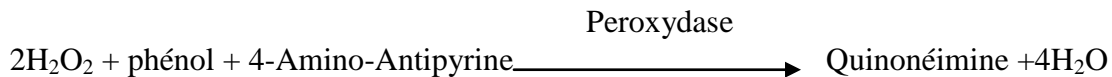
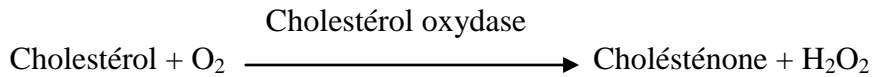
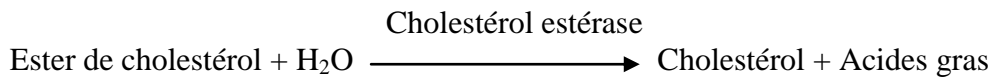
**Figure 6** : automate type BIO-RAD D-10™

### 5.2.3. Principe du dosage du cholestérol total (chol t) :

Le principe du dosage du cholestérol total (estérifié + libre) est enzymatique et colorimétrique. Les esters de cholestérol ont été hydrolysés par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en  $\Delta^4$  cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge (quinoneimine).

La concentration en quinoneimine colorée mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

La réaction est comme suit:

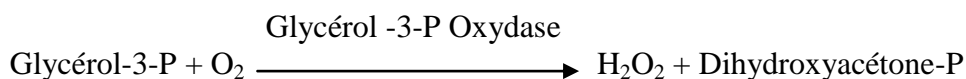
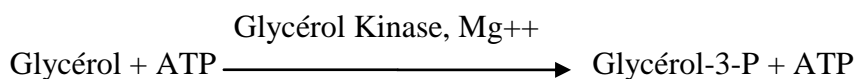
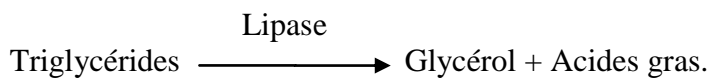


Les valeurs usuelles du cholestérol total sont comprises entre **1.30 g/l et 2 g/l**.

#### 5.2.4. Principe du dosage des triglycérides(TG) :

Le dosage des triglycérides a été déterminé par une méthode enzymatique et colorimétrique.

Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et complètement en glycérol et acides gras grâce à une lipase. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3- phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec L' amino -4-antipyrine et le chloro-4-phénol avec formation d'un dérivé coloré en rose. L'intensité de la coloration du complexe (Quinonéimine) mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans l'échantillon.



Les valeurs usuelles des triglycérides sont comprises entre **0.4g/l et 1.50 g/l**.

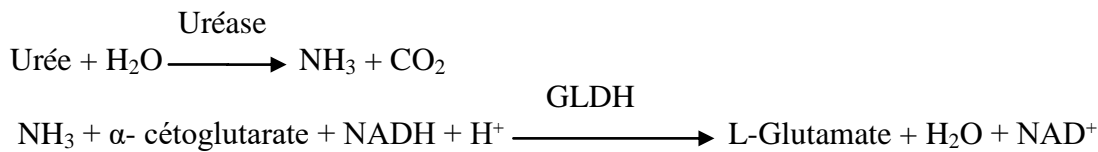
#### 5.2.5. Principe du dosage de l'urée :

Le principe du dosage de l'urée a été déterminé par une méthode enzymatique et colorimétrique.

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). L'ammoniac formé est incorporé à l'α-cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle du NADH au NAD<sup>+</sup>.



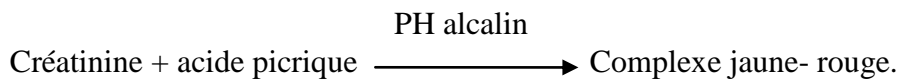
La diminution de la concentration de  $\text{NAD}^+$  mesurée à 340 nm est proportionnelle à la concentration en urée dans l'échantillon.



Les valeurs usuelles de l'urée sont comprises entre **0.15g/l et 0.50 g/l**.

### 5.2.6. Principe du dosage de la créatinine :

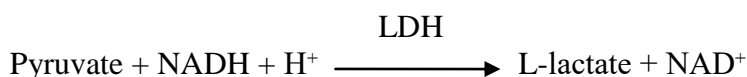
La créatinine plasmatique est dosée par une méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu alcalin formant un complexe coloré en jaune orange. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Elle est mesurée à 512 nm.



Les valeurs usuelles de la créatinine sont comprises entre **0.50 mg/dl et 1.30 mg/dl**.

### 5.2.7. Principe du dosage des transaminases :

- L'ALAT (Alanine-Amino-Transférase) catalyse la réaction entre L'alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par le lactate déshydrogénase (LDH), pour former du L- lactate et du NAD.



La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALAT. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

Les valeurs usuelles de l'ALAT sont comprises entre **0 U/l et 45 U/l**.

- L'ASAT (Aspartate-Amino-Transférase) catalyse la réaction de L-aspartate et  $\alpha$ -cétoglutarate en oxalate et L-glutamate. L'oxaloacétate est converti en malate et le NADH est oxydé en  $\text{NAD}^+$  par la malate déshydrogénase (MDH).



Le taux de variation d'absorbance à 340 nm/405 nm causé par la conversion de NADH en  $\text{NAD}^+$  est directement proportionnel à la quantité de l'ASAT présente dans l'échantillon.

Les valeurs usuelles de l'ASAT sont comprises entre **0 U/l et 45 U/l**.

#### **5.2.8. Principe du dosage de gamma-glutamyl transférase (GGT) :**

La GGT catalyse le transfert de l'acide glutamique sur des accepteurs, en l'occurrence, la glycylglycine. Le 3-carboxy-4-nitroaniline ainsi libéré absorbe la lumière à 405 nm. L'augmentation de l'absorbance à cette longueur d'onde est directement liée à l'activité de la GGT.

Les valeurs usuelles de la GGT sont comprises entre **1U/l et 73 U/l**.

#### **5.2.9. Principe du dosage de la phosphatase alcaline (PAL):**

La phosphatase alcaline (PAL) hydrolyse le 4-nitrophénylphosphate ester incolore (4-NPP) en 4-nitrophénoxyde et en phosphate. Le 4-nitrophénoxyde produit par l'hydrolyse enzymatique a une couleur jaune au pH de la réaction. L' amino-2 méthyl-1 propanol (-1) (AMP) joue le rôle d'accepteur de phosphate et de tampon.



La vitesse initiale de formation du 4-nitrophénoxyde est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'PAL. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 409 nm.

Intervalle de référence de la PAL est : **(45-129 U/l)**.

#### **5.2.10. Principe du dosage de la bilirubine totale (Bil T) :**

La bilirubine a été transformée en azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazote, et se mesure par photométrie. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine-glucuronide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seule la première réagit en milieu aqueux (bilirubine directe). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec du diméthylsulfoxyde (DMSO)- (bilirubine indirecte). Dans la détermination de la bilirubine indirecte, nous déterminons également la directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon testé et l'absorption est mesurée à 550 nm.

Intervalle de référence de la bilirubine totale est : **(0.3-1.2. mg/dl)**.

#### **5.2.11. Principe du dosage du taux de prothrombine (TP) :**

La détermination du taux de prothrombine nécessite la mesure du temps de quick correspondant au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqué après adjonction de thromboplastine calcique.

Il est exprimé en pourcentage par rapport à un plasma témoin, grâce à une droite d'étalonnage. La mesure est effectuée à l'aide du Neoplastin sur un automate STA Compact Max®2 à détection chromométrique.

Les normes du taux de prothrombine sont entre **70% et 100%**.



**Figure 7** : automate type STA Compact Max®2

### **5. Analyses statistiques :**

Sur le plan statistique les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel 2010. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et en écarts types. La comparaison des moyennes a été réalisée par la valeur de P ( $<0.05$ ). L'analyse de la variance ANOVA a été réalisée grâce au logiciel MINITAB version 16.2

# **Résultats et interprétations**

### 1. Description de la population :

Notre étude a porté sur 104 sujets atteints de diabète de type 2 répartis en trois groupes.

Les groupes sont représentés dans la figure 8. Parmi les patients interrogés, 78% sont sous metformine + ADO (et/ ou insuline) (groupe 1), 10 % sont sous metformine seule (groupe 2) et 12% ne sont pas traités par la metformine (groupe 3).

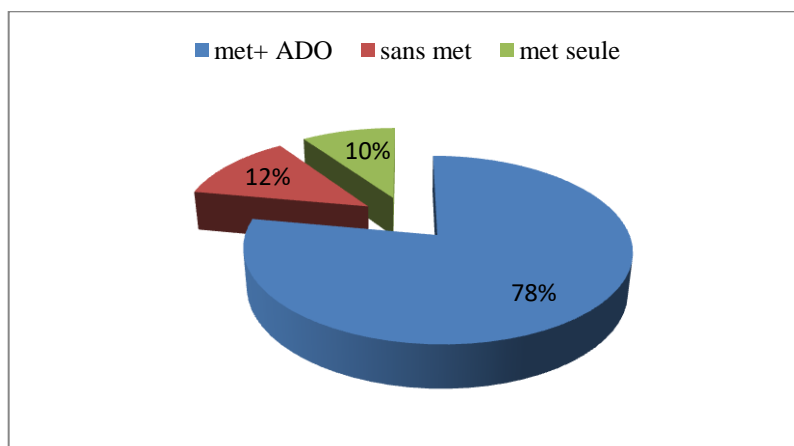


Figure 8 : Représentation des populations de l'étude

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

Dans cette étude, la répartition des sujets étudiés selon le sexe est représentée dans la figure 9. L'analyse des résultats montre une prédominance des sujets féminins atteints de diabète de type 2 dans les trois groupes.

