

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES

SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



MEMOIRE

Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Option: Physiologie cellulaire et Physiopathologie



Theme

Les complications du diabète type 2 dues à la toxicité de la metformine

Soutenue publiquement le :

Présentée par :

M^{lle} BARKA Aicha

Devant le jury :

M^r MERZOUK .H

Président

M^{me} MERZOUK. A

Examineur

M^{me} SAKER.M

Encadrant

Promotion : 2022 – 2023

Dédicace

A mes chers parents,

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma
Considération pour les sacrifices que vous avez consenti à faire pour mon
Instruction et mon bien être.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en
Sorte que jamais je ne vous déçoive.*

A mes chères sœurs Fatima Zohra et Imane,

*En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apportée, pour
Votre encouragement permanent et votre soutien je vous remercie.*

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre
Tour vos vœux les plus chers.*

A mon voisine et Mon Bras Droit : Nawal

A ma meilleure amie Hanane,

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que
Nous avons passés ensemble, je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, et
Je te souhaite tout le bonheur du monde. Toute mon affection pour ton admirable
Famille, que je remercie beaucoup.*

Mes cousins et cousines : Rachida, Amal, Naima, Meriem, Hadjer, aya, Ghizlen.

A ma tante maternelle : Latifa

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Remerciement

*Je remercie tout d'abord Allah le grand miséricordieux de m'avoir donné force
Et patience afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Je tiens à remercier chaleureusement mon encadrant « Mme Saker .M »,
Je suis très honorée de vous avoir comme encadrant. Je vous remercie pour
Votre gentillesse et votre spontanéité. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et
Le guide qui m'a toujours reçu en toutes circonstances avec sympathie et
Bienveillance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines
Vous valent l'admiration et le respect.*

*J'adresse mes sincères remerciements à « Mme Merzouk. H », je vous manifeste ma
Profonde gratitude d'avoir accepté la présidence du jury.*

*Merci à « Mme Merzouk .A », l'examinatrice de ce mémoire. Veuillez accepter
Chère maitre l'assurance de mon respect et de ma reconnaissance.*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce
Jury.*

*Un remerciement spécial à Mme Moulai Kawthar, doctorante en physiologie À l'Université Abu
Bakr Belkaid Tlemcen, pour son aide énorme, sa disponibilité et son dynamisme, pour la
recherche et le Partage de son expérience tout au long de mon temps à faire ce travail.*

*Je tiens à remercier tous les enseignants qui en intervenant par leurs paroles,
Leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions tout au
Long de mon cursus. Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la
Réalisation de ce travail. Que me pardonnent celles que j'oublie ici.*

Plan de travail

Introduction	1
chapitre 1 généralités sur le diabète de types 2	
1.Définition de diabète type 2	4
2.Epidémiologie du diabète type 2	4
2.1. Epidémiologie Mondiale	4
2.2. Epidémiologie en Algérie de diabète type 2	7
3.Classification de diabète type 2.....	8
4. Etiologie et facteur de risque de diabète type 2	9
5. Physiopathologie de de diabète type 2	10
6.les complications de de diabète type 2	11
6.1. Complication chronique	11
6.1.1. Complication macro-angiopathique	12
6.1.2 complication micro-angiopathique.....	13
1-Rétinopathie Diabétique : RD	13
2-Néphropathie Diabétique : ND	13
3-Neuropathie Diabétique	14
6.2. Complications aiguës.....	14
7.Symptômes du diabète de type 2.....	16
8.Causes du diabète de type 2	16

9.Traitement du diabète de type 2	17
10.Traitements médicamenteux de diabète type 2	17
11.Thérapie du diabète type 2	18
12.la relation entre le diabète, stress oxydatif	20
Troisième partie : la metformin	
1.Généralités sur la metformine :	22
2.Mode d'action de Mode d'action de la metformine	23
3.Les effets de la metformine	26
3.1. Effets bénéfiques de la metformine	26
3.2. Effets indésirables de la metformine	27
Quatrième partie : matériel et méthodes	28
Cinquième partie : interprétation des résultat	35
Sixième partie : discussion	44
Septième partie : conclusion	48
Huitième partie : annexes	56
Neuvième partie : références bibliographiques	50

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence Mondiale du diabète de type 2.

Figure 2 : Classification étiologique de diabète.

Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2.

Figure 4 : Les principales complications du diabète.

Figure 5 : Schéma des principales complications du diabète type 2.

Figure 6 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques

Figure 7 : Relation entre le diabète et le stress oxydant.

Figure 8 : Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées.

Figure 9 : Galega officinalis

Figure 10 : Mode d'action de la metformine.

Figure 11 : Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Figure 12 : Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Figure 13 : Taux de HDL-LDL Cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Figure 14 : Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Figure 15 : Marqueur du statut oxydant (MDA plasmatique) chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

Figure 16 : L'activité de l'enzyme antioxydante CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

Figure 17 : L'activité de l'enzyme antioxydante GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complication

Figure 18 : Marqueur du statut oxydant protéines carbonylées plasmatiques.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification du diabète.

Tableau 02 : caractéristiques de la population étudiée

Tableau 3 : les paramètres hématologiques chez les diabétiques avec ou sans complications

Tableau 4 : Teneurs plasmatiques en Glycémie hémoglobine glyquée, LDL- HDL Cholestérol, Créatinine et Urée chez les diabétiques avec complications et les diabétiques sans complications

List d'abréviation

ADA : American Diabète Association

ADO : Anti-diabétiques Oraux

AMP : Adinosine Monophosphate

AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP

APP: Amino Antipyrine.

ATP: Adinosine Triphosphate

CE : Cholestérol Estérase

CO : Cholestérol Oxydase

DAC : diabétiques avec complications

DNID : Diabète Non Insulinodépendant

DNPH : 2,4-dinitrophénylhydrazine

DPP4 : dipeptidyl peptidase-4

DSC : diabétiques sans complications

DT2 : Le diabète de type 2

DTNB : dithiodis-2-nitrobenzoïque

FID : Fédération international de diabète.

GLP1 : Glucagon like peptide-1

GLUT2 : transporteur de glucose 2

GSH : glutathion réduit

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

HB1Ac : Hémoglobine glycosylée ou hémoglobine glyquée

IMC : Indice de Masse Corporelle

HDL : High density lipoprotein

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL: Low density lipoprotein

MDA: malondialdehyde

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease.

ND : Néphropathie Diabétique

OCDE : Organisation de coopération et développement économiques

OCT 1 : Transporteur de Cations organiques 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Protéines carbonylés

RD : Rétinopathie Diabétique

ROS: reactive oxygen species

SGLT1: cotransporteur sodium-glucose 1

TBA : L'acide thiobarbiturique

TCA : acide trichloroacétique

TNB : thionitrobenzoïque

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète de type 2 (T2DM), également appelé diabète sucré de type 2, est devenu un grave problème de santé publique à l'échelle mondiale, avec une estimation de 693 millions d'adultes atteints d'ici 2045. **(Ravindrarajah, 2023)**. Au fil des décennies récentes, nous avons constaté une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de sa prévalence. Bien que cette maladie ait existé depuis longtemps, notre compréhension de ses mécanismes et de sa gestion s'est considérablement améliorée depuis les années 80. Aujourd'hui, le diabète de type 2 est devenu une véritable épidémie touchant environ 387 millions de personnes dans le monde. **(Ravindrarajah, 2023)**

Le diabète sucré (DM) est une maladie chronique complexe qui découle de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. **(Artasensi et al., 2020)**.

Le diabète se manifeste à travers diverses formes, dont le diabète de type 2 défini par l'OMS. Cette condition se caractérise par une perturbation des processus physiologiques qui régulent la concentration de glucose dans le sang et facilitent sa conversion en énergie. Le glucose est la principale source de carburant nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Lorsque les aliments sont digérés, notamment les glucides, ils subissent une transformation en glucose. Après sa digestion, le glucose est transporté dans la circulation sanguine afin d'être utilisé comme source d'énergie par les cellules. Ce transfert du glucose des vaisseaux sanguins vers les cellules nécessite l'action de l'insuline, une hormone produite par les cellules bêta du pancréas. **(Scheen et al., 2020)**

Le diabète de type 2 est une maladie complexe souvent associée au syndrome métabolique, qui regroupe plusieurs troubles métaboliques. Son développement est influencé par une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. **(Scheen et al., 2020)**

Les complications liées au diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, peuvent entraîner des problèmes dans différentes parties du corps, augmentant ainsi le risque de décès prématuré. Parmi ces complications, on peut citer des problèmes tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'amputation des membres inférieurs et la perte de vision et les lésions nerveuses. Un contrôle insuffisant du diabète pendant la grossesse peut augmenter les risques de décès intra-utérin du fœtus et d'autres complications. Afin de maintenir une bonne

Introduction

qualité de vie malgré le diabète, il est crucial de bénéficier d'un dépistage précoce. En effet, si le diabète n'est pas diagnostiqué et traité, la durée de vie de la personne affectée risque d'être impactée et sa santé peut en souffrir. Il est donc essentiel que les services de soins de santé primaires offrent un accès facile aux outils de diagnostic de base, tels que la surveillance de la glycémie. De plus, il sera crucial d'établir des systèmes de référence et de renvoi afin de répondre aux besoins des patients nécessitant des consultations spécialisées régulières ou des traitements en cas de complications. **(OMS, 2016)**

Compte tenu de l'ampleur croissante des risques associés aux complications du diabète à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en développement, notre objectif est de se concentrer sur l'étude de ce problème spécifique dans la wilaya de Tlemcen.

Ce travail de master entreprend une étude portant sur 60 participants, dont 30 sujets atteints de diabète de type 2 (DT2) présentant des complications, et 30 sujets atteints de DT2 sans complications.

L'objectif principal de cette étude est d'examiner l'incidence du diabète de type 2 (DT2) sur la santé des individus et d'évaluer l'efficacité de la metformine chez les patients atteints de DT2, tant ceux présentant des complications que ceux sans complications. De plus, nous chercherons à comparer plusieurs paramètres biochimiques tels que la glycémie, l'hémoglobine glyquée, les taux de HDL et de LDL, ainsi que l'urée et la créatinine. Nous examinerons également des paramètres liés au stress oxydatif tels que le malondialdéhyde (MDA), le glutathion réduit (GSH), les peroxydes de carbonyle (PC) et la catalase.

CHAPITRE I
GENERALITES SUR
LE DIABETE DE
TYPE 2

1. Définition de diabète type 2

Cette maladie métabolique est connue sous le nom de diabète sucré non insulino-dépendant (**DNID**) ou diabète gras. Elle est le type le plus commun à l'échelle mondiale, représentant plus de % des cas. Cette maladie affecte principalement les adultes de plus de 40 ans, en particulier (**Ozturk et al., 2018**).

Le diabète de type 2 est caractérisé par une sécrétion d'insuline progressive et non auto-immune par les cellules bêta, qui se produit fréquemment en association avec l'insulino-résistance et le syndrome métabolique. (**ElSayed, 2023**).

Le diabète de type 2 peut évoluer de manière asymptomatique pendant des mois, voire des années, ce qui peut retarder son diagnostic. Durant cette phase, la résistance à l'insuline se développe progressivement et la glycémie reste relativement stable. Toutefois, lorsque l'hyperglycémie s'installe, elle peut causer des dommages importants aux tissus et fonctions organiques. Cette forme de diabète est plus courante chez les adultes et est souvent associée à un surpoids chez la grande majorité des patients. (**Muthiah et al., 2023**). Une alimentation inadéquate et un manque d'activité physique peuvent être à l'origine du diabète. (**Dubois et al., 2020**).

2. Epidémiologie du diabète type 2

2.1. Epidémiologie Mondiale

Organisation mondiale de la santé (**OMS**) et Organisation de coopération et de développement économiques (**OCDE**) mettent en garde : "l'épidémie" de diabète deviendra l'une des principales causes d'invalidité et le nombre de décès dans le monde au cours des 25 prochaines années. Même si les chiffres sont différents mais significatif dans toutes les études - selon que la prévalence du diabète a été prise en compte ou non ; avec ou sans diagnostic, traitement ou évaluation. (**Carine, 2013**).

La Fédération internationale du diabète (**FID**) a rapporté qu'en 2013, environ 8,3 % de la population adulte, soit 382 millions de personnes, étaient touchées par l'épidémie mondiale de

diabète. Si cette tendance se poursuit, près d'un adulte sur dix, soit environ 550 millions de personnes, pourraient être atteintes de diabète d'ici 2030, avec près de 10 millions de nouveaux cas chaque année. Il est également important de noter que le pourcentage de personnes atteintes de diabète non diagnostiqué est estimé à environ 46 %, soit environ 175 millions de personnes. **(Guerin-Dubourg, 2014)**. Actuellement, il y a environ 33 millions de diabétiques en Europe occidentale, et il est prévu que ce chiffre atteindra 50 millions d'ici 2030. **(Guerin-Dubourg, 2014)**. (Figure 1)

En 2019, plus de 463 millions de personnes dans le monde étaient touchées par le diabète, ce qui représente environ 1 personne sur 11. En Europe, on dénombrait environ 59 millions de personnes atteintes de cette maladie. **(Saeedi et al., 2019)**.

En 2021, le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde s'élève à plus de 537 millions, ce qui représente environ 1 personne sur 10. En Europe, on compte environ 61 millions de personnes touchées par cette maladie. **(Ogurtsova et al., 2022)**.

En 2021, le diabète a causé le décès de 6,7 millions de personnes, ce qui représente une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019 où le nombre de décès était de 4,2 millions. Les projections actuelles de ces deux organismes sont très inquiétantes, prévoyant une augmentation du nombre de personnes atteintes de diabète à 643 millions d'ici 2030, puis à 784 millions d'ici 2045. En ce qui concerne le continent américain dans son ensemble, plus de 62 millions de personnes vivent avec le diabète, ce qui équivaut à une prévalence de 8,3 %. Aux États-Unis, on estime que 30 millions d'Américains sont touchés par cette maladie chronique, et environ 1,5 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Dans la région de l'Océanie, la prévalence du diabète est similaire à celle des États-Unis, avec 131 millions de personnes atteintes de cette maladie. **(Jaffiol, 2021)**.

