

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de BIOLOGIE



MÉMOIRE

Présentées par

M^{elle} **KEBBATI Soumia**
M^{elle} **Lebsari Abir**

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En sciences biologiques
Option : Biochimie appliquée

Thème

**Statut de la vitamine D dans une population de diabétiques de type 2 sous metformine
de la région de Tlemcen**

Président	AZZI Rachid	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	BETIOUI Reda Ali	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant	RAHMOUN Mohammed Nadjib	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir accordé la volonté et le courage pour réaliser ce travail.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre cher encadrant, Monsieur RAHMOUN Mohammed Nadjib Professeur 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 belkaïd de Tlemcen.

pour sa patience, ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion .Nous sommes extrêmement reconnaissants de votre patience est de votre disponibilité qui ont été des éléments clés dans la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail, et qui ont bien voulu nous honorer par leur présence.

Nous remercions profondément, nos familles ; nos amis ainsi que les personnes qui nous ont soutenu de près ou de loin au cours de la réalisation de ce mémoire.

Nous voudrions exprimer nos reconnaissances envers tous les cadres et personnels médicaux des hôpitaux et des maisons diabétiques, aux membres du laboratoire, et à tous les diabétiques et les personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire

Dédicace

Je dédie ce modeste travail ...

A ALLAH le créateur qui nous a données de l'aide, de la patience et de courage au cours de ces années et pour arrivée à la fin de ce travail avec des résultats honorables ... AL HAMDULILLAH

A Mon très cher père « Nasr Eddine », pour tous les sacrifices que tu as faits pour moi pendant mon parcours académiques et, en particulier pendant la réalisation de mon mémoire. Ta présence, tes encouragements, ton aide précieuse dans la recherche de ressources, tes conseils avisés et ton soutien émotionnel m'ont permis de surmonter les moments difficiles et de rester motivée tout au long de mon mémoire. Tu as été mon roc, ma source d'inspiration et ma force dans les moments où j'en avais le plus besoin, je t'aime PAPA.

A ma très chère mère « Naïma », pour ta présence et ton soutien inébranlable ont été une source de force et de réconfort tout au long de mon parcours. Tes douaa m'ont guidée et protégée à chaque étape de ma vie. Tu as toujours cru en moi, même lorsque j'avais des doutes sur ma capacité. Tu m'as rappelé à maints reprises que je suis capable de grands choses et que je peux surmonter tous les obstacles qui dressent sur mon chemin. Je suis tellement fière d'avoir une mère aimante et attentionnée que toi, ton amour inconditionnel c'est ma force. Je t'aime MAMA

A mes chers frères « Mohammed », « Ilias » et Chers sœurs « Zineb » et « Aïda », pour tous les encouragements et l'aide qui m'en donnée au cours de mon réalisation de mémoire. Merci d'être à mes côtés.

A mes petits chers neveux « Ghaït », « Bilal », et ma très chère nièce « Sarah » vos merveilleux sourire m'en donnée de l'inspiration et de courage.

À ma binôme, « Abir », la personne la plus gentille et la plus sereine, ma partenaire pour ce mémoire : merci du fond du cœur pour ton soutien, ton aide précieuse et surtout ta patience inébranlable tout au long de cette année pour qu'on pu mener à bien nos études ensemble.

A mes amis : « Lalia », « Fatima » ...

A toutes et tous qui m'en aidée de proche ou loïn.

Je dédie ce modeste travail ...

A ALLAH le créateur qui nous a données de l'aide, de la patience et de courage au cours de ces années et pour arrivée à la fin de ce travail avec des résultats honorables ... AL HAMDULILLAH

À mon cher père ,

Tu as été ma première source d'inspiration, Ta sagesse, ton amour inconditionnel et ta force inébranlable m'ont guidé à chaque étape de ma vie. Ce mémoire est dédié à toi, pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu es. Merci pour tes conseils, ton encouragement et ton amour sans limite.

A ma chère maman

Maman chérie, Aucun mot n'est assez fort pour te remercier de m'avoir donné la vie. Une vie que tu as su remplir d'amour, de joie, merci pour ta présence inconditionnelle, pour ton soutien tout au long de mes années d'études , pour tes conseils et surtout tes encouragements dans la réalisation du mémoire

A mon cher frère Mohamed

Merci pour ton aide et tes encouragements durant cette période, j'ai la chance d'avoir un frère comme toi.

A ma chère sœur Amani

Ma moitié qui a été toujours présent pour me pousser et motiver, tu as toujours été là pour moi. Ta présence, ta compassion et ta complicité ont illuminé mon chemin merci pour chaque moment partagé, pour ton soutien inconditionnel et pour être cette sœur extraordinaire que tu es.

A ma binôme soumia : À mon binôme celle avec qui j'ai partagé des moments de stress et de folie durant cette année, tu es une personne adorable, merci de ton encouragement et ton effort pour la réalisation de notre mémoire, je t'aime .

A toutes mes amies

Et surtout à ma très chère copine : Rabia

A toutes personnes qui a contribué à la réalisation de ce travail de près ou de loin

Liste des Figures :

Figure 1: Algorithme pour le diagnostic du diabète (Petersmann, et al.2019)	8
Figure 2 : Nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde par région de la FID en 2021-2045	9
Figure 3:Origine, et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées	23
Figure 4 : la structure de la metformine	24
Figure 5 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine.....	29
Figure 6: structure chimique de la vitamine D2 et D3	34
Figure 7: Structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs. ..	35
Figure 8: Métabolisme de la vitamine D	38
Figure 9: Synthèse et métabolisme de la vitamine D.	39
Figure 10: Mécanismes d'action de la forme active de vitamine D	41
Figure 11: schéma explicatif des mécanismes de l'insulino-sécrétion impliquant la vitamine D	42
Figure 12: Effets néphroprotecteurs de la vitamine D	47
Figure 13: Rapport récapitulatif de l'âge des trois populations étudiés.....	58
Figure 14: Répartitions des trois populations d'étude selon le sexe.	59
Figure 15: Rapport récapitulatif statistique pour IMC des 03 populations	60
Figure 16: Rapport récapitulatif statistique pour l'âge de diabète pour les populations 1 et 3	61
Figure 17: Rapport récapitulatif statistique pour la glycémie des 03 populations	62
Figure 18: Rapport récapitulatif statistique pour HbA1c des 03 populations	63
Figure 19: Rapport récapitulatif statistique pour cholestérol des 03 populations	64
Figure 20: Rapport récapitulatif statistique pour triglycéride des 03 populations	65
Figure 21: Rapport récapitulatif statistique de taux d'ALAT pour les 3 populations	66
Figure 22: Rapport récapitulatif de taux d'ASAT pour les 3 populations.....	67
Figure 23: Rapport récapitulatif statistique de taux de TSH pour les 3 populations.....	68
Figure 24: Rapport récapitulatif pour Vitamine D des trois populations	69
Figure 25: Boîte a moustache de la variation de l'âge chez les trois populations.....	70
Figure 26: Boîte a moustache de la variation de la glycémie chez les trois populations	71
Figure 27: Boîte a moustache de la variation de Hba1c chez les trois populations	71
Figure 28: Boîte a moustache de la variation de Cholestérol chez les trois populations	72
Figure 29: Boîte a moustache de la variation de Vitamine D chez les trois populations	73

Listes des tableaux :

Tableau 1: Sources alimentaires de vitamine D	36
Tableau 2: comparaison des variations des doses de la vitamine D selon le bilan lipidique (aux normes, supérieur/inferieur aux normes) chez les patients de la population 1	74
Tableau 3: Comparaison des variations des taux de la vitamine D en fonction des niveaux d'ASAT/ALAT et de la dose de metformine chez les patients de la population 1.....	75
Tableau 4: Comparaison des variations des taux de vitamine D dans les différentes doses du médicament metformine, en fonction du sexe des patients de population 1	76
Tableau 5: Comparaison des variations des taux de vitamine D dans les différentes doses du médicament metformine, en fonction du HbA1C des patients de population 1	77
Tableau 6: Comparaison des variations des niveaux de vitamine D en fonction de l'indice de masse corporelle(IMC).....	78

Liste des abréviations

ADA: American Diabetic association

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial;

DNID: diabète non insulino-dépendant

DT1: diabète type 1

DT2: diabète type 2

FPG, fasting plasma glucose;

GAD: Anti-Glutamate Décarboxylase

GCK : glucokinase.

HGPO : d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

HNF1A: hepatocyte nuclear factor 1 alpha.

HNF 4A : hepatocyte nuclear factor 4 alpha.

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance.

IFG, im- paired fasting glucose;

IGT, impaired glucose tolerance

IR : insulin resistance.

IMC : indice de masse corporelle.

IPF1 :insulin gene promoter factor 1.

LADA :Latent Autoimmune Diabetes in Adults.

MetS : metabolic syndrom.

MODY: maturity onset diabetes of the young

NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program;

NEUROD1 :Neuronal Differentiation 1.

OGTT, oral glucose tolerance test;

OMS: Organisation Mondiale de Santé

PDX1: pancreatic and duodenal homeobox 1.

SPF : Sun Protection Factor

WHO, World Health Organization;

2-h PG, 2-h plasma glucose

المخلص

يُعد الميتفورمين أحد أكثر الأدوية الموصوفة لعلاج داء السكري من النوع الثاني. ومع ذلك، لا تزال هناك مخاوف بشأن سلامته على المدى الطويل وآثاره الضارة المحتملة. كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم الآثار الجانبية للميتفورمين لدى مرضى السكري من النوع الثاني، مع التركيز بشكل خاص على تأثيره على حالة فيتامين د.

ولتحقيق هذا الهدف، قمنا بدراسة مجموعة مكونة من 200 مشارك مقسمين إلى ثلاث مجموعات. وضعنا استبيانًا وزعناه على الأطباء لجمع معلومات عامة عن المرضى، بما في ذلك الجنس والوزن والعمر ومدة الإصابة بالسكري ومستويات الكيموحيوية والهرمونات والفيتامينات. تم إجراء تحليل إحصائي باستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي الاتجاه واختبار إختبار توكي.

كشفت الدراسة أن متوسط الأعمار بين مرضى السكري الذين عولجوا بالميتفورمين كان 10.9 ± 62.71 سنة ومتوسط مدة الإصابة بالسكري 7 ± 9.2 سنوات. أظهر السكان الذين خضعوا للدراسة ميلاً إلى زيادة الوزن، حيث بلغ متوسط مؤشر كتلة الجسم 4.5 ± 26.63 . تشير النتائج أيضًا إلى أن التحكم في مرض السكري لدى مرضى السكري من النوع الثاني يتناولون الميتفورمين غير كافٍ، حيث بلغ متوسط مستوى الهيموجلوبين السكري 1.4 ± 7.36 .

كشفت تحاليلنا للمرضى الذين عولجوا بالميتفورمين عن وجود ارتباطات كبيرة بين نقص فيتامين (د) و الدهون. ارتبطت المستويات المرتفعة من الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار البروتين الدهني منخفض الكثافة، وكذلك انخفاض البروتين الدهني العالي الكثافة، بانخفاض تركيزات فيتامين د. بالإضافة إلى ذلك، ارتبط مؤشر كتلة الجسم الأكبر من 30 بهذا النقص.

إن تأثير جرعة الميتفورمين على فيتامين د ملحوظ، حيث تؤدي الجرعات الأعلى (500 ملغ إلى 850 ملغ) إلى انخفاض كبير في مستويات فيتامين د، خاصة في وجود نسبة عالية من الهيموجلوبين السكري. ويبدو أن النساء أكثر تأثرًا بهذه العلاقة من الرجال.

تسلط نتائجنا الضوء على الحاجة إلى المراقبة الصارمة لاستخدام الميتفورمين لدى مرضى السكري من النوع الثاني. كما أنها توضح أهمية التدخلات المناسبة للوقاية من نقص الفيتامينات، وخاصة فيتامين د، وتقليل المخاطر المرتبطة بهذا العلاج.

الكلمات المفتاحية

داء السكري من النوع 2، ميتفورمين، فيتامين (د)

Résumé

La metformine est l'un des médicaments les plus fréquemment prescrits pour la gestion du diabète de type 2. Cependant, des préoccupations subsistent concernant sa sécurité à long terme et ses effets indésirables potentiels. Cette étude vise principalement à évaluer les effets secondaires de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2, en mettant particulièrement l'accent sur l'impact sur le statut de la vitamine D.

Pour atteindre cet objectif, nous avons étudié une population de 200 participants, répartis en trois groupes. Nous avons élaboré un questionnaire, distribué aux médecins, afin de collecter des informations générales sur les patients, y compris le sexe, le poids, l'âge, la durée du diabète, ainsi que les bilans biochimiques, hormonaux et vitaminiques. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant l'ANOVA à un facteur et le test de Tukey.

L'étude a révélé que chez les diabétiques traités par metformine, l'âge moyen est de $62,71 \pm 10,9$ ans et que la durée moyenne du diabète est de $9,2 \pm 7$ ans. La population étudiée présente une tendance au surpoids, avec un IMC moyen de $26,63 \pm 4,5$. Les résultats indiquent également que le contrôle du diabète chez les patients atteints de diabète de type 2 sous metformine est insuffisant, avec une HbA1c moyenne de $7,36 \pm 1,4$.

Nos analyses sur les patients traités par metformine ont mis en évidence des associations significatives entre la carence en vitamine D et un profil lipidique déséquilibré. Des niveaux élevés de cholestérol total et de LDL, ainsi qu'un HDL réduit, sont liées à des concentrations réduites de vitamine D. De plus, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 est associé à cette carence.

L'effet de la dose de metformine sur la vitamine D est notable, avec des doses plus élevées (500 mg à 850 mg) entraînant une diminution significative des niveaux de vitamine D, surtout en présence d'une HbA1c élevée. Les femmes semblent plus affectées par cette relation que les hommes.

Nos résultats mettent en lumière la nécessité d'une surveillance rigoureuse de l'utilisation de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2. Ils démontrent également l'importance d'interventions appropriées pour prévenir les carences vitaminiques surtout de la vitamine D et réduire les risques associés à ce traitement.

Mots Clés :

Diabète type 2 , Metformine , Vitamine D

Summary

Metformin is one of the most frequently prescribed drugs for the management of type 2 diabetes. However, concerns remain regarding its long-term safety and potential adverse effects. The main aim of this study was to assess the toxic effects of metformin in patients with type 2 diabetes, with particular emphasis on its impact on vitamin D status.

To achieve this objective, we studied a population of 200 participants, divided into three groups. We devised a questionnaire, distributed to doctors, to collect general patient information, including sex, weight, age, duration of diabetes, as well as biochemical, hormonal and vitamin balances. Statistical analysis was performed using one-factor ANOVA and Tukey's test.

The study revealed that among metformin-treated diabetics, the mean age was 62.71 ± 10.9 years, and the mean duration of diabetes was 9.2 ± 7 years. The study population showed a tendency to be overweight, with an average BMI of 26.63 ± 4.5 . The results also indicate that diabetes control in patients with type 2 diabetes on metformin is inadequate, with a mean HbA1c of 7.36 ± 1.4 .

Our analyses of metformin-treated patients revealed significant associations between vitamin D deficiency and an unbalanced lipid profile. Elevated levels of total and LDL cholesterol, as well as reduced HDL, correlated with reduced vitamin D concentrations. In addition, a body mass index (BMI) greater than 30 is associated with this deficiency.

The effect of metformin dose on vitamin D is notable, with higher doses (500 mg to 850 mg) resulting in significantly lower vitamin D levels, especially in the presence of high HbA1c. Women appear to be more affected by this relationship than men.

Our results highlight the need for rigorous monitoring of metformin use in patients with type 2 diabetes. They also demonstrate the importance of appropriate interventions to prevent vitamin deficiencies, especially of vitamin D, and reduce the risks associated with this treatment.

Keywords :

Diabetes type 2, Metformin, Vitamin D

Table des matières

Introduction	1
Partie bibliographique	1
CHAPITRE I : Généralités sur le diabète	2
1 Définition du diabète	3
2 Classification	3
2.1 Le Prédiabète	3
2.2 Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant DID ou diabète juvénile	4
2.3. Le diabète de type 2, diabète non insulino-dépendant (DNID)	4
2.4. Le diabète gestationnel	5
2.5. Les autres types de diabète	5
2.5. 1.Diabète de la maturité chez les jeunes (MODY)	5
2.5.2. Le diabète secondaire a certaines maladies.....	5
2.5.3. Diabète secondaire à la prise de médicaments	6
2.5.4. Diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA)	6
3 Le dépistage	6
3.1 Dépistage de diabète	6
3.2 Le dépistage de prédiabète	7
3.2.1 Les tests du dépistage du pré diabète sont	7
3.2.1.1 Glycémie à jeun anormalement élevée	7
3.2.1.2 Altération de la tolérance au glucose.....	7
4 L'épidémiologie	8
4.1 Dans le monde	8
4.2 Dans l'Europe	9
4.3 Dans Moyen-Orient et en Afrique du Nord	9
4.4 Dans l'Afrique	10
4.5 Dans l'Algérie	10
CHAPITRE II : Le diabète type 2	15
1 Définition	12
2 Physiopathologie de diabète type 2.....	12
2.1 Insulino-résistance	12
2.1.1 Insulinorésistance périphérique	13
2.1.2 Insulinorésistance hépatique	13
2.1.3 Insulinodéficiencie	13

3	Les complications du diabète type2	14
3.1	Complications à court terme.....	14
3.1.1	Acidose lactique	14
3.1.2	Coma hyperosmolaire	14
3.2	Complications à long terme	14
3.2.1	Les micro-angiopathies	14
3.2.1.1	Rétinopathie	14
3.2.1.2	Néphropathie	15
3.2.1.3	Neuropathie diabétique	15
3.2.2	Complications macro -angiopathiques	15
3.2.2.1	Athérosclérose	16
3.3	Maladies cardiovasculaires.....	16
4	Facteurs de risque	16
4.1	Facteur de risque métabolique.....	16
4.2	Facteur de risque environnemental.....	16
4.3	Facteurs de risque Génétique	18
5	Symptômes.....	18
6	Prévention	18
7	Contrôle glycémique.....	19
8	Traitements médicamenteux	20
8.1	Les traitements oraux.....	20
8.1.1	Les Insulinosensibilisateurs	20
8.1.2	Les insulino-sécréteurs	20
8.1.3	Inhibiteurs de l'absorption des glucides.....	21
8.1.4	L'insuline	21
	Chapitre III: La metformine	27
1	Définition	23
2	Les propriétés physiques et chimiques de la metformine :.....	24
3	Les cibles de la metformine	25
3.1	Intestin	25
3.2	Le foie.....	25
4	Mécanismes antihyperglycémiques de la metformine.....	26
5	Les principaux effets de la metformine.....	29
5.1	Effet hypoglycémiant de la metformine	29
5.2	Effet cardioprotecteur	29

5.3	Effet antitumoral	30
5.4	Effet de la metformine sur les taux circulants d'insuline et d'IGF1.....	30
5.5	Effet neuroprotecteur de la metformine.....	30
5.6	Les effets bénéfiques	31
5.7	Les effets indésirables.....	31
6	indications	32
CHAPITRE IV: La Vitamine D et diabète type 2		33
1	Définition de La Vitamine D	34
2	La Structure	34
3	L'origine	35
3.1	La Vitamine D2 ou ergocalciférol	35
3.2	La Vitamine D3 ou cholécalciférol	35
4	Le statut plasmatique de la vitamine D	36
5	La toxicité et l'hypovitaminose D	37
5.1	La toxicité	37
5.2	L'hypovitaminose D	37
6	Le Métabolisme et le Catabolisme	37
7	Stockage	39
8	Rôle physiologique	40
8.1	Mécanisme d'action de la forme active	40
9	L'impact de la vitamine D avec le diabète de type 2	42
9.1	Sur L'insulino-sécrétion	42
9.2	Sur L'insulino-résistance	42
9.3	Sur L'Homéostasie Glucidique	43
9.4	Sur les composants inflammatoires du diabète type 2	43
9.5	Sur la composante génétique du diabète de type 2	44
9.6	Sur les complications de diabète type 2	45
9.6.1	Sur Complications macro-vasculaires	45
9.6.2	Sur les complications micro-vasculaires	46
9.6.2.1	Effets néphroprotecteurs de la vitamine D	46
9.6.2.2	La vitamine D et la rétinopathie diabétique	48
9.6.2.3	La vitamine D et la neuropathie diabétique	48
Matériel et méthodes.....		49
1	Région d'étude	50
2	Type d'enquête et recueil des données	50

3	Mode d'échantillonnage	50
4	Population étudiée	51
5	Le questionnaire	51
5.1	Dosage de la vitamine D	55
6	L'analyse statistique	55
1	Description des paramètres étudiés des populations	58
1.1	Etude Descriptive	58
1.1.1	L'âge	58
1.1.2	Le sexe	59
1.1.3	IMC	60
1.1.4	Age de diabète	61
1.1.5	Glycémie	62
1.1.6	HbA1c	63
1.1.7	Cholestérol	64
1.1.8	Triglycérides	65
1.1.9	ALAT	66
1.1.10	ASAT	67
1.1.11	TSH	68
1.1.12	Vitamine D	69
2	Comparaison des paramètres étudiés entre les populations- test de l'ANOVA1	70
2.1	Comparaison selon L'âge	70
2.2	Comparaison de la Glycémie	70
2.3	Comparaison de Hba1c	71
2.4	Comparaison de Cholestérol	72
2.5	Comparaison de la vitamine D	73
3	Analyses des variations des doses de la vitamine D par rapport aux différents paramètres par le test d'ANOVA1	74
3.1	Selon le profile Lipidique	74
3.2	Selon l'effet des doses de la metformine	75
3.2.1	Comparaison entre les différentes doses de la metformine et les paramètres biochimique de la fonction rénale (ALAT/ASAT)	75
3.2.2	Comparaison entre les différentes doses de metformine et le sexe	76
3.2.3	Selon HbA1c	77
3.2.4	Selon IMC	78
	Discussion	79
	Conclusion	85

Références bibliographiques	100
ANNEXES	104

Introduction

Le diabète sucré est une maladie chronique du système endocrinien qui perturbe le métabolisme primaire et les activités enzymatiques. Ce trouble n'est pas sans conséquences, entraînant des complications métaboliques aiguës et chroniques qui contribuent à un taux de mortalité élevé. **(Abdelkebir, 2014)**

C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité à travers le monde, avec une prévalence en constante augmentation en raison de facteurs tels que l'obésité, le vieillissement de la population et le mode de vie sédentaire. Le traitement du DT2 vise principalement à contrôler la glycémie et à prévenir les complications associées, tant micro vasculaires que macro vasculaires. **(Abdelkebir, 2014)**

La metformine est le traitement pharmacologique de première intention pour le DT2 en raison de ses effets bénéfiques sur la glycémie. En plus de ses effets hypoglycémisants, la metformine présente d'autres avantages, notamment la réduction du poids corporel et l'amélioration des profils lipidiques **(ADA, 2017)**.