Le groupe 1 est composé de 77.78 % femmes et 22.22 % hommes soit un sex/ratio de 0.28.

Le groupe 2 renferme 60 % femmes et 40% hommes soit un sex/ratio de 0.66, tandis que le groupe 3 comprend 61.54% femmes et 38.46 % hommes soit un sex/ratio de 0.62.

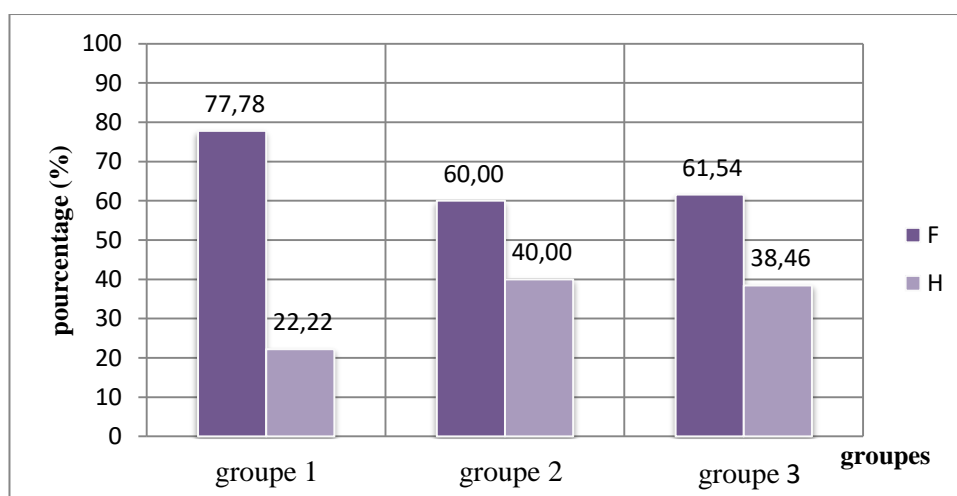
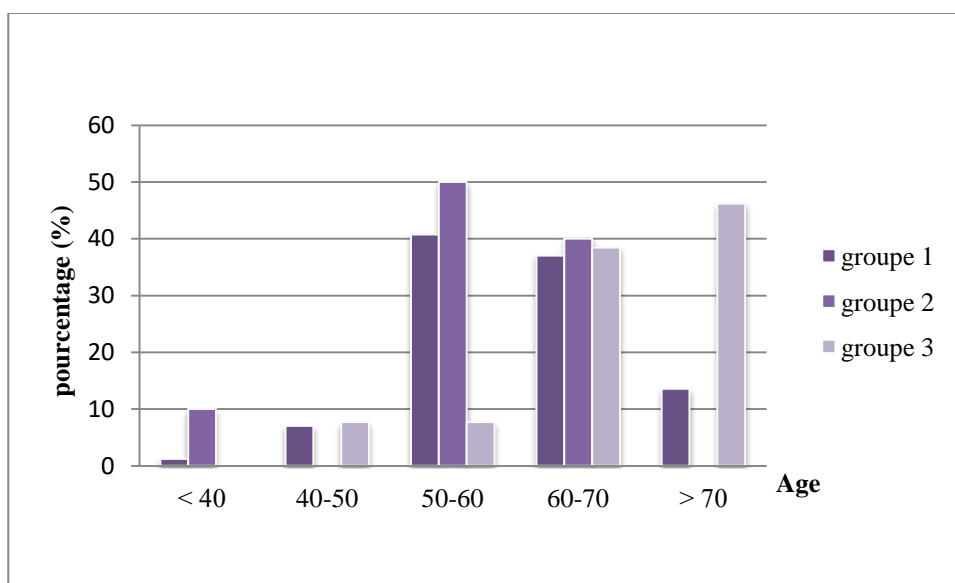


Figure 9 : Répartition des sujets en fonction du sexe

### 3. Répartition en fonction des tranches d'âge :

L'âge moyen de la population étudiée est de 60 ans, compris entre 36 et 84 ans. La figure 10, représente la répartition des trois groupes en fonction des tranches d'âge. D'après cette figure, il est apparu que la tranche d'âge la plus touchée chez les diabétiques de type 2 traités par la metformine + ADO (et / ou insuline) et les diabétiques traités par metformine seule est celle située entre 50 et 60 ans avec respectivement 40.74% et 50 %.

Tandis que les diabétiques qui ne sont pas traités par la metformine ; la prévalence maximale est de 46.15 % dont l'âge est supérieur à 70 ans.



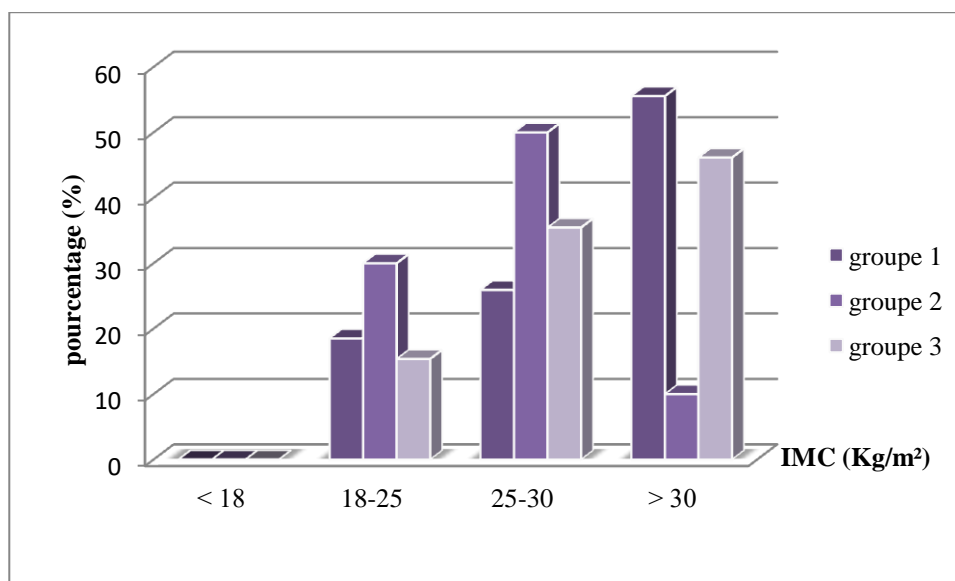
**Figure 10 :** Répartition des sujets en fonction de l'âge

### 4. Répartition en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) :

Dans la population étudiée, l'IMC minimale est de 19.78 kg/m<sup>2</sup> et l'IMC maximale est de 43.09 kg/m<sup>2</sup>.

La répartition de l'IMC de la population est représentée dans la figure 11. Cette figure indique que l'obésité est retrouvée majoritairement chez les sujets traités par la metformine + ADO (et/ou insuline) et les sujets non traités par la metformine avec des pourcentages qui correspondent respectivement à 55.55 % et 46.15%. Par ailleurs, 50% des sujets traités par la metformine seule sont en surpoids. La corpulence normale est remarquée chez 18.51 % du groupe 1, 30 % du groupe 2 et 15.38 % du groupe 3.

Cependant, l'insuffisance pondérale n'a pas été enregistrée dans notre population.



**Figure 11 :** Répartition des sujets en fonction de l'IMC

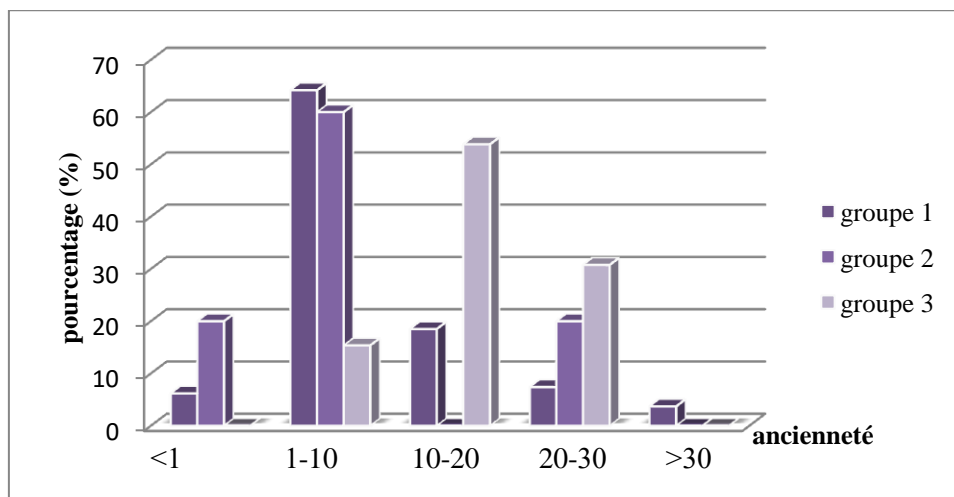
Insuffisance pondérale : IMC < 18 ; corpulence normale : IMC entre 18-25 ; surpoids : IMC entre 25-30, obésité : IMC > 30.