Nombre de personnes atteintes de diabète par région de la FID, 2013

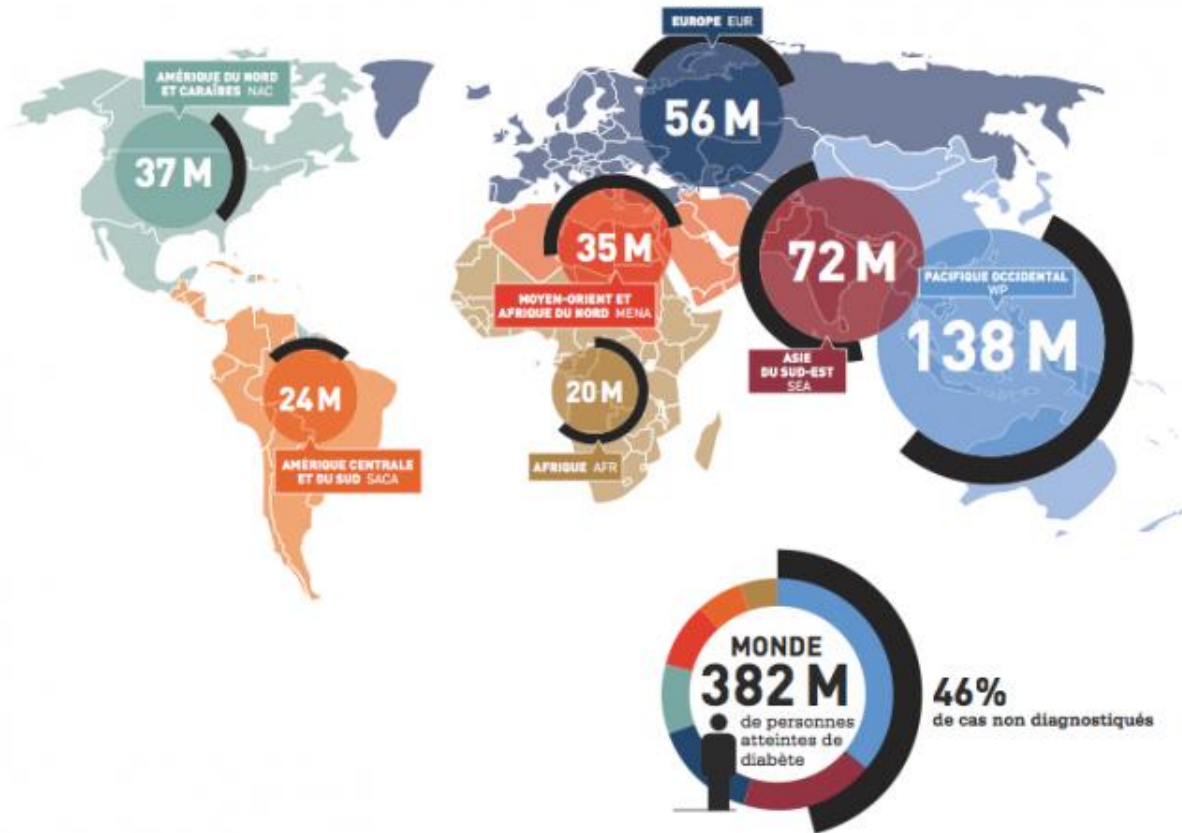


Figure 1 : Prévalence Mondiale du diabète de type 2. Données 2013 mondiales et répartition par continent. (FID, 2013).

Environ 80 % des personnes atteintes de diabète résident dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, et la prévalence est plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales. Les groupes socio-économiques défavorisés sont les plus touchés. Les changements de mode de vie et le vieillissement de la population sont les principaux facteurs contribuant à l'augmentation du diabète. En 2011, la tranche d'âge la plus touchée par cette maladie était composée de 179 millions de personnes âgées de 40 à 59 ans. (Guerin-Dubourg, 2014).

Le diabète de type 2 représente un problème de santé à l'échelle mondiale, avec une mortalité élevée qui peut varier de 28 % à 76 % des décès chez les moins de 60 ans, en fonction des

continents. La prévalence de cette maladie est étroitement liée à l'ethnicité, mais elle est également associée à des changements culturels et sociaux rapides, tels qu'une urbanisation accrue, une alimentation peu équilibrée et une réduction de l'activité physique, ainsi que le vieillissement de la population. **(Guerin-Dubourg, 2014).**

Les complications vasculaires constituent la principale cause de mortalité chez les patients atteints de diabète de type 2. Ces complications résultent d'une microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et ulcères du pied diabétique) et d'une macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndrome coronarien, accident vasculaire cérébral, etc.). Les patients diabétiques sont exposés à un risque considérablement plus élevé de lésions vasculaires et de complications cardiovasculaires, telles que l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde (IDM). Ces maladies associées représentent environ 80 % des décès liés au diabète. **(Guerin-Dubourg, 2014).**

2.2. Epidémiologie en Algérie de diabète type 2

De manière similaire à d'autres nations, le nombre de personnes atteintes de diabète en Algérie continue de croître, avec une prévalence de 14,4 % parmi la population âgée de 18 à 69 ans, ce qui représente environ 4 millions de personnes touchées par cette maladie en Algérie en 2018. L'étude DiabCare a révélé des insuffisances dans la prise en charge du diabète en Algérie. Afin de remédier à ces problèmes, le projet "Baromètre" a été lancé en 2013. Son objectif est de mesurer et de partager des indicateurs de performance conformes aux recommandations internationales. Le premier rapport se concentre sur les caractéristiques des patients atteints de diabète de type 2 lors de leur inclusion dans les différents Centres Baromètre entre 2013 et 2017. Une étude ultérieure sera réalisée pour examiner les complications micro- et macrovasculaires. **(Belhadj et al., 2019)**

Le diabète de type 2 (**DT2**) est un problème majeur de santé publique en Algérie, avec une progression rapide de la maladie. Bien que de nombreuses recommandations aient été acceptées pour aborder ce problème et prendre en charge la responsabilité du DT2, il demeure un défi important pour les autorités sanitaires du pays. **(Deghima Et al., 2014).**

3. Classification de diabète type 2

En 1997, un groupe d'experts sous la responsabilité de l'American Diabetes Association (ADA) a publié une classification nosologique du diabète, qui a remplacé la classification élaborée par le National Diabetes Data Group en 1979 et approuvée par l'Organisation mondiale de la santé en 1980 (2016). Il existe plusieurs formes de diabète, selon les causes qui conduisent à ce déséquilibre de la glycémie. La classification du diabète peut être basée sur la physiopathologie de la maladie et l'état du patient au moment de son apparition. Selon l'Organisation mondiale de la santé, le diabète est classé comme suit :

- Diabète de type 1 (dû à une diminution de la production d'insuline).
- Diabète de type 2 (dû à une résistance à l'insuline ou à une prédominance d'une carence en insuline).
- Diabète secondaire
- Diabète gestationnel

Le tout est regroupé dans le tableau 1

Tableau 01 : Classification du diabète. (Brailard et al, 2017)

Classification du diabète	Mécanisme physiopathologique
Diabète de type 1 (DT1)	Destruction des cellules β de pancréas, déficit insulinaire absolu.
Diabète de type 2 (DT2)	Déficit de sécrétion de l'insuline dans un Contexte de résistance périphérique à d'insuline.
Diabète gestationnel	Diagnostiqué au 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre D'une grossesse qui n'est pas clairement un DT2.
Diabète dû à des causes spécifiques	Diabète néo-natal, maturity-onset diabetes of Young (MODY). Diabète secondaire à une maladie exocrine Du pancréas (mucoviscidose, pancréatite), à Une exposition médicamenteuse (Glucocorticoïdes, antirétroviraux ...),

	à une autre pathologie (maladie de cushing).
--	--

4. Etiologie et facteur de risque de diabète type 2

Le diabète de type 2 (**DT2**) représente une menace pour la santé mondiale, touchant des millions de personnes à travers le monde. Toutefois, les causes exactes de cette maladie ne sont pas encore entièrement comprises et nous manquons d'outils pour prédire qui est susceptible de développer le DT2. Bien qu'il y ait des liens cliniques clairs entre le DT2 et des troubles métaboliques tels que l'obésité et la stéatose hépatique non alcoolique (**NAFLD**), la présence d'un grand nombre de sujets non diabétiques suggère que ces relations présentent des caractéristiques inconnues jusqu'à présent. (**Blériot et al 2023**).

Les patients atteints de diabète de type 2 sont exposés à un risque accru de nombreuses complications, qui résultent principalement d'une combinaison complexe et interdépendante d'hyperglycémie, de résistance à l'insuline, d'inflammation de bas grade et d'athérosclérose accélérée. Les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont fréquemment associées au diabète de type 2 et peuvent entraîner des conséquences graves, notamment des maladies coronariennes, des accidents vasculaires cérébraux et une insuffisance cardiaque. La manifestation clinique de ces maladies peut être atypique et elles peuvent rester silencieuses pendant une longue période. Par conséquent, le diabète de type 2 doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (. **Schlienger, 2013**). La figure 2 représente sa large fréquence comparée aux autres types de diabète.

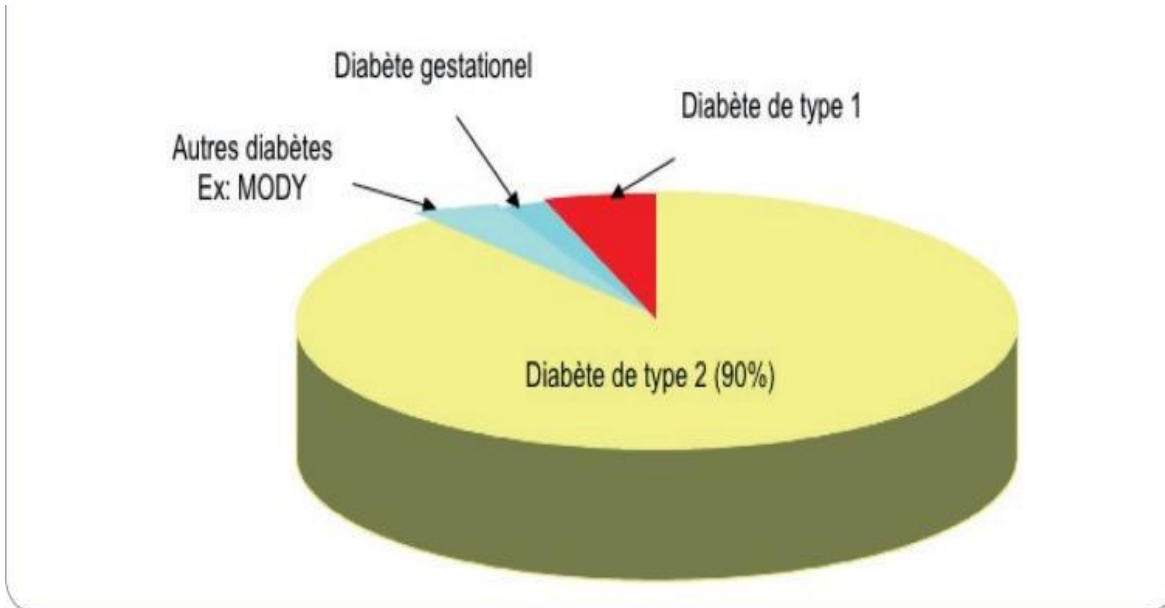


Figure 2 : Classification étiologique de diabète (FID, 2019).

5. Physiopathologie de de diabète type 2

Le diabète est une maladie chronique qui évolue lentement, avec une physiopathologie qui commence plusieurs années avant le diagnostic. L'apparition du diabète de type 2 est expliquée par trois phénomènes distincts, présents à des degrés variables, qui affectent le foie, les muscles et le pancréas. (Besson et al. 2011 ; Bories, 2012)

Le diabète de type 2 est causé par des facteurs de risque génétiques, environnementaux et métaboliques. Les personnes ayant des antécédents familiaux solides de diabète sucré, ainsi que celles qui sont âgées, obèses et inactives physiquement, sont identifiées comme étant les plus à risque de développer la maladie. (Matuszewski et al. 2020). (Figure 3)

D'après les études menées, il a été observé que les hormones produites pendant la grossesse peuvent inhiber l'effet de l'insuline. (Balaji et al. 2019).

Le diabète est une maladie physiopathologique caractérisée par une carence relative ou absolue d'insulinosécrétion, ce qui implique que le diabète est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité se manifeste à différents niveaux, notamment au niveau symptomatique, évolutif, biologique et physiopathologique. (Harreiter et al. 2019).

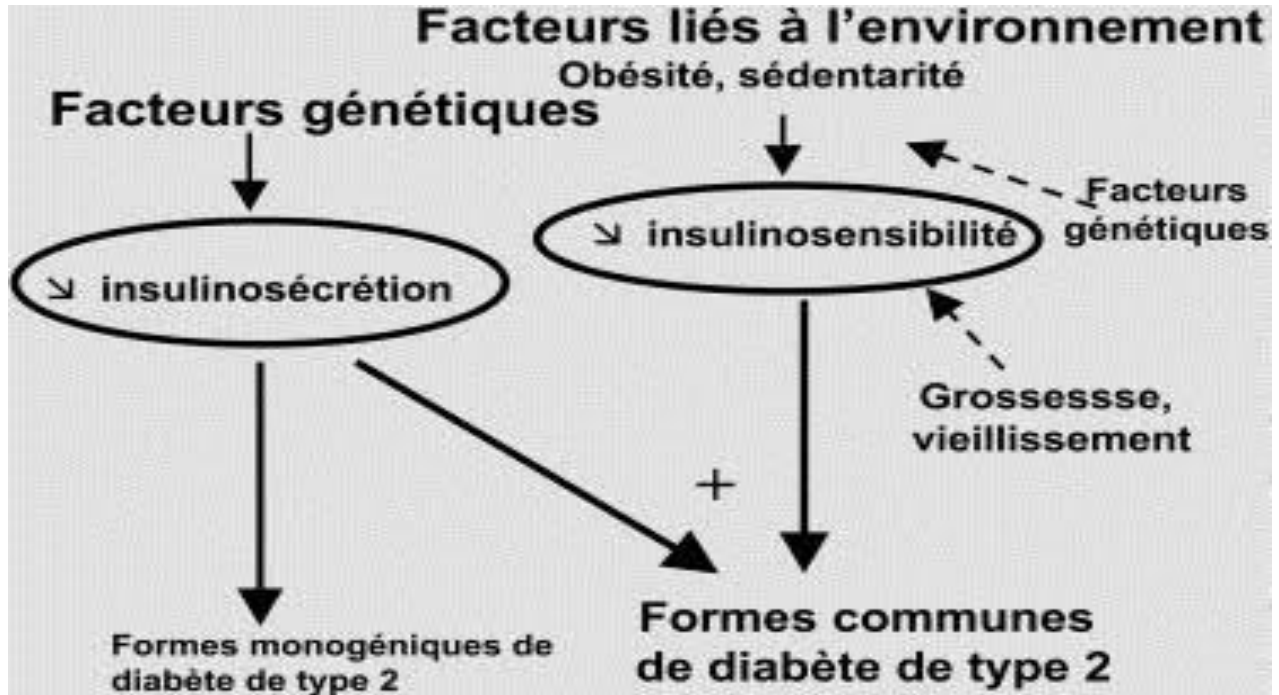


Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2. (Guillausseau et al., 2003)

6. les complications de diabète type 2

6.1. Complications chroniques

Le diabète est lié à des complications à long terme qui surviennent à la suite de dommages chroniques causés aux vaisseaux sanguins, et ces dommages sont souvent causés par une exposition prolongée à un diabète mal contrôlé. (M. Pignet et al 2022).