Toutefois, malgré ses nombreux avantages, la metformine est également responsable d'effets secondaires potentiels, particulièrement les troubles gastro-intestinaux [dont le mécanisme exact reste mal compris malgré plusieurs hypothèses **(McCreight, 2018)**] et les altérations du statut vitaminique, en particulier une malabsorption en vitamine B12. **(Kooy et al., 2009)**. Cette malabsorption pourrait aussi prévenir la prise de poids, comme l'indique une étude récente montrant que la metformine n'affecte pas l'apport énergétique. **(Out et al., 2017)**.

D'autres études ont suggéré que la metformine pourrait également influencer le métabolisme d'autres vitamines, telles que la vitamine D, essentielle pour la santé osseuse et le système immunitaire. La carence en vitamine D est courante chez les patients diabétiques et pourrait aggraver le contrôle glycémique et augmenter le risque de complications. Il est donc crucial d'examiner l'impact de la metformine sur le statut vitaminique global des patients atteints de DT2, afin de mieux comprendre les implications à long terme de ce traitement **(Out et al., 2018)**

Cette étude vise à évaluer l'impact de la metformine sur profil biochimique et le niveau de vitamines des patients atteints de DT2, en mettant l'accent sur la vitamine D. En étudiant les taux de ces vitamines chez les patients traités par metformine, notre objectif est de repérer les possibles déficits et de suggérer des stratégies pour les prévenir et les traiter, ce qui contribuera à une meilleure gestion globale du diabète de type 2.

Partie bibliographique

CHAPITRE I : Généralités sur le diabète

1 Définition du diabète :

Le terme "diabète" est un terme général utilisé pour décrire un groupe de maladies caractérisées par une élévation anormale du taux de glucose dans le sang, appelée hyperglycémie. Le diabète sucré est une des formes les plus courantes de diabète. C'est une maladie chronique qui se produit lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (**OMS, 2024**).

Selon la fédération française des diabétiques, le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Cela se traduit par un taux de glucose dans le sang (encore appelé glycémie) élevé : on parle d'hyperglycémie (**Petit, 2024**)

Le diabète se caractérise par des perturbations dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, ce qui entraîne des symptômes cliniques tels que la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, la perte de poids, la fatigue et des problèmes de vision. En cas de perturbation métabolique grave, cela peut entraîner des complications sévères telles que l'acidocétose ou un coma hyperosmolaire sans cétose. Même si le diabète peut parfois passer inaperçu, il peut néanmoins provoquer des lésions tissulaires et entraîner des complications dès le moment du diagnostic (**ADA, 2014**)

Outre, l'hyperglycémie chronique peut freiner la croissance des enfants et rendre leur organisme plus vulnérable à certaines infections (**Holt, 2024**).

2 Classification :

Le diabète est généralement classé en plusieurs catégories cliniques, mais ces catégories sont actuellement repensées en fonction des caractéristiques génétiques, métaboliques et autres de la pathophysiologie. (**ADA, 2014**)

2.1 Le Prédiabète :

Le prédiabète fait référence à une augmentation de la glycémie, c'est-à-dire un niveau de sucre dans le sang supérieur à la normale, mais pas suffisant pour établir un diagnostic de diabète. (**Boudaoud, 2020**)

Au départ, les individus « pré-diabétiques » sont confrontés à une intolérance au glucose en raison de la progression d'une résistance du foie et des tissus périphériques à l'action de l'insuline (ou insulino-résistance). Afin de faire face à cette diminution de sensibilité, le pancréas produit une quantité excessive d'insuline, ce qui permet de rétablir les valeurs normales de la glycémie à jeun. En même temps que l'insulino-résistance se développe, il y a une diminution graduelle de la masse fonctionnelle des cellules du pancréas. À la fin, la

diminution de la masse fonctionnelle des cellules entraîne une perte de capacité du pancréas à compenser la diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui entraîne l'émergence du diabète de type 2 (**Lindstrom, 2003**).

2.2 Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant DID ou diabète juvénile :

Il est causé par la destruction auto-immune des cellules β du pancréas, ce qui entraîne généralement une carence absolue en insuline (**ADA, 2024**). Avant l'apparition clinique du diabète, le processus auto-immun dure de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus). Des « facteurs déclenchant » sur un terrain de susceptibilité génétique déclenchent cette réaction auto-immune, qui peut être détectée avant l'apparition d'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (**Kouhen, 2011**)

Les personnes atteintes de DT1 ont souvent un besoin immédiat et permanent d'insuline exogène pour remplacer cette hormone manquante. (**Atkinson, 2014**)

En 2017, 9 millions de personnes ont été diagnostiquées avec le diabète de type 1 ; la majorité d'entre elles vivent dans des pays à revenu élevé. La cause du diabète de type 1 n'est pas connue et, à l'heure actuelle, on ne sait pas comment l'éviter (**OMS, 2024**)

Diabète Auto –immun : La présence d'anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA-2 b confirme la destruction des cellules b par un processus auto-immune. Les gènes DRB affectent cette forme et les gènes DQA et DQB du système HLA sont fortement liés. Ici, la destruction des cellules b peut être rapide (enfants et adolescents) ou plus lente (adultes), et d'autres affections auto-immunes peuvent être associées. Le diabète auto-immun, qui survient généralement chez les jeunes (enfants adolescents), peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans (**Drouin, 1999**)

2.3. Le diabète de type 2, diabète non insulino-dépendant (DNID) :

Il est causé par une diminution progressive non auto-immune de la sécrétion suffisante d'insuline par les cellules β , souvent en raison d'une résistance à l'insuline et d'un syndrome métabolique (**ADA, 2024**)

Le diabète de type 2 était autrefois connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant ou de diabète de l'âge adulte. Ce type de diabète était auparavant réservé aux adultes, mais il survient maintenant de plus en plus souvent aussi chez les enfants (**OMS, 2024**)

2.4. Le diabète gestationnel :

Les déséquilibres hormonaux provoqués par le placenta à partir du sixième mois de la grossesse peuvent entraîner le diabète gestationnel. L'hyperglycémie est le résultat d'une perturbation de la fonction de l'insuline due aux hormones qui provoquent la grossesse. Malgré le fait qu'il soit temporaire, le trouble affecte 3 à 20 % des femmes.

La glycémie revient généralement à la normale après l'accouchement, mais le risque de développer un diabète de type 2 à l'avenir est toujours élevé (Seghir, 2022)

2.5. Les autres types de diabète :

2.5. 1. Diabète de la maturité chez les jeunes (MODY):

Alors que le (DT1) et le (DT2) ont une base polygénique, le MODY résulte d'une mutation génétique spécifique entraînant un dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline par les cellules β en réponse à une stimulation par le glucose. La plupart des formes génétiques de MODY se transmettent de manière autosomique dominante, bien que des formes autosomiques récessives soient également moins courantes et pourraient expliquer le diabète néonatal. À l'origine, différents types de MODY étaient répertoriés, mais ils sont maintenant classifiés en fonction de leurs altérations génétiques spécifiques. (Hoffman *et al.*, 2021)

Il existe maintenant au moins 14 mutations MODY différentes connues. Ils comprennent GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, NEURO1, PDX1, PAX4, ABCC8, KCNJ11, KLF11, CEL, BLK et APPL1. Les différents gènes varient en fonction de l'âge d'apparition, de la réponse au traitement et de la présence de manifestations extra-pancréatiques. La différence dans la prévalence des gènes MODY varie d'un pays à l'autre, ce qui peut être, en partie, dû à des différences dans les rapports. (Hoffman *et al.* 2021)

2.5.2. Le diabète secondaire a certaines maladies :

Les individus présentant des conditions médicales spécifiques ou une santé précaire sont susceptibles de développer un diabète, notamment dans les cas suivants :

- Des affections touchant le pancréas, telles que la fibrose kystique, la pancréatite, le cancer pancréatique, ainsi que la pancréatectomie.
- Des troubles affectant le système endocrinien, comme le syndrome de Cushing, l'acromégalie et l'hyperthyroïdie, peuvent engendrer divers problèmes de santé.
- Des infections virales telles que la rubéole congénitale, le cytomégalovirus, etc.
- Des syndromes résultant d'anomalies génétiques, par exemple le syndrome de Down, l'ataxie de Friedreich, et autres (Seghir, 2022).

2.5.3. Diabète secondaire à la prise de médicaments :

La consommation de certains médicaments peut entraîner un diabète, à la fois temporaire et permanent. Lorsque vous arrêtez de prendre des médicaments, comme par exemple :

- l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut augmenter le risque de développer un diabète, en particulier chez les personnes prédisposées.
- Pour que la greffe soit bien acceptée, les immunosuppresseurs doivent être utilisés.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Médicaments contre la sous-activité de la glande thyroïde.

Les statines sont certains médicaments prescrits pour traiter l'hypercholestérolémie.

Anticonvulsivants.

- Médicaments prescrits pour des problèmes de santé mentale (**Seghir, 2022**)

2.5.4. Diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) :

Une auto-immunité dirigée contre les cellules β des îlots survient plusieurs années avant l'apparition du LADA. Cette prédisposition a été observée chez près des deux tiers des patients atteints de LADA dans une étude prospective, où l'auto-immunité est considérée comme la première attaque (**Chiu, 2007**)

Cette phase est suivie par une résistance à l'insuline, entraînant une hyperglycémie et aboutissant au diagnostic de diabète auto-immun non insulino-dépendant. L'évaluation de la résistance à l'insuline (IR) à l'aide de l'index HOMA-IR a révélé que les patients atteints de LADA présentent une IR similaire à celle du diabète de type 2, même après ajustement pour l'indice de masse corporelle (IMC). Ainsi, la physiopathologie du LADA implique à la fois des processus auto-immuns et des dysfonctionnements métaboliques liés à l'IR (**Rajkumar et al., 2022**)

La plupart des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) ainsi que certains patients atteints de LADA et de diabète de type 1 (DT1) présentent des caractéristiques du syndrome métabolique (MetS). Quel que soit le critère glycémique utilisé, le MetS est plus fréquent dans le DT2 que dans le LADA. Cependant, lorsque les taux de glucose sont pris en compte, le MetS est plus élevé dans le LADA que dans le DT1 (**Rajkumar et al., 2022**).

3 Le dépistage :

3.1 Dépistage de diabète :

Les critères de diagnostic du diabète ont évolué au fil du temps, à mesure que les recherches démontraient une corrélation entre l'apparition des complications et le niveau de sucre dans le sang. (**Redouane, 2011**).

On dit qu'une personne est diabétique quand:

- La glycémie plasmatique atteint occasionnellement **200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)**,
- La glycémie à jeun atteint **126 mg/dl (7,0 mmol/l)** (pendant un jeûne de 8 à 12 heures).
- Les valeurs de l'HGPO dans le plasma veineux à 2 heures supérieures à **200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)**.
- $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol Hb), (**Petersmann et al., 2019**)

3.2 Le dépistage de prédiabète :

Le prédiabète représente un défi significatif pour la santé publique, étant donné sa prévalence élevée et le risque accru pour développer un diabète de type 2, ainsi que d'autres complications, en particulier celles vasculaires. (**Pierre Dewaele et al., 2023**).

3.2.1 Les tests du dépistage du pré diabète sont :

3.2.1.1 Glycémie à jeun anormalement élevée :

IFG (impaired fasting glucose) altération de la glycémie à jeun : pour une glycémie à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dl (5,6 mmol- 6,9 mmol/l) dans le plasma veineux.

3.2.1.2 Altération de la tolérance au glucose

L'IGT (impaired glucose tolerance) tolérance au glucose insuffisante : correspond à une valeur de glucose plasmatique sur 2 heures dans l'oGTT(oral Glucose Tolérance Test) comprise entre 140 et 199 mg/dl (7,8 et 11,0 mmol/l) avec des valeurs de glucose à jeun inférieures à 126 mg/dl ($<7,0$ mmol/l). (**Petersmann et al., 2019**).

Donc , le diagnostic du pré diabète repose sur des critères glycémiques définis, tels qu'une glycémie à jeun entre 100 et 125 mg/dl, une glycémie entre 140 et 199 mg/dl à la 120eme minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO),

Aussi, un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) entre 5,7% et 6,4%, selon les directives de l'Association Américaine du Diabète (ADA).

Cependant, des discordances entre ces paramètres et des interférences dans le dosage de l'HbA1c peuvent compliquer le diagnostic. De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) utilise des critères légèrement différents pour le diagnostic du pré diabète, avec un seuil inférieur de glycémie à jeun fixé à 110 mg/dl, et ne valide pas l'utilisation de l'HbA1c comme outil de diagnostic.

Ces différences dans les critères diagnostiques peuvent entraver l'identification précise du pré diabète et retarder la mise en place des interventions nécessaires pour prévenir ou gérer la maladie. (**Dewaele et al., 2023**).

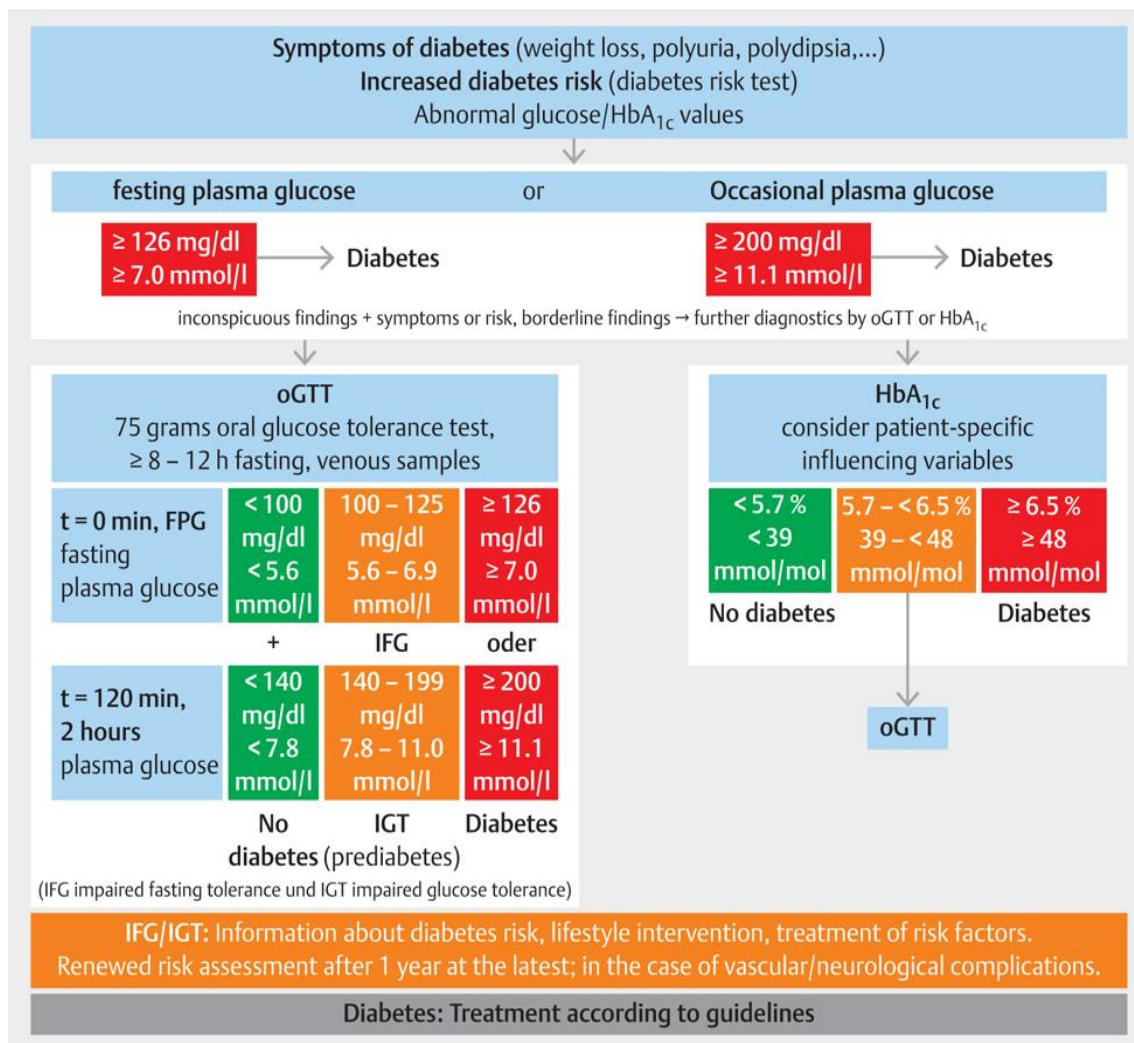


Figure 1: Algorithme pour le diagnostic du diabète (Petersmann, *et al.*, 2019)

4 L'épidémiologie :

4.1 Dans le monde :

Plus de cinq cents millions de personnes à travers le monde souffrent du diabète, une maladie qui affecte les hommes, les femmes et les enfants de tous âges dans chaque pays. Selon une publication d'aujourd'hui dans *The Lancet*, ce chiffre augmentera considérablement pour atteindre 1,3 milliard de cas au cours des 30 prochaines années, avec une augmentation dans chaque pays. (Seattle, 2023) Selon la fédération internationale des diabétiques, il est estimé que 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont actuellement atteints de diabète (FID, 2021) Cette proportion représente 10,5% de la population mondiale dans cette tranche d'âge. Dans les années 2030, le nombre total devrait atteindre 643 millions (11,3 %) et 783 millions (12,2%) d'ici 2045. (FID, 2021)