**5. Répartition en fonction de l'ancienneté du diabète:**

D'après le résultat illustré dans la figure 12, la répartition de la population en fonction de l'ancienneté du diabète a révélé 64.19% des sujets traités par la metformine + ADO (et/ou insuline) et 60 % des sujets traités par metformine seules présentent une ancienneté du diabète entre 1 à 10 ans.

En outre, plus de la moitié des sujets non traités par la metformine (53.84 %) ont un diabète d'une ancienneté de 10 à 20 ans.

Un diabète qui évolue depuis plus de 30 ans a été détecté uniquement chez les sujets traités par la metformine + ADO (et/ ou insuline) avec un pourcentage de 3.7 %.



**Figure 12 :** Répartition des sujets en fonction de l'ancienneté du diabète

### 6. Répartition en fonction de la glycémie :

La répartition des sujets en fonction de la glycémie est représentée dans la figure 13. L'analyse de cette figure montre que l'ensemble des sujets qui ne sont pas traités par la metformine présente des glycémies supérieures aux normes (100 % du groupe 3). Les sujets traités par la metformine seule ne présentent pas une glycémie inférieure à 1.1. g/l, 70 % parmi eux ont une glycémie supérieure à 1.26 g/l et seulement 30% ont une glycémie entre 1.1 et 1.26 g/l. Comparant aux sujets traités par la metformine + ADO (et/ou insuline), dont la majorité présente une glycémie supérieur à 1.26 g/l avec un pourcentage de 67.9 %.

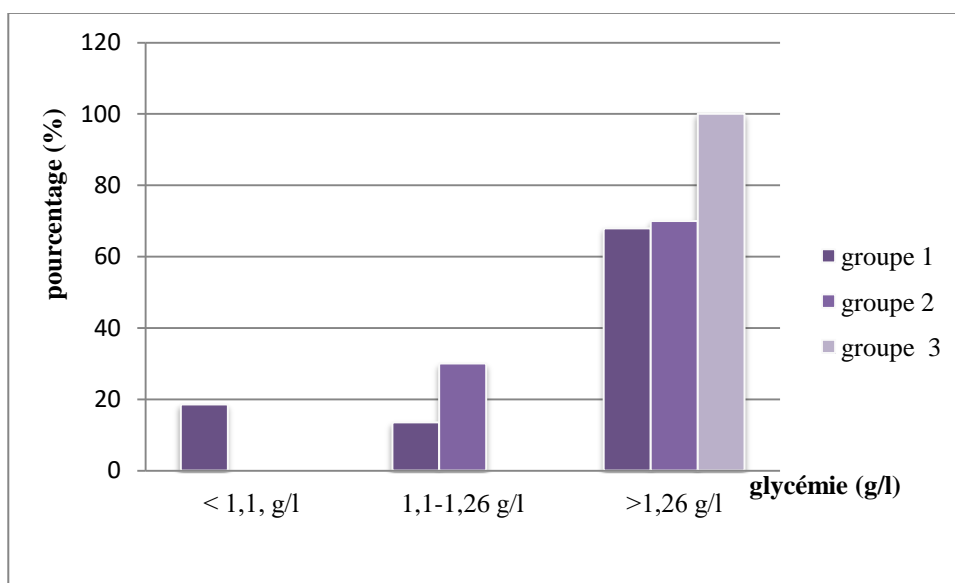
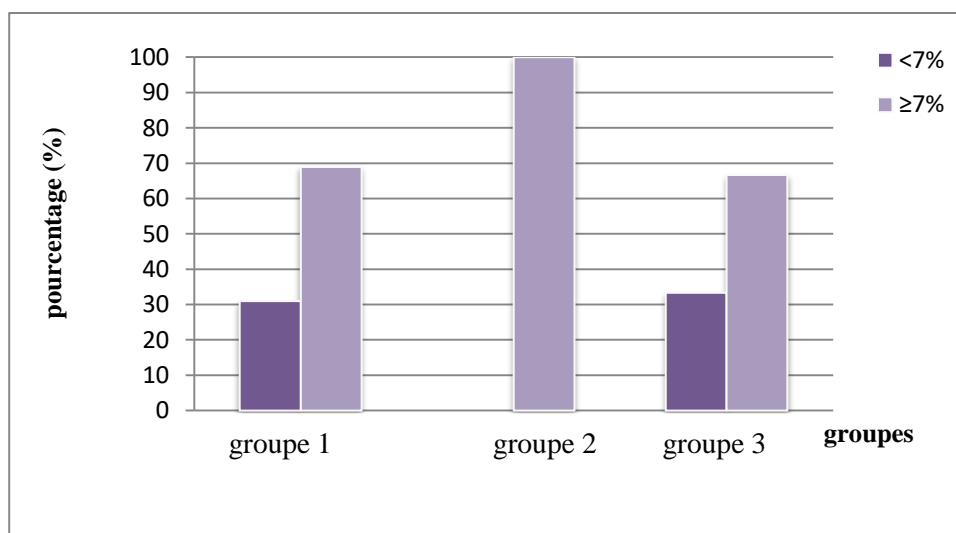


Figure 13 : Répartition des sujets en fonction de la glycémie

### 7. Répartition en fonction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Les résultats de la variation du taux de l'HbA1c sont regroupés dans la figure 14. D'après nos résultats, nous constatons que le nombre des patients présentant un mauvais équilibre glycémique (taux d'HbA1c >7 %) est nettement supérieur à ceux ayant un diabète équilibré (taux d'HbA1c < 7 %) ; soit 68.97% du groupe 1 suivi de 66.67 % du groupe 3. Par contre, la totalité des sujets non traités par la metformine présente un diabète déséquilibré.





**Figure 14 :** Répartition des sujets en fonction de HbA1c

#### **8. Analyse statistique des paramètres biochimiques de la population étudiée :**

La comparaison des moyennes a été réalisée par la valeur de  $p$ . Les différences sont significatives à  $p < 0.05$  et non significatives à  $p > 0.05$ . Les variations des moyennes des paramètres biochimiques sont représentées dans le tableau 1.

Au regard de ce tableau, nous constatons qu'il y a une différence significative des moyennes de la glycémie entre les trois groupes. La moyenne est plus élevée chez les sujets non traités par la metformine (2.04 g/l) par rapport aux sujets des autres groupes. Une différence significative est également notée entre les trois groupes pour les moyennes de la GGT avec une élévation de la moyenne enregistrée chez les sujets non traités par la metformine (38.31 UI/L).

Par contre, aucune différence significative n'a été notée pour les paramètres biochimiques restants entre les trois groupes.

**Tableau 1** : La variation de la moyenne des paramètres biochimiques

Variabiles	Groupes	Moyennes	écarts types	normes	P
glycémie g/l	Met + Med	1,60 <sup>b</sup>	0,58	0,7 et 1 g/l	<b>0.038</b>
	Met seule	1,49 <sup>ab</sup>	0,47		
	Sans Met	2,04 <sup>a</sup>	0,80		
HbA1c %	Met + Med	8,15	1,92	6,5 %	0.207
	Met seule	10,29	3,93		
	Sans Met	8,30	1,36		
chol t g/l	Met + Med	1,65	0,42	à 2g/L	0.108
	Met seule	1,91	0,39		
	Sans Met	1,85	0,55		
TG g/l	Met + Med	1,43	0,76	1,5 g/l	0.834
	Met seule	1,29	0,57		
	Sans Met	1,46	0,70		
urée g/l	Met + Med	0,31	0,23	0,10 à 0,55 g / L	0.373
	Met seule	0,21	0,06		
	Sans Met	0,32	0,11		
créa mg/dl	Met + Med	0,86	0,26	0.7-1.3 mg/dl	0.194
	Met seule	0,70	0,15		
	Sans Met	0,89	0,39		
ASAT U/l	Met + Med	23,26	6,43	5-37 U/L	0.202
	Met seule	20,20	6,78		
	Sans Met	24,85	3,80		
ALAT U/l	Met + Med	21,30	8,57	7-40 U/L	0.247
	Met seule	17,80	5,88		
	Sans Met	23,62	7,38		
PAL U/l	Met + Med	87,47	22,46	40-150 UI/L	0.734
	Met seule	89,58	15,56		
	Sans Met	94,67	16,22		
GGT U/l	Met + Med	26,20 <sup>a</sup>	14,46	12-40 UI/L	<b>0.034</b>
	Met seule	15,75 <sup>a</sup>	4,50		
	Sans Met	38,31 <sup>a</sup>	25,83		
BIL T mg/dl	Met + Med	0,61 <sup>a</sup>	0,30	0,3 - 1,2 mg/dL	0.884
	Met seule	0,57 <sup>b</sup>	0,15		
	Sans Met	0,58	0,32		
BIL D mg/dl	Met + Med	0,19	0,07	0,1-0,3 mg/dL	0.894
	Met seule	0,19	0,09		
TP %	Sans Met	95,48	8,64	70 et 100 %	0.935
	Met + Med	96,10	5,02		
	Met seule	94,85	6,96		
a, b : sont des groupes divisés par le test post hoc tukey Met +Med est le groupe des sujets traités par metformine + ADO (et/ ou insuline).					