- Les complications chroniques du diabète de type 2 incluent des microangiopathies telles que des maladies neurologiques, néphrologiques et ophtalmologiques.
- Les complications chroniques du diabète de type 2 incluent également des macroangiopathies telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'athérosclérose et les accidents vasculaires cérébraux. (D. Raccah. 2004).

6.1.1. Complications macro-angiopathique

Le système cardiovasculaire est souvent affecté chez les personnes atteintes de diabète de type 2, avec une mortalité accrue de 60 à 70%. Les complications incluent l'athérosclérose, caractérisée par une accumulation progressive de lipides et de fibres, et l'artériosclérose, qui est une sclérose de la paroi artérielle. Les patients diabétiques ont un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires que les non-diabétiques, y compris un risque deux à cinq fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral, deux à quatre fois plus élevé d'insuffisance coronaire et cinq à dix fois plus élevé d'artérite des membres inférieurs. Le syndrome métabolique, qui comprend l'hypertension artérielle (deux fois plus fréquente) et l'hyperlipidémie (cinq à dix fois plus fréquente), ainsi que d'autres facteurs de risque, contribuent aux mécanismes physiopathologiques associés au diabète et augmentent considérablement le risque cardiovasculaire. **(François.2014)**

Chez les diabétiques, il est fréquent de constater des anomalies quantitatives des lipoprotéines, incluant une augmentation des triglycérides sanguins (hypertriglycémie), qui est présente chez 20 à 50% d'entre eux. Cette augmentation est souvent associée à une surcharge pondérale. Les complications thrombotiques sont des conséquences liées à l'athérosclérose, une pathologie caractérisée par l'accumulation de lipides et de dépôts fibreux dans les artères. **(François.2014)**

Le diabète peut entraîner des complications thrombotiques liées à l'athérosclérose, qui se manifestent par : une accélération du vieillissement de la paroi artérielle, favorisant la progression de l'athérosclérose et augmentant son impact sur le système cardiovasculaire.

Une accélération de la nécrose tissulaire en cas d'accident ischémique aigu.

La macro-angiopathie diabétique, qui affecte les vaisseaux sanguins de moyens et gros calibres, tels que les artères. **(François. 2014)** (Figure 4)

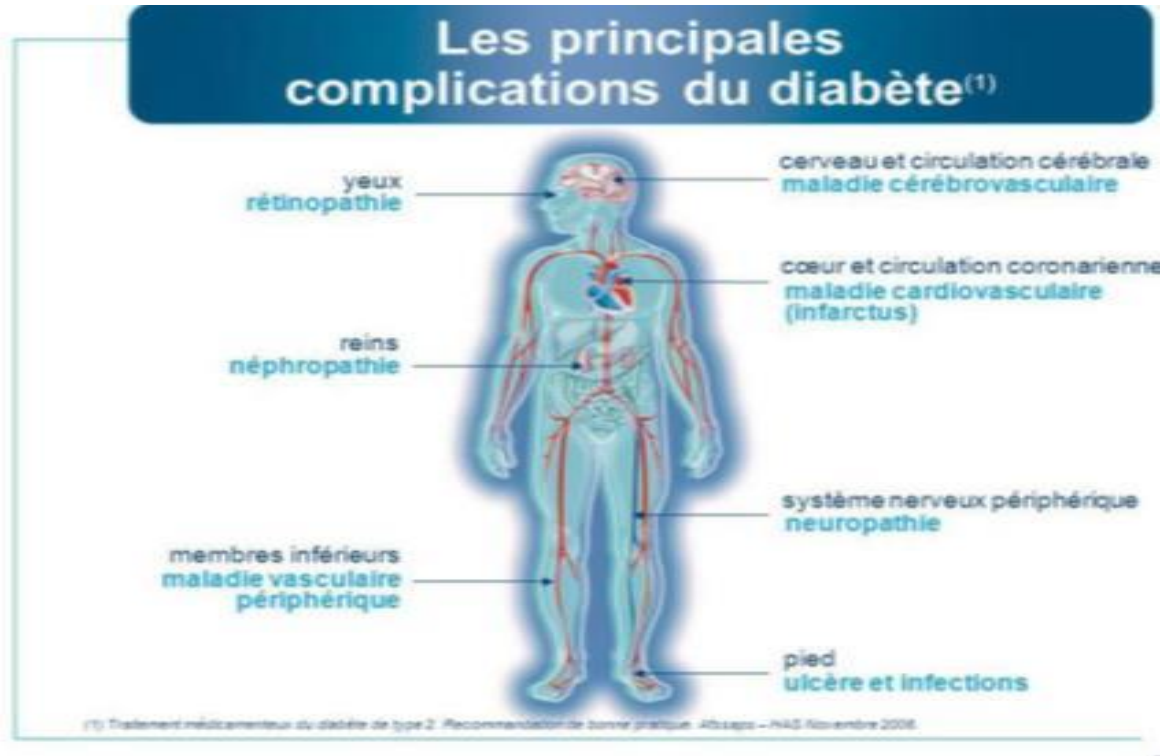


Figure 4 : Les principales complications du diabète (FID, 2006).

6.1.2 complication micro-angiopathique

Les complications « dégénératives » du diabète sucré sont causées par la microangiopathie. (Raccah, 2004). La microangiopathie entraîne des complications au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et du système nerveux (neuropathie) dans le cas du diabète sucré. (Laurent, 2015).

1-Rétinopathie Diabétique : RD

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication grave du diabète affectant la rétine, résultant d'une hyperglycémie chronique qui peut entraîner des altérations et des perturbations de la circulation sanguine dans les yeux. Cette condition est souvent asymptomatique et peut progresser vers une perte de vision complète si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps. (Mathis et al. 2019).

2-Néphropathie diabétique : ND

La néphropathie diabétique (**ND**) est une complication microvasculaire du diabète qui endommage les glomérules, les artérioles, les tubules et le tissu interstitiel des reins, touchant environ 30 à 40% des patients atteints de diabète. Cette condition peut entraîner une diminution progressive de la fonction rénale, conduisant à une insuffisance rénale terminale qui nécessite une dialyse. La présence de cette complication aggrave la morbidité et la mortalité chez les patients diabétiques. (**Helou et al. 2017**). (Figure 5)

3-Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une complication qui affecte les personnes atteintes de diabète depuis plusieurs années. Elle est causée par une hyperglycémie chronique qui entraîne une dégénérescence des nerfs. Cette maladie peut toucher un ou plusieurs nerfs, notamment les plus longs qui vont jusqu'aux membres inférieurs, ainsi que l'appareil génito-urinaire et digestif. La neuropathie diabétique est également l'une des causes principales du pied diabétique une autre complication fréquente du diabète. (**Reinaud. 2017**). (Figure 5)

6.2. Complications aiguës

Les patients diabétiques qui jeûnent pendant le mois de Ramadan peuvent faire face à plusieurs complications métaboliques aiguës. Parmi ces complications, deux peuvent survenir lorsque la glycémie est trop élevée. La première est le coma hyperosmolaire qui est causé par la déshydratation du corps, provoquant une toxicité sanguine qui peut nuire gravement au cerveau. Cette condition est une urgence médicale fatale dans plus de 50% des cas. La seconde complication est l'acidocétose, qui peut également être fatale. Elle est une conséquence de la résistance à l'insuline de l'organisme. (**Yousra Et al 2023**).

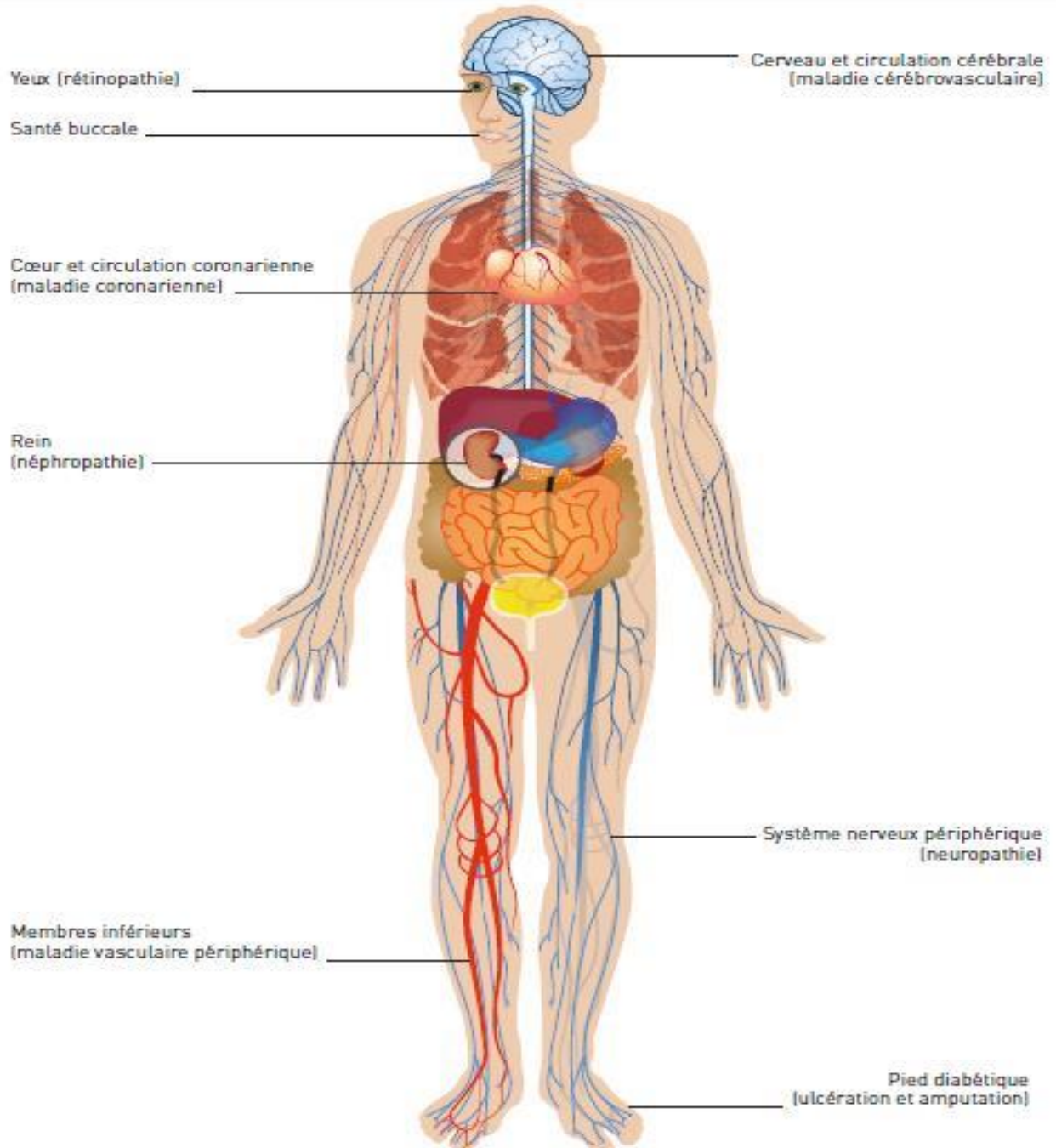


Figure 5 : Schéma des principales complications du diabète type 2 ; (ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 2013)

7.Symptômes du diabète de type 2

Malheureusement, les symptômes du diabète de type 2 ne sont souvent pas perceptibles sans subir un test sanguin pour mesurer la glycémie. Cela souligne l'importance de planifier régulièrement des visites chez un médecin, en particulier pour les personnes en surpoids, car elles courent un risque plus élevé de développer un diabète de type 2. Cependant, dans certains cas, des signes ou symptômes visibles du diabète de type 2 peuvent être présents comme :

- Soif excessive.
- Des mictions fréquentes.
- Une augmentation de la faim.
- Une cicatrisation lente.
- Des sensations de picotements dans les mains et les pieds.
- Des infections récurrentes affectant la peau, les gencives et les organes génitaux.

(Monnier, 2019)

8.Causes du diabète de type 2

En plus des facteurs génétiques qui ont probablement un rôle dans l'apparition du diabète de type 2, l'obésité est également l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. Des études ont montré que des antécédents familiaux de diabète accroissent le risque de développer cette maladie. (S. Trigui Et al .2023). D'autres facteurs de risque contribuent à l'apparition du diabète de type 2, notamment :

- Être âgé de plus de 45 ans
- Être en période de puberté, où les changements hormonaux peuvent causer une résistance à l'insuline et une diminution de l'action de l'insuline
- Avoir le syndrome des ovaires polykystiques
- Avoir donné naissance à un bébé de poids élevé
- Utiliser certains médicaments
- Présenter un pré-diabète ou une anomalie de la glycémie à jeun. (Trigui Et al .2023)

9. Traitement du diabète de type 2

Est crucial d'initier une prise en charge thérapeutique précoce et complète du diabète de type 2. Les objectifs généraux du traitement sont de parvenir à une normoglycémie tout en prenant en charge l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés au diabète.