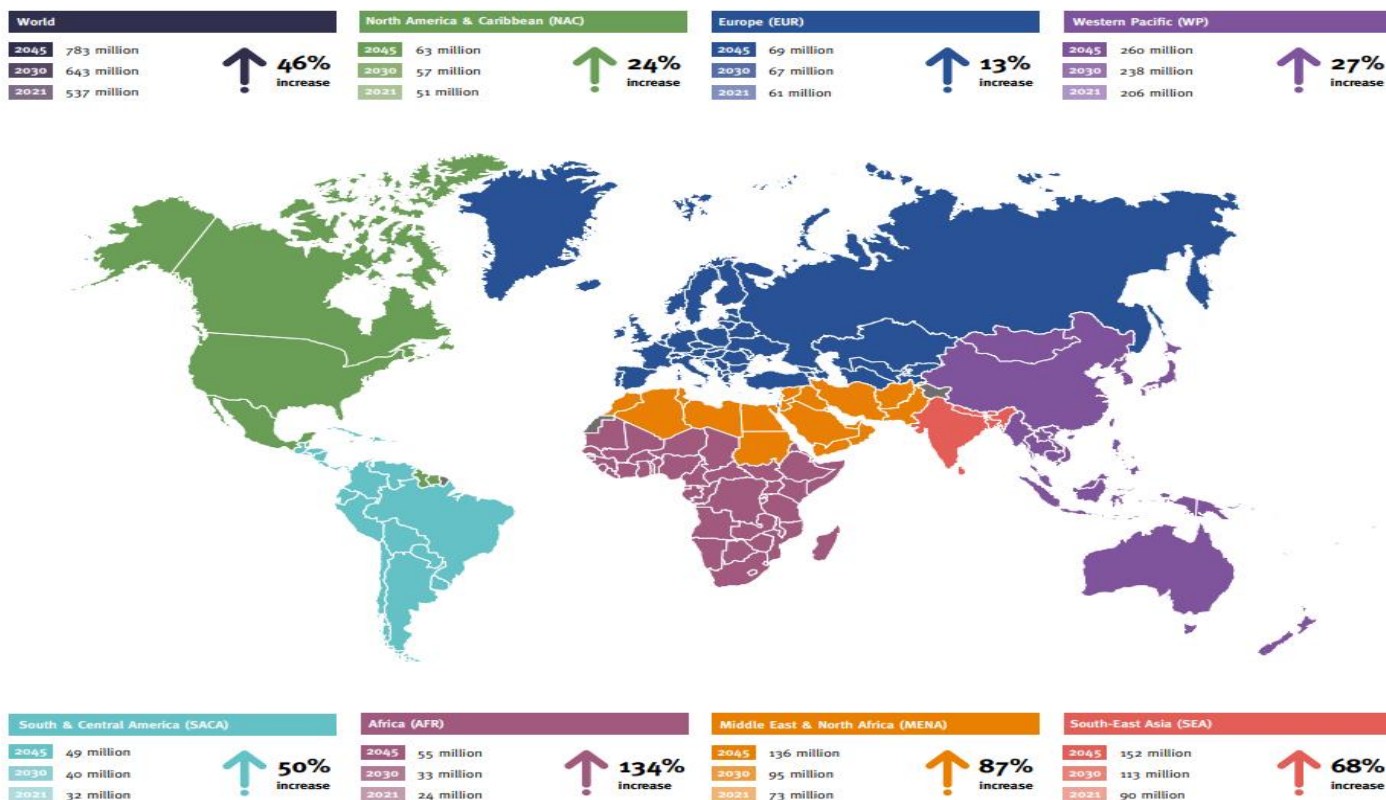


Figure 2 : Nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde par région de la FID de 2021-2045

4.2 Dans l'Europe :

La Fédération internationale du diabète (FID) a effectué des estimations pour 59 pays et territoires de la région Europe en se basant sur 60 sources de données provenant de 39 pays. Les estimations pour 14 pays reposent sur des recherches récentes. D'ici 2045, la prévalence du diabète dans la région devrait augmenter de 13% (actuellement à 9,2%) et le nombre de personnes atteintes de 61 millions. Le nombre d'enfants et d'adolescents souffrant de diabète

4.3 Dans Moyen-Orient et en Afrique du Nord :

La prévalence du diabète chez les adultes âgés de 20 à 79 ans dans 21 pays de la région MENA a été évaluée par la Fédération internationale du diabète (FID) en se basant sur 31 sources de données provenant de 18 pays, ainsi que des études récentes menées dans huit pays. La prévalence de diabète dans la région MENA est la plus élevée (16,2%) et il est prévu qu'il y ait une augmentation significative du nombre de cas (86%), atteignant 136 millions d'ici 2045. En outre, il y a le taux le plus élevé de décès causés par le diabète chez les individus en âge de travailler (24,5%). (IDF, 2021)

4.4 Dans l'Afrique:

L'Atlas du diabète de la Fédération internationale du diabète (FID) analyse la situation du diabète dans 48 pays et territoires d'Afrique subsaharienne, en se basant sur 25 sources de données de qualité provenant de 20 pays. La région souffre d'un déficit de données nationales fiables, seul un pays, la Zambie, ayant effectué des études récentes. Bien que la prévalence du diabète soit relativement faible (4,5%), la région est confrontée à une projection de forte augmentation du nombre de personnes touchées, avec une croissance attendue de 129% d'ici 2045, portant le total à 55 millions. De même, le nombre de personnes souffrant d'intolérance au glucose devrait augmenter de 107%, atteignant 117 millions. La région détient également le taux le plus élevé de diabète non diagnostiqué (53,6%). (IDF, 2021). Le nombre diabétiques de type 1 est le plus élevé dans la région européenne, avec 295 000 cas, et une incidence annuelle élevée de 31 000 nouveaux cas. (IDF, 2021)

4.5 Dans l'Algérie :

D'après les informations du ministère de la santé Algérien, il y a environ 2,8 millions de patients atteints de diabète en Algérie, soit 15% de la population âgée de 18 ans et plus. Selon cette source, si des mesures préventives ne sont pas mises en place, il est possible que ce nombre atteigne 5 millions de personnes atteintes de diabète d'ici 2030 (Belbachir et Fares, 2023).

En outre, Selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète représente 5,2% des décès en Algérie, se plaçant ainsi en troisième position des causes de mortalité, après les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires. (OMS, 2020)

Pendant l'année 2022, 156 cas de diabétiques ont été signalés au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de la wilaya de Tlemcen. Environ 93 individus sont touchés par la cétose diabétique, avec 52 cas de diabète de type 2 et 11 cas de diabète de type 1. (Belbachir et Fares, 2023)

CHAPITRE II : Le diabète type 2

1 Définition :

Le DT2, appelé également diabète non-insulinodépendant (DNID) est la forme la plus fréquente de diabète, avec plus de 90 % des cas. C'est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une augmentation de la résistance des tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux à l'action de l'insuline, ou une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Il est associé généralement à long terme à des complications qui affectent les yeux, les reins, le cœur les nerfs, et les vaisseaux sanguins l'OMS (2022).

Le diabète de type 2 est défini par :

- ✓ Une glycémie supérieure à 1,26 g/l après 8 heures de jeûne
- ✓ Une présence des symptômes de diabète (amaigrissement, polyurie et polydipsie)
- ✓ Une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose
- ✓ Une hypoglycémie quand le taux de sucre dans le sang est inférieur ou égal à 0,7 g/l

2 Physiopathologie de diabète type 2

Le diabète de type 2 se caractérise par deux principales anomalies : d'une part, une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques, notamment de l'insuline et du glucagon (**Lebon, 2003**), et d'autre part, une réduction quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline, accompagnée d'une augmentation de la sécrétion de glucagon (**Grimaldi, 2001**). Cette condition entraîne ensuite une diminution de la réponse aux effets physiologiques de l'insuline, en particulier sur le métabolisme du glucose et des lipides, phénomène connu sous le terme d'insulino-résistance (**Grimaldi, 2001**). Le développement du DT2 se fait par 2 mécanismes : l'insulino-résistance et Insulinodéficience

2.1 Insulino-résistance :

Il se caractérise par une réduction de l'efficacité de l'insuline au niveau des tissus cibles tels que les muscles squelettiques, le tissu adipeux et le foie. Ce phénomène résulte de dysfonctionnements dans la signalisation moléculaire de l'insuline après sa liaison à son récepteur membranaire. Il précède l'apparition du diabète de type 2 et augmente le risque d'hyperglycémie. Cette résistance se traduit par une diminution de l'absorption du glucose par les muscles et une augmentation de la production hépatique de glucose, en raison de la baisse de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (**Metidji et al., 2016**).

2.1.1 Insulinorésistance périphérique :

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2, c'est l'acte de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle et succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. (**Gourdy *et al.*, 2008**)

La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

-Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.

- Anomalie de la transmission post-réceptrice qui correspond au défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur. (**Gourdy *et al.*, 2008**)

L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulindépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie post-prandiale.

2.1.2 Insulinorésistance hépatique :

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogène hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun (**Gourdy *et al.*, 2008**).

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique il ya une stimulation de la néoglucogénèse. Ceci concourt à l'augmentation de la glycémie

2.1.3 Insulinodéficience :

L'augmentation initiale de la production d'insuline suite à l'insulino-résistance entraîne progressivement un épuisement du pancréas. Ce dernier devient incapable de sécréter les quantités d'insuline nécessaires pour réguler la glycémie. De plus, la surproduction d'acides gras par le tissu adipeux chez les individus en surpoids, ainsi que l'élévation inévitable de la glycémie due à l'insulino-résistance, contribuent à l'incapacité du pancréas à sécréter de l'insuline de manière efficace (**Metidji *et al.*, 2016**)

3 Les complications du diabète type2 :

3.1 Complications à court terme

Le déséquilibre du diabète peut entraîner des complications aiguës telles que l'acidocétose diabétique, connue également sous le nom de cétoacidose diabétique (CAD). C'est une complication grave caractérisée par une élévation importante de la glycémie et une accumulation d'acides cétoniques dans le sang. Bien que cette condition soit plus courante chez les patients diabétiques de type 1, elle peut également survenir chez certaines personnes atteintes de DT2, notamment en cas d'insuffisance d'insuline (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

3.1.1 Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication qui peut survenir chez les diabétiques traités par la metformine, car ce médicament peut inhiber l'élimination de l'acide lactique (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

3.1.2 Coma hyperosmolaire :

Le coma hyperosmolaire est une complication de l'hyperglycémie sévère, associée à une déshydratation sévère et à une osmolalité plasmatique extrêmement élevée. Cela survient fréquemment chez les patients âgés atteints de DT2 (**Bonnet, 2013**).

3.2 Complications à long terme :

Si le diabète est déséquilibré pendant plusieurs années, certaines complications peuvent survenir et affecter différentes parties du corps (**Comprendre mon diabète, 2014**)

3.2.1 Les micro-angiopathies :

Représentent des complications spécifiques du diabète, se caractérisant par des altérations de la paroi des capillaires artériolaires et veineux dont le diamètre est inférieur à 30 μm , conduisant ainsi à leur obstruction (**Perlemuter et al., 2000 ; Slama, 2000**).

3.2.1.1 Rétinopathie :

La rétinopathie diabétique regroupe l'ensemble des maladies de la rétine dues à la détérioration des vaisseaux rétiens par le diabète. Chez les personnes souffrant de diabète, l'augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie) et ses fortes variations endommagent les petits vaisseaux de la rétine (capillaires rétiens). A long terme, la vue est perturbée. (**HUG, 2014**). Il existe trois formes principales selon le type d'atteinte des vaisseaux et leur

gravité : La rétinopathie diabétique périphérique non-proliférante, la rétinopathie diabétique périphérique proliférante et l'œdème maculaire diabétique

Un taux élevé d'hémoglobine glyquée, une durée longue du diabète, et des pressions artérielles systoliques élevées sont trois facteurs indépendamment associés à la rétinopathie (**bouhanick et al., 2013**)

3.2.1.2 Néphropathie:

La perturbation du glomérule (l'unité de filtrage du rein) provoque initialement une très légère fuite d'albumine, puis entraîne une fuite d'albumine plus grave. Deuxièmement, l'urée et la créatine augmentent progressivement, conduisant à ce que l'on appelle une insuffisance rénale terminale, qui nécessite une dialyse ou une transplantation pour assurer la survie. Les maladies rénales sont principalement le résultat d'une maladie microvasculaire (**Schlienger, 2013**).

Remarque : Il est observé que l'incidence cumulée de la néphropathie diabétique est notablement plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 2 (44 %) que chez ceux atteints de diabète de type 1 (20 %). La prévalence de la microalbuminurie dans le diabète de type 2 est estimée à 34 % (**Raccah, 2014**)

3.2.1.3 Neuropathie diabétique :

La neuropathie diabétique est une complication très fréquente, elle peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome (**Bories, 2012**). Pour le système nerveux périphérique, l'atteinte la plus fréquente est la poly-neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées et s'exprimant selon plusieurs formes cliniques plusieurs formes cliniques :

La polynévrite diabétique est la plus courante et se caractérise par une diminution et/ou une perte de la sensibilité du pied. Ceci entraîne des déformations du pied ainsi que des troubles de la marche et de la posture. (**Baalbaki, 2012**)

3.2.2 Complications macro -angiopathiques :

La macro-angiopathie est à l'origine des complications les plus graves du diabète (**Raccah, 2004**), s'aggrave plus quand il est associé à une hypertension artérielle et une dyslipidémie. Elle touche les gros artères (**Oroudji, 2005**). On distingue deux types d'atteintes

3.2.2.1 Athérosclérose :

C'est une sclérose de l'ensemble de la paroi artérielle (non limitée à l'intima), pure (sans athérome), non focale, apparaissant généralement de manière précoce. L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques de plus de 40 ans. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde) (**Baalbaki, 2012; Chevenne et Fondrede, 2001**).

3.3 Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès chez les personnes diabétiques. Ces affections comprennent l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), les accidents vasculaires cérébraux, les maladies artérielles périphériques et l'insuffisance cardiaque congestive. Chez les personnes atteintes de diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie et d'autres facteurs de risque augmentent le risque de complications cardiovasculaires (**Hirst, 2013**).

4 Facteurs de risque :

Un certain nombre de facteurs de risque du diabète de type 2 ont été identifiés. L'interaction entre ces facteurs endogènes, biologiques et/ou exogènes (facteurs environnementaux) ne fait qu'accélérer la susceptibilité individuelle (**Galicía-García et al., 2020**)

4.1 Facteur de risque métabolique:

4.1.1. Hypertensions : L'hypertension artérielle (HTA) :

Elle constitue le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et un facteur de risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire, avec une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire quel que soit l'âge. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 10 millions de décès annuels sont attribuables à l'HTA (**Outaghyame, 2022**)

4.1.2. Hyperglycémie :

L'hyperglycémie est une élévation anormale du taux de sucre dans le sang. Le plus souvent liée au diabète. Les débuts d'une hyperglycémie sont en général sans symptôme. Il est donc nécessaire de la contrôler régulièrement. Les causes d'hyperglycémie peuvent être diverses (doses du traitement inadaptées, repas riche en glucides, infections, stress...) (**Fédération française des diabétiques,**)

4.2 Facteur de risque environnemental:

4.2.1. L'obésité :

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important dans le développement d'un diabète de type 2 chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral). (**Lahreche et al., 2016**).

4.2.2. La sédentarité

Les résultats d'études épidémiologiques et d'interventions en prévention primaire ont identifié la sédentarité comme un facteur de risque de diabète chez les personnes intolérantes au glucose. Ces dernières révélaient une diminution significative de l'incidence du diabète chez les patients qui faisaient régulièrement de l'exercice physique (2h30 par semaine) ou suivaient un régime d'activité physique plus intensif par rapport aux patients qui suivaient un programme d'activité physique intensif (**Haute Autorité De Santé, 2014**).

4.2.3. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque pour le développement du diabète de type 2. Il y a une augmentation de la résistance à l'insuline chez les fumeurs, pas nécessairement diabétiques, par de multiples mécanismes (**Philippe et Jacques, 2023**).

4.2.4. Alimentation

Selon **Lahrache** et ses collègues (2016), une alimentation riche en calories ne contribue pas à l'apparition d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle entraîne une obésité. Ainsi, le régime alimentaire contribue au développement du diabète non insulino-dépendant de deux façons : par l'apport calorique et l'obésité qui en découle, ainsi que par la diminution de l'activité physique.

Il semble que la composition des aliments soit un facteur de déclenchement du DNID chez des personnes génétiquement prédisposées, sans tenir compte de l'obésité. La question du rôle de la consommation de sucre pur dans l'induction du DNID reste controversée, mais il semble que la relation inverse entre la consommation de fibres alimentaires et le diabète soit mieux établie.

4.2.5. Le stress

Un trouble de la tolérance glucidique associé aux hormones libérées (STH, catécholamine...) peut être associé à différents stress (infarctus du myocardi, chirurgie, infection, brûlures

entendues et traumatismes) qui affectent la sécrétion et l'action de l'insuline (**Lahreche et al., 2016**).

4.3 Facteurs de risque Génétique :

4.3.1. Antécédents familiaux :

Ce terme est en général utilisé au pluriel, pour désigner l'ensemble des maladies et problèmes de santé dont a souffert le patient (antécédents personnels) ou ses ascendants et descendants (antécédents familiaux).

4.3.2. Mutations génétique :

Au moment de la division, la cellule déclenche le processus de réplication de l'ADN pour en obtenir une copie. De temps en temps, le système produit quelques erreurs : ce sont les mutations. Le plus souvent, elles sont sans conséquence, puisqu'il y a 98 % de chances qu'elles tombent dans une partie du génome qui ne code pas pour la synthèse d'une protéine (ADN non-codant) (**Sophie, 2017**)

5 Symptômes:

Les symptômes d'une hyperglycémie marquée comprennent : La polyurie, la perte de poids, et une vision floue. L'hyperglycémie chronique peut également s'accompagner de troubles de la croissance et d'une sensibilité à certaines infections. perte potentielle de la vision, une insuffisance rénale, ulcères du pied, d'amputations et d'articulations de Charcot, et la neuropathie autonome provoquant des symptômes gastrointestinaux, génito-urinaires et cardiovasculaires ainsi que des dysfonctionnements sexuels. (**American Diabetes Association, 2014**)

6 Prévention:

Comme pour de nombreuses autres affections, il est essentiel d'adopter une approche prenant en compte toutes les étapes de la vie afin de prévenir le diabète de type 2.

Au cours des premières années de la vie, lorsque les habitudes alimentaires et en matière d'exercice physique s'acquièrent et lorsque la régulation à long terme de l'équilibre énergétique peut être programmée, il existe une marge d'intervention décisive permettant d'atténuer le risque d'obésité et de diabète de type 2 plus tard dans la vie . Les éléments non exhaustifs de modification du mode de vie et leurs objectifs doivent comporter:

- Perte de poids de 5% - 10%.
- Réduction de la consommation des graisses < 30% des apports caloriques.

- Réduction de l'apport des graisses saturées < 10% des apports caloriques.
- Augmentation de l'apport des fibres > 15 g/1000 kcal
- Augmentation du niveau d'activité physique. Cette activité physique doit durer au moins 30 minutes et être pratiquée au moins trois fois par semaine (**World Health Organization, 2016**)

7 Contrôle glycémique

7.1. Auto-surveillance glycémique (ASG) :

La mesure de la glycémie par l'auto-surveillance est un moyen d'améliorer le traitement en ajustant les doses d'insuline ou de médicaments pour le diabétique afin de maintenir les niveaux de sucre dans le sang dans les objectifs fixés, de prendre en compte l'équilibre moyen et de gérer les situations d'urgence. Pour les personnes atteintes de diabète de type 2, il est recommandé de surveiller leur glycémie à jeun, 2 heures après le déjeuner et en fin de journée à 17h (**Faure et al., 2011; Arbouche et al., 2012**).

7.2. Mesureshygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques permettent à la fois d'améliorer les perturbations de l'équilibre glycémique et de prévenir l'apparition des complications micro et macro vasculaire. Elles doivent être simples, réalistes, adaptées à chaque patient en fonction de son âge, son poids et son mode de vie. (**Blicklé, 2003; Oroudji, 2005; Louiza, 2008; Bories, 2012**).

7.3. Activité physique

L'exercice physique est une partie intégrante du contrôle glycémique. Il améliore la glycémie, la résistance à l'insuline, réduit le taux d'HbA1c, corrige les facteurs de risque conventionnel et le rythme cardiovasculaire (**Sylvain, 2004**), Une activité physique doit être régulière, d'intensité modérée et de durée raisonnable comme la marche à pied pendant 30 min pour 3 fois par semaine serait suffisantes. Il faut penser à dépister une rétinopathie, une atteinte coronarienne ou des pieds, avant toute recommandation d'activité physique (**Graillet et al., 2012**)

7.4. Education du patient

L'éducation diabétique est multidisciplinaire et indispensable. Elle occupe une place importante dans la prise en charge et le suivi du diabétique de type 2 (**Blicklé, 2003**).

Les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation :

donner des informations sur ce qu'est le diabète, ces complications, son traitement et assurer une formation à l'autogestion, de manière que le patient puisse acquérir une réelle autonomie (Grimaldi, 2000).

8 Traitements médicamenteux

Le traitement du DT2 est concentré sur l'augmentation des niveaux d'insuline, soit par l'administration directe d'insuline, soit par des agents oraux qui favorisent la sécrétion d'insuline, améliorant la sensibilité à l'insuline dans les tissus ou réduisant le taux d'absorption des glucides par le tractus gastro-intestinal (Zafar *et al.*, 2011)

8.1 . Les traitements oraux

8.1.1 . Les Insulinosensibilisateurs :

❖ Biguanides (metformine) Ce traitement permet une diminution de la glycémie à jeun d'environ 20%, et du taux de HbA1c de 1,5 %. Elle a également une action hypolipémiante : elle entraîne une diminution de la concentration en acides gras libres, en triglycérides et en cholestérol transporté par LDL, et une augmentation des niveaux de HDL-cholestérol (Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

❖ Thiazolidinediones (Glitazones)

- Améliore la sensibilité à l'insuline.
- À la différence de la metformine, l'effet sur la sensibilité périphérique à l'insuline est dominant et celui sur la production hépatique de glucose moins prononcé (Marín Peñalver *et al.*, 2016).

8.1.2 . Les insulino-sécréteurs

❖ Sulfamides Réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline (majoration de la réponse insulino-trope postprandiale) (Chaouki, 2018).

❖ Glinides Il est identique à celui des Sulfamides Hypoglycémiant mais fixation sur des récepteurs différents :

- Retardent l'absorption intestinal du glucose
- La captation du glucose, et nécessite donc pour agir la présence d'insuline dans le sang = Ils ne sont pas des hypoglycémiant mais des anti-hyperglycémiant (Chaouki, 2018).