## **9. Analyses statistiques des paramètres biochimiques en fonction du traitement associé :**

### **9.1. En fonction des hypolipémiants :**

Pour réaliser cette analyse nous avons divisé notre population en trois groupes en fonction de la prise d'hypolipémiants :

- S Hypolipémiant : diabétiques sous metformine et sans prise d'hypolipémiants.
- Hypolipémiant : diabétiques sous metformine et avec prise d'hypolipémiants.
- Sans Metformine : diabétiques sans metformine et sans prise d'hypolipémiants.

Le tableau 2 montre la variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des hypolipémiants.

D'après nos résultats, nous remarquons qu'il y a une différence significative entre les trois groupes pour les moyennes de la glycémie, chol t et de la GGT avec :

Un taux de glycémie moyen élevé de 2.04 g/l chez les diabétiques sans metformine et sans prise d'hypolipémiants.

Une élévation de la moyenne du cholestérol total (1.6895 g/l) chez les diabétiques sous metformine et sans prise d'hypolipémiants.

Une augmentation de la moyenne de la GGT de 38.31 UI/L chez les diabétiques sans prise de la metformine et d'hypolipémiants.

Tandis qu'aucune différence significative n'a été révélée entre les trois groupes pour le reste des paramètres.

**Tableau 2** : La variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des hypolipémiants.

Variables	Groupes	Moyennes	écart types		P
glycémie g/l	S Hypolipémiant	1,5429 <sup>a</sup>	0,5657	0,7 et 1 g/l	<b>0,024</b>
	Hypolipémiant	1,6929 <sup>a<sup>b</sup></sup>	0,5541		
	Sans Met	2,04 <sup>b</sup>	0,80		
HBA1C %	S Hypolipémiant	8,603	2,411	6,5 %	0,276
	Hypolipémiant	7,105	2,826		
	Sans Met	8,30	1,36		
chol t g/l	S Hypolipémiant	1,6895 <sup>a</sup>	0,4409	à 2g/L	<b>0,044</b>
	Hypolipémiant	1,4411 <sup>a</sup>	0,4173		
	Sans Met	1,4646 <sup>a</sup>	0,7005		
TG g/l	S Hypolipémiant	1,4370	0,7734	1,5 g/l	0,86
	Hypolipémiant	1,3546	0,6524		
	Sans Met	1,46	0,70		
urée g/l	S Hypolipémiant	0,2765	0,1083	0,10 à 0,55 g / L	0,311
	Hypolipémiant	0,3468	0,3560		
	Sans Met	0,32	0,11		
créa mg/dl	S Hypolipémiant	0,8453	0,2825	0.7-1.3	0,823
	Hypolipémiant	0,8300	0,1626		
	Sans Met	0,89	0,39		
ASAT U/l	S Hypolipémiant	22,063	5,836	5 - 37 U/L	0,083
	Hypolipémiant	24,857	7,561		
	Sans Met	24,85	3,80		
ALAT U/l	S Hypolipémiant	19,825	7,655	7 - 40 U/L	0,092
	Hypolipémiant	23,357	9,472		
	Sans Met	23,62	7,38		
PAL U/l	S Hypolipémiant	88,02	22,21	40 - 150 UI/L	0,074
	Hypolipémiant	87,05	21,35		
	Sans Met	94,67	16,22		
GGT U/l	S Hypolipémiant	22,73 <sup>a</sup>	14,52	12 - 40 UI/L	<b>0,017</b>
	Hypolipémiant	32,08 <sup>a<sup>b</sup></sup>	11,07		
	Sans Met	38,31 <sup>b</sup>	25,83		
BIL T mg/dl	S Hypolipémiant	0,6117	0,3063	0,3 - 1,2 mg/dL	0,946
	Hypolipémiant	0,5996	0,2209		
	Sans Met	0,5838	0,3233		
TP %	S Hypolipémiant	95,841	6,459	70 et 100 %	0,842
	Hypolipémiant	94,89	11,55		
	Sans Met	96,10	5,02		
a, b : sont des groupes divisés par le test post hoc tukey					

## **9.2. En fonction des antihypertenseurs :**

Dans cette partie, la population étudiée a été divisé en trois groupes en fonction de la prise des antihypertenseurs :

- S antihypertenseur : diabétiques sous metformine et sans prise d'antihypertenseurs.
- Avec antihypertenseur : diabétiques sous metformine et avec prise d'antihypertenseurs.
- Sans Met : diabétiques sans prise de metformine et sans prise d'antihypertenseurs.

La variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des antihypertenseurs est représentée dans le tableau 3. Nous constatons une différence significative entre les trois groupes pour la glycémie, chol t et la GGT.

Le taux moyen de la glycémie le plus élevé a été enregistré chez les diabétiques sans prise de metformine et sans antihypertenseurs (2.04 g/l), de même ce groupe présente une moyenne de cholestérol élevé par rapport aux autres groupes (1.85 g/l), ainsi que la moyenne la plus élevée de la GGT (38.31 UI/L).

Cependant, aucune différence significative n'a été détectée pour les autres paramètres.

**Tableau 3 :** La variation des moyennes des paramètres biochimiques en fonction de la prise des antihypertenseurs

Variables	Groupes	Moyennes	écart types	normes	P
glycémie g/l	S antihypertenseur	1,5429	0,5657	0,7 et 1 g/l	<b>0,024</b>
	Avec antihypertenseur	1,6929	0,5541		
	Sans Met	2,04 <sup>a</sup>	0,80		
HBA1C %	S antihypertenseur	8,603	2,411	6,5 %	0,276
	Avec antihypertenseur	7,105	2,826		
	Sans Met	8,30	1,36		
chol t g/l	S antihypertenseur	1,6895	0,4409	à 2g/L	<b>0,044</b>
	Avec antihypertenseur	1,4411	0,4173		
	Sans Met	1,85	0,55		
TG g/l	S antihypertenseur	1,4370	0,77	1,5 g/l	0,860
	Avec antihypertenseur	1,3546	0,6524		
	Sans Met	1,46	0,70		
urée g/l	S antihypertenseur	0,2765	0,10	0,10 à 0,55 g / L	0,311
	Avec antihypertenseur	0,34	0,35		
	Sans Met	0,32	0,11		
créa mg/dl	S antihypertenseur	0,8453	0,28	0.7-1.2 Mg /dl	0, 832
	Avec antihypertenseur	0,8300	0,16		
	Sans Met	0,89	0,39		
ASAT U/l	S antihypertenseur	22,063	5,83	5 - 50 U/L	0,083
	Avec antihypertenseur	24,857	7,56		
	Sans Met	24,85	3,80		
ALAT U/l	S antihypertenseur	19,825	7,65	7 - 50 U/L	0,092
	Avec antihypertenseur	23,357	9,47		
	Sans Met	23,62	7,38		
PAL U/l	S antihypertenseur	88,02	22,21	40 - 129 UI/L	0,740
	Avec antihypertenseur	87,05	21,35		
	Sans Met	94,67	16,22		
GGT U/l	S antihypertenseur	22,73 <sup>a</sup>	14,52	10 - 50 UI/L	0,017
	Avec antihypertenseur	32,08 <sup>ab</sup>	11,07		
	Sans Met	38,31 <sup>b</sup>	25,83		
BIL T mg/dl	S antihypertenseur	0,6117	0,30	0,3 - 1,2 mg/dL	0,946
	Avec antihypertenseur	0,5996	0,22		
	Sans Met	0,58	22,87		
TP %	S antihypertenseur	95,84	6,45	70 et 100 %	0,842
	Avec antihypertenseur	94,893	11,54		
	Sans Met	94,846	6,96		
a, b : sont des groupes divisés par le test post hoc tukey					

## 10. Test de corrélation entre les différents paramètres biochimiques :

Les coefficients de corrélation entre les paramètres biochimiques dosés de la population étudiée sont représentés dans les tableaux 4, 5 et 6.

D'après le tableau 4, nous constatons chez les sujets traités par la metformine +ADO (et/ou insuline) qu'il existe une corrélation positive entre BIL T et BIL D avec un coefficient de corrélation  $r$  égal à 0.77, entre ALAT et ASAT ( $r = 0.64$ ).

Nous avons noté une corrélation négative entre ALAT et HbA1c ( $r = -0.63$ ).

Par contre, il n'y a aucune corrélation entre l'urée et triglycérides ( $r = 0.00$ ) et entre BIL D et ASAT ( $r = 0.00$ ).