Le traitement doit également viser à réduire l'obésité et la sédentarité. La prise en charge doit être adaptée à chaque patient en fonction de son âge, de ses comorbidités, de la sévérité et de l'ancienneté du diabète. Elle doit reposer sur la participation active du patient pour obtenir une modification durable des habitudes de vie, notamment en ce qui concerne l'alimentation et l'activité physique. Il est également important de faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé pour une prise en charge globale et efficace. **(Bauduceau Et al, 2023).**

10. Traitements médicamenteux de diabète type 2

Les médicaments actuellement utilisés pour traiter l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 comprennent :

- Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées) et les glinides qui stimulent la sécrétion d'insuline pour abaisser la glycémie.
- Les Biguanides (métformine) qui réduisent la production de glucose par le foie. Les glitazones (ou thiazolidinediones) qui augmentent l'action de l'insuline et réduisent l'insulinorésistance. L'acarbose qui ralentit l'absorption des glucides alimentaires dans l'intestin.
- En cas d'échec des antidiabétiques oraux, l'insulinothérapie peut être utilisée pour contrôler la glycémie. Il convient de noter que le traitement doit être adapté à chaque patient en fonction de son état de santé et de ses besoins individuels, et que l'utilisation de ces médicaments peut être associée à des effets secondaires indésirables et doit être surveillée étroitement par un professionnel de la santé. **(Vatier Et al, 2023).**

11. Thérapie du diabète type 2

Bien que le traitement pharmacologique soit indispensable dans la prise en charge de la majorité des états diabétiques. La plupart des recommandations reconnaissent que les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des bases de la thérapeutique du diabète qu'il s'agisse d'un type 1 ou d'un type 2.

Il est crucial pour le traitement du diabète de type 2 de ramener le patient à un poids "idéal" en utilisant un régime hypo-énergétique adapté. La répartition des glucides dans l'alimentation doit être surveillée attentivement, et souvent, les patients sont encouragés à consommer trois repas équivalents en apports glucidiques par jour. La diététique et l'activité physique sont des traitements essentiels pour traiter le diabète de type 2, car ils agissent directement sur les mécanismes physiologiques responsables de la maladie. Ces traitements sont généralement prescrits dès le début de la maladie, accompagnés d'une éducation thérapeutique pour le patient. Leur efficacité a été prouvée, et ils permettent souvent de retarder la nécessité d'un traitement médicamenteux. (Nandiwada Et al. 2023)

Contrairement aux médicaments hypoglycémiants, la diétothérapie et l'activité physique ont des effets bénéfiques synergiques sur l'équilibre glycémique et la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale. Ces deux traitements améliorent l'insulino-sensibilité et le profil lipidique, tout en réduisant l'hyperglycémie postprandiale. La diétothérapie est particulièrement utile pour lutter contre le surpoids et l'obésité, tandis que l'activité physique diminue la graisse viscérale. Ensemble, ces traitements peuvent réduire l'HbA1c d'environ 0,6 % s'ils sont prescrits de manière appropriée. Ils doivent être poursuivis tout au long de la vie du patient atteint de diabète, indépendamment des traitements médicamenteux ou des complications.

Les médicaments antidiabétiques peuvent être classés en deux types : les sécrétagogues de l'insuline, qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques (comme les sulfonylurées, les méglitinides, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4), et les médicaments qui visent à limiter l'apport de glucose en réduisant la production hépatique de glucose (comme la metformine) ou l'inhibition de l'absorption intestinale du glucose (comme les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase). Tous ces médicaments ADO sont indiqués pour la

prise en charge du diabète de type 2, ainsi que la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces. Les médicaments antidiabétiques peuvent être utilisés en association, mais il n'est pas recommandé de combiner deux médicaments de la même classe. Ces médicaments agissent en ciblant la physiopathologie sous-jacente du diabète de type 2, en traitant à la fois la résistance à l'insuline et la sécrétion altérée d'insuline, plutôt que de se concentrer uniquement sur le contrôle de la glycémie. (Barau et al., 2016). (Figure 6)

La metformine est le médicament de première intention en monothérapie, et l'association de la metformine à un sulfamide hypoglycémiant est la bithérapie de choix en cas d'échec thérapeutique. Le principal effet indésirable à considérer avec les sulfamides hypoglycémiant et le répaglinide est la survenue d'hypoglycémies. L'autosurveillance glycémique peut aider à prévenir et à détecter d'éventuels événements hypoglycémiques chez les patients traités avec ces médicaments. (Barau et al., 2016).

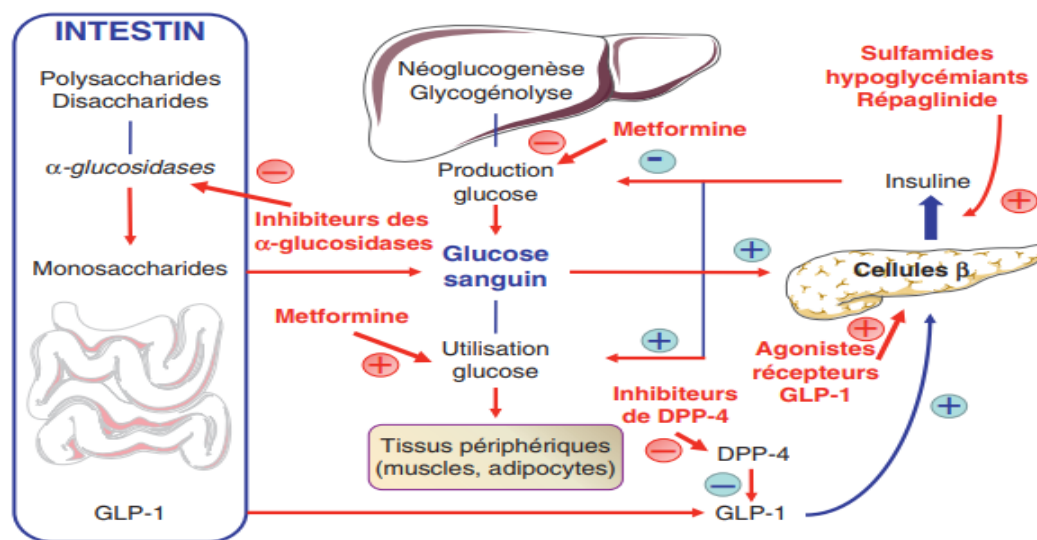


Figure 6 : Mécanisme d'action des médicaments antidiabétiques (Barau et al., 2016).

12.la relation entre le diabète, stress oxydatif

Plusieurs études scientifiques ont démontré que les personnes atteintes de diabète présentent des troubles d'hyperglycémie et d'insulinorésistance associés à un stress oxydatif chronique, caractérisé par une augmentation des radicaux libres (ROS) et une diminution des antioxydants. Ce stress oxydatif excessif entraîne le développement de complications diabétiques accélérées au niveau des microvaisseaux et des macrovaisseaux. (Evans et al., 2002).

En revanche, à des doses normales, les radicaux libres ont également des fonctions physiologiques importantes. Ils sont impliqués dans la signalisation cellulaire et la réponse immunitaire. (Chavane et Melinkeri, 2013). (Figure 7)

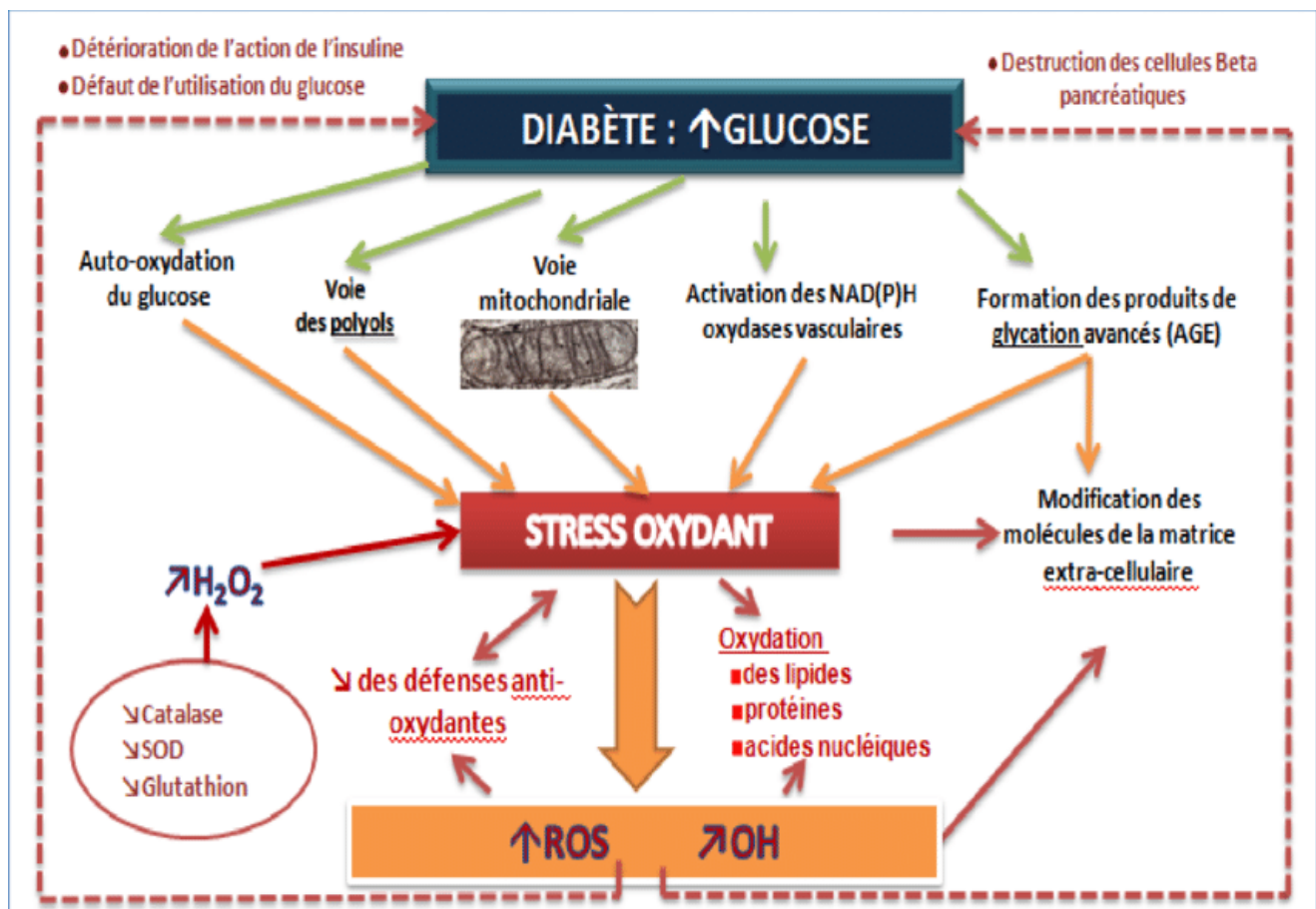


Figure 7 : Relation entre le diabète et le stress oxydatif. (Bonnefont-Rousselot et al., 2004).

CHAPITRE 2

LA METFORMINE

1. Généralités sur la metformine :

La metformine est une molécule de petite taille avec un poids moléculaire de 165 Da, qui est soluble dans l'eau et qui a une demi-vie de 1,5 à 5 heures. Contrairement à d'autres médicaments, elle n'est pas métabolisée par le foie, mais plutôt éliminée par les reins par un processus de filtration et de sécrétion tubulaire. (Fourrier Et al., 2010).

La metformine, également connue sous le nom de chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide, est un dérivé de la galéguine, une substance hypoglycémiante. Elle est couramment utilisée comme adjuvant pour le traitement du diabète, mais elle est également approuvée pour traiter l'hyperglycémie et le syndrome métabolique. (Del Barco et al., 2011).

La metformine est un médicament largement prescrit pour le traitement du diabète de type 2. Il appartient à la classe des biguanides et a été développé à partir de la galéguine, un dérivé de la guanidine présent dans le lilas français (*Galega officinalis*). Au niveau chimique, la metformine est une base hydrophile qui, à un pH physiologique, est présente sous forme d'espèce cationique à plus de 99,9 %. (Figures 8 et 9)

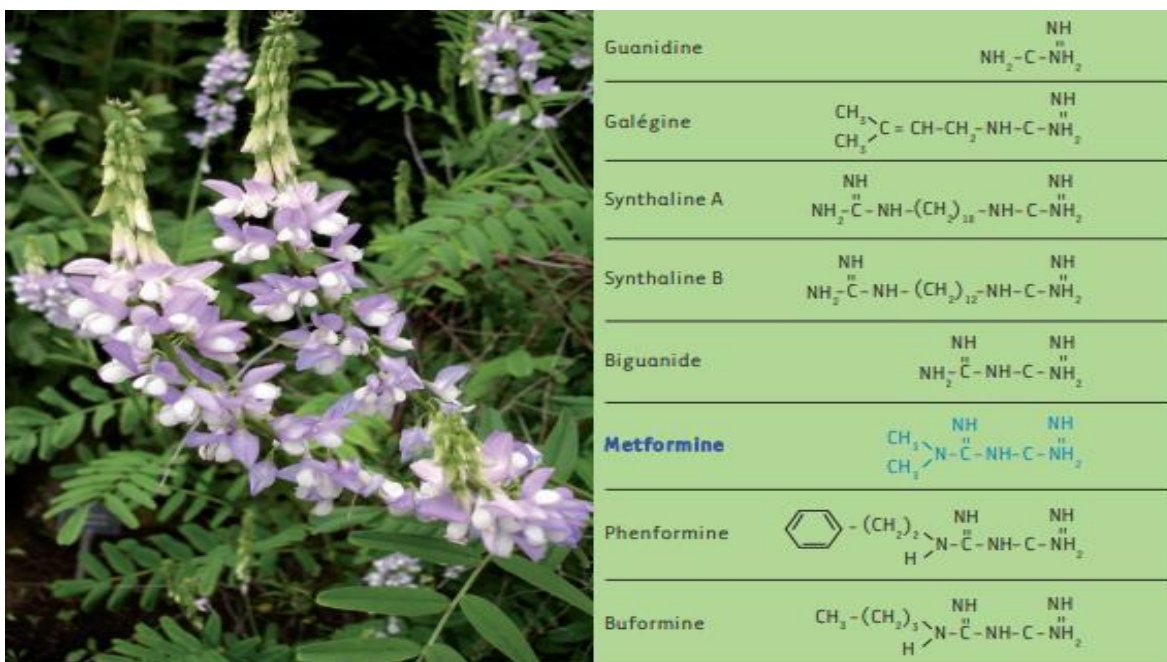


Figure 8 : Origine, historique et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées. (Sterne, 2014)