❖ Inhibiteurs des DPP4: Les enzymes qui dégradent le GLP-1 stoppent la destruction des incrétines

❖ Agonistes du GLP-1 Ces médicaments se prescrivent en injections sous-cutanées, comme l'insuline. Ils se prescrivent en complément des antidiabétiques oraux jugés insuffisamment efficaces (**Chaouki, 2018**).

8.1.3 Inhibiteurs de l'absorption des glucides

❖ Inhibiteurs des alpha glucosidases sont des enzymes de l'entérocyte dont le rôle est l'hydrolyse des sucres complexes (amidon) en monosaccharides assimilables (**Chaouki, 2018**).

8.1.4 L'insuline :

est utilisée comme traitement chez les patients diabétiques intolérants aux autres traitements antidiabétiques, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ou atteints d'un défaut primaire des cellules β pancréatiques, mais est également recommandée dans le cas où les patients conservent un haut taux de HbA1c malgré une modification du style de vie et des doses maximales de traitements antidiabétiques

Chapitre III: La metformine

2 Les propriétés physiques et chimiques de la metformine :

La metformine est une molécule hydrophile qui possède une charge nette positive (pKa 11,5-12,4) au pH physiologique, ce qui limite sa diffusion passive à travers les membranes cellulaires et nécessite la présence de transporteurs spécifiques pour son entrée ou sortie des cellules. Le transport de la metformine dans l'intestin est réalisé par les transporteurs PMAT (pour plasma membrane monoamine transporter) et OCT3 (pour organic cation transporter 3) présents à la surface apicale des entérocytes (Foretz,2021)

2.1. Propriétés chimiques (PubChem ,2024)

- La formule : $C_4H_{11}N_5$
- La masse molaire : 129,163 g/mol
- Point de fusion : 223-226 °C
- Solubilité : dans l'eau et l'alcool éthylique à 95 %
- Point d'ébullition: 224.1°C
- Mode d'ionisation : Positive
- pKa : 12,4
- pH: 2,7

2.2. Données pharmacocinétiques

- Biodisponibilité : 50 à 60 %
- Demi-vie d'élimination : 6,2 heures
- Excrétion : rénal
- Forme comprimés sécables à 500, 850 et 1 000 mg
- Administration :per os

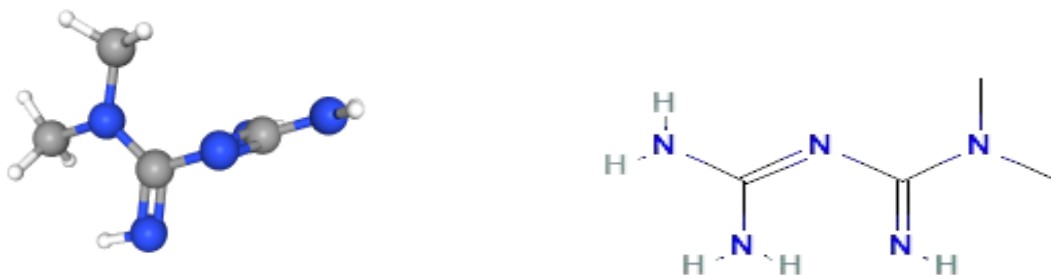


Figure 4 : La structure de la metformine

L'absorption de la metformine s'effectue à 65-80 % au niveau de l'intestin grêle (20 % de la dose administrée est absorbée dans le duodénum, 60 % dans le jéjunum et l'iléon, et 20 % sont retrouvés dans le colon où elle n'est pas absorbée) (Foretz *et al.*, 2021).

L'analyse de la biodistribution de la metformine chez l'homme a montré une accumulation importante dans l'intestin, le foie et les reins, mais très faible dans les muscles avec une biodisponibilité orale de 40-60 %). (**Foretz et al., 2021**)

3 Les cibles de la metformine

3.1 Intestin :

Chez la souris, l'efflux de metformine à travers l'intestin vers la circulation sanguine est réalisé par le transporteur OCT1 localisé à la surface basolatérale des entérocytes. Par contre, chez l'homme, l'expression de ce transporteur étant très faible, l'hypothèse d'un mécanisme de transport de la metformine par le flux paracellulaire plutôt que transcellulaire a été formulée. L'épithélium intestinal agirait comme une éponge en séquestrant et concentrant la metformine dans les entérocytes, et puis libérant la molécule dans la lumière intestinale par un transport bidirectionnel effectué par les mêmes transporteurs présents à la surface apicale de l'entérocyte selon le gradient de concentration. Ce mécanisme permettrait d'expliquer l'absorption lente de la metformine à travers l'intestin qui est dépendante d'un transport saturable par l'espace paracellulaire de l'épithélium intestinal tout au long de l'intestin grêle) (**Foretz et al., 2021**)

3.2 Le foie

Le foie occupe une place centrale dans l'action antihyperglycémique de la metformine. En effet, celle-ci réduit l'hyperglycémie en diminuant la production de glucose hépatique par inhibition de la gluconéogenèse, qui est anormalement augmentée chez les patients diabétiques de type 2. (**Foretz et al., 2021**)

Après administration orale, la metformine est absorbée par l'intestin, et ses concentrations dans la veine porte sont importantes. Il en résulte que le foie est exposé à des concentrations de metformine plus élevées que les autres tissus périphériques. La metformine est une substance extrêmement hydrophile et elle ne traverse presque pas la membrane plasmique par diffusion passive. Les principaux transporteurs de la metformine sont les transporteurs de cations organiques OCT1, -2 et -3 (transporteurs de cations organiques 1, 2 et 3). L'expression du transporteur OCT1 est élevée dans l'intestin, le foie et le rein, tandis que dans les autres tissus, elle est faible. Dans l'intestin et le rein, les transporteurs OCT jouent un rôle dans l'absorption et l'élimination de la metformine (**Foretz et al., 2021**)

L'expression importante du transporteur OCT1 dans le foie entraîne une accumulation de la metformine plus importante dans cet organe que dans les autres tissus. Cette accumulation hépatique est accentuée par le fait que la metformine n'est pas métabolisée par le foie, et est excrétée par la voie urinaire sans modification.

Ces caractéristiques pharmacocinétiques positionnent le foie comme l'organe cible de la metformine. Ainsi, la délétion du gène *Oct1* dans le foie chez la souris entraîne une diminution importante de l'accumulation de metformine au niveau hépatique. De même chez l'homme, l'existence de polymorphismes au niveau du gène *OCT1* réduit l'action de la metformine pour abaisser l'hyperglycémie. La metformine est également prise en charge par le transporteur MATE (*multidrug and toxin extrusion*) qui contribue à son excrétion rénale, et par le transporteur PMAT (*plasma membrane monoamine transporter*) qui participe à son absorption intestinale (Foretz, 2014)

4 Mécanismes antihyperglycémiques de la metformine

La découverte la plus significative dans la compréhension du mécanisme d'action cellulaire de la metformine a été réalisée par l'équipe de Xavier Leverve à Grenoble (France). En 1993, cette équipe avait déjà montré que l'inhibition de la production de glucose par la metformine dans des hépatocytes était associée à une diminution des concentrations intracellulaires d'ATP (Argaud *et al.*, 1993). En 2000, ce groupe a montré pour la première fois que la metformine inhibe modérément le complexe I (NADH:ubiquinone oxydoréductase) de la chaîne respiratoire mitochondriale de manière spécifique et non toxique, avec pour conséquence une diminution de l'ATP produit par phosphorylation oxydative, et une augmentation modérée du rapport AMP/ATP dans les hépatocytes. Ainsi, le complexe I de la chaîne respiratoire est la cible primaire de la metformine. (El-Mir, Nogueira., 2000).

Le mécanisme précis par lequel la metformine module l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire n'est pas clairement établi. Contrairement à la roténone, un autre inhibiteur du complexe I, la metformine est incapable d'inhiber la respiration dans des mitochondries isolées ou dans des cellules perméabilisées ; cette inhibition est uniquement observée dans des cellules intactes ou des mitochondries isolées provenant de cellules prétraitées par la metformine (El-Mir, Nogueira., 2000). Il est important de connaître que cette inhibition est partielle et n'excède pas 40 % de l'activité maximale du complexe I (contre 80 % pour la

roténone), suggérant que la metformine s'accumule dans la matrice mitochondriale de façon auto-limitante.

En effet, comme la metformine est chargée positivement et très hydrophile, elle entre dans la mitochondrie grâce au potentiel de membrane. L'augmentation de sa concentration dans la matrice inhibe progressivement la chaîne respiratoire. Ceci va conduire à une baisse du potentiel membranaire et empêcher ainsi son accumulation dans la mitochondrie (**Owen *et al.*, 2000**). Ce mécanisme d'auto-contrôle expliquerait le faible risque d'acidose lactique observé avec la metformine, alors que ce risque est fortement accru avec la phenformine qui, elle, s'accumule dans la membrane mitochondriale à cause de sa chaîne latérale hydrophobe.

Récemment, une étude a suggéré que l'effet de la metformine résulterait de ses propriétés à interagir avec le cuivre, sans toutefois en expliquer les conséquences dans la cellule (**Logie, 2012**)

En second lieu, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire provoque dans la cellule une baisse du statut énergétique et altère les flux métaboliques, ainsi que l'activité d'enzymes dépendantes de l'ATP, de l'ADP et de l'AMP. En particulier, Zhou *et al.* ont démontré en 2001 que l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) est activée par la metformine (**Zhou, 2001**). L'AMPK est une sérine thréonine kinase extrêmement conservée au cours de l'évolution (**Foretz, 2006**). Cette protéine kinase joue le rôle de senseur métabolique sensible aux variations d'énergie intracellulaire, son activation permettant d'ajuster en permanence la production et l'utilisation d'énergie dans la cellule.

L'AMPK est un hétérotrimère composé d'une sous-unité catalytique α et de deux sous-unités régulatrices β et γ (**Foretz, 2006**). Elle est activée de manière allostérique par l'AMP et par la phosphorylation de la thréonine 172 de la sous-unité catalytique α par une AMPK kinase, en particulier le suppresseur de tumeur LKB1 (*liver kinase B1*). L'AMPK est activée par une diminution du rapport intracellulaire ATP/AMP suite à un stress métabolique comme l'exercice, le jeûne ou l'hypoxie. Après avoir été activée, elle bloque les voies métaboliques anaboliques qui consomment de l'ATP et active les voies cataboliques qui produisent de l'ATP pour rétablir le rapport ATP/AMP dans la cellule. La phosphorylation par l'AMPK d'enzymes métaboliques essentielles et de facteurs de transcription est responsable de cette régulation, ce qui entraîne finalement une modification du métabolisme du glucose et des lipides, de la synthèse protéique et de la croissance cellulaire (**Foretz, 2011**)

Plusieurs mécanismes moléculaires ont été proposés pour expliquer les effets hépatiques de la metformine dans l'inhibition de la gluconéogenèse, incluant l'amélioration des effets de l'insuline, des changements d'activité d'enzymes clés ou encore une diminution du transport hépatique des substrats gluconéoformateurs. (Foretz, 2011)

L'hypothèse d'une inhibition transcriptionnelle des gènes intervenant dans la gluconéogenèse par activation de l'axe LKB1/AMPK en réponse à la metformine a prévalu pendant plusieurs années (Shaw, 2005). Toutefois, ce mécanisme a récemment été invalidé par des expériences réalisées chez des souris dont les gènes *Lkb1* ou *Ampk* avaient été inactivés dans le foie (Foretz, 2013). Ces travaux ont clairement montré que l'inhibition, à court terme, de la production de glucose hépatique par la metformine est indépendante de la voie LKB1/AMPK et d'un effet sur l'expression des gènes. De plus, cette étude a démontré que la diminution du statut énergétique hépatique constitue le facteur critique dans l'inhibition de la production de glucose hépatique par la metformine

En effet, la gluconéogenèse est une voie métabolique coûteuse en énergie puisque six équivalents ATP (4 ATP et 2 GTP) sont nécessaires pour former une molécule de glucose. En conséquence, la diminution des concentrations intracellulaires en ATP par l'inhibition du complexe I mitochondrial réduit le flux gluconéogénique.

De plus, l'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-biphosphatase, une enzyme clé de la gluconéogenèse, contribuant à l'inhibition de la production de glucose. Récemment, il a été suggéré que l'augmentation de l'AMP intracellulaire induite par la metformine réduit la gluconéogenèse stimulée par le glucagon (Foretz, 2014)

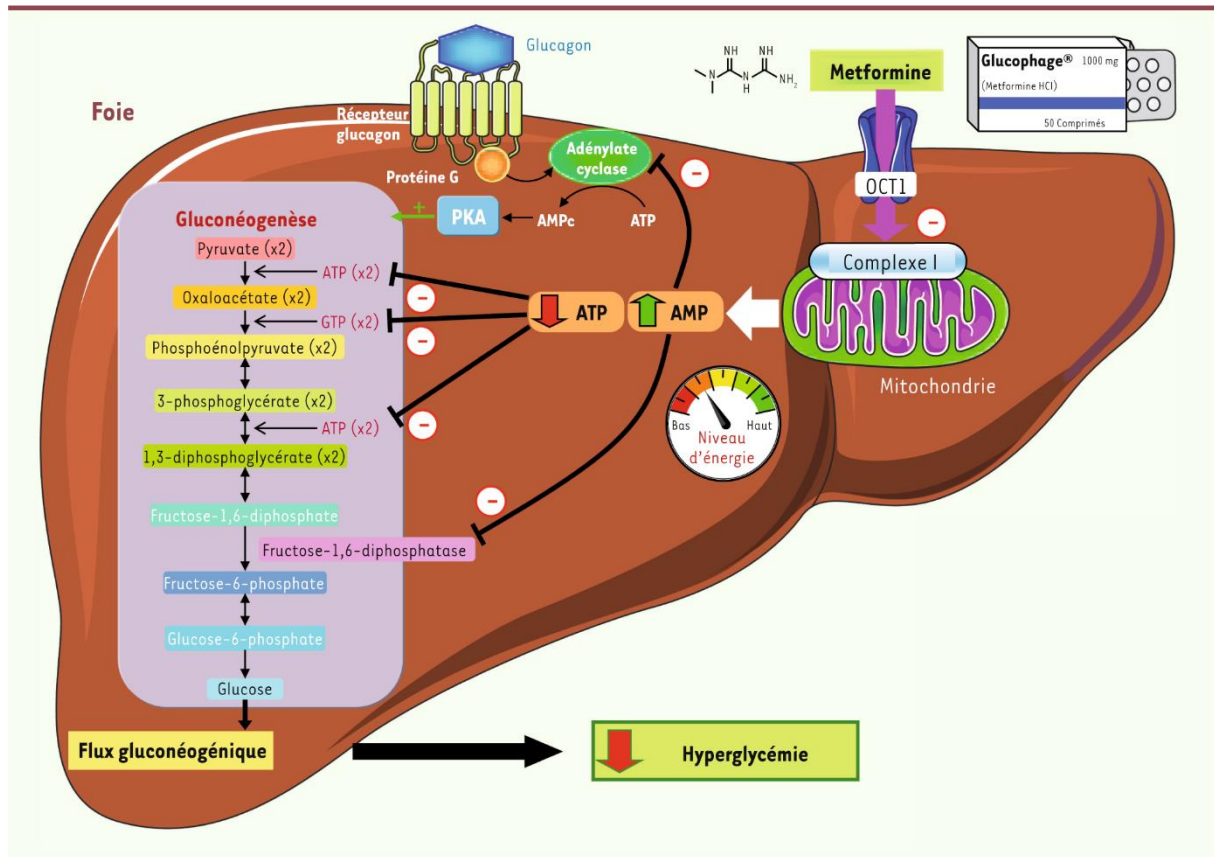


Figure 5 : Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine (Fortez, 2014)

En résumé, la metformine diminue l'hyperglycémie par une inhibition de la production de glucose hépatique en réduisant le flux gluconéogénique par une action purement énergétique. Ce mécanisme implique une diminution de l'ATP et une augmentation concomitante de l'AMP *via* l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire, cet effet étant indépendant de la voie LKB1/AMPK.

5 Les principaux effets de la metformine

5.1 Effet hypoglycémiant de la metformine

Selon la revue Cochrane, la metformine s'est montrée plus efficace que le placebo ou le régime pour diminuer l'hémoglobine glyquée (HbA1c) : - 0,97 % de différence moyenne par rapport au placebo (Saenz, 2005)

5.2 Effet cardioprotecteur :

Le diabète de type 2 reste la principale cause de mortalité chez les patients atteints de complications cardiovasculaires. Selon l'étude longitudinale UKPDS, il a été observé que la metformine diminue considérablement la mortalité de toutes causes confondues. La

metformine, à la différence d'autres antidiabétiques (insuline ou sulfonyles), réduit d'environ 40 % la mortalité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, attaques cérébrales), ce qui suggère que la protection cardiovasculaire de la metformine pourrait être dissociée de son action antihyperglycémique (UKPDS, 1998)

5.3 Effet antitumoral :

Les premières études qui suggéraient une utilisation possible de la metformine en cancérologie ont été publiées à partir de 2005. Ensuite, de nombreuses autres études épidémiologiques observationnelles ont confirmé cette réduction du risque de développer un cancer ou de décéder d'un cancer chez les patients diabétiques de type 2 traités depuis plusieurs années par la metformine. De plus, la mise en évidence d'une relation entre la dose de metformine ou la durée du traitement et la protection observée a renforcé la possibilité d'un effet antitumoral de la metformine (Evans, 2013)

5.4 Effet de la metformine sur les taux circulants d'insuline et d'IGF1

Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté une forte association entre le diabète de type 2 et le risque élevé de certains cancers, en particulier du côlon, de l'endomètre, du rectum et du sein, par rapport à leur incidence dans la population non diabétique. L'hyperinsulinémie compensatrice et l'hyperglycémie chronique, caractéristiques du diabète de type 2, seraient à l'origine de ce lien entre diabète et cancer. En effet, l'insuline est connue pour favoriser la prolifération cellulaire et augmenter les taux circulants d'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*), qui agit comme un facteur de croissance dans le développement tumoral. Il est également bien établi que le glucose est utilisé comme substrat énergétique préférentiel par les cellules en phase de prolifération, et l'hyperglycémie pourrait contribuer à améliorer la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Ainsi, un certain nombre de traitements visant à réduire l'hyperglycémie et/ou l'hyperinsulinémie ont permis de réduire le risque de cancer. L'inhibition de la progression tumorale par la metformine a été validée par l'analyse de nombreux modèles murins de carcinogenèse, en accord avec les études épidémiologiques observationnelles. (Foretz, 2014)

5.5 Effet neuroprotecteur de la metformine

Des travaux récents ont permis d'envisager de nouvelles indications thérapeutiques pour la metformine dans le traitement de pathologies neurodégénératives. La metformine pourrait avoir un effet neuroprotecteur et prophylactique chez les patients avec une prédisposition pour

la maladie d'Alzheimer. L'hyperphosphorylation de la protéine tau associée aux microtubules est un élément majeur dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer en provoquant les dégénérescences neurofibrillaires. La metformine provoque la déphosphorylation de la protéine tau par activation de la protéine phosphatase PP2A, ce qui limite alors la progression de la maladie. (**Kickstein, 2010**).

5.6 Les effets bénéfiques :

La metformine est recommandée, en l'absence de contre-indications, comme l'antidiabétique oral de première intention pour traiter les patients diabétiques de type 2 (**Foretz, 2014**).

La metformine réduit l'hyperglycémie sans risque d'hypoglycémie contrairement à d'autres antidiabétiques comme les sulfonylurées et l'insuline. Pour cette raison, elle est considérée comme un agent antihyperglycémique elle améliore également la sensibilité à l'insuline, entraînant une réduction de la résistance à l'insuline et une diminution des concentrations plasmatiques de cette hormone (**Foretz, 2014**)

À la différence d'autres antidiabétiques oraux, la metformine présente l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids (**Faure, 2017**). Elle n'expose pas au risque d'hypoglycémie par interaction médicamenteuse (**Michel, 2006**).

5.7 Les effets indésirables (Faure, 2017)

Des troubles digestifs (5 à 20 % des patients) peuvent apparaître : douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, ballonnements, et sensation désagréable de saveur métallique dans la bouche. Ces effets surviennent généralement en début de traitement. Ils sont réversibles et minimisés si celui-ci est instauré à posologie progressive et administré en fin de repas

Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 (cobalamine) est possible. Un déficit en cobalamine peut donc être à l'origine d'une anémie, d'un état de fatigue ou de troubles de l'humeur. C'est pourquoi une supplémentation en vitamine B12 peut parfois être nécessaire

Des réactions cutanées (très rares) peuvent être observées : érythème, prurit et urticaire

Une acidose lactique se traduisant par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin

6 indications

La metformine est indiquée en première intention dans le traitement du diabète non insulino dépendant (type 2), en particulier en cas de surcharge pondérale (indice de masse corporelle [IMC] > 25. (**Wang, 2017**))

Ce traitement a démontré son efficacité dans la protection des risques macrovasculaires chez le patient diabétique (survenue d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral [AVC]...), mais aussi dans la prévention des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie...) (**HAS, 2013**)

La metformine peut également être utilisée en dernier recours chez le patient insulino dépendant (diabète de type 1 ou diabète de type 2 devenu insulino dépendant), en association avec l'insuline (**Standl ,2017**)

CHAPITRE IV: La Vitamine D
et diabète type 2

1 Définition de La Vitamine D :

La vitamine D ou calciférol, est un stéroïde liposoluble qui joue un rôle dans la régulation des niveaux de calcium et de phosphore dans le sang en améliorant l'efficacité de l'intestin grêle dans l'absorption de ces minéraux provenant de l'alimentation. Les deux principales formes de la vitamine D sont le cholécalciférol (vitamine D3) et l'ergocalciférol (vitamine D2). **(Orimed, 2021)**.