Le tableau 5, montre que chez les sujets non traités par la metformine il y a une corrélation fortement positive entre HbA1c et ALAT ( $r = 0.97$ ), entre BIL T et BIL D ( $r = 0.92$ ), entre l'HbA1c et TG et entre l'HbA1c et l'urée avec  $r = 0.88$  et entre PAL et HbA1c ( $r = 0.76$ ).

Nous avons également enregistré une corrélation positive entre TG et chol t ( $r = 0.62$ ), entre chol t et HbA1c ( $r = 0.58$ ).

Une forte corrélation négative entre créa et HbA1c ( $r = -0.87$ ) et entre GGT et HbA1c ( $r = -0.74$ ) a été marquée.

Nous avons également noté une corrélation négative entre BIL T et l'urée ( $r = -0.67$ ) et entre TP et BIL D ( $r = -0.57$ ).

L'analyse du tableau 6, révèle l'existence d'une corrélation fortement positive chez les sujets traités par la metformine seule entre chol t et HbA1c ( $r = 0.97$ ), entre GGT et chol t et entre GGT et ALAT avec  $r = 0.95$ , entre créa et urée ( $r = 0.88$ ), entre ALAT et HbA1c ( $r = 0.89$ ), entre GGT et HbA1c ( $r = 0.82$ ), entre BIL T et ASAT et entre BIL T et GGT ( $r = 0.72$ ).

Il existe aussi une corrélation positive entre PAL et TG ( $r = 0.61$ ), et entre BIL T et chol t ( $r = 0.56$ ).

Cependant, une forte corrélation négative a été noté entre PAL et ASAT ( $r = -0.93$ ), entre TP et HbA1c ( $r = -0.91$ ).

Nous avons remarqué une corrélation négative entre ASAT et TG et entre créa et HbA1c ( $r = -0.57$ ).

Nous constatons également l'existence d'une corrélation positive entre la dose de la metformine et l'urée ( $r = -0.71$ ).

Il ressort de la comparaison des corrélations entre les paramètres biochimiques des trois groupes de la population étudiée :

La plupart des paramètres ont changé leur corrélation d'un groupe à un autre.

La prise de la metformine seule influe sur la corrélation entre les paramètres biochimiques dosés (selon le tableau 6).

L'existence d'une corrélation entre la dose de la metformine et l'urée indique la présence d'un effet de la dose de la metformine sur l'urée.



**Tableau 4 :** Matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 1 de la population étudiée.

Met + ADO (et/ ou insuline)														
	glycémie g/l	HBA1C %	chol t g/l	TG g/l	Urée g/l	créa mg/dl	ASAT U/l	ALAT U/l	PAL U/l	GGT U/l	BIL T mg/dl	BIL D mg/dl	TP %	dose de la metformine
glycémie g/l	1,00													
HBA1C %	0,13	1,00												
chol t g/l	0,07	-0,24	1,00											
TG g/l	0,21	0,05	0,47	1,00										
urée g/l	0,36	-0,10	0,15	<b>0,00</b>	1,00									
créa mg/dl	0,24	-0,23	-0,15	0,04	0,14	1,00								
ASAT U/l	-0,04	-0,53	0,04	-0,08	-0,08	0,10	1,00							
ALAT U/l	0,10	<b>-0,63</b>	0,18	0,11	0,02	0,03	<b>0,64</b>	1,00						
PAL U/l	0,22	0,38	0,19	0,02	-0,04	-0,02	0,09	-0,18	1,00					
GGT U/l	0,32	-0,14	0,11	0,13	0,22	-0,03	0,45	0,47	-0,26	1,00				
BIL T mg/dl	-0,16	0,04	-0,17	-0,10	-0,02	0,03	-0,04	-0,02	-0,32	-0,01	1,00			
BIL D mg/dl	0,30	-0,06	-0,49	-0,33	0,15	0,09	<b>0,00</b>	-0,10	-0,28	0,09	<b>0,77</b>	1,00		
TP %	0,12	0,07	0,22	0,13	0,11	-0,01	-0,11	0,03	0,21	0,16	-0,13	-0,35	1,00	
Dose de la metformine	-0,01	-0,30	0,14	0,10	-0,07	-0,15	0,06	0,19	0,03	0,23	0,09	-0,17	0,01	1,00

**Tableau 5 :** Matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 2 de la population étudiée.

Met seule													
	Glycémie	HBA1C	Chol t	TG	Urée	Créa	ASAT	ALAT	PAL	GGT	BIL T	TP	Dose de la metformine
	g/l	%	g/l	g/l	g/l	mg/dl	U/l	U/l	U/l	U/l	mg/dl	%	
Glycémie	1,00												
HBA1C %	0,98	1,00											
Chol t g/l	0,50	<b>0,97</b>	1,00										
TG g/l	-0,26	- 0,04	- 0,16	1,00									
urée g/l	0,08	- 0,09	- 0,21	- 0,00	1,00								
créa mg/dl	0,19	<b>- 0,57</b>	- 0,15	- 0,09	<b>0,88</b>	1,00							
ASAT U/l	0,12	0,02	0,32	<b>-0,57</b>	0,16	0,09	1,00						
ALAT U/l	0,08	<b>0,89</b>	0,47	0,45	0,42	0,32	- 0,05	1,00					
PAL U/l	0,63	0,76	- 0,38	<b>0,61</b>	-0,06	0,19	<b>- 0,93</b>	-0,11	1,00				
GGT U/l	0,46	<b>0,82</b>	<b>0,95</b>	- 0,12	0,23	- 0,24	0,46	<b>0,95</b>	0,19	1,00			
BIL T mg/dl	0,22	0,23	<b>0,56</b>	- 0,41	0,41	0,45	<b>0,72</b>	0,27	- 0,35	<b>0,72</b>	1,00		
TP %	-0,46	<b>- 0,91</b>	- 0,16	- 0,32	- 0,08	- 0,05	0,26	- 0,02	0,20	- 0,33	- 0,05	1,00	
Dose de la metformine	0,32	0,09	0,29	- 0,37	<b>- 0,71</b>	- 0,41	0,05	- 0,41	0,03	- 0,33	- 0,14	0,13	1,00

**Tableau 6 :** Matrice de corrélation entre les différents paramètres biochimiques du groupe 3 de la population étudiée.

Sans met													
	Glycémie	HBA1C	Chol t	TG	urée	créa	ASAT	ALAT	PAL	GGT	BIL T	BIL D	TP
	g/l	%	g/l	g/l	g/l	mg/dl	U/l	U/l	U/l	U/l	mg/dl	mg/dl	%
Glycémie	1,00												
HBA1C %	0,95	1,00											
Chol t g/l	0,08	<b>0,58</b>	1,00										
TG g/l	0,10	<b>0,88</b>	<b>0,62</b>	1,00									
urée g/l	0,30	<b>0,88</b>	0,18	0,19	1,00								
créa mg/dl	- 0,11	<b>-0,87</b>	0,30	- 0,40	- 0,24	1,00							
ASAT U/l	- 0,10	0,32	- 0,14	0,08	0,03	-0,34	1,00						
ALAT U/l	- 0,15	<b>0,97</b>	-0,11	0,51	0,09	- 0,44	0,52	1,00					
PAL U/l	0,10	<b>0,76</b>	0,15	0,31	0,01	- 0,01	- 0,35	0,13	1,00				
GGT U/l	- 0,21	<b>- 0,74</b>	0,23	- 0,08	- 0,35	-0,14	- 0,02	- 0,13	- 0,56	1,00			
BIL T mg/dl	- 0,18	- 0,55	0,02	- 0,07	<b>- 0,67</b>	0,09	0,38	0,14	- 0,52	0,37	1,00		
BIL D mg/dl	- 0,06	- 0,25	- 0,04	- 0,26	- 0,56	0,21	0,36	- 0,01	-0,56	0,28	<b>0,92</b>	1,00	
TP %	- 0,06	- 0,15	0,27	0,53	0,38	-0,24	0,16	0,39	0,23	0,16	- 0,38	<b>- 0,57</b>	1,00

# Discussion

Le diabète sucré est un désordre métabolique caractérisé par un état d'hyperglycémie ; il constitue un problème majeur de santé publique devenu alarmant en raison de son importante prévalence dont le diabète de type 2 est plus fréquent que les autres types. Il fait partie des 10 principales causes de décès chez les adultes. L'OMS le considère comme une épidémie dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dix dernières années.

En 2019, près d'un demi-milliard de personnes (9,3% des adultes 20 à 79 ans) vivent avec le diabète dans le monde. **(Saeedi, et al. 2019)**. La progression de la prévalence est probablement due au vieillissement de la population, aux facteurs génétiques et à l'augmentation de la fréquence de l'obésité, qui est un facteur de risque majeur. **(Fagot-Campagna, et al, 2010)**.

La gravité de cette maladie à long terme consiste dans sa capacité à engendrer des complications qui peuvent à leur tour endommager le fonctionnement de plusieurs organes : les reins, les yeux, le système neurologique, le cœur, les vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, accident vasculaire cérébral [AVC], etc. **(Schlienger, 2013)**.