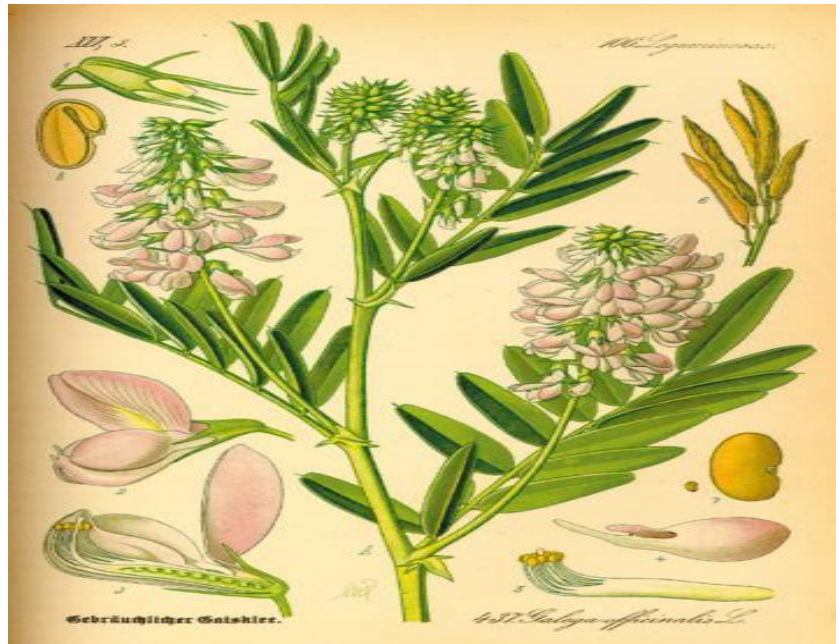


Figure 9 : Galega officinalis (Potier, 2018)

2. Mode d'action de la metformine

Les biguanides sont des hypoglycémiantes dérivés d'une plante herbacée appelée Galéga (*Galega officinalis*), qui est utilisée en médecine traditionnelle depuis plusieurs siècles. La plante contient un alcaloïde à structure guanidique appelé galéguine, qui a la capacité d'abaisser la glycémie. La metformine, quant à elle, a été développée à partir de la galéguine. **(Faure, 2017).**

La metformine est un médicament qui possède des effets anti-hyperglycémiantes, qui permettent notamment de réduire la glycémie à jeun et après les repas. Contrairement à d'autres médicaments, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, ce qui évite les risques d'hypoglycémie. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement compris, mais il est probable qu'elle agisse en agissant sur trois paramètres différents. **(Foretz et Viollet.2014).**

La metformine agit sur trois paramètres différents pour réduire la glycémie. Tout d'abord, elle contribue à réduire la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse, tout en stimulant la synthèse intracellulaire de glycogène par une action sur la

glycogène-synthase. Elle augmente également la sensibilité à l'insuline. La metformine est un composé hydrophile qui pénètre dans les hépatocytes riches en transporteur de cations organiques 1 (OCT1), où elle inhibe le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraîne une faible production d'adénosine triphosphate (ATP) et une augmentation de la concentration en adénosine monophosphate (AMP). (Faure, 2017).

La metformine agit en réduisant la production hépatique de glucose par plusieurs mécanismes : elle inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse, stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, augmente la sensibilité à l'insuline et réduit la production d'ATP en inhibant le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette diminution d'ATP réduit la gluconéogenèse, une voie métabolique énergivore, et l'accumulation d'AMP inhibe également la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme clé de la néoglucogenèse. De plus, l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon est inhibée, ce qui diminue la glycogénolyse. Ces effets combinés entraînent une diminution du flux néoglucogénique et améliorent ainsi l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, La metformine a également un effet sur la sensibilité à l'insuline, en augmentant celle-ci au niveau musculaire et hépatique. Elle agit sur le rapport AMP/ATP dans le foie et le muscle, ce qui conduit à l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), une enzyme qui favorise la captation du glucose par les transporteurs GLUT 1 et 4 et son utilisation périphérique via la glycolyse. (Faure, 2017).

De plus, la metformine a un effet sur la modulation de l'absorption intestinale du glucose en retardant celle-ci. Elle agit en régulant l'expression des transporteurs du glucose dans les entérocytes, en diminuant le transporteur SGLT-1 et en augmentant le GLUT2, tout en activant l'AMPK. Elle a également la capacité d'augmenter la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose, connus sous le nom de GLUTs. (Faure, 2017). (Figure 10)

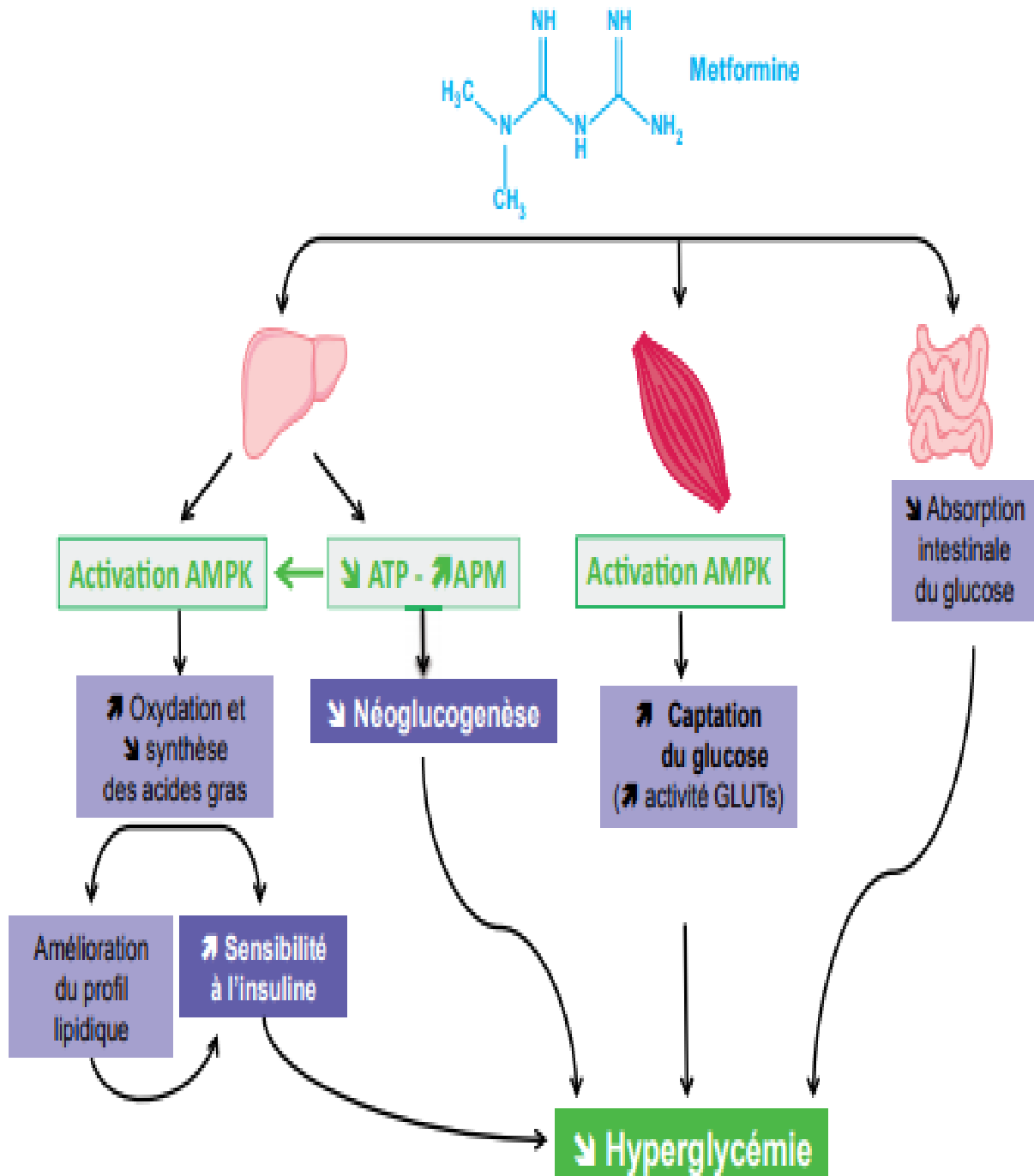


Figure 10 : Mode d'action de la metformine. (Faure, 2017)

3.Les effets de la metformine

3.1. Effets bénéfiques de la metformine

La metformine, un dérivé du biguanide, est l'antidiabétique le plus souvent prescrit en tant que traitement de première intention pour les personnes atteintes de diabète de type 2, surtout celles qui ont un surpoids ou une obésité. En plus de ses effets bien connus de réduction de la glycémie et de sensibilisation à l'insuline dans les modèles in vitro et in vivo de diabète de type 2, la metformine exerce des actions multiples et bénéfiques pour la santé. Elle est utile contre l'obésité, les cancers, les maladies du foie, les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales. (K. Ziqubu.2023).

La metformine peut également avoir d'autres effets bénéfiques sur la santé. Voici quelques-uns des effets de la metformine :

- Réduction de la glycémie : la metformine aide à réduire la glycémie en réduisant la production de glucose par le foie et en augmentant la sensibilité à l'insuline
- Perte de poids : la metformine peut aider à perdre du poids chez les personnes atteintes de diabète de type 2 en réduisant l'appétit et en augmentant la sensation de satiété.
- Réduction du risque de maladies cardiovasculaires : la metformine peut réduire le risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 2 en réduisant la pression artérielle, en améliorant la fonction endothéliale et en réduisant l'inflammation.
- Réduction du risque de cancer : des études ont montré que la metformine pourrait réduire le risque de certains types de cancer, notamment le cancer du sein, de la prostate et du côlon.
- Amélioration de la fonction ovarienne : la metformine peut améliorer la fonction ovarienne chez les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) en

réduisant la production de glucose par le foie et en augmentant la sensibilité à l'insuline. (F. Simon Et al.2019).

3.2. Effets indésirables de la metformine

Il est important de noter que la metformine peut avoir des effets secondaires. Cependant, ces effets secondaires sont généralement légers et disparaissent souvent avec le temps. Si vous prenez de la metformine et ressentez des effets secondaires graves ou persistants, vous devriez consulter un médecin. Les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement par la metformine sont liés au système digestif et touchent 5 à 50 % des patients. Ceux-ci peuvent inclure des nausées, de la diarrhée, des vomissements, des ballonnements, des douleurs abdominales et une perte d'appétit. Ces symptômes sont souvent temporaires et réversibles si la posologie est augmentée progressivement et si le médicament est pris au milieu ou à la fin d'un repas. (S. Faure. 2023).

MATERIEL ET METHODES

1.Population étudiée :

L'étude a été menée à l'Hôpital de Hennaya sur une période d'un mois, du 05/03/2023 au 05/04/2023.

La population étudiée était composée de 60 patients diabétiques de type 2, traités avec de la metformine, sélectionnés au hasard, qu'ils aient ou non des complications. Parmi ces patients 30 Diabétique sans complication et 30 Diabétique avec complication dont l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les complication rénales. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré aux patients, ainsi qu'à partir de leurs dossiers médicaux, en incluant des informations générales sur les patients, telles que leur sexe, leur âge, leur IMC, leur durée de diabète et leur type de diabète. Des enquêtes ont également été menées pour évaluer l'évolution du diabète de type 2, ses facteurs de risque, ainsi que l'effet de la metformine sur ces patients. Les données cliniques et biologiques, telles que les paramètres biochimiques et hématologiques ainsi que le stress oxydatif ont été dosés.

Les patients ont été informés des objectifs de l'étude et ont donné leur consentement avant toute collecte de données ou enquête menée. Aucun prélèvement n'a été effectué sans le consentement des patients

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

• Les critères d'inclusion

Dans cette étude ont été inclus les patients :

- Agés de 45 ans et plus,
- Diabétiques de type 2 des deux sexes
- Sous traitement à la metformine

• Les critères d'exclusion

Il a été exclu de cette étude :

- Les patients atteints du diabète de type 1
- Le diabète gestationnel.

- Les patients n'ayant pas répondu aux appels
- Les patients ayant un questionnaire incomplet

2. Etude hématologique et biochimique :

2.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun au niveau de la veine du pli du coude. Sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Tous ces tubes sont étiquetés et Répertoriés de manière précise. Le sang est centrifugé à 30×100 tours pendant 15min à température ambiante. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages des paramètres du stress oxydatif. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages hématologiques et biochimiques.

2.2. Analyse des paramètres hématologiques :

Les paramètres sanguins sont mesurés à l'aide d'un automate d'hématologie, qui permet de réaliser une numération de formule sanguine (NFS).

Celle-ci implique le calcul du nombre absolu des différents éléments figurés du sang, tels que les globules rouges (ou hématies), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes, dans un certain volume de sang. (Emile, 2002).

2.3. Dosage de Paramètres Biochimiques :

- **Principe du dosage du glucose**

Le glucose est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique, le glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, ce dernier est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène "Aminophénazone" en présence de phénol pour former ainsi des composés quinones et des molécules d'eau en présence d'enzyme peroxydase, l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon et est mesuré à une longueur d'onde égale à 505 nm (Kit SPINREACT).

- **Principe de dosage de la créatinine**

Le test de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium, tel que décrit par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer la plupart des interférences connues de la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (**Kit SPINREACT**).

- **Détermination des teneurs en urée :**

La méthode utilisée pour doser l'urée sérique est une méthode enzymatique colorimétrique. Dans cette méthode, l'urée présente dans l'échantillon est hydrolysée par une voie enzymatique en ion d'ammoniac (NH_4^+) et en dioxyde de carbone (CO_2). Ces deux composés réagissent ensuite avec le salicylate et l'hypochlorite en présence de l'enzyme Nitroprussiate, ce qui forme l'indophénol vert. L'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. Pour mesurer cette intensité de couleur, la lecture est effectuée à une longueur d'onde de 580 nm. (**Kit SPINREACT**).