Les vitamines D2 et D3 exercent des actions distinctes en fonction des espèces animales. Cependant, leur fonctionnement est similaire chez les êtres humains. Sous le nom de «vitamine D», les vitamines D2 et D3 sont regroupées afin d'évaluer le niveau de vitamine D chez les humains. **(Delhoménie, 2011)**. Cette vitamine fait partie des pro-hormones qui sont dégradées par la lumière et l'oxygène, et stable jusqu'à 38°C. **(Mallet, 2014)**.

Au départ, la vitamine D était connue pour ses propriétés antirachitiques et son influence sur le métabolisme phosphocalcique, mais elle s'est révélée être une substance aux multiples caractéristiques. Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été menés pour explorer à la fois ses conséquences biologiques, son métabolisme et ses fonctions **(Landrier, 2021)**

2 La Structure :

Les vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalciférol), étant liposolubles, subissent une conversion pour former le calcitriol, qui est leur principal métabolite actif, également désigné sous le nom de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25 (OH)₂ D). **(Guilland, 2015) (Kim, 2020)**

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules similaires, se différenciant principalement par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison. **(Murry, 2011)**

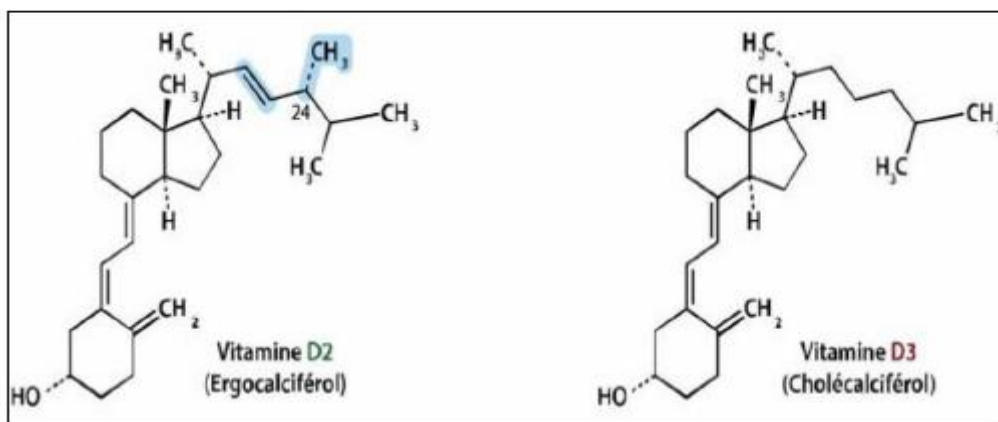


Figure 6: structure chimique de la vitamine D2 et D3 **(Guilland, 2015)**

3 L'origine :

Les provitamines D2 et D3, respectivement, sont utilisées pour produire les vitamines D2 et D3, en absorbant les rayons ultraviolets dans la peau. (Nagai, 2021)

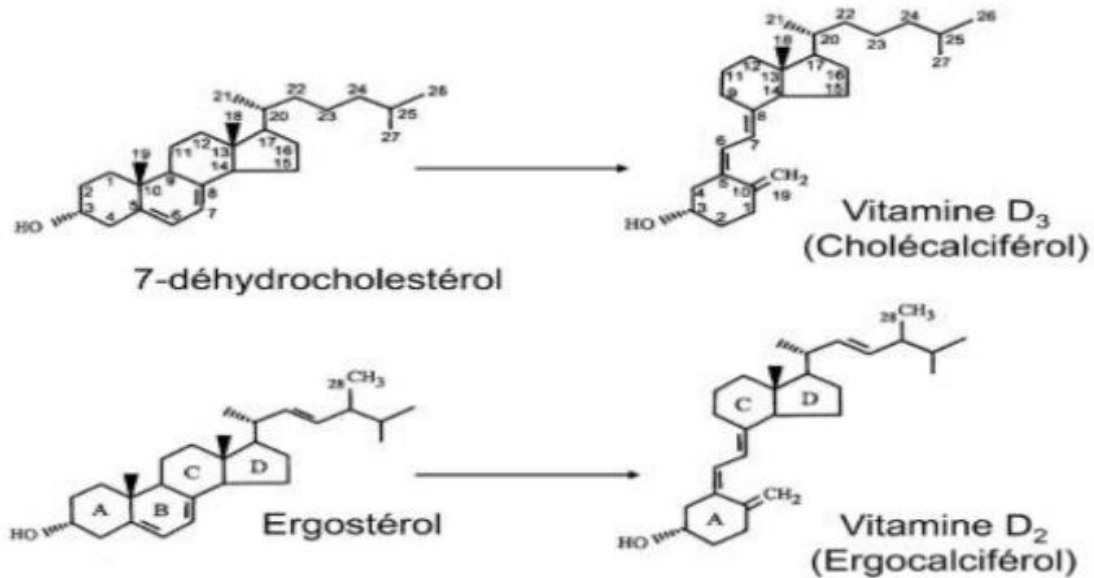


Figure 7: Structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs. (Guilland, 2015)

3.1 La Vitamine D2 ou ergocalciférol :

Elle représente la vitamine D sous forme végétale qui ne peut pas être absorbée par le système digestif humain. Elle est endémique de l'extérieur et se trouve en grande partie dans les aliments (levures, champignons, céréales) et en petite quantité dans tous les plantes. La provitamine D2, appelée également ergostérol, est une substance dérivée du cholestérol. Les rayons UV ouvrent le cycle B de l'ergostérol, puis, sous l'effet de la température, une isomérisation se produit : une double liaison se déplace, formant l'ergocalciférol. (figure 09). (Murry, 2011)

3.2 La Vitamine D3 ou cholécalciférol :

La plupart de la vitamine D circulant se présente sous la forme de vitamine D3. (Mohammadi *et al.*, 2022)

Cette vitamine a double origines :

✓ Origine Endogène :

Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D3 (7-DHC) est produit par la peau (dans la couche profonde de l'épiderme) à partir du cholestérol, sous l'influence des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm. En ouvrant le cycle B, le 7-DHC est transformé en pré-vitamine D3.

Une fois qu'elle est formée, elle est soumise à une isomérisation thermique qui provoque la formation du cholécalférol ou de la vitamine D3, ou des dérivés inactifs tels que le lumitérool et le tachystérool. (Murry, 2011)

✓ Origine Exogène :

Elle est principalement présente dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras tels que les saumons, les sardines, les harengs et les maquereaux, dans le jaune d'œuf et même dans le foie. On peut également trouver une petite quantité de vitamine D3 dans plusieurs aliments enrichis tels que le lait, les yaourts, les céréales,... (Landrier, 2021)

Tableau 1:Sources alimentaires de vitamine D (Arnaldo, 2016)

Produits	Vitamine D UI
Huile de foie de morue	1400
Saumon frais sauvage	600-1000
Saumon rose en conserve	300-600
Anguille	800
Sardine	450
Bolets secs / morilles sèches	130
Lait entier	10
Margarines molles	65 à 110
Beurre	50
Jaune d'œuf	40

4 Le statut plasmatique de la vitamine D :

La concentration plasmatique de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D) détermine le statut de la vitamine D. (Landrier, 2021)

Selon les recommandations de l'American Endocrine Society et de l'International Osteoporosis Foundation :

- la vitamine D est considérée comme suffisante si le taux de 25(OH) D est supérieur à **30 ng/mL**

- insuffisante si il est compris entre **20** et **30 ng/mL**
- déficiente s'il est inférieur à **20 ng/mL** (Nagai, 2021)

5 La toxicité et l'hypovitaminose D :

5.1 . La toxicité :

La vitamine D est potentiellement toxique à fortes doses cependant l'hypervitaminose D est un fait extrêmement rare à l'échelle humaine. Au niveau biologique l'hypervitaminose D est responsable chez l'homme d'une tendance à l'hypophosphyrémie et à l'hypercalcémie avec risque de lithiase urinaire. (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004) (Briot., 2009).

Il n'existe pas de consensus concernant le niveau sérique de toxicité. On estime qu'il se situe entre 220 et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de 25(OH)D. De la même manière, la dose minimale toxique ingérée pour un adulte est encore incertaine, mais probablement aux alentours de 4000 à 10000 UI quotidiennes durant plusieurs mois. (Murry, 2011)

5.2 L'hypovitaminose D :

La carence en vitamine D se produit lorsque la production endogène du corps est insuffisante, que l'absorption de la vitamine D par l'alimentation est insuffisante ou que la vitamine D n'est pas absorbée par l'intestin. Il peut également s'agir d'une carence en calcidiol dans le foie ou en calcitriol dans les reins. (Dubost *et al.* , 2017)

L'insuffisance en vitamine D augmente l'incidence et la sévérité de diverses maladies liées à l'âge, telles que les déséquilibres métaboliques induits par le stress oxydatif comme l'ostéoporose, la résistance à l'insuline, les problèmes de mémoire, et même l'ostéomalacie. De plus, le manque de vitamine D est associé à plusieurs problèmes de santé infantiles, notamment les allergies, les infections respiratoires et l'asthme. Les enfants carencés en vitamine D sont également plus susceptibles de développer du rachitisme et des retards de croissance. (Bopape, 2023)

6 Le Métabolisme et le Catabolisme :

a) Le Métabolisme :

La provitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans les couches profondes de l'épiderme. Les rayons UVB (290-315 nm) transforment spontanément la molécule en cholécalférol ou vitamine D3 encore inactif. (Jaeger, 2010)

La vitamine D (D2 ou D3) est distribuée dans la circulation sanguine par une protéine de transport, la Vitamin D-Binding Protein (DBP) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine jusqu'au foie où elle est hydroxylée (cytochrome P450 27B1) sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH) D] ou le calcidiol. Cette hydroxylation n'est pas contrôlée : plus la quantité de substrat apporté est importante, plus 25 (OH) D est formé. La 25 (OH) D revient ensuite dans la circulation générale avec une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. (Lips, 2006) (Souberbielle, 2008)

Par la suite, elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal sous deux formes : libre (non liée à la DBP) ou associée à la DBP en se liant à la mégaline, une protéine de surface. Une enzyme nommée 1α -hydroxylase hydroxyle la 25(OH) D sur le carbone 1 afin de créer la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂ D] ou le calcitriol. (Lips, 2006) La 1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25(OH)₂D est le métabolite actif de la vitamine D, avec une activité 500 fois supérieure à celle de la 25(OH)D. Le sérum a une durée de vie très courte : 4 à 5 heures (Murry, 2011)

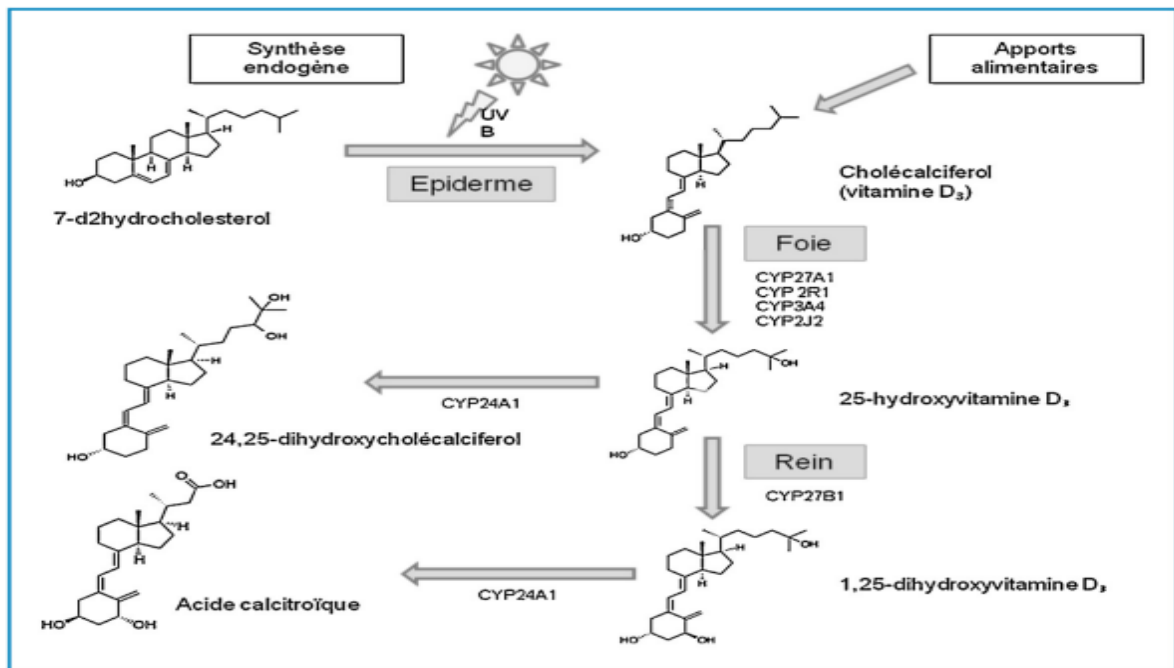


Figure 8: Métabolisme de la vitamine D (Landrier, 2014)

b) Le Catabolisme :

Le catabolisme 1,25(OH)₂, ou la vitamine D active, dépend de sa concentration dans les cellules cibles. La CYP24A1 est responsable de la transformation de 1,25(OH)₂ D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D(1,24,25(OH)₃D). Cette transformation est la première étape du catabolisme de la vitamine D qui donne une forme inactive, l'acide calcitroïque. (William, 2011)

L'acide calcitroïque inactif est éliminé par voie fécale. (Lips, 2006) (Souberbielle, 2008)

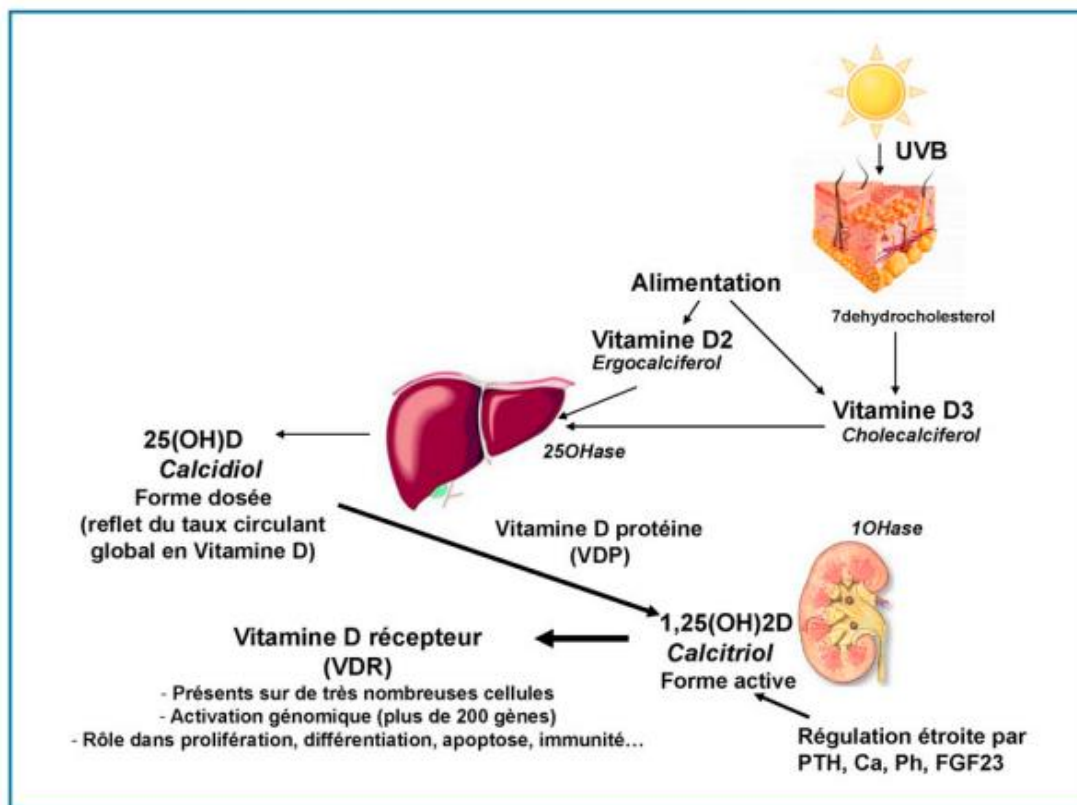


Figure 9: Synthèse et métabolisme de la vitamine D. (Leccia, 2013)

7 Stockage :

La vitamine D est principalement stockée sous forme de 25 OHD dans le tissu adipeux et les muscles, contrairement aux autres vitamines liposolubles. Ainsi, en cas de diminution des apports alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple), elle est mobilisable. (Murry, 2011)

Selon la molécule, la distribution de la vitamine D dans l'organisme varie. Le cholécalciférol (D3) qui présente l'ensemble de la vitamine D, est principalement stocké dans le tissu graisseux à 75 %,

Le 25 OHD, qui représente 35 % de la vitamine D de l'organisme, est plus répandu (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus).

Ce stockage se fait au cours de l'été, grâce à la forte synthèse endogène de la vitamine D, pour mettre en réserve une quantité de cette dernière pour faire face aux saisons où la synthèse endogène est moindre voire nulle. (Heaney, 2009)

8 Rôle physiologique :

8.1 - Mécanisme d'action de la forme active :

Le 1,25(OH)₂D, la forme active de la vitamine D, peut avoir des effets génomiques et non génomiques.

❖ **Les effets génomiques :** impliquent la vitamine D receptor (VDR), un récepteur nucléaire. (Carlberg, 2009) Puisque ce VDR est exprimé dans tous les tissus, presque toutes les cellules sont des cibles potentielles pour la vitamine D. La distribution omniprésente du VDR permet d'expliquer le grand nombre des gènes dont la régulation dépend directement ou indirectement de la 1,25(OH)₂D. Plusieurs voies métaboliques, y compris la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose et l'angiogenèse..., impliquent la vitamine D. (Landrier, 2014)

La 1,25(OH)₂D est liée au VDR dans la cellule. (Bouillon, 2008) Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est introduit au noyau de la cellule, où il s'associe au retinoid X receptor (RXR), un récepteur de l'acide rétinoïque. En présence d'un ligand, l'hétérodimère RXR-VDR se lie à l'ADN dans les régions appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), qui stimulent ou répriment l'expression des gènes. (Landrier, 2014)

Le recrutement de coactivateurs ou de corepresseurs lors de la fixation du ligand au VDR participe à cet effet inducteur ou répresseur complexe. (Rosen *et al.*, 2012) De la même manière, les niveaux de méthylation et d'acétylation de la chromatine influencent la régulation génique dans le sens d'induction ou de répression. L'orchestration de toute cette machinerie est de plus en plus promoteur-dépendante, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique. Enfin, le VDR peut réguler l'expression génique indépendamment de la présence d'un ligand en s'hétérodimérisant avec le RXR sur des régions promotrices. Il est donc évident que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est très multifactoriel et implique de nombreux cofacteurs de transcription. (Landrier, 2014)

La vitamine D peut avoir des effets épigénétiques, selon la régulation génique médiée par le VDR. En effet, la vitamine D affecte le niveau de méthylation des histones et des îlots CpG en régulant l'expression des histones méthylases et des DNA méthyltransférases. (Fu *et al.*, 2013) De même, la vitamine D régule et recrute les histones acétylases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC), ce qui permet aux facteurs de transcription de jouer indirectement sur le niveau d'acétylation des histones. Enfin, le VDR permet à la vitamine D de réguler directement ou indirectement l'expression des miRNAs. (Lisse, 2013)

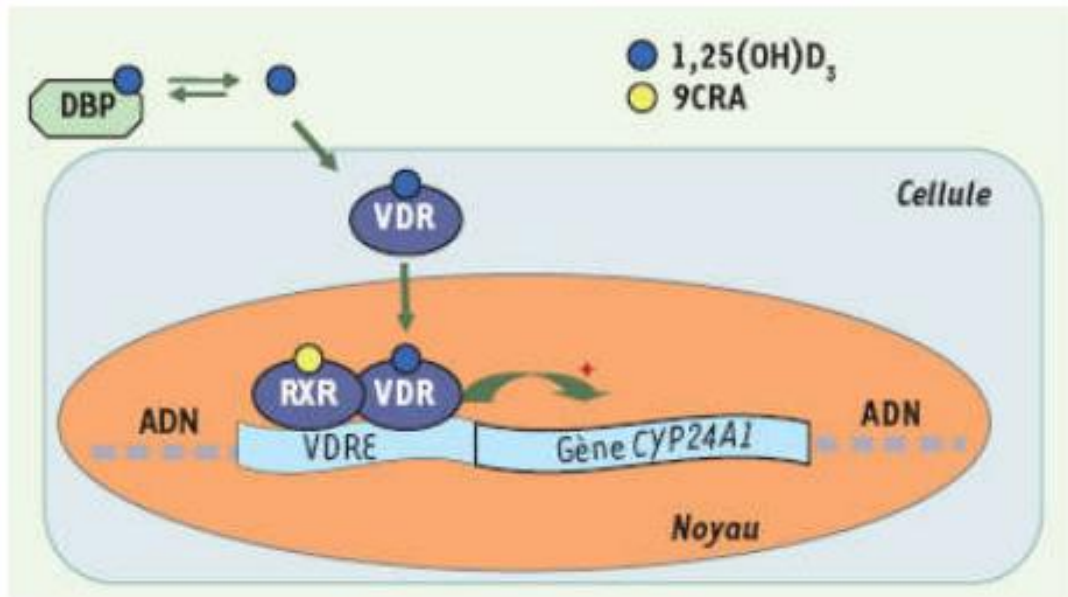


Figure 10: Mécanismes d'action de la forme active de vitamine D (Tissandié, 2006)

❖ **Les effets non génomiques :** Ils sont aussi provoqués par la vitamine D et ses composés métaboliques. Le calcitriol a des effets liés à un récepteur membranaire appelé protein disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3). Selon Turano *et al.* (2011). Ce récepteur joue un rôle important dans l'entérocyte, où il contribue au captage rapide du calcium. Selon Nemere *et al.* (2010) On a également observé ce phénomène dans d'autres cellules comme les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules du pancréas. Le récepteur Pdia3, une fois fixé et activé par le calcitriol, agit sur plusieurs voies de transduction du signal, telles que les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C et les canaux calciques. Il est crucial de noter que des recherches récentes ont révélé l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, (Chen *et al.*, 2013) confirmant ainsi son rôle central dans la médiation des effets de la vitamine D. (Landrier, 2014).