Cette pathologie présente un impact sur la vie et le bien-être des individus, des familles, et les sociétés du monde entier nécessitant des coûts médicaux importants. C'est pourquoi, une bonne prise en charge thérapeutique des sujets diabétiques notamment les personnes âgées est nécessaire pour normaliser la glycémie et corriger l'ensemble des facteurs de risque. **(Labri, et Chegrani 2018)**.

La metformine est l'un des antidiabétiques oraux qui permet de réduire indirectement le taux de la glycémie. Elle est largement utilisée pour son efficacité, sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies et l'absence de prise de poids. **(Benaïssa, 2012)**.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude descriptive afin de déterminer l'effet de la metformine sur quelques paramètres biochimiques d'une population de diabétiques de type 2 de la région de Tlemcen et de vérifier son éventuelle toxicité.

Notre étude a été réalisée par le biais d'un questionnaire auquel les sujets concernés ont répondu. Elle a porté sur 104 diabétiques de type 2 répartis en 3 groupes. Les résultats obtenus montrent une prédominance du sexe féminin dans les trois groupes de la population étudiée. Nos résultats sont en accord avec l'étude de **(Rahmoun, 2019)** qui a montré que les femmes sont plus exposées au diabète de type 2 que les hommes avec un pourcentage de 73%

des femmes contre 27% des hommes. L'étude de **Rahal et Belmahdi (2017)**, révèle qu'il existe significativement plus de sujets féminins dans l'échantillon soit 53 % de l'effectif total que de sujets masculins 47 %. Cette prédominance est peut être due au manque d'activité physique, une alimentation riche en lipides provoquant une obésité (**Rahmoun et al, 2018**). Ce fait peut aussi s'expliquer par une fréquence importante de consultation chez la femme algérienne. (**Nibouche, 2015**). Par contre, cette prédominance n'a pas été retrouvée dans l'étude de **Zaoui et al., (2007)** réalisée également dans la région de Tlemcen, qui rapporte que les hommes sont plus touchés par le diabète que les femmes (20,4 % contre 10,7%).

L'âge moyen de la population étudiée était de 60 ans avec des extrêmes de 36 à 84 ans, il est légèrement supérieur à celui retrouvé dans plusieurs études notamment celle de **Chicha et El Kebir, (2019)** (Blida, Algérie) et celle de **Coulibaly, (2019)** (Mali) dont la moyenne d'âge était de 53.86 et 54.23 ans respectivement. Concernant la tranche d'âge la plus touchée chez les diabétiques traités par la metformine + ADO (et/ou insuline) (groupe 1) et les diabétiques traités par la metformine seule (groupe 2) est celle située entre 50 et 60 ans ; ces résultats sont comparables à ceux de **Chicha et El Kebir, (2019)** et **Azzi (2013)** et **Benaissa et Messaoudi, (2012)** qui ont trouvés dans leurs études les tranches d'âge comprise entre 55 à 60 ans, 46 à 60 ans et 50 à 59 ans respectivement, cela concorde avec le fait que l'âge avancé représente un facteur favorisant l'apparition du diabète de type 2 , qui survient chez les sujets de plus de 40 ans présentant un surpoids généralement (**Labri et Chegrani, 2018**).

Cependant, la prévalence de la maladie est maximale chez les sujets non traités par la metformine dont l'âge est supérieur à 70 ans. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de **Rahmoun et al., (2019)**, qui ont montré que la prévalence de la maladie est plus élevée chez les adultes dont l'âge est situé entre 51 et 70 ans.

Nous avons constaté ensuite que la plupart des sujets de la population étudiée sont obèses (55.55% du groupe 1 et 46.15% du groupe 3), ou en surpoids (50% du groupe 2). Ces résultats sont en concordance avec l'enquête de **Benaissa et Messaoudi, 2012** où ils ont trouvé que 56% de la population étaient obèses et 44% étaient en surcharge pondérale. Cela peut se justifier par une alimentation riche en graisses et en sucre rapide ainsi que la sédentarité, les aliments industriels facilitant cette prise de poids (**Fumeron, 2005**).

Selon **Musaiger et al., (2004)** l'IMC a une relation surtout avec le mode de vie des patients (alimentation, l'activité physique...). Il apparait que le surpoids est un facteur de risque

important dans le développement du DT2, favorisé surtout par le vieillissement des populations et les changements du mode de vie. Il y a donc une assez forte relation entre la prise de poids et le risque de développer le diabète de type 2. Une étude similaire menée au Bahreïn révèle cette forte association obésité et diabète de type 2 (**Musaiger et al., 2004**).

Par ailleurs, la fréquence de l'obésité chez les diabétiques expose plus les malades aux complications cardiovasculaires. Ceci souligne l'importance de la réduction pondérale pour améliorer le profil métabolique et donc réduire le risque cardiovasculaire du diabète de type 2 (**Khaldouni et al., 2014**).

Au cours de cette étude, la majorité des sujets traités par metformine plus antidiabétiques oraux et des sujets traités par metformine seule présentent une ancienneté du diabète entre 1 et 10 ans (64.19 % et 60 % respectivement). Ces résultats ne s'accordent pas avec ceux soulignés dans l'étude de **Azzi, (2013)** où il a été trouvé que plus de 52% des cas questionnés ont présenté une ancienneté du diabète de plus de 10 ans. Ce dernier résultat concorde avec ceux que nous avons obtenus chez les sujets non traités par la metformine (où 53,84 % d'entre eux avaient un diabète qui évolue entre 10 à 20 ans). En outre, les études de **Coulibaly, (2019)** et de **N'djim, (2014)** réalisées en Mali ont montré que leurs patients avaient un diabète de découverte récente ; une durée d'évolution de moins de 5 ans (47% et 53.2 % respectivement), ces résultats sont proches des nôtres. Ceci peut être due au fait que la glycémie est devenue un bilan systématique de santé (**N'djim, 2014**).

L'hyperglycémie a été constatée chez la grande majorité de la population avec 67.9 % dans le groupe 1 suivi de 70 % dans le groupe 2 et 100 % dans le groupe 3. Le même résultat a été mentionné par **Chicha et El Kebir, (2019)** qui ont trouvé que 48.75 % des diabétiques avaient une glycémie supérieure à 1.26 g/l. Toutefois, nos patients avaient un niveau glycémique très bas par rapport à celui retrouvé chez les diabétiques de type 2 de plusieurs études, en l'occurrence **Nibouche, (2015)** et **Rahmoun et al., (2019)** qui ont trouvé 3.53 g/l et 2.06 g/l respectivement. Selon **Dubois, (2007)**, l'augmentation de la glycémie est due à un manque ou à l'inactivité de l'insuline.

L'hémoglobine glyquée est l'indicateur de référence pour suivre le contrôle du diabète au cours des trois dernier mois. Il constitue la base de la prise de décision thérapeutique (**Chicha et El Kabir, 2019**). D'après nos résultats, la plupart des diabétiques de type 2 de notre population présentaient un diabète mal équilibré (un taux d'HbA1c > 7%). Ces résultats sont

conformes à ceux de **Chicha et El Kabir, (2019)** et **Rahal et Belmehdi, (2017)**. Ce déséquilibre s'explique par le non respect des prescriptions hygiéno-diététiques ou du traitement, ou par l'inconvenance de la dose du médicament.

Les résultats que nous avons obtenus ont montré que la metformine seule ou associée à d'autres antidiabétiques oraux a permis de réduire significativement les taux de la glycémie. En revanche, elle exerce son effet antihyperglycémiant sans entraîner des hypoglycémies d'où la différence significative entre les moyennes de la glycémie des trois groupes. Le risque d'hypoglycémie est quasi nul chez les patients sous metformine seule dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices intenses sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique ou de l'alcool. (**Sanduloviciu, et Jornayvaz, 2015**). D'après **El Khoury et Décosterd, 2013** cela est peut être due au catabolisme intestinal du glucose produisant du lactate. Celui-ci est alors métabolisé dans le foie comme substrat pour la néoglucogénèse.

Une différence significative a été notée entre les moyennes de la GGT des trois groupes mais nous n'avons pas noté de valeurs hors normes. De même, le bilan hépatique objectivé par le dosage de BIL T, PAL, ASAT, ALAT et GGT n'a pas enregistré de perturbation pour ces paramètres. Un paramètre supplémentaire a été dosé pour l'évaluation de la fonction hépatique chez notre population de diabétiques ; le taux de prothrombine qui permet d'établir un diagnostic plus précis. (**Berthélémy, 2015**).

Nous pouvons conclure que les sujets de notre population possèdent une fonction hépatique correcte, ce qui a expliqué l'absence de l'effet de la metformine sur le bilan hépatique dans notre population. Nous confirmons que la complication principale de l'intoxication par la metformine reste donc la survenue d'une acidose lactique.

En l'absence de surdosage ou d'intoxication, les effets secondaires de la metformine sont le plus souvent mineurs, à type de troubles digestifs : dyspepsie, nausées, vomissements. Des cas exceptionnels de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés dont l'imputabilité est le plus souvent douteuse. Bien qu'exceptionnelle, la toxicité hépatique de la molécule est avérée avec plusieurs cas de cytolysse hépatique ou d'hépatite avec ictère cholestatique.