- **Détermination des teneurs en LDL cholestérol :**

Le LDL cholestérol est dosé dans le sérum ou le plasma en utilisant une méthode directe avec des détergents sélectifs et sans prétraitement du spécimen. La méthode comporte deux phases distinctes : dans la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré est ensuite soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produisant un composé incolore. Dans la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol-LDL. Un couple chromogénique est alors formé, développant une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture de la concentration de LDL cholestérol est effectuée à une longueur d'onde de 546 nm. (**Kit BIOLABO**).

- **Détermination des teneurs en HDL cholestérol :**

La détermination des teneurs en HDL cholestérol se fait par une méthode enzymatique colorimétrique. La première phase consiste en la libération de cholestérol libre par les particules LDL, VLDL et chylomicrons, qui est soumis à une réaction enzymatique produisant du peroxyde d'hydrogène. Cette molécule est ensuite dégradée par une réaction avec la POD et le DSBmT, mais aucun dérivé coloré n'est formé à cette étape. Dans la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL.

La lecture de la concentration de HDL cholestérol est effectuée à une longueur d'onde de 600 nm. **(Kit BIOLABO).**

- **Principe de dosage hémoglobine glyquée**

Grâce aux études menées par le groupe de « Diabetes Control and Complication Trial(DCCT) », « United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) » et « International Fédération of clinicalChemistry (IFCC) », le dosage de l'HbA1c a bénéficié actuellement de plusieurs techniques différentes disponibles sur le marché telle que ; les techniques chromatographiques, immunologiques et spectrophotométriques qui sont basées soit sur les propriété physicochimiques soit sur la reconnaissance par un des anticorps spécifiques . Malgré cette diversité, les résultats produits sont assez proches d'une méthode à une autre. La détermination par les techniques de chromatographie liquide haute performance (CLHP) restela méthode de référence **(Larger et al., 2012 ; Leiter et al.,2004)**

2.4. Détermination de quelques paramètres du statut oxydant antioxydant :

2.4.1. Dosage du malondialdehyde (MDA)

Le malondialdehyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, Notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Les taux de Malondialdehyde (MDA) au niveau du plasma est déterminés par la méthode de **(Nourooz-Zadeh et al. (1995).** Après

traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) afin de former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. Le point culminant d'absorption de ce chromogène est à 532 nm.

La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire est calculée par l'utilisation d'une courbe étalon de MDA ou par le calcul avec le coefficient d'extinction du complexe MDA TBA ($\epsilon=1,56.10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$) et est exprimée en $\mu\text{mol/l}$.

2.4.2. Dosage du glutathion réduit (GSH) :

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et placentaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. (Ellman, 1959)

2.4.3. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase :

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1 ml de surnageant (lysate dilué au 1/500, source de l'enzyme catalase), 1 ml d' H_2O_2 , et 1 ml de tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml de réactif de coloration titanium oxyde sulfate TiOSO_4 (1,7 g dans 500 ml d' H_2SO_4 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO_4 de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L. Le calcul d'une unité d'activité Enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A_1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A2 est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min), L'activité spécifique est exprimée en U/minutes/mL.

2.4.4. Détermination des protéines carbonylées (PC) :

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

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

3. Analyses statistiques :

L'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel "Excel 2010". La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques avec complications est réalisée par le test « t » de Student. Les différences ont été considérées statistique significatives à *P <0,05 ; très significatives à **P < 0,01 et hautement significative à ***P <0,001.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTA

1. Caractéristiques de la population étudiée :

Les caractéristiques physiques de la population étudiée sont obtenues par la mesure de la taille, le poids, l'IMC, ainsi que l'âge des patients et l'ancienneté du diabète.

Tableau 02 : caractéristiques de la population étudiée

<i>Caractéristiques</i>	<i>Diabétiques de type 2 sans complications (Témoins)</i>	<i>Diabétiques de type 2 avec complications</i>
Nombre	30	30
Agés (ans)	62,83±17,52	65,27±12,09 **
Poids (Kg)	75,66±10,93	72,45±9,98 **
IMC (Kg/m²)	27,34±2,43	24,85±3,03 ***
Age du diabète (ans)	6,83±1,47	12,54±7,25*

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type. **IMC** : indice de masse corporelle, Poids/Taille², kg/m².

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée (tableau 1) montre qu'il existe une différence très significative entre l'âge et le poids et une différence hautement significative dans la taille, cependant on ne remarque aucune différence entre l'âge du diabète quand on compare les diabétiques sans complications avec les diabétiques avec complications.

2. Paramètres hématologiques chez les diabétiques

Le tableau des paramètres hématologiques (tableau 3) montre que les valeurs moyennes en neutrophiles, lymphocytes, monocytes, plaquettes, globules blancs, hématies et hémoglobine

Interprétation des résultats

chez les diabétiques avec complications sont similaires à celles obtenues chez les diabétiques sans complication. Par contre, une augmentation hautement significative de l'hémoglobine est notée chez diabétiques avec complications.

Tableau 3 : les paramètres hématologiques chez les diabétiques avec ou sans complications

	Diabétiques sans complications	Diabétiques avec complications
Neutrophiles	5,6±2,48	6,32±2,68
Lymphocytes	1,56±0,68	1,85±1,15
Monocytes	0,23± 0,10	0,27±0,16
Plaquettes	220,2± 78	213,1±105,97
Globules blancs	7,97±2,77	14,44±4,29*
Hématies	4,95± 0,50	4,94±4,94
Hémoglobine	18,07± 10,77	13±11,54***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle,

Poids/Taille², (kg/m²).

La comparaison des moyennes entre les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications est effectuée par le test "t" de Student après les analyses de variance : *p ≤ 0.05

p ≤ 0.01 ; *p ≤ 0.001.

3. Paramètres biochimiques chez les diabétiques

3.1. Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

On ne remarque pas de différences en glucose plasmatique chez les diabétiques sans complications comparés aux diabétiques avec complications (figure 10)

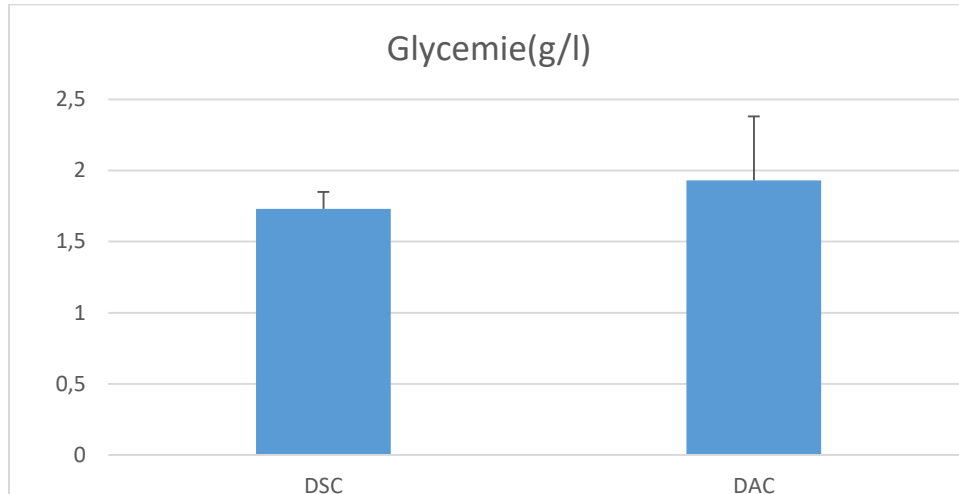


Figure 11 : Teneurs plasmatiques de la glycémie chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

3.1. Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

Les taux plasmatiques de l'hémoglobine glyquée montrent une différence hautement significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications (Figure 11).

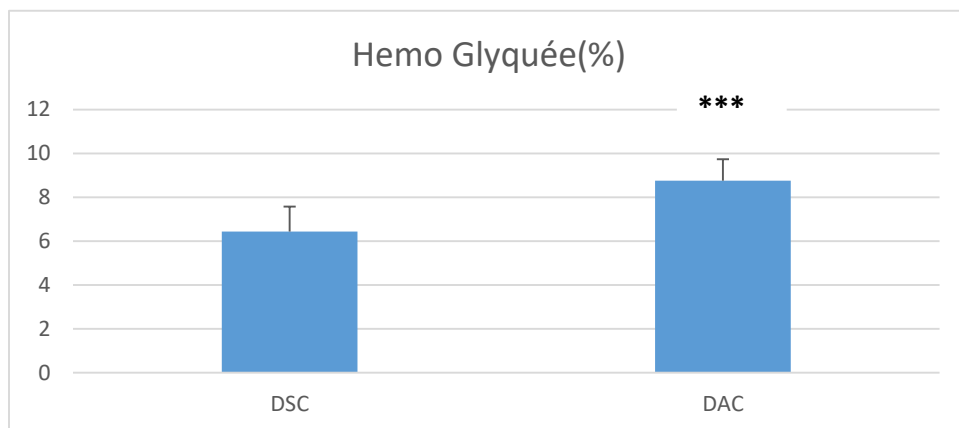


Figure 12 : Taux de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

3.3. Teneurs plasmatiques du HDL -LDL cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

Les teneurs plasmatiques en HDL cholestérol ne montrent aucune différence significative chez les diabétiques avec complications par rapport aux diabétiques sans complications. Et aussi on ne remarque aucune différence dans les teneurs en HDL cholestérol chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications (Figure 12).

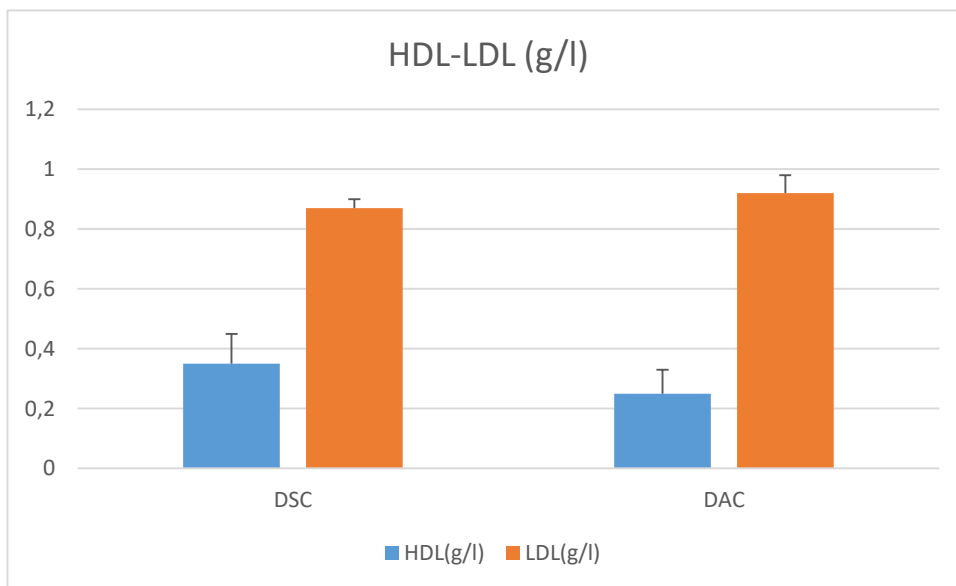


Figure 13 : Taux de HDL-LDL Cholestérol chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

3.4. Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications :

On remarque une augmentation très significative en urée chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications (Figure 13). De plus les teneurs plasmatiques en créatinine sont hautement significatives chez les diabétiques avec complications par rapport à celles des diabétiques sans complications (Figure 13).

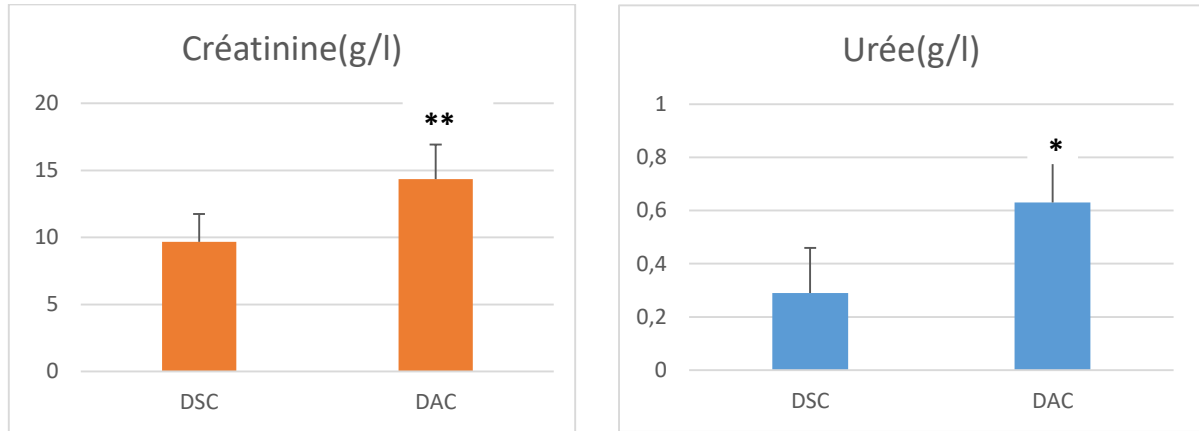


Figure 14 : Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle,

Poids/Taille², (kg/m²).

La comparaison des moyennes entre les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications est effectuée par le test "t" de Student après les analyses de variance : * $p \leq 0.05$
** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

4. Paramètres stress oxydatif chez les diabétiques

4.1. Teneurs plasmatiques du MDA chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

La teneur plasmatique du malondialdéhyde (MDA) est plus élevée chez les diabétiques avec complications par rapport les diabétiques sans complications (figure 14).