9 L'impact de la vitamine D avec le diabète de type 2:

9.1 Sur L'insulino-sécrétion :

De nombreuses indications soutiennent l'implication de la vitamine D dans les cellules β de Langerhans, en particulier dans la sécrétion d'insuline. Ces indices incluent la présence de récepteurs à la vitamine D, d'1- α -hydroxylase, (Bland *et al.*, 2004) ainsi que des protéines de liaison au calcium qui dépendent de la vitamine D. (Palomer, 2008)

La sécrétion d'insuline est régulée indirectement par la vitamine D en régulant le niveau de calcium extracellulaire et les flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β , en utilisant des canaux calciques voltage dépendants. Les endopeptidases calcium-dépendantes transformeront la pro-insuline en insuline. Ainsi, la sécrétion d'insuline est directement liée au flux transmembranaire du calcium. (Palomer, 2008). En outre, le calcium est indispensable à l'exocytose de l'insuline, mais aussi à la glycolyse dans les cellules β , qui permet de réguler la concentration de glucose circulant, la vitamine D influence la sécrétion d'insuline en stimulant sa production par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques et par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules β ... (Pittas, 2007)

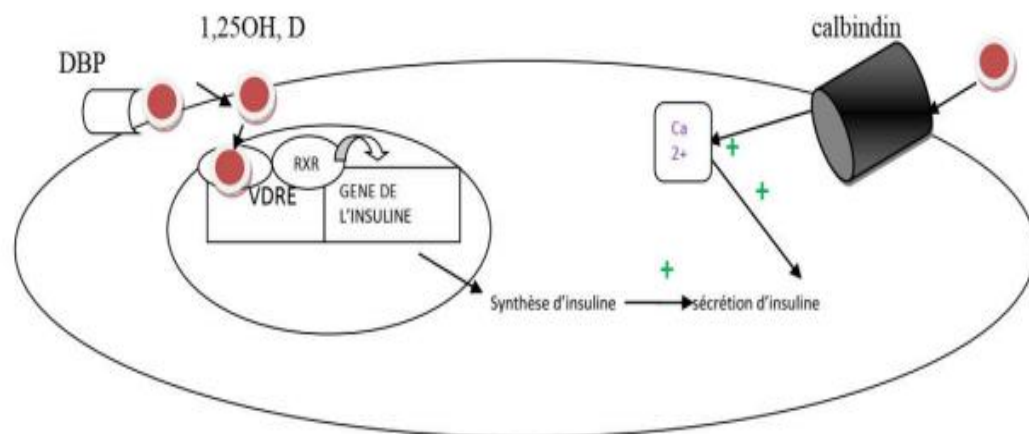


Figure 11: schéma explicatif des mécanismes de l'insulino-sécrétion impliquant la vitamine D (Kayaniyil, 2010)

9.2 Sur L'insulino-résistance :

Dans les tissus sensibles à l'insuline comme le muscle squelettique et le tissu adipeux, le calcium joue un rôle essentiel dans les processus intracellulaires médiés par l'insuline, avec une gamme très limitée de concentration initial de calcium nécessaire pour des fonctions optimales médiées par l'insuline. La résistance périphérique à l'insuline peut être influencée

par les modifications de $[Ca^{2+}]_i$ dans les tissus cibles primaires de l'insuline en altérant la transduction du signal de l'insuline, ce qui entraîne une diminution de l'activité du transporteur de glucose 4. (Pittas, 2007)

En outre, la prise de vitamine D diminue les niveaux d'acides gras sériques libres chez les patients atteints de DT2, ce qui laisse également entendre une amélioration de la sensibilité à l'insuline. (Chiu, 2004)

9.3 Sur L'Homéostasie Glucidique :

Il a été suggéré que la vitamine D améliore la sensibilité périphérique à l'insuline, comme le font plusieurs travaux. Cela s'applique particulièrement à la cellule musculaire, où la forme active de la vitamine D (1,25(OH) 2D) entraîne une augmentation de la consommation de glucose. (Manna *et al.*, 2012)

Dans une étude chez 381 sujets libanais âgés de 18 à 30 ans, on a constaté une corrélation inverse entre la 25[OH]D et la glycémie à jeun, mais seulement chez les femmes. (Gannagé-Yared, 2009)

De plus, chez 3206 individus américains qui ont reçu une vitamine D, on a constaté une baisse de la glycémie à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO. Cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h [HGPO] lors de l'étude de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) menée de 2003 à 2006, après ajustement d'IMC, mais pas pour la glycémie à jeun. (Zhao, 2010).

Malgré que certains résultats soient conflictuels, il est possible de conclure que la vitamine D joue un rôle dans l'équilibre des glucides. (Elabridi, 2020)

9.4 Sur les composants inflammatoires du diabète type 2 :

La sensibilité de l'adipocyte et du tissu adipeux à l'insuline, aussi celle d'autres organes métaboliquement actifs (foie, muscle), est fortement altérée par l'inflammation métabolique due à l'obésité. Effectivement, la croissance du tissu adipeux, qui est marquée par l'obésité, est liée à une augmentation de la production de nombreux médiateurs pro-inflammatoires par le tissu adipeux, tels que différentes cytokines, chimiokines et miRNA. Ces substances vont altérer les mécanismes de signalisation de l'insuline dans le foie, les muscles et les tissus adipeux, ce qui entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline. La compensation peut être apportée initialement par une augmentation de la production et de la sécrétion d'insuline, mais cela entraîne finalement une déplétion du pancréas, ce qui entraîne une hyperglycémie chronique. (Landrier, 2021)

De nombreuses recherches, ont démontré que la forme active de la vitamine D avait des effets anti-inflammatoires significatifs sur les adipocytes (**Marcotorchino et al., 2012**), ce qui pourrait expliquer en grande partie sa capacité à restaurer la sensibilité à l'insuline. (**Landrier, 2021**)

La présence de VDR dans certaines cellules immunitaires a donné lieu à l'hypothèse que la vitamine D pourrait jouer un rôle d'immunomodulateur. (**Palomer, 2008**)

Alors que certaines des propriétés immunitaires de la vitamine D peuvent suggérer qu'elle joue un rôle dans l'inflammation du DT2, car elle diminuerait la production de plusieurs cytokines : IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α et TNF- β , Interférons. (**Palomer, 2008**) Dans ce processus anti-inflammation, on inhibe les voies de signalisation NF-kB et p38, ce qui entraîne une inhibition de l'effet (**Figure 02**). (Landrier, Vitamine D et diabète de type 2 : que nous enseignent ?, 2021)

Dans un modèle préclinique de souris, nous avons constaté que la prise conjointe de vitamine D avec un régime obésogène limite l'inflammation du tissu adipeux (limitation de l'expression de cytokines, chimiokines et ARNm pro-inflammatoires) et améliore simultanément l'équilibre glucidique (normalisation de la glycémie, de l'insulinémie et de l'index HOMA-IR). (**Landrier et al., 2016**) (**Marcotorchino et al., 2014**) Par contre la supplémentation en vitamine D chez les souris obèses n'a pas réussi à rétablir l'équilibre glucidique fortement perturbé par une obésité très prononcée, mais avec des valeurs plasmatiques normales de vitamine D. (**Marziou et al ., 2020**)

9.5 Sur la composante génétique du diabète de type 2 :

Certaines études ont observé une corrélation génétique entre la vitamine D et le diabète de type 2. En réalité, le récepteur VDR présente un polymorphisme génétique. Il a été observé chez les souris un VDR non fonctionnel qui a altéré la tolérance des cellules périphériques au glucose et réduit la capacité des cellules pancréatiques à produire de l'insuline. (**Zeitz, 2003**) L'étude de l'organisation génomique du locus VDR chez l'Homme a révélé que le gène est assez grand, ce qui suggère qu'il y a peut-être plus de 100 polymorphismes, dont 25 ont été cartographiés et dont quatre ont été identifiés et décrits : FokI, BsmI, ApaI, TaqI. (**Uitterlinden, 2004**)

Chez l'être humain, Il a été constaté une susceptibilité au développement d'un diabète de type 2, ce qui reflète des polymorphismes dans le VDR. (**Palomer, 2008**) On peut constater la pathogénèse à plusieurs niveaux à cause de ces polymorphismes tel que :

- La sécrétion d'insuline diminue (ApaI (**Hitman, 1998**), BsmI et TaqI (**Ogunkolade, 2002**))
- Intolérance au glucose (ApaI) (**J-Y Oh, 2002**)
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline (FokI) (**Chiu, , 2001**)
- Métabolisme calcique altéré et flux calcique modifié dans les cellules pancréatiques β (BsmI) (**Palomer, 2008**)

Les gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D pourraient influencer la susceptibilité au diabète de type 2 (T2DM) en modulant la disponibilité des formes actives de la vitamine D et ainsi la sécrétion d'insuline. Des variantes de la protéine de liaison à la vitamine D (DBP) ont été associées à des caractéristiques pré-diabétiques, notamment chez les Indiens Pima. Cependant, la relation directe avec le T2DM reste incertaine, surtout chez les populations caucasiennes. (**Malecki, 2002**)

9.6 .Sur les complications de diabète type 2 :

9.6.1 .Sur Complications macro-vasculaires :

Plusieurs recherches indiquent que la carence en vitamine D pourrait jouer un rôle pathogénique dans la survenue et l'évolution des complications vasculaires du diabète. (**Herrmann, 2014**) (**Cligolini, 2006**)

a) Risque cardiovasculaires :

Une étude menée sur cinq ans a montré qu'un faible taux de 25OH-D dans le sang était associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Chaque diminution de 50 nmol/L de 25OH-D était associée à une augmentation de 20 % du risque, avec une augmentation de 23 % pour chaque diminution de 50 nmol/L. Même après ajustement pour d'autres facteurs de risques, cette association est restée significative. Les patients dont les taux étaient inférieurs à 36 nmol/L présentaient un risque plus élevé que ceux dont les taux étaient supérieurs à 63 nmol/L. Une incidence cumulative plus élevée d'événements cardiovasculaires a été observée chez les patients dont les taux étaient inférieurs à la médiane de 50 nmol/L. (**Herrmann, 2014**)

b) Hypertension artérielle :

Certaines données, principalement issues d'études transversales, ont montré qu'il y avait une corrélation entre les taux sériques de 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol) et la pression artérielle. (**Kristal-Boneh, 1997**) (**Forman, 2007**). Selon Phan et Burnier, la vitamine D,

sous sa forme active, joue un rôle dans le contrôle du système rénine-angiotensine et de l'hypertrophie des cardiomyocytes chez la souris. (Phan et Bournier, 2007) la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) , indiquent également que des niveaux plus élevés de vitamine D, en tant que forme active, sont liés à une diminution de la prévalence de l'hypertension diastolique. (Gloth, 1995)

Des recherches ont démontré que l'activation du calcitriol in vitro entraîne une élimination directe du gène codant pour la rénine , qui est responsable d'inhe la libération des cytokines inflammatoires , aussi responsable a la prolifération et la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires (Nkembe, 2009)

c) Athérosclérose :

Certaines recherches ont examiné l'impact des agents proathérogènes tels que les LDL oxydées, les cytokines inflammatoires et le stress oxydant sur le développement de cette trouble. (Nkembe, 2009) Même si des études ont démontré que l'activation du calcitriol peut inhiber les cytokines lymphocytaires et entraîner une calcification vasculaire similaire à celle observée dans la maladie rénale chronique, (Saggese, 1989) (Rigby, 1987) (Watson, 1997) (Scragg, 1990) les données actuelles ne démontrent pas de lien évident entre de faibles niveaux sériques de vitamine D et une augmentation du cholestérol LDL. Toutefois, des recherches indiquent que l'absence de récepteurs à la vitamine D pourrait stimuler la production de cytokines proathérogènes et de facteurs inflammatoires, ce qui contribue à la calcification vasculaire et à l'inflammation, des mécanismes bien connus dans le développement de l'athérosclérose. (Nkembe, 2009)

9.6.2 Sur les complications micro-vasculaires :

9.6.2.1 Effets néphroprotecteurs de la vitamine D :

Selon des recherches observationnelles, le calcitriol et ses analogues possèdent des propriétés néphroprotectrices et anti-protéinuries. (Y-C, 2010) Aussi des recherches expérimentales ont montré que la vitamine D inhibe le système rénine-angiotensine et la voie d'activation du NF-KB (intervient à la fibrose rénale). (Sun, 2006)

Les propriétés rénoprotectrices de la vitamine D incluent l'inhibition des facteurs de croissance pro-inflammatoires et des cytokines inflammatoires, ainsi que la suppression du SRA (Système Rénine Angiotensine). En premier lieu, la 1,25(OH) 2D3 a la capacité de cibler le TGF-b et le CTGF, qui sont considérés comme des facteurs clés dans le développement de

la sclérose dans la néphropathie diabétique. (Ziyadeh, 2004 & Gupta *et al* , 2000 & Goldschmeding *et al* , 2000)

On sait que la 1,25(OH) 2D3 peut diminuer la signalisation du TGF- β en supprimant l'expression de Smad3 dans le tissu rénal (Aschenbrenner, 2001) ou en induisant l'interaction physique du VDR avec la protéine Smad3 (Yanagisawa, 1999), ce qui signifie que l'ablation du VDR peut accroître l'activité de Smad3. Ainsi, l'élimination du VDR peut entraîner une augmentation de l'activité de Smad3, ce qui, en combinaison avec une augmentation des taux de TGF- β , entraînera une signalisation plus active du TGF- β chez les souris/VDR. (Zhang *et al* ., 2008)

Zhang *et al* aussi montré qu'il ya une action en supprimant la synthèse de certaines protéines, comme le CTGF et le MCP-1, qui contribuent au développement de la fibrose rénale et à l'inflammation. (Zhang *et al* , 2007)

En fin, Ces mécanismes suggèrent que la vitamine D pourrait être un agent prometteur dans la prévention et le traitement des complications rénales liées au diabète. (Zhang *et al* ., 2008)

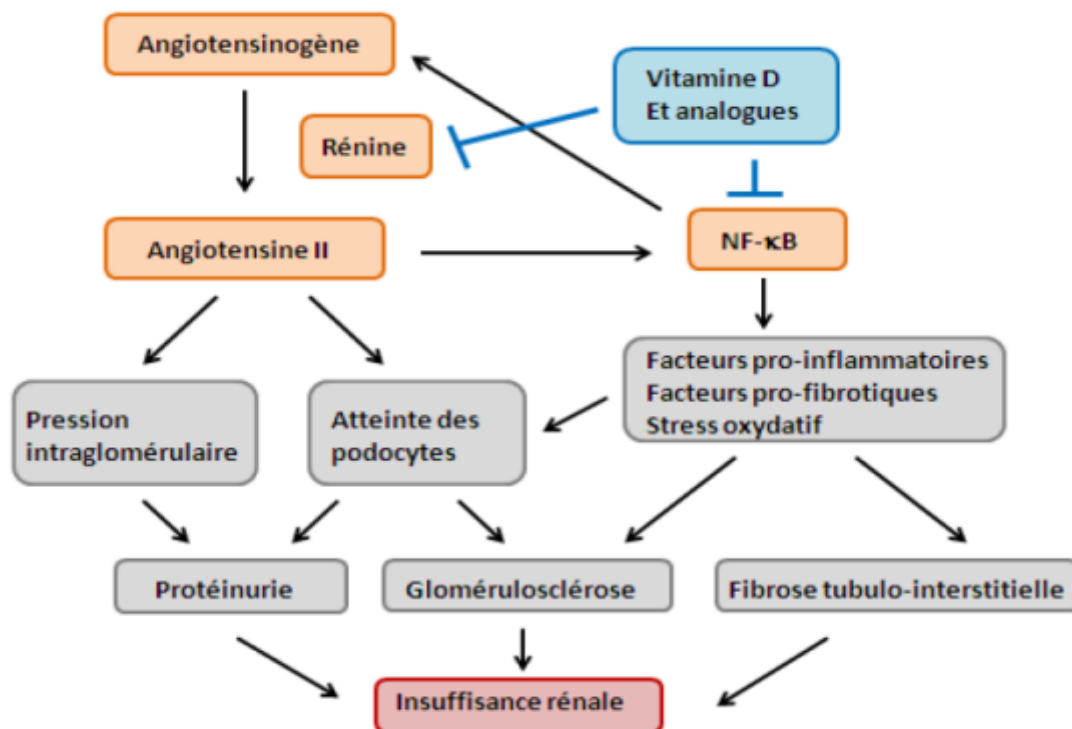


Figure 12:Effets néphroprotecteurs de la vitamine D (Alborzi, 2008)

9.6.2.2 *La vitamine D et la rétinopathie diabétique :*

Les résultats de certaines étude in vivo et in vitro ont démontré que la vitamine D peut jouer un rôle crucial dans le développement de la rétinopathie diabétique (RD). **(Luo, 2017)**

A partir d'une étude réalisé par méta-analyse en 2017 en chine, le taux de 25(OH) D sérique était plus faible chez les patients atteints de rétinopathie diabétique que chez les patients sans rétinopathie diabétique **(Bang-An, 2017)**

Selon les recherches d'Annweiler et ses collègues, il a été observé que les niveaux de 25(OH)D sériques étaient liés au volume du chiasma optique . **(Annweiler et al., 2013)** De plus, dans une expérience in vitro, la vitamine D a stoppé la néovascularisation du tissu rétinien dans un modèle de rétinopathie ischémique . **(Albert et al., 2007)**

Donc, le niveau de vitamine D est associé à l'apparition et à l'évolution de la rétinopathie diabétique chez les patients souffrant de diabète de type 2. **(Bang-An, 2017)**. Mais les mécanismes d'action de vitamines D pour prévenir ou trait la réténopathie diabétiques restent encore a démontrés et necessite des études supplémentaires .

9.6.2.3 *La vitamine D et la neuropathie diabétique :*

Chez les animaux, la vitamine D joue un rôle dans le fonctionnement des neurones en contrôlant les niveaux de neurotrophine et en régulant l'équilibre calcique des neurones. En outre, le manque de vitamine D joue un rôle dans l'ischémie nerveuse en raison du stress oxydatif et de la production de produits avancés de la glycation, ce qui contribue au développement de la neuropathie périphérique. **(Sallé, 2018)**

Chez l'Homme ,Après avoir réaliser une méta-analyse sur 2814 patients, Zhang et ses collègues ont conclu qu'une diminution de la vitamine D peut augmenter le risque de neuropathie diabétique périphérique. **(Zhang et al., 2019)**. Toutefois, il est essentiel d'effectuer une recherche de plus haute qualité . **(Zhang et al., 2019)**

Matériel et méthodes

1 Région d'étude :

Notre étude a été réalisée dans la wilaya de Tlemcen, qui est une région stratégique géographiquement. Elle se situe sur la côte méditerranéenne dans le nord-ouest d'Algérie. Bordée dans le Nord-Est par la wilaya d'Ain Témouchent, à l'Est par la wilaya de Sidi Bel Abbès, au Sud par la wilaya de Naâma, et à l'Ouest frontalière avec le Maroc.