L'hypoglycémie est rare car, au contraire des autres antidiabétiques oraux, la metformine ne modifie pas la sécrétion d'insuline (**Spiller et Quadrani, 2004**). L'incidence de l'hypoglycémie est chiffrée à moins de 2 % des cas d'intoxication. Une hyperglycémie est même possible ; elle doit faire rechercher une pancréatite associée ou induite ; elle est considérée comme de mauvais pronostic au cours des intoxications massives.

Une insuffisance rénale joue très fréquemment le rôle de déclencheur de l'acidose lactique en cas d'intoxication accidentelle car elle provoque l'accumulation du médicament. Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique qui aurait dû constituer une contre-indication au traitement ou d'une insuffisance rénale aiguë, parfois précipitée par une déshydratation ou un traitement néphrotoxique associé. Cependant, plusieurs cas d'acidose lactique induite par la metformine ont été rapportés en l'absence d'insuffisance rénale préalable (**Bruijstens et al., 2008**). Par ailleurs, l'existence d'une insuffisance hépatique associée majore considérablement l'hyperlactatémie. L'acidose est ainsi induite par l'accumulation aiguë d'anions endogènes dont une partie est liée à l'insuffisance rénale, mais la plus grande part secondaire à l'hyperlactatémie elle-même. Dans la majorité des cas, l'intoxication survient chez des patients diabétiques de type 2 traités par biguanide au long cours, à la faveur d'une pathologie intercurrente responsable d'une accumulation de metformine (insuffisance rénale aiguë, état de choc...) ou lorsque les contre-indications du traitement n'ont pas été respectées. Les acidoses de sévérité majeure sont observées lorsqu'il existe une dysfonction multiviscérale concomitante ou une pathologie associée sévère, en particulier septique (**Lalau et Race, 2000; Misbin et al., 1998**).

Les désordres de l'insuline (insulino résistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique (**Tanguy et Aboyans, 2014**). La dyslipidémie est caractérisée par une surproduction des triglycérides et une augmentation du cholestérol total (**Kerabchi, 2019**). L'association des hypolipidémiant à la metformine a été fréquemment rencontrée dans notre population de diabétiques ; ce qui nous amené à exploité les paramètres lipidiques (TG et Chol t).

Nous avons constaté une différence significative du taux de cholestérol total entre les trois groupes en fonction de la prise d'hypolipidémiant. Les variations du taux de ce dernier peuvent s'expliquer par l'âge du sujet diabétique, le sexe ou l'apport alimentaire riche en graisse (**Hirst, 2013**).

D'après les tests de corrélation entre les différents paramètres biochimiques chez les sujets traités par metformine seule et les sujets non traités par la metformine nous avons enregistré une corrélation positive entre l'HbA1c et le chol t. Ce fait est comparable avec l'étude de **Singh et Kumar, (2011)** réalisée sur 120 diabétiques de type 2 qui a révélé l'existence de cette corrélation. **Khan et al., (2007)** ont également signalé que la gravité de la dyslipidémie augmente chez les patients présentant un déséquilibre du diabète (un taux d'HbA1c élevé).

En plus des hypolipémiants, les antihypertenseurs sont souvent associés aux antidiabétiques oraux chez la population étudiée. L'hypertension artérielle (HTA) est associée au diabète de type 2 dans 80% des cas. La coexistence de ces deux derniers amplifie le risque de maladie cardiovasculaire, qui est la cause d'environ 85 % des décès chez les diabétiques. (**Timhadjelt et Tighremt, 2017**).

Un autre aspect a été exploité chez notre population diabétique qui est la fonction rénale. D'après les résultats obtenus pour les taux de la créatinine et de l'urée, on peut conclure que la metformine n'a pas d'influence sur les paramètres rénaux. Ce résultat reste limité par rapport à la taille de l'échantillon, l'absence de surdosage chez les diabétiques de notre population et le respect des contre-indications de ce médicament.

Les résultats obtenus montrent une corrélation fortement négative entre la dose de la metformine et l'urée chez les sujets traités par la metformine seule mais les valeurs de ce dernier restent dans les normes signe d'une fonction rénale normale chez la population de l'étude. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de **Labri et Chegrani, (2018)** qui a trouvé une relation entre l'urée et la dose de la metformine où le taux de l'urée augmente dépendamment de la dose de la metformine.

Il est évident que l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins, cependant, selon **Dussol et al., (2011)**, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine. La créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire et donc l'insuffisance rénal.

# Conclusion

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale dont le but consiste à évaluer les paramètres biochimiques chez des diabétiques de type 2 traités par la metformine de la région de Tlemcen afin d'établir l'influence de cet antidiabétique oral sur le profil biochimique des diabétiques et son effet sur la fonction hépatique et rénale.

Après l'analyse de nos résultats nous pouvons conclure que :

Le diabète de type 2 est une pathologie plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Les sujets obèses ou en surpoids sont plus exposés au diabète de type 2 que les personnes ayant une corpulence normale.

Après l'analyse de l'évaluation des paramètres biochimiques chez la population de l'étude nous pouvons dire que la metformine possède plusieurs effets bénéfiques dont le principal réside dans sa capacité à diminuer le taux de glucose dans le sang sans entraîner d'hypoglycémies. En plus, son utilisation seule ou associée à un autre antidiabétique oral n'a pas eu d'effet direct significatif sur les valeurs des paramètres biochimiques dosés. Cette dernière n'a pas entraîné de perturbations du bilan hépatique, les patients étudiés ont alors une fonction hépatique correcte ce qui a expliqué l'absence des complications hépatiques chez ces patients.

Par ailleurs les paramètres rénaux témoignent d'une bonne fonction rénale chez les sujets sous metformine seule et associée ce qui explique l'absence de l'influence de la metformine sur les paramètres rénaux.

La prise des hypolipémiants et des antihypertenseurs associés ou non à la metformine n'a pas d'effet sur les paramètres biochimiques dosés à l'exception de la glycémie, chol t et la GGT.

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

- Augmenter la taille de notre échantillon
- Réaliser une étude sur une période plus étendue 1- 5 ans
- Cibler d'autres paramètres à savoir la Vitamine B12 et l'acidose lactique.

# **Références bibliographiques**

1. **Abdelkebir, K. (2014).** Les Marqueurs Biologiques Des Complications Du Diabète Sucré.
2. **ABDESSELAM A ; BENDAOUDI R., 2017-** Dosage des minéraux chez des rats diabétiques recevant un régime supplémenté en microalgue verte (spiruline). Université de TLEMCEM. Diplôme de MASTER en Biologie << Physiopathologie cellulaire >>. P04.
3. **Alexandre, S. T. E. V. E. N. S. (2018).** Étude descriptive de la sévérité des intoxications à la metformine au Centre Antipoison d'Angers de 1999 à 2016.
4. **American Diabetes Association. (2014).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90.
5. **American Diabetes Association. (2018).** 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*, 41(Supplement 1), S13-S27
6. **Amorim, M. M. A., de Souza, A. H., & Coelho, A. K. (2019).** Competences for self-care and self-control in diabetes mellitus type 2 in primary health care. *World journal of diabetes*, 10(8), 454.
7. **AZZI, R. (2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien: enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar (Doctoral dissertation).
8. **Baynes, H. W. (2015).** Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), 1-9.
9. **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.
10. **BENAISSA, N., & MESSAOUDI, M. (2012).** ACTION DE LA METFORMINE SUR LES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES DIABETIQUES DE TYPE 2 DE DECOUVERTE RECENTE DANS LA WILAYA DE TLEMCEM (Doctoral dissertation).
11. **BENM'HAMED, A. B. D. E. L. H. A. L. I. M., & BELKAID, R. (2019).** PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE SUCRE CHEZ LES BENEFICIAIRES DE LA CAISSE NATIONALE DES ASSURANCES SOCIALES DES TRAVAILLEURS SALARIES «CNAS» DURANT LA PERIODE ALLANT DE 2010 A 2014 (Doctoral dissertation).
12. **Berthélémy, S. (2015).** Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(544), 59-61.
13. **BOURIES T., 2012 –** Prise en charge Thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'heure. Faculté Mixte De Médecine Et De Pharmacie De Rouen. Thèse pour Doctorat en Médecine. P35

14. **Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PMM, Bosch FH.** Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Nether J Med* 2008;66:185—90
15. **Chicha, A., & El Kebir, O. (2019).** Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique Cirederf, I. Identification des facteurs prédictifs de la cétoacidose chez le sujet diabétique hospitalisé au CHU de Pointe-à-Pitre.
16. **Comprendre mon diabète : changing diabètes.,** 2014 - Novo Nordisk Pharma, Bruxelles. P16-20.
17. **Coulibaly, D. (2019).** Identification du risque podologique chez les diabétiques dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.
18. **Damoune, I., Khaldouni, I., Agerd, L., & Ajdi, F. (2014, October).** Obésité: prévalence et profil métabolique chez une population de diabétique type 2. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 75, No. 5-6, p. 457). Elsevier Masson.
19. **Diop, S. N., Djrolo, F., Sidibé, A. T., Baldé, N. M., Monabeka, H. G., Epaka, M. E., & Mbaye, N. M. (2019).** Consensus pour la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 en Afrique subsaharienne. Rédigé par un groupe d'experts africains du diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(2), 210-216
20. **DOMENZI, A.(2011)** .Les nouveaux antidiabétiques « oraux » : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4.
21. **Dubois D. Etiologie et physiologie du diabete de type 1.** Paris: Elsevier Masson; 2007. p. 10e36.
22. **Dussol B. (2011)** : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* .26 : 55-59.
23. **El Khoury, J. W., & Décosterd, D. (2013).** Toxicité de la metformine: pour ou contre une restriction de ses contre-indications?. *Rev Med Suisse*, 9, 1473-1477.
24. **Fagot-Campagna, A., Romon, I., Fosse, S., & Roudier, C. (2010).** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. *Synthèse épidémiologique*. Institut de veille sanitaire, 1-12
25. **Faure, S. (2017).** La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1-5.
26. **Foretz, M., & Viollet, B. (2010).** Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine-Un nouveau concept pour un ancien remède. *médecine/sciences*, 26(6-7), 663-666.