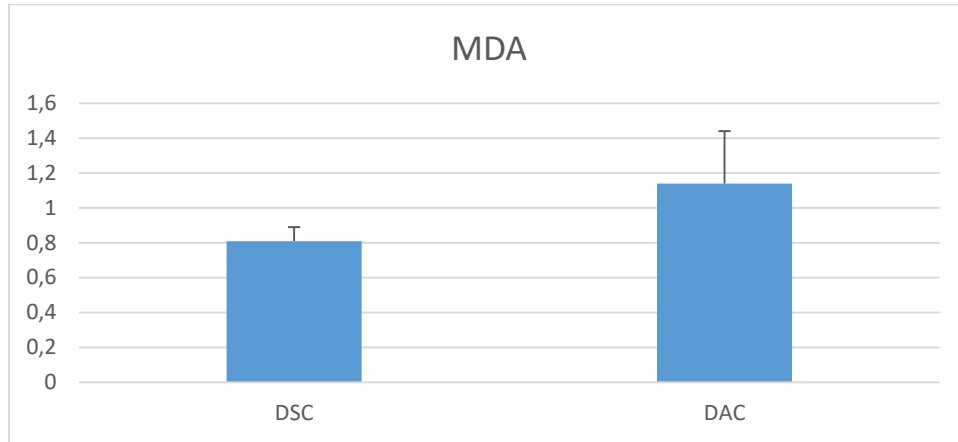


Figure 15 : Marqueur du statut oxydant (MDA plasmatique) chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

4.4. Teneurs plasmatiques du Protéine carbonylé chez les diabétiques sons complications et les diabétiques avec complications

La teneur plasmatique de la protéine carbonylée plasmatiques (PC) il Ya une différence trée significative chez les diabétiques avec complications et les diabétiques sans complications (figure17).

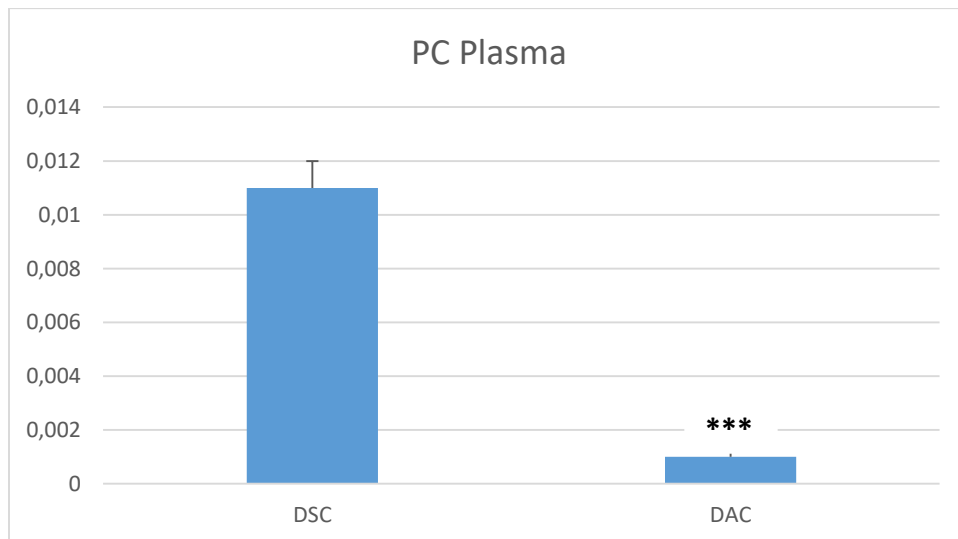


Figure 18 : Marqueur du statut oxydant protéines carbonylées plasmatiques.

4.2. Teneurs plasmatiques de la CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Les résultats de la catalase obtenus ne montrent une différence significative chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications (figure 15)

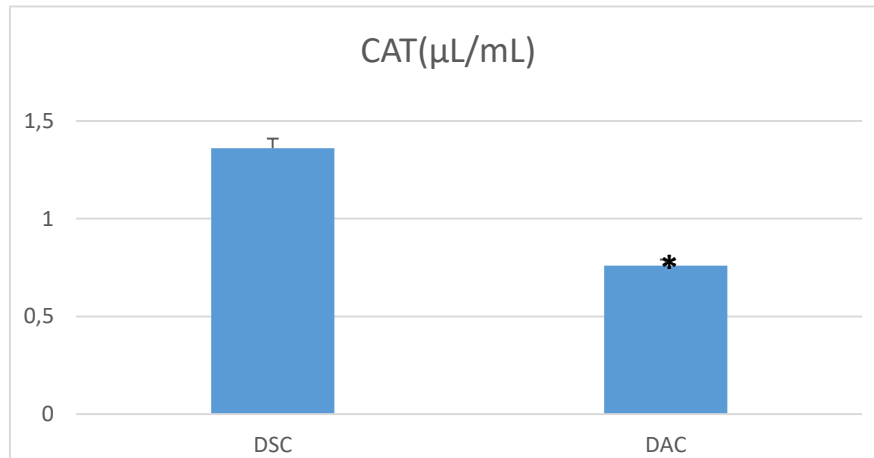


Figure 16 : L'activité de l'enzyme antioxydante CAT chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

4.3. Teneurs plasmatiques du GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

La glutathion réductase (GSH) il Ya une différence très significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications (Figure 16).

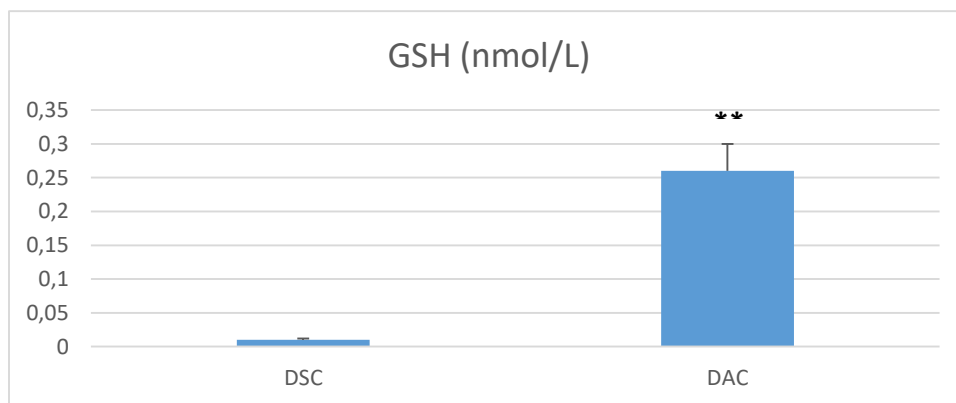


Figure 17 : L'activité de l'enzyme antioxydante GSH chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications

Interprétation des résultats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **IMC** : indice de masse corporelle,

Poids/Taille², (kg/m²).

La comparaison des moyennes entre les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications est effectuée par le test "t" de Student après les analyses de variance : *p \leq 0.05

p \leq 0.01 ; *p \leq 0.001.

DISCUSSION

Le diabète est une maladie qui affecte gravement la qualité de vie des personnes. C'est la maladie la plus courante et la plus répandue dans le monde (**Sreedharan et al., 2018**). Le diabète se caractérise par une glycémie élevée. (**Schmidt, 2018**).

Le diabète de notre population étudiée et appelé diabète de type 2, et était autrefois connu sous le nom de « diabète sucré non insulino-dépendant (DNID) » ou le « diabète adulte » Il affecte les humains présentant une résistance à l'insuline, une carence relative en insuline. Plus de 40 ans.

Notre étude a inclus un échantillon de 60 patients diabétiques (T2DM). L'objectif principal de notre étude était de mieux comprendre les changements métaboliques chez les patients atteints de diabète de type 2 sans ou avec complications, dans le but ultime de déterminer la toxicité à long terme de la metformine chez les patients atteints de ce diabète.

Une analyse de caractérisation de la population étudiée a révélé des différences significatives entre les groupes d'âge et le poids corporel, mais a révélé que l'IMC était d'une grande importance chez les patients atteints de diabète comorbide. Plusieurs études rapportent que l'OMS admet que les personnes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² sont tôt ou tard exposées au diabète de type 2. Les personnes vulnérables courent un risque plus élevé de développer une maladie coronarienne, une hypertension, une hypercholestérolémie et une mortalité accrue. (**Hsu et al., 2015**).

L'hémoglobine glyquée est l'indicateur de référence pour le suivi de la gestion du diabète au cours des 3 derniers mois. Elle constitue la base de la prise de décision thérapeutique (Chichaet El Kabir, 2019). Concernant les paramètres hématologiques de mes objectifs de recherche, une augmentation très marquée de l'hémoglobine est observée chez les patients diabétiques présentant des complications. Nos résultats ont montré que la plupart des patients diabétiques de type 2 de notre population avaient un diabète mal contrôlé (HbA1c > 7 %). Ces résultats sont cohérents avec ceux de Chicha et El **Kabir (2019) et Rahal et Belmehdi (2017)**. Ce déséquilibre s'explique par le non-respect des règles hygiéno-diététiques et thérapeutiques, ou un mauvais dosage des médicaments.

Concernant les paramètres biochimiques, cette étude n'a fait que des allégations. La glycémie, le cholestérol HDL et les taux de cholestérol LDL ne changent pas de manière significative chez les

patients atteints de diabète. Cependant, les personnes atteintes de diabète avec complications ont des taux d'urée sanguine beaucoup plus élevés que les personnes atteintes de diabète sans complications, et l'urée est éliminée du sang par filtration glomérulaire. Cependant, la créatinine est le marqueur le plus précis et a longtemps été utilisée comme référence pour évaluer la fonction rénale par rapport à l'urée. **(Dussol, 2011)**.

Dans cette étude, les diabétiques avaient des taux de créatinine hautement significatifs par rapport aux taux trouvés chez les diabétiques non compliqués. Ces résultats confirment l'impact du diabète et de son développement sur la fonction rénale. Cependant, chez les patients diabétiques non compliqués, les taux de créatinine se situent dans les limites physiologiques, ce qui signifie que la fonction rénale est préservée.

La dernière étape de ce travail concerne le stress oxydant qui résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, tel que les radicaux libres et leur élimination par les systèmes de défense antioxydants. Il est donc important de connaître le statut oxydant/antioxydant. C'est dans cette optique que nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées (PC), et antioxydant. La glutathion réductase (GSH) et Catalase (CAT) au niveau de plasma chez les diabétiques avec et sans complications. La teneur plasmatique du malondialdéhyde (MDA) et de l'enzyme antioxydante (CAT) obtenus ne montrent aucune différence significative chez les diabétiques sans complications et les diabétiques avec complications.

D'une autre coté, pour La glutathion réductase (GSH) et La teneur plasmatique des protéines carbonylées plasmatiques (PC) il Ya une différence très significative chez les diabétiques avec complications comparés aux diabétiques sans complications.

Et de ce point de vue et d'autres études, le but de cette étude est de déterminer le statut oxydant/antioxydant. En effet, une partie de nos recherches consiste à mesurer les enzymes antioxydants et les produits d'oxydation du plasma tels que les protéines carbonyles, le malondialdéhyde (MDA) et les hydroperoxydes.

Globalement, le diabète est une pathologie de terrain qui aggrave modérément le pronostic des maladies apparentées et peut avoir des conséquences défavorables dans certaines situations

Discussion

critiques. La population étudiée prenait de la metformine, un antidiabétique oral communément appelé antidiabétique oral. (Glucophage). Ce dernier est connu comme le traitement de première intention du diabète. Il a été démontré que le type 2 présente des avantages pour le contrôle glycémique et la gestion du poids, Les préoccupations concernant la prise de metformine incluent le risque d'acidose lactique. Complications rénales (**Sreedharan et Abdelmalak, 2018**)

CONCLUSION

Conclusion

Le diabète de type 2 est véritablement une épidémie et une préoccupation croissante dans le monde entier. Il s'agit d'un trouble métabolique chronique dû à un dysfonctionnement au niveau du pancréas permettant une production insuffisante d'insuline ou une mauvaise réception de celle-ci, induisant ainsi une augmentation de la concentration de la teneur du sang en glucose ainsi que celle de l'insuline circulante.

Cette pathologie plurifactorielle s'accompagne de nombreuses complications dues à des mécanismes complexes et à des facteurs de risques tels que les maladies cardiovasculaires, l'hyperglycémie et l'athérosclérose accélérée. Le développement du diabète de type 2 est une condition hétérogène impliquant de multiples facteurs, y compris la génétique et l'environnement.

Le traitement médicamenteux de première intention de ce type de diabète est la « metformine ». Il appartient à une classe de biguanides destinés à réduire la production de glucose dans le foie.

La prise en charge du diabète par la metformine a fait l'objet d'études visant à démontrer ses bénéfices, mais également ses effets secondaires liés à des pathologies aiguës ou chroniques pour lesquelles les diabétiques sont à risque.

Les modifications des paramètres biologiques chez les patients diabétiques de type 2 à la metformine sont influencées par la surveillance alimentaire et l'activité physique.

L'assiduité au cours de la consultation des malades et le contact direct avec eux ont montré que beaucoup de patients négligent leur diabète à cause d'un non-respect des rendez-vous de contrôle, un non suivi du régime alimentaire et de l'activité physique recommandés, ce qui explique l'inefficacité de la metformine sur les paramètres glycémiques chez la majorité des diabétiques de notre population.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

Aguedal, H., & Guelmi, D., (2021). Etude descriptive du diabète de type 2 (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mam

American Diabetes Association., (2015). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 38, pp. S8-S16.

Balaji, B., Mohan, A. R., Rajendra, P., Mohan, D., Ram, U., & Visvanathan, M., (2019). Gestational diabetes mellitus postpartum follow-up testing: challenges and solutions. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(8), 641-646.

Barco, S., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Oliveras-Ferraros, C., Bosch-Barrera, J., Joven, J., & Menendez, J. A., (2011). Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*, 2(12),896.

Bauduceau, B., & Bordier, L., (2023). Recommandations thérapeutiques dans le diabète de type2 : entre spécificités géographiques et universalité. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 17(1), 21-25.

Besson, V., Garuz, F., & Monin, V., (2011). La demarche de soin diététique : De la theorie à la pratique. *Commission Activités thérapeutiques*.

Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., ... & Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(2), 188-194.

Blériot, C., Dalmas, É., Ginhoux, F., & Venteclef, N., (2023). Inflammatory and immune etiology of type 2 diabetes. *Trends in Immunology*.

Bonnefont-Rousselot, D., Beaudoux, JL., Thérond, P., Peynet,J., Legrand ,A., Delattre ,J., (2004).Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Masson Paris Ann Pharm Fr.* 62 :147-157.