Cette région compte 1 101 383 habitants, une superficie de 9018 km² et 20 daïras (par exemple : Tlemcen, Ghazaouet, Maghnia, Remchi...) réparties en 53 communes (Ministère de l'intérieur, 2024).

2 Type d'enquête et recueil des données :

Dans notre travail nous avons réalisé une étude épidémiologique statistique rétrospective, visant la population de la région de la ville de Tlemcen, sur une période s'étalant de février 2024 à avril 2024.

Cette enquête repose sur la distribution d'un questionnaire aux médecins traitants et les laboratoires d'analyses médicales. De plus, des entretiens individuels ont été organisés avec les patients dans les hôpitaux, notamment à l'Hôpital de Ghazaouet et le CHU de Tlemcen. En outre, ce questionnaire a été converti en un formulaire web pour faciliter sa distribution et sa collecte des données.

Celui-ci a été conçu de manière détaillée afin de recueillir des informations spécifiques sur les patients diabétiques de type 2 (les cas). Parallèlement, une attention particulière a été accordée à la collecte d'informations auprès de personnes non atteintes de la maladie (les témoins) afin d'enrichir notre étude et de permettre une corrélation approfondie des résultats obtenus.

3 Mode d'échantillonnage :

L'enquête a porté sur 200 patients répartis en trois groupes distincts. Notre étude se concentre spécifiquement sur l'examen des patients atteints de diabète de type 2 traités avec la metformine pour le but de découvrir les éléments susceptibles d'influencer la progression du diabète de type 2.

4 Population étudiée :

Nous avons sélectionné de manière ciblée 200 patients issus de la population de la wilaya de Tlemcen. Les participants ont été répartis en trois groupes distincts :

- Groupe 01 : Les Témoins
- Groupe 02 : Les cas diabétiques sous Metformine
- Groupe 03 : Les cas des diabétiques sous d'autres médicaments

Le recrutement a été effectué parmi tous les patients diagnostiqués avec un diabète de type 2. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis selon les critères suivants :

Nous avons inclus dans cette étude les patients :

- Diabétiques de type 2 des deux sexes.
- Sous metformine ou d'autres médicaments au même temps
- Qui ont dosées la Vitamine D
- Qui ont donné leur consentement pour participer.

Nous avons exclu de notre étude les patients :

- Atteints du diabète de type 1
- Atteints du diabète secondaire et diabète gestationnel.
- Ayant un bilan incomplet.
- Ayant un questionnaire incomplet.
- Les sujets avec un âge inférieur à 20
- les sujets qui n'ont pas donné leur consentement pour participer.

5 Le questionnaire

À l'aide du questionnaire, nous avons obtenu des informations générales sur les patients, notamment le sexe, l'âge, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la date du diagnostic du diabète de type 2 et d'autres maladies dont ils souffrent avec leur traitement habituel. Des analyses de sang supplémentaires nous permettent de recueillir des informations sur le bilan biochimique et hormonal des patients, y compris : Glycémie- Hba1c Cholestérol totale-HDL- LDL- Triglycéride – TGO-TGP-Créatinine-TSH. Ainsi un bilan vitaminique se basant surtout sur la Vitamine D.

Matériel et méthodes

Questionnaire pour l'Étude de Profil Biochimique en fonction des taux de vitamine D chez une population de Diabétiques de Type 2

I. Section 1: Informations Démographiques

1.1. Identification du Participant : code.....

Nom :.....Prénom :.....

Âge :.....poids :.....

Sexe :.....Taille :.....

Adresse :.....Numéro du téléphone.....

1.2. Antécédents Médicaux :

Date du diagnostic du diabète de type 2 :.....

Les Médicaments prescrits:.....

Antécédents médicaux :

Hypertension

Dyslipidémie

autres

II. Section 2: Habitudes de Vie

2.1. Alimentation :

Décrivez brièvement votre régime alimentaire quotidien :

Viande rouge

poulet

les œufs

Le pain

les pattes

Légumes

fruits

Consommation de fruits et légumes par jour :

2 fois

3 fois

plus

Fréquence des repas :

2 fois/jour

3 fois/jour

4 fois/jour

Consommation de café :

Oui

Non

2.2. Activité Physique et l'ensoleillement :

Type d'activité physique :

Marche

Course

Aucune

Nombre d'heures d'exercice par jour :

Moins d'une heure

1h

plus d'une heure

L'exposition au soleil :

oui

non

Si Oui, La durée d'exposition par jour :

Moins d'une heure

une heure

plus d'une heure

III. Section 3: Profil Biochimique Actuel :

3.1. Glycémie et HbA1c :

Dernière mesure de la glycémie à jeun :

Dernière mesure de l'HbA1c :

3.2. Profil Lipidique :

Cholesterol total:.....

HDL:.....

LDL:.....

Triglycerides:.....

3.3. Paramètres Inflammatoires :

Niveau de la protéine C-réactive (CRP) :

3.4. Fonction Hépatique et Rénale :

Niveau d'ALAT (alanine aminotransférase) :

Niveau d'ASAT (aspartate aminotransférase) :

Niveau de créatinine :

3.5. Profil vitaminique :

Vit B12.....

Vit D :

3.5. Profil hormonal :

TSH :.....

T3 :.....

T4 :.....

IV. Section 4: Traitement aux antidiabétiques oraux

4.1. Posologie et Durée:

Posologie actuelle des médicaments :

4.2. Effets Secondaires : Avez-vous éprouvé des effets secondaires depuis le début du traitement ?

Oui

Non

(Si oui, lesquels) :

Troubles cardiaque

Déficience visuelle

Troubles au niveau des oses

Autres

4.3. Observance du Traitement : À quelle fréquence oubliez-vous de prendre votre médicament (par semaine) :

1 fois

Plus

2 fois

Jamais oublié

4.4Lieu d'habitation :

- | | |
|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ville | <input type="checkbox"/> A coté d'une zone industrielle |
| <input type="checkbox"/> Village | <input type="checkbox"/> autre |

Section 5: Consentement et Confidentialité

Acceptez-vous de participer à cette étude
?.....

Êtes-vous d'accord pour que vos données soient
utilisées à des fins de recherche anonyme
?.....

5.1 Dosage de la vitamine D

Les Techniques immunologiques compétitives : utilisent le principe de dosage suivant lequel la 25(OH)D du patient et la 25(OH)D marquée entrent en compétition pour reconnaître un anticorps anti-25(OH)D ou une protéine porteuse CPBA (competitive protein-binding assays). Les méthodes radio-immunologiques (RIA : Radio Immuno-Assays), enzymo-immunologiques (ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent-Assays) et chemoluminescence ou chimiluminescence immuno-immunologiques diffèrent en fonction de la nature du marqueur, isotope radioactif, enzyme ou molécule fluorescente ou luminescente. **(kim et al., 2020)**

6 L'analyse statistique :

7.1. ANOVA

L'analyse de variance (ANOVA) est une méthode statistique utilisée pour comparer les moyennes entre deux ou plusieurs groupes afin de déterminer s'ils présentent une différence statistiquement significative. Elle évalue si les différences entre les moyennes des groupes sont supérieures aux différences au sein de chaque groupe.

L'ANOVA est particulièrement utile lorsqu'il s'agit de données catégorielles ou de comparaison des effets de traitements ou de différents traitements sur une variable de résultat continue.

L'idée de base de l'ANOVA consisterait à décomposer la variance totale des données en deux composantes : la variance entre les groupes et la variance au sein du groupe. Si la variance entre les groupes est significativement supérieure à la variance au sein du groupe, cela suggère qu'il existe de réelles différences entre les groupes comparés.

L'interprétation des résultats se fait en examinant la valeur du test F et en la comparant au seuil de signification (généralement $\alpha = 0,05$). Si la valeur p associée au test F est inférieure à α , cela indique qu'il existe une différence significative entre les moyennes du groupe.

7.2. Test de corrélation :

Les tests de corrélation permettent de mesurer et de tester la corrélation entre deux variables quantitatives, qualitatives ordinales ou même binaires.

Il existe de nombreuses façons de calculer la corrélation, les plus courantes sont le coefficient de corrélation de Pearson et le coefficient de corrélation de Spearman

Nous avons utilisé dans notre recherche le coefficient de corrélation de Pearson (r), comment expliquer Le coefficient de corrélation obtenu reste le même comme lors de l'utilisation de la

corrélation de Pearson. Le coefficient de corrélation varie entre -1 et +1, 0 reflète une relation nulle entre deux variables, une valeur négative (corrélation négative) signifie que lorsque l'une des variables augmente, l'autre variable diminue ; tandis qu'une valeur positive (corrélation positive) indique que les deux variables évoluent dans le même sens.

7.3. Boîte à moustache

Une boîte à moustaches est la représentation visuelle d'une série de données. Elle fait notamment ressortir des données précises telles que la plus petite et la plus grande valeur, la valeur médiane, le premier et le troisième quartile. Elle permet d'interpréter la répartition des données

Les parties principales d'une boîte à moustaches

- La ligne centrale dans la boîte indique la médiane des données. La moitié des données est supérieure à cette valeur et l'autre moitié est inférieure
- Le bas et le haut de la boîte montre les 25^e et 75^e quantiles ou centiles. Ces deux quantiles sont également appelés quartiles car chacun coupe un quart (25 %) des données.
- Étendue : Les extrémités des "moustaches" (les lignes qui s'étendent à partir de la boîte) représentent l'étendue des données, c'est-à-dire la valeur minimale et maximale de la distribution.
- Valeurs aberrantes : Les points situés en dehors des moustaches peuvent représenter des valeurs aberrantes ou des points extrêmes. Ce sont des valeurs qui s'écartent considérablement de la distribution principale

Résultats et interprétations

1 Description des paramètres étudiés des populations :

1.1 Etude Descriptive :

1.1.1 L'âge :

La figure 13 représente le rapport récapitulatif de l'âge des trois populations étudiées. La population 1 des diabétiques traités par la metformine est composée de 123 individus dont l'âge est compris entre 37 à 85 ans. L'âge moyen est $62,71 \pm 10,91$ ans, et l'âge le plus fréquent c'est 70 ans. La population des témoins est composée de 39 individus, dont l'âge est compris entre 25 à 85 ans et la moyenne est $52,51 \pm 15,46$ ans. En outre, l'âge le plus fréquent est noté comme étant le élevé (64 ans) des trois populations. Enfin, la population 3, composée de 40 individus, est composé de patients dont l'âge est entre 27 à 80 ans, avec une moyenne $56,97 \pm 14,15$. L'âge le plus fréquent entre 62 et 68 ans.

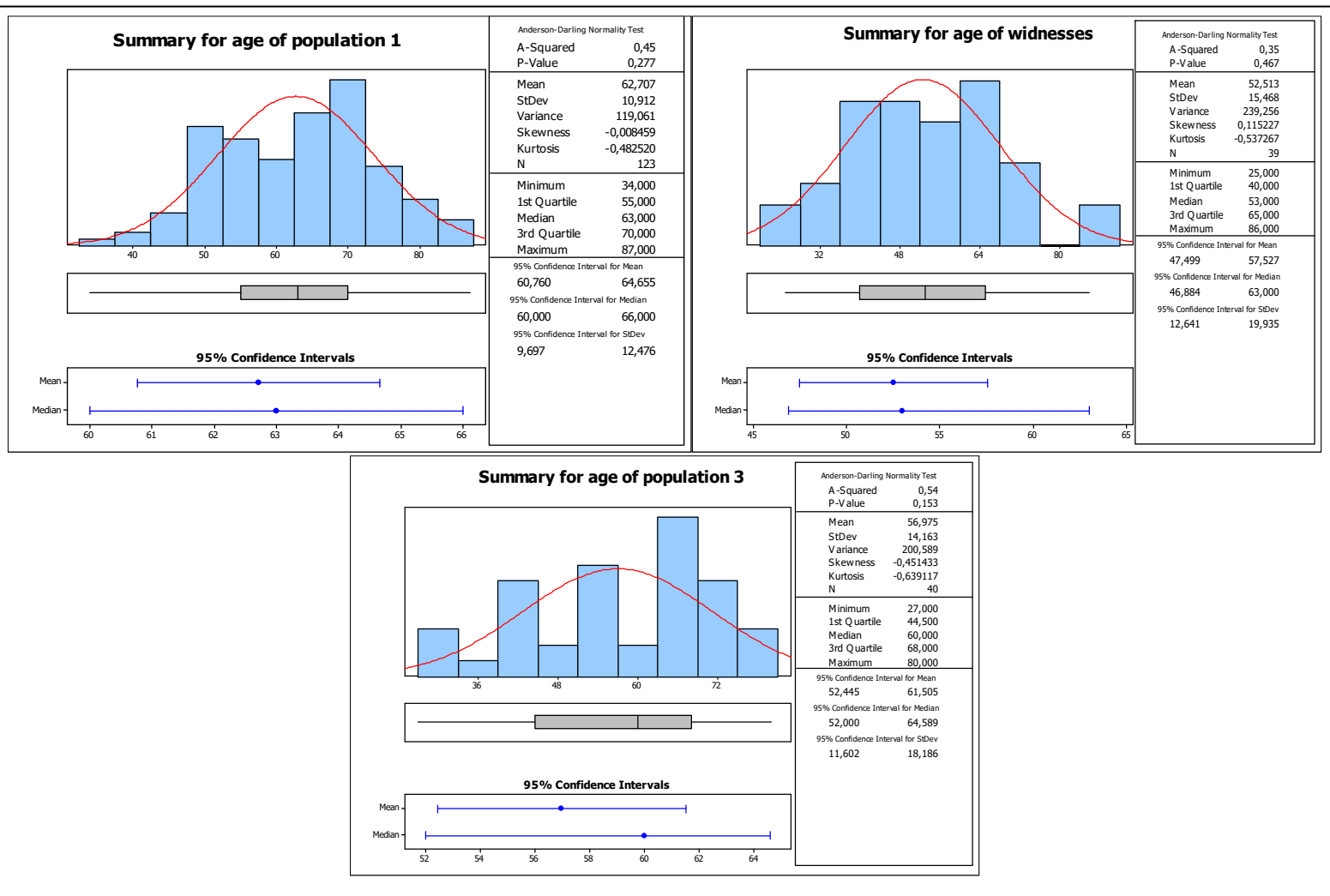


Figure 13: Rapport récapitulatif de l'âge des trois populations étudiées

Résultats et interprétations

1.1.2 Le sexe :

La figure 14 montre les répartitions des sujets (trois populations) selon le sexe. Nous remarquerons que la population 1 et les témoins sont majoritairement composés de femmes (57,72% et 68) respectivement. Par contre dans la population 3, les hommes sont majoritaires par rapport aux femmes.

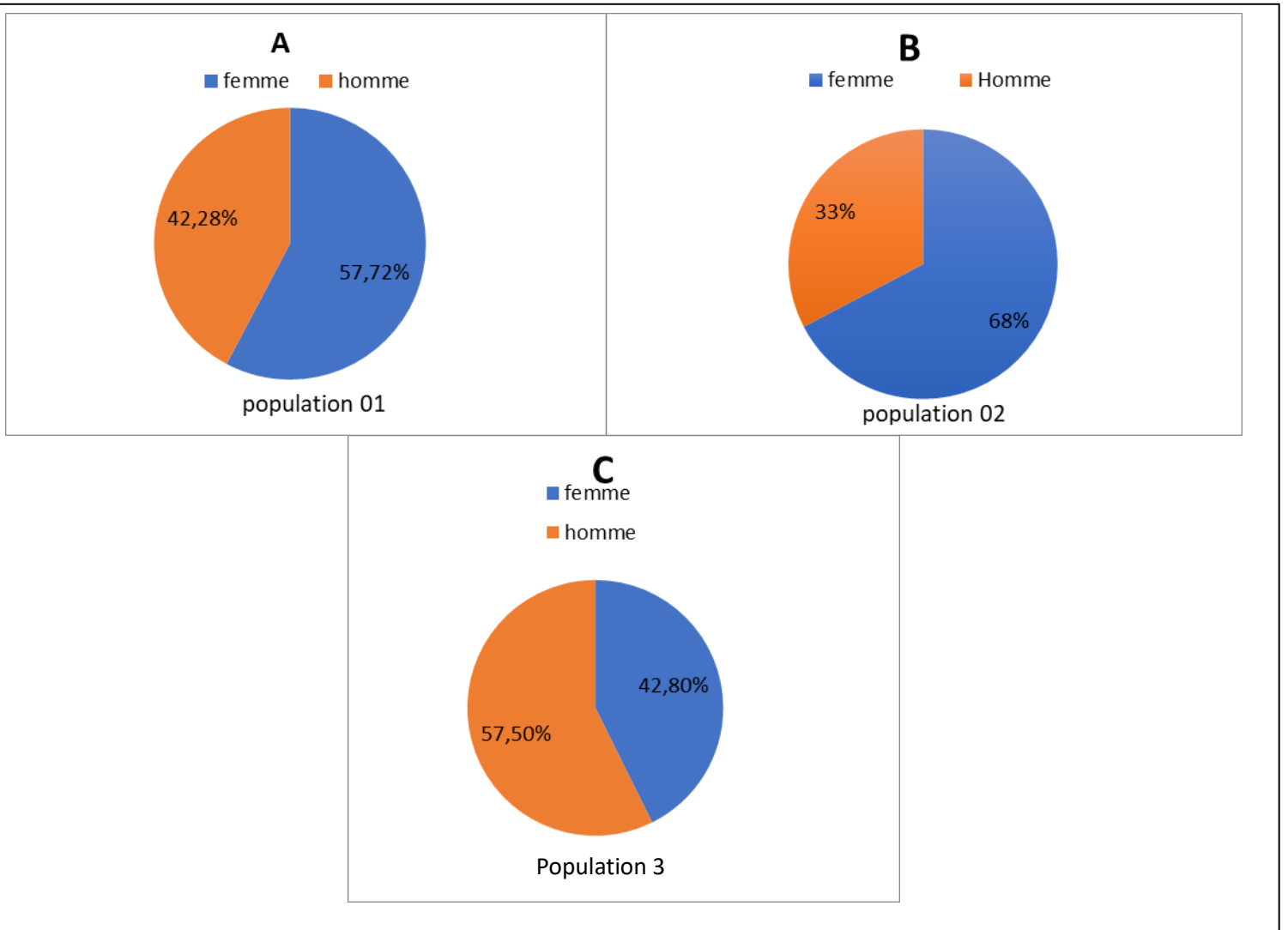


Figure 14: Répartitions des trois populations d'étude selon le sexe.

Résultats et interprétations

1.1.3 IMC :

La figure 15 montre les rapports récapitulatifs de l'IMC pour les 03 populations de cette Etude. Les résultats montrent que chez les patients sous metformines, le poids varie entre 45 jusqu'à 120 kg. La moyenne de l'IMC est 26.63 ± 4.5 . On constate une fréquence de l'IMC entre 21,5 et 29. Pour les témoins l'IMC varie entre 18,67 à 33,53 avec une moyenne de 25.70 ± 4.06 . L'IMC le plus fréquent est compris entre 25 et 27. Pour les sujets de la population 3, les résultats montrent que l'IMC varie entre 18,60 et 36,62 et que la moyenne est 27.33 ± 3.93 . Dans cette même population, la fréquence de l'IMC se concentre chez les patients ayant un IMC de 28, avec une distribution principale entre 21,5 et 29.