27. **Fourrier, F., & Seidowsky, A. (2010).** Intoxication par la metformine: mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 19(6), 539-544.
28. **Fumeron, F. (2005).** De l'obésité au diabète de type 2: épidémiologie et physiopathologie. *CHOLE-DOC*, (88).
29. **Gavril, L. C., DUCA, F., GAVRIL, L., & COTÎRLEĂ, A. (2016).** ACIDOSE LACTIQUE ET METFORMINE. *Archives of the Balkan Medical Union* vol, 51(3), 406-409.
30. **Habi, M. A. (2015)** Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale.
31. **Habtemariam, S. (2019).** Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases: The Chemical and Pharmacological Basis of Their Action. Academic Press. CHAPTER 4 Pathophysiology of type 2 diabetes complications
32. **HALIMI S., 2005** - Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b). P2-7-8-9-10.
33. **HERBOURG C, 2013** - Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : UNIVERSITE DE LORRAINE. P24-32-33-47-48.
34. **Hirst, M. (2013).** **Diabetes in 2013.** The new figures. *Diabetes research and clinical practice*, 102(3), 265.
35. immunoturbidimétrique (Doctoral dissertation, Université de Blida 1, Faculté de Medecine).
36. **Khan, H.A., Sobki, S.H. and Khan, S.A. 2007.** Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin. Exp. Med.*, 7: 24-29.
37. **Kerabchi, M. (2019).** Comparaison des paramètres anthropométriques et biochimiques avant et après le changement thérapeutique chez les diabétiques de type 2.
38. **LABRI, N., & CHEGRANI, R. (2018).** Etude comparative de 2 formes de chlorhydrate de metformine ainsi que les paramètres biochimiques sur une population diabétique (Doctoral dissertation)
39. **Lalau JD, Race JM.** Metformin and lactic acidosis in diabetic human. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:131—7.
40. **Léon-Emmanuel, M. M. (2019).** Association hypertrophie bénigne de la prostate et diabète sucré de type 2 au Sud-Kivu



41. **Léopold, A. S. (2014).** Prise en charge des patients diabétiques insulino-traités en institution (EHPAD ou foyer logement): identification des difficultés et proposition de mesures correctives.
42. **MAKHLOUF S ; CHAHBOUB S., 2015** - Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Ain defla. Mémoire de fin d'études : Régulations Endocriniennes et Physiopathologies. P09-10-20-21-46
- Martinez, L. C., Sherling, D., & Holley, A. (2019). The Screening and Prevention of Diabetes Mellitus. Primary Care-Clinics in Office Practice, 46(1), 41-52.
43. **Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA.** Lactic Acidosis in patients with diabetes treated with metformin. N Engl J Med 1998;338:265—6
44. **Moini, J. (2019).** Epidemiology of Diabetes. Elsevier. Chapter 8 The Health impact of diabetes
45. **Msopa, E., & Mwanakasale, V. (2019).** Identification of risk factors of diabetes mellitus in bank employees of selected banks in Ndola town. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13(2), 1497-1504.
46. **Musaiger, A. O., Shahbeek, N. E., & Al-Mannai, M. (2004).** The role of social factors and weight status in ideal body-shape preferences as perceived by Arab women. Journal of biosocial science, 36(6), 699-707.
47. **NACEIRI MRABTI, H. (2018).** Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L. au Maroc.
48. **N'djim, F. (2014).** Fréquence et prise en charge des pieds diabétiques dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali
49. **Nibouche-Hattab W, Biad A.** Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults. Ann Cardiol Angeiol 2015;64(1):S24.
50. **Orban, J. C., Ghaddab, A., Chatti, O., & Ichai, C. (2006, October).** Acidose lactique et metformine. In Annales françaises d'anesthésie et de réanimation (Vol. 25, No. 10, pp. 1046-1052). Elsevier Masson.
51. **OTMANE, M. C.** VITAMINE B12 CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES TRAITES PAR METFORMINE.(2015)
52. **Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014).** Diabète de type 2: l'essentiel sur la pathologie. Actualités Pharmaceutiques, 53(541), 18-22.
53. **Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016).** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. Louvain med, 135(10), 661-668.

54. **Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018).** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes*, 42, S10-S15.
55. **Rahmoun Mohammed Nadjib, et al., (2018).** Glycated hemoglobin assay in a Tlemcen population: Retrospective study, *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*
56. **Racine, G. (2015).** Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de la DPP-4 (Doctoral dissertation).
57. **RAHAL, F., & BELMEHDI, A. (2017).** Etude comparative d'hémoglobine glyquée et du glucose sanguin chez les diabétiques type 2 dans la région de Mostaganem.
58. **Rinaldi, D. (2012).** La metformine, une vieille molécule pleine d'espoir (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
59. **Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & Shaw, J. E. (2019).** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
60. **Sanduloviciu, M., & Jornayvaz, F. (2015).** Metformine: nouvelles données pour une ancienne molécule. *Revue médicale suisse*, 11(477), 1222-1226.
61. **Scheen, A. J. (2015).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.
62. **Schlienger, J. L. (2013).** Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*, 42(5), 839-848
63. **Shurrab, N. T., & Arafa, E. S. A. (2020).** Metformin: A Review of its Therapeutic Efficacy and Adverse Effects. *Obesity Medicine*, 100186.
64. **Singh, G., & Kumar, A. (2011).** Relationship among HbA1c and lipid profile in Punjabi type 2 diabetic population. *Journal of Exercise Science and Physiotherapy*, 7(2), 99.
65. **Spiller HA, Quadrani DA.** Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother* 2004;38:776—80
66. **Tan, S. Y., Wong, J. L. M., Sim, Y. J., Wong, S. S., Elhassan, S. A. M., Tan, S. H., ... & Candasamy, M. (2019).** Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 364-372.
67. **Tanguy, B., & Aboyans, V. (2014).** Dyslipidémie et diabète. *Métabolisme* .

68. **Tellaa, C.** ENQUETE ETHNOBOTANIQUE A PROPOS DES PLANTES MEDICINALES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT TRADITIONNEL DU DIABETE DE TYPE II DANS LA REGION DE CONSTANTINE..
69. **Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.
70. **Tesauro, M., & Mazzotta, F. A. (2020).** Pathophysiology of diabetes. In *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* (pp. 37-47). Academic Press.
71. **Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T., & Guillausseau, P.-J. (2007).** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *La Presse Médicale*, 36(2), 269–278.
72. **TIMHADJELT, A., & TIGHREMT, H. (2017).** Profil biochimique du diabétique de type 2 de la région de Tizi-Ouzou.
73. **Timsit, J., Bellanné-Chantelot, C., & Velho, G. (2009).** Diabètes de type MODY. *Traité de diabétologie*. 2e édition Paris: Edition Médecine-Sciences-Flammarion, 956-66.
74. **Tournoud, C., Diebold, L., Kara, F., Moulisma, M., & Flesch, F. (2012).** Intoxication volontaire fatale à la metformine. In *Annales de Toxicologie Analytique* (Vol. 24, No. 1, pp. 29-31). EDP Sciences.
75. **Wémeau, J. L. (2014).** Le diabète, une pandémie à juguler: définition, épidémiologie, classification. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*. Paris: Content Repository Only, 209-13
76. **Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K. (2007).** Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 17(1), 15-21.

# Annexe

## Annexe 1 : Caractéristiques des trois groupes de la population étudiée

Caractéristiques		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Nombre		81	10	13
sexe	Hommes	18	4	5
	Femmes	63	6	8
Age (ans)		60 ± 9.4	57 ± 10	67 ± 7.36
IMC (kg / m <sup>2</sup> )		30 ± 4.40	26 ± 3.39	29 ± 4.65
Ancienneté (ans)		8 ± 7.46	6 ± 10.20	14 ± 7.82
Glycémie (g/l)		1.60 ± 0.58	1.49 ± 0.47	2.04 ± 0.80
HbA1c (%)		8.15 ± 1.92	10.29 ± 3.93	8.30 ± 1.36