Brailard, O., Gastaldi, G. Le diabète type 2. Service de médecine de premier recours

DMCPRU-HUG.,2017 ;08 ;02

Chavan, VU., Melinkeri, RR., (2013). Study of protein carbonyl group, nitric oxide and MDA (index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Natl J Community Med.* 4: 294-9.

Références bibliographiques

Deghima, S., Aouiche, S., Zenati, N., Djorane, H., Gheremoul, H., Aloui, N., & Boudiba, A., A., (2014). P120 Évaluation de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en ambulatoire à Alger (à propos de 318 cas). *Diabetes and Metabolism*, (40), A58.

Dubois, L., Pietrancosta, N., Cabaye, A., Fanget, I., Debacker, C., Gilormini, P. A., & Anne, C., (2020). Amino acids bearing aromatic or heteroaromatic substituents as a new class of ligands for the lysosomal sialic acid transporter sialin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(15), 8231-8249

Dussol, B., (2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 55-59.

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., & Gabbay, R. A., (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S19-S40.

Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M., (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *EndocrRev.* 23, 599-622.

Faure, S., (2017). La metformine, antidiabétique de référence. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1–5.

Faure, S., (2023). Prise en compte, détection et gestion des effets des traitements antidiabétiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(622), 28-30.

FID (Fédération Internationale du Diabète), (2017). *ATLAS du DIABÈTE de la*

FID 3e édition

FID., (2006) ssue 541, Décembre 2014, Pages 18-22..... FID : Fédération internationale du diabète., (2006).

Fisher, D. P., Johnson, E., Haneuse, S., Arterburn, D., Coleman, K. J., O'Connor, P. J., & Sidney, S., (2018). Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *Jama*, 320(15), 1570-1582.

Foretz, M., Viollet B., (2014). Les nouvelles promesses de la metformine. Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Med Sci (Paris)* ; 30(1) :82-92

Fourrier, F., & Seidowsky, A., (2010). Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 19(6), 539-544.

Références bibliographiques

François P., 2014 Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. Actualités Pharmaceutiques, Volume 53, I

Graham, G.G., Punt, J., Arora, M., Day, R.O., Doogue, M. P., Duong, J. K., Williams, K. M., (2011). Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(2), 81–98.

Guérin-Dubourg, A., (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).

Harrabi, F., Zaibi, A., Bouazizi, N., Bougmiza, I., Ali, A. B., & Gallas, S., (2022). Prévalence et facteurs associés des symptômes du bas du tube digestif s chez les diabétiques de type 2 en Tunisie. *La Tunisie Médicale*, 100(8), 611.

Harreiter, J., & Roden, M., (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6-15.

Helou, N., Zanchi, A., Shaha, M., (2017). La contribution infirmière à la prise en charge multidisciplinaire des patients vivant avec une néphropathie diabétique : une revue intégrative de la littérature. *Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière*. 3(2) : 79-86.

Laurent, S., (2015). Méga guide STAGES IFSI. Tous les services de soins et le rôle infirmier. 532-535.

Mathis, T., Lereuil ,T., Bruneteau, L., Apoustoulo, C., Vartin ,C., Chambard, C., Denis ,P. Kodjikian, L.,(2019).Performance de la rétinophotographie en ultra-grand champ dans le dépistage de la rétinopathie diabétique. *Journal français d'ophtalmologie.*, (2019) 42,

Matuszewski, S., Hall, M. J., Moreau, G., Schoenly, K. G., Tarone, A. M., & Villet, M. H., (2020). Pigs vs people: the use of pigs as analogues for humans in forensic entomology and taphonomy research. *International journal of legal medicine*, 134, 793-810

Muthiah, M., Ng, C. H., Chan, K. E., Fu, C. E., Lim, W. H., Tan, D. J. H., & Nouredin, M., (2023). Type 2 diabetes mellitus in metabolic-associated fatty liver disease vs. type 2 diabetes mellitus non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal cohort analysis. *Annals of Hepatology*, 28(1), 100762

Nandiwada, S., Manca, D. P., Yeung, R. O., & Lau, D., (2023). Atteinte des cibles thérapeutiques pour le diabète de type 2 en 2015 et 2020 en médecine de soins primaires au Canada. *CMAJ*, 195(11), E416-E425.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé)., (2016). Rapport mondial sur le diabète.

Références bibliographiques

Rapport mondial sur le diabète. Diabète sucré – épidémiologie. 2. Diabète sucré – prévention et maîtrise. 3. Diabète, gestationnel. 4. Maladie chronique. 5. Santé publique. I. Organisation Mondiale de la Santé

Ogurtsova et al, 2022: Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P. L. D., Sacre, J. W., Karuranga, S., ... & Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109118.

Ozturk, M. C., Xu, Q., & Cinar, A., (2018). Agent-based modeling of the interaction between CD8+ T cells and Beta cells in type 1 diabetes. *Plos one*, 13(1), e0190349.

Pinget, M., & Gerson, M., (2022). *Le diabète : Mieux le comprendre pour mieux vivre*. John Libbey Eurotext.

Potier., (2018)., Sterne, J., (2014). Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylaminoguananyl guanidine (NNDG). *Maroc Med* 2014 ; 36 : 1295-6

Raccah, D., (2004). Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*, 1(1), 29-42

Reinaud, F., (2017). *Neuropathie Diabétique : complications neurologiques du diabète*.

Sakouhi, M., Matmour, D., Belakhdar, K., & Kraroubi, A., (2022, December). Étude Transversale sur les Effets Indésirables de la Chlorhydrate de Métformine chez 130 Patients Diabétiques Type 2 Admis au Centre Médical et à la Maison du Diabète de Sidi Bel-Abbès. In *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson.

Schlienger, J. L., (2016). La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. *Médecine des maladies Métaboliques*, 10(2), 101-106.

Schlienger, J. L., & Monnier, L., (2023). Co-agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 : une innovation thérapeutique majeure dans le traitement du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 17(1), 49-57.

Schlienger, J. L., (2013). Complications du diabète de type 2. *La presse médicale*, 42(5), 839-848.

Scheen, A., & Paquot, N., (2020). Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Revue Médicale de Liège*, 75(5-6).

Sreedharan Roshni, Abdelmalak Basem., (2018). Diabetes Mellitus "Preoperative Concerns and

Références bibliographiques

Evaluation". 36, pp. 581–597.

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (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.

Simon, M., Baudry, T., Hernu, R., Cour, M., & Argaud, L., (2019). Intoxication à la metformine. *Médecine Intensive Réanimation*, 28(5), 380-388.

Sterne., (2014)., Dr Potier, L., (2018). La metformine Un champ d'action au-delà du diabète. *Diabète& Obésité* • juin 2018 • vol. 13 • numéro 118.

Trigui, S., Boubakaer, F., Mrabet, H., Lassoued, N., Alaya, W., Zantour, B., & Sfar, M. H., (2023, February). Diabète de type 2 et pathologies endocriniennes ? Cause ou conséquence ? In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, No. 1, p. 181). Elsevier Masson.

Vatier, C., & Bourcigaux, N., (2023). Évolution de la stratégie thérapeutique hors insuline dans le diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*.

Yousra, B., Abbou, K. O., & Benassila, F. Z., (2023, February). Les complications métaboliques aiguës chez le diabétique jeûnant au cours du mois de ramadan. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 84, No. 1, pp. 199-200). Elsevier Masson.

Ziqubu, K., Mazibuko-Mbeje, S. E., Mthembu, S. X., Mabhida, S. E., Jack, B. U., Nyambuya, T. M., & Dlodla, P. V., (2023). Anti-obesity effects of metformin: A scoping review evaluating the feasibility of brown adipose tissue as a therapeutic target. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 222

ANNEXES

ANNEXE 01 :

Questionnaire

Le diabète dans la ville de Tlemcen

Fiche d'exploitation

Données générales du patient :

-Sexe : Femme Homme

- Age :

-Taille :

-Poids :

-IMC.....

-Groupage :

-Diabétique : oui non

-Type de diabete :

-Durée du diabète :

-Maladie associée :

- Son Traitement :

-Antécédents Familiaux :

-Tabac : oui non

-Metformine :

- Dose : / Durée :

Annexes

-Traitement associé :

- Insuline : Oui Non

-Dose : / Durée :

Evolution du diabète :

Complications

Ophtalmologique

Rénale

Cardiaque.....

Cérébrale

Pied diabétique.....

Autres.....

ANNEXE 02 :

Tableau 4 : Teneurs plasmatiques en Glycémie hémoglobine glyquée, LDL-HDL Cholestérol, Créatinine et Urée chez les diabétiques avec complications et les diabétiques sans complications.

	les diabétiques sans complications	les diabétiques avec complications
Glycémie	1,73 ±0,12	1,93 ±0,45
hémoglobine glyquée	7,44 ±1,13	8,75 ±0,99***
LDL Cholestérol	0,35 ±0,10	0,25 ±0,08
HDL Cholestérol	0,87 ±0,03	0,92 ±0,06
Urée	0,29 ±0,17	0,63 ±0,26**
Créatinine	9,67 ±2,07	14,34 ± 2,59***

Les résultats sont présentés sous formes de Moyenne ± Ecart type.

La comparaison entre les variables des différents paramètres des témoins et des diabétiques avec complications est réalisée par le test « t » de Student. Les différences ont été considérées

Annexes

statistiquement significatives à *P <0,05 ; très significatives à **P< 0,01 et hautement significative à ***P <0,001.

Résumé

Le diabète est l'une des maladies à la croissance la plus rapide dans le monde. Des complications macro vasculaires dévastatrices « maladie cardiovasculaire » et des complications microvasculaires telles que la néphropathie et la rétinopathie diabétique ainsi que la neuropathie, sont liées au diabète de type 2, ces complications entraînent la cécité, une insuffisance rénale et une augmentation de la mortalité.

L'objectif principal de cette étude est d'examiner l'incidence du diabète de type 2 (DT2) sur la santé des individus et d'évaluer l'efficacité de la metformine chez les patients atteints de DT2, tant ceux présentant des complications que ceux sans complications. Par l'analyse de quelques paramètres hématologiques et biochimiques (glycémie, l'hémoglobine glyquée, LDL, HDL cholestérol créatinine et Urée) et Paramètres stress oxydatif (MDA, CAT, GSH, PC).

Cette étude porte sur 30 diabétiques de type 2 souffrant de complications et 30 diabétiques de type 2 sans complications. Les résultats montrent que la présence de plusieurs maladies associées au diabète peut aggraver le diabète, les patients qui ont des complications avaient des complications métaboliques plus graves que les patients qui n'ont pas des complications.

En conclusion : l'hyperglycémie et l'insulino-résistance à long terme sont associées à de nombreuses complications organiques touchant les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. À défaut de prévenir le diabète lui-même, il est important d'en prévenir les complications par un contrôle métabolique optimisé précoce, par une surveillance standardisée prenant en compte les méfaits liés et à la l'hyperglycémie et à la metformine.

Mots clés : Diabète de type 2, Metformine.

Abstract

Diabetes is one of the fastest growing diseases in the world. Devastating macrovascular complications "cardiovascular disease" and microvascular complications such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and neuropathy, are linked to type 2 diabetes. These complications lead to blindness, kidney failure and increased mortality.

The main objective of this study is to examine the impact of type 2 diabetes (T2DM) on the health of individuals and to evaluate the effectiveness of metformin in patients with T2DM, both those with complications and without complications. By analyzing some hematological and biochemical parameters (glycaemia, glycated hemoglobin, LDL, HDL cholesterol creatinine and urea) and oxidative stress parameters (MDA, CAT, GSH, PC).

This study involves 30 type 2 diabetics with complications and 30 type 2 diabetics without complications. The results show that the presence of several diseases associated with diabetes can worsen diabetes, patients who have complications had more serious metabolic complications than patients who do not have complications.

In conclusion: long-term hyperglycemia and insulin resistance are associated with many organic complications affecting the eyes, kidneys, nerves and vessels. Failing to prevent diabetes itself, it is important to prevent its complications by early optimized metabolic control, by standardized monitoring taking into account the harmful effects associated with both hyperglycemia and metformin.

Keywords: Type 2 diabetes, Metformin.

ملخص

يعد مرض السكري من أسرع الأمراض انتشارًا في العالم. ترتبط مضاعفات الأوعية الدموية الكبيرة المدمرة "أمراض القلب والأوعية الدموية" ومضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة مثل اعتلال الكلية السكري واعتلال الشبكية السكري والاعتلال العصبي بداء السكري من النوع 2. وتؤدي هذه المضاعفات إلى العمى والفشل الكلوي وزيادة معدل الوفيات.

على صحة الأفراد وتقييم فعالية الميتفورمين في المرضى الذين (T2DM) الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو فحص تأثير مرض السكري من النوع 2 ، سواء أولئك الذين يعانون من مضاعفات أو الذين لا يعانون من مضاعفات. من خلال تحليل بعض المتغيرات الدموية والكيميائية T2DM يعانون من الحيوية (نسبة السكر في الدم، الهيموجلوبين السكري، البروتين الدهني منخفض الكثافة، كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة، الكرياتينين واليوريا) (MDA ، CAT ، GSH ، PC) ومعايير الإجهاد التأكسدي.

تضمنت هذه الدراسة 30 مريضًا بالسكري من النوع 2 يعانون من مضاعفات و30 مصابًا بالسكري من النوع 2 بدون مضاعفات. أظهرت النتائج أن وجود العديد من الأمراض المرتبطة بمرض السكري يمكن أن يؤدي إلى تفاقم مرض السكري، حيث يعاني المرضى الذين يعانون من مضاعفات أكثر خطورة من مضاعفات التمثيل الغذائي من المرضى الذين لا يعانون من مضاعفات.

في الختام: يرتبط ارتفاع السكر في الدم على المدى الطويل ومقاومة الأنسولين بالعديد من المضاعفات العضوية التي تؤثر على العينين والكلية والأعصاب والأوعية الدموية. الفشل في الوقاية من مرض السكري نفسه، فمن المهم منع مضاعفاته من خلال التحكم المبكر في التمثيل الغذائي، من خلال المراقبة الموحدة مع الأخذ في الاعتبار الآثار الضارة المرتبطة بكل من ارتفاع السكر في الدم والميتفورمين.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع 2، الميتفورمين.