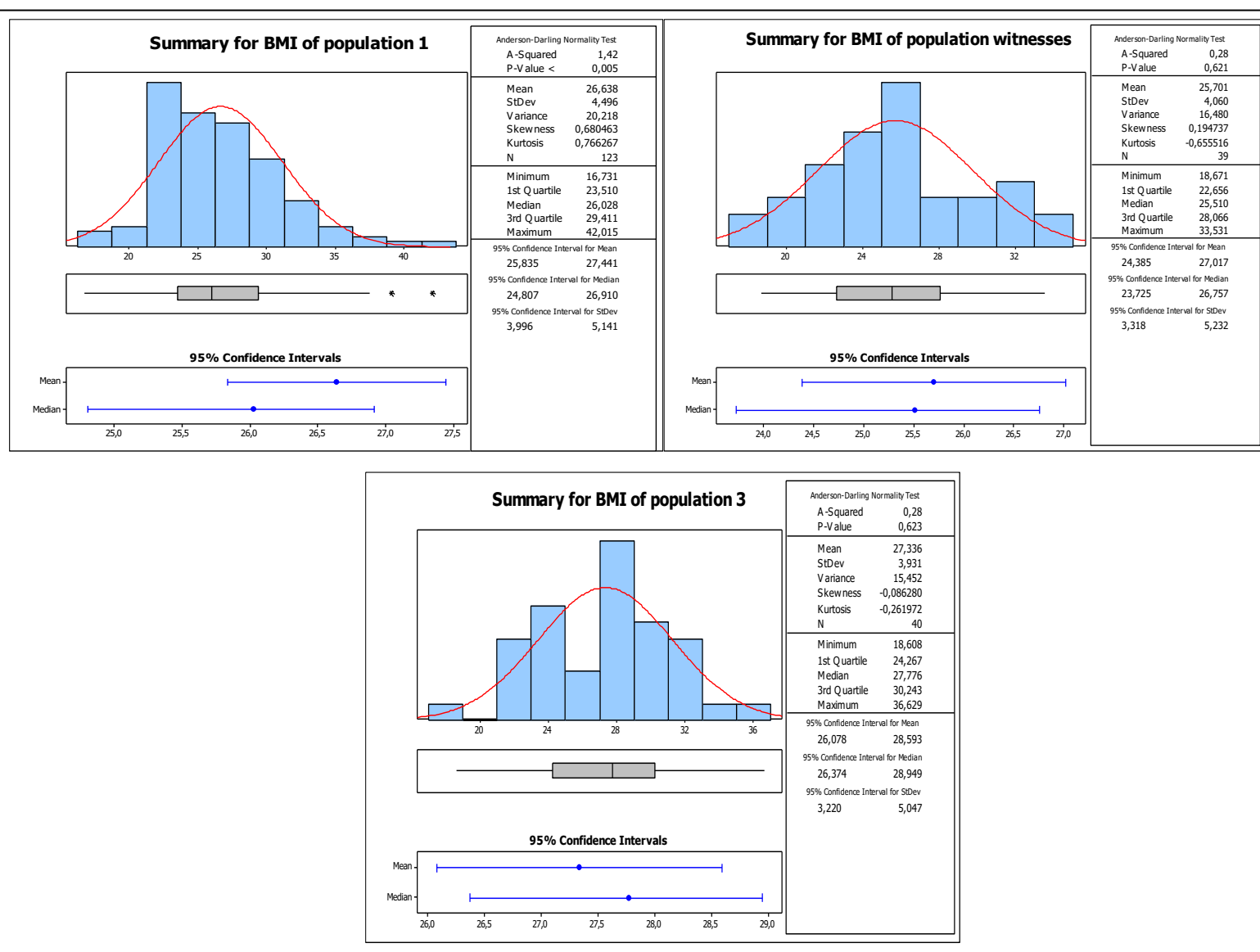


Figure 15: Rapport récapitulatif statistique pour IMC des 03 populations

Résultats et interprétations

1.1.4 Age de diabète :

La figure 16 représente les rapports récapitulatifs de l'âge du diabète des patients diabétiques. Les résultats montrent que l'âge de diabète chez les diabétiques sous metformine varie entre 1 jusqu'à 33 ans avec une moyenne de $9,2 \pm 7$ ans, et que le diabète était diagnostiqué entre 2 à 6 ans. Pour la population 3, les résultats relèvent que l'âge de diabète est compris entre 1 à 20 ans avec une moyenne de 7.1 ± 5.4 ans. La fréquence de diagnostique des patients était 5 ans.

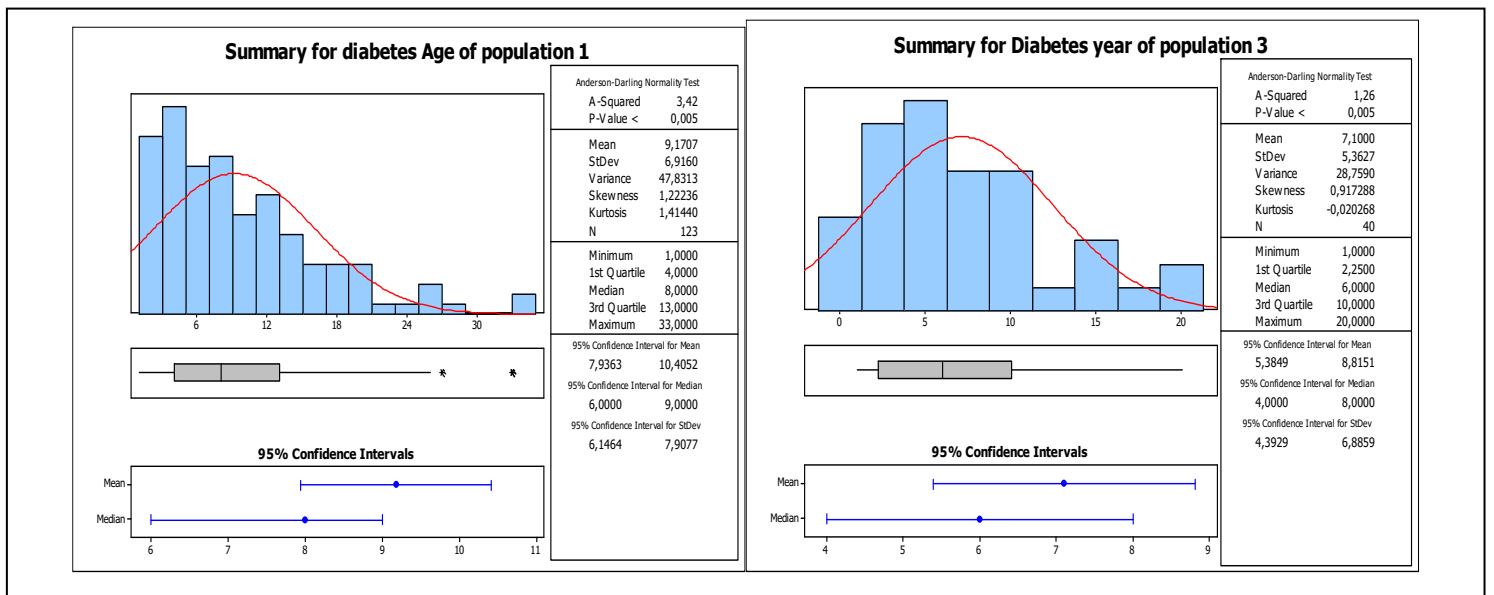


Figure 16: Rapport récapitulatif statistique pour l'âge de diabète pour les populations 1 et 3

Résultats et interprétations

1.1.5 Glycémie :

Les résultats dans la figure 17 montrent les représentations de l'analyse statistique récapitulative des taux de la glycémie des 03 populations. Nous observons que le taux de glycémie dans la population 1 varie entre 0,56 et 3,5 g/L, avec une moyenne de $1,42 \pm 0,5$ g/L. Cette moyenne suggère que la population présente un taux légèrement supérieur à la normale. De plus, la valeur la plus fréquente chez les patients est de 1 g/L. chez les témoins le taux de glycémie se situe entre 0,76 et 1,37 g/L. La moyenne observée est de $0,99 \pm 0,16$ g/L. La majorité des individus dans cette population présentent un taux de 0,96 g/L.

Parmi les sujets de la population 3, nous constatons que les valeurs de la glycémie varient de 0,9 à 2,6 g/L, avec une moyenne de $1,23 \pm 0,26$. Ces résultats indiquent un niveau de glycémie relativement élevé par rapport à la normale. La majorité de la population présente un taux de 1,33 g/L.

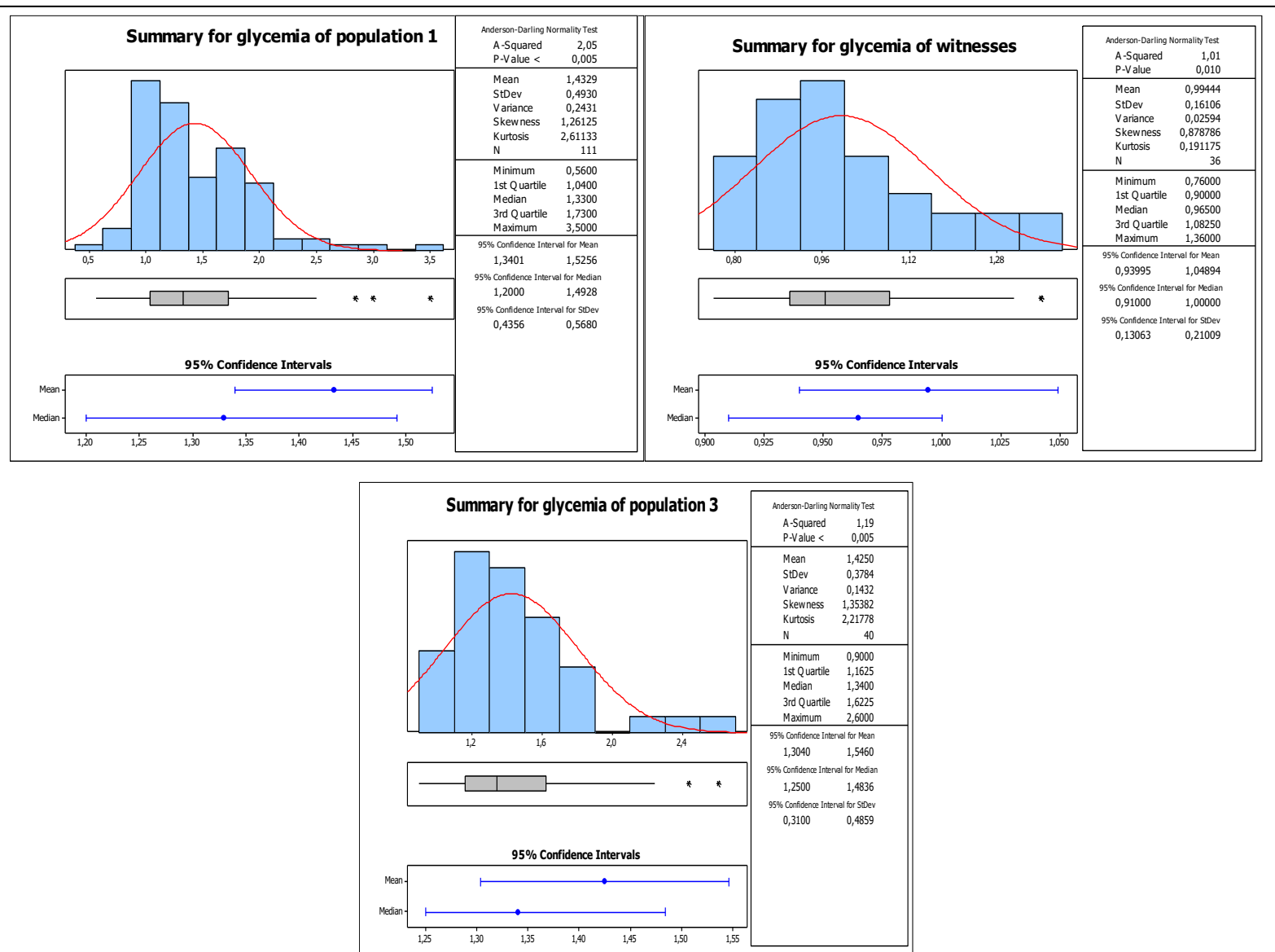


Figure 17: Rapport récapitulatif statistique pour la glycémie des 03 populations

Résultats et interprétations

1.1.6 HbA1c :

La figure 18 représente un rapport qui résume les analyses statistiques pour le taux de l'HbA1c des 03 populations

Chez la population 1, les valeurs varient entre 5,2 à 13,2 % et la moyenne est de $7,36 \pm 1,4\%$. Il est important de mentionner que la majorité des sujets ont un pourcentage autour de 7 % qui est une valeur relativement élevée.

Les résultats de la population 3 relèvent que les taux de l'HbA1c sont compris entre 6 jusqu'à 12,8 % avec une moyenne de $8 \pm 1,5\%$. Ainsi nous mentionnons aussi que la majorité des patients ont des valeurs autour de 5,5%.

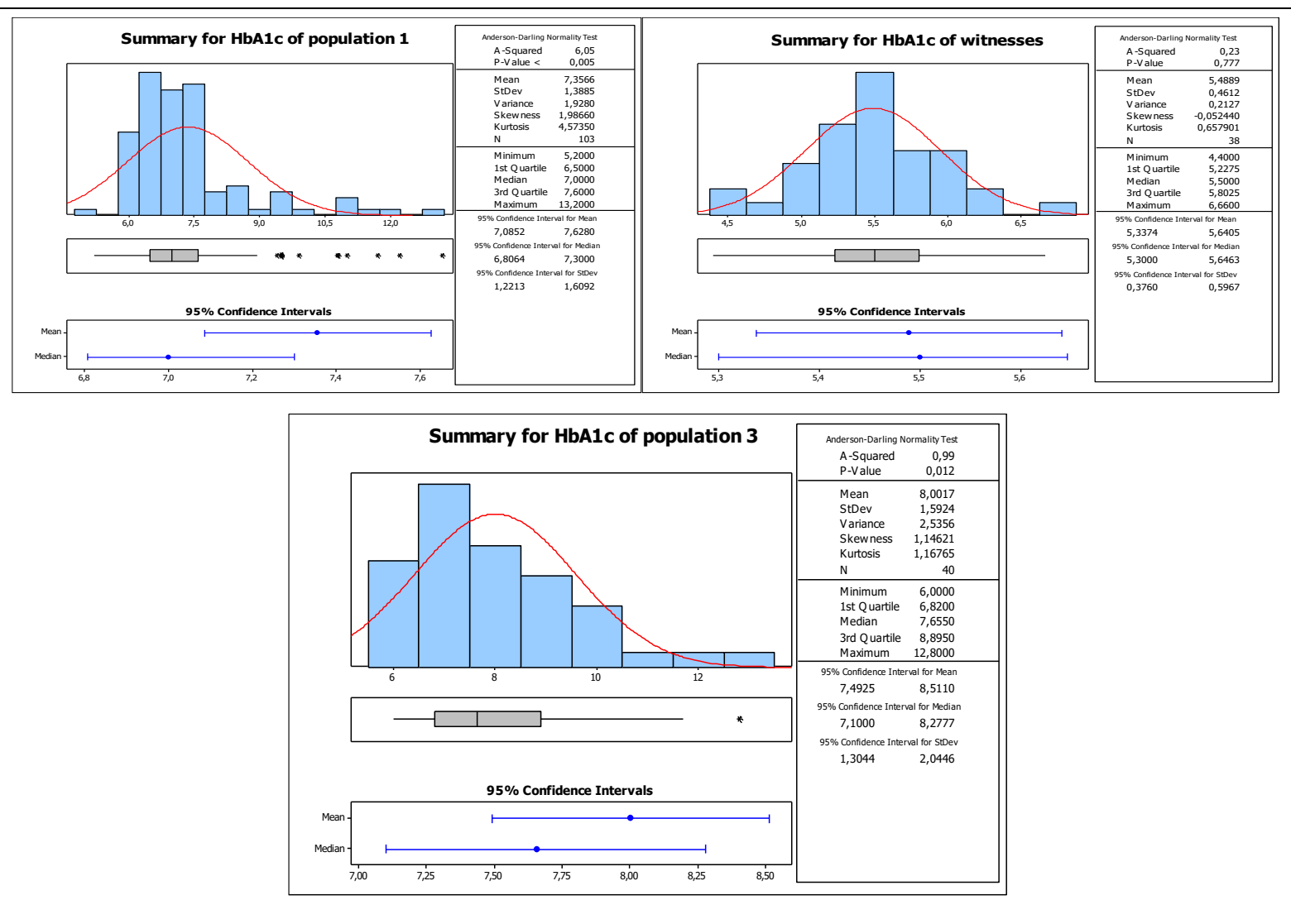


Figure 18: Rapport récapitulatif statistique pour HbA1c des 03 populations

Résultats et interprétations

1.1.7 Cholestérol

Les mesures des taux de cholestérol chez la population sous metformine ont montré une variabilité allant de 0,35 à 3,8 (figure 19). La moyenne des niveaux de cholestérol dans cette population était de $1,91 \pm 0,63$. Nous avons constaté que la plupart des individus présentaient des niveaux de cholestérol compris entre 1,80 et 2,25 g/L. Les mesures de cholestérol de la population témoins se sont situées entre 1,23 et 2,84g/l. La moyenne des niveaux de cholestérol dans cette population était de $1,8 \pm 0,33$ g/l. Il est intéressant de noter que la plupart des individus présentaient des niveaux de cholestérol autour de 1,75g/l. Chez la population 3, valeurs de cholestérol se situaient entre 0,83 à 2,69 g/L. La moyenne des niveaux de cholestérol dans cette population est de $1,64 \pm 0,46$ g/L. Il est intéressant de noter que la plupart des individus présentaient des niveaux de cholestérol d'environ 1,6 g/L.

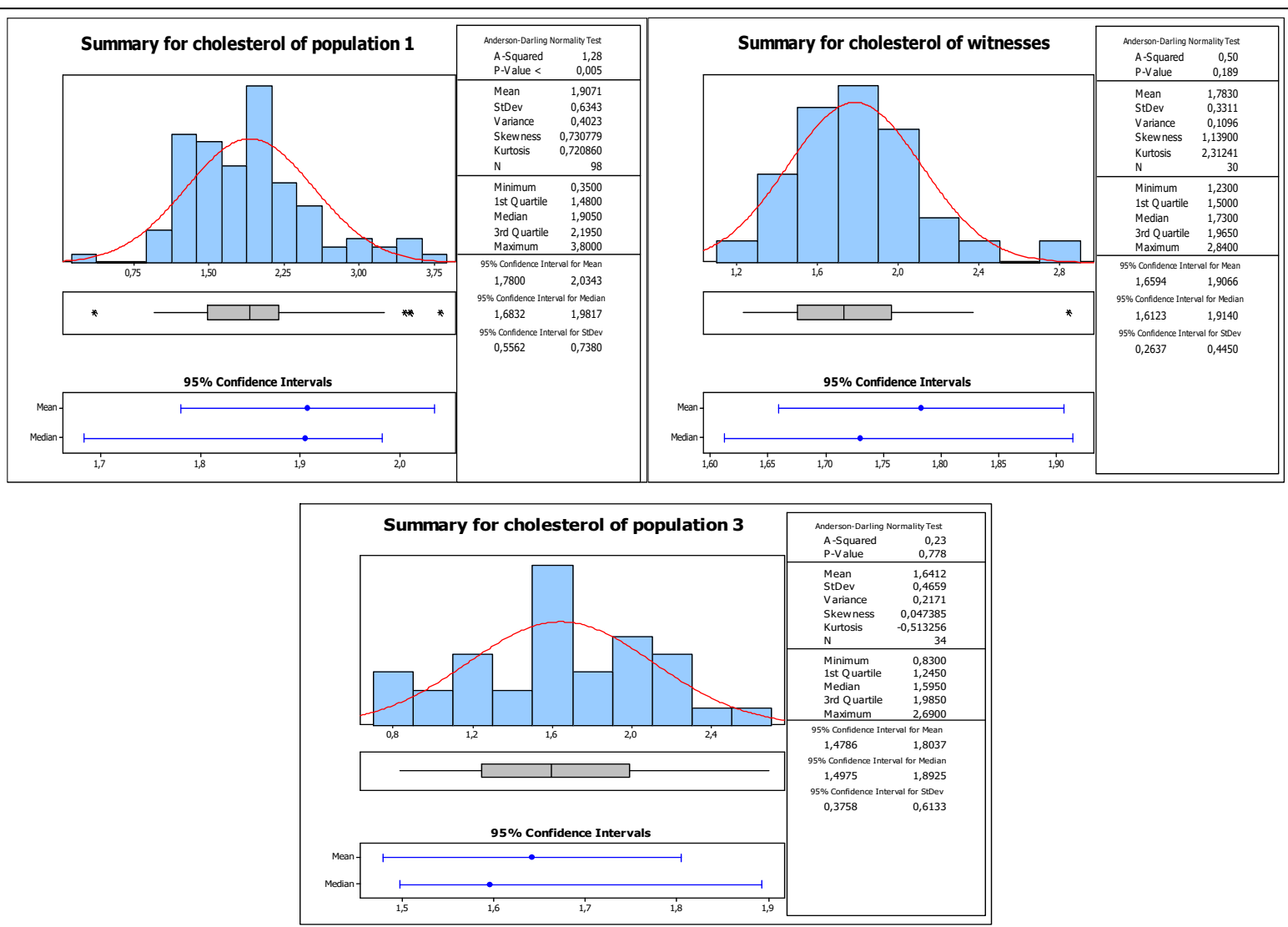


Figure 19: Rapport récapitulatif statistique pour cholestérol des 03 populations

Résultats et interprétations

1.1.8 Triglycérides :

La figure 20 montre les résultats statistiques obtenus pour les taux de triglycérides pour les 3 populations de notre étude. Les résultats nous montrent que le taux de triglycéride dans la population 1 varie entre 0,53 et 9,81 g/L. La moyenne est de $1,75 \pm 1,15$ g/L, et la valeur la plus fréquent est 1 g/L. Les valeurs des triglycérides chez la population témoins se situent entre 0,42 et 2,27 g/L et la moyenne est de $1,17 \pm 0,50$ g/L. La majorité des individus présentaient des niveaux de triglycéride autour de 1 g/L. Ces valeurs sont relativement égales aux valeurs normales des taux de triglycéride. Concernant le taux des triglycérides chez la population 3, il varie entre 0,36 et 3,29 g/L, ce qui indique une certaine variabilité dans les niveaux de ce paramètre biochimique chez cette population. La moyenne est de $1,36 \pm 0,66$. Il est important de noter que la plupart des individus ont des niveaux de triglycéride compris de 1,6 g/L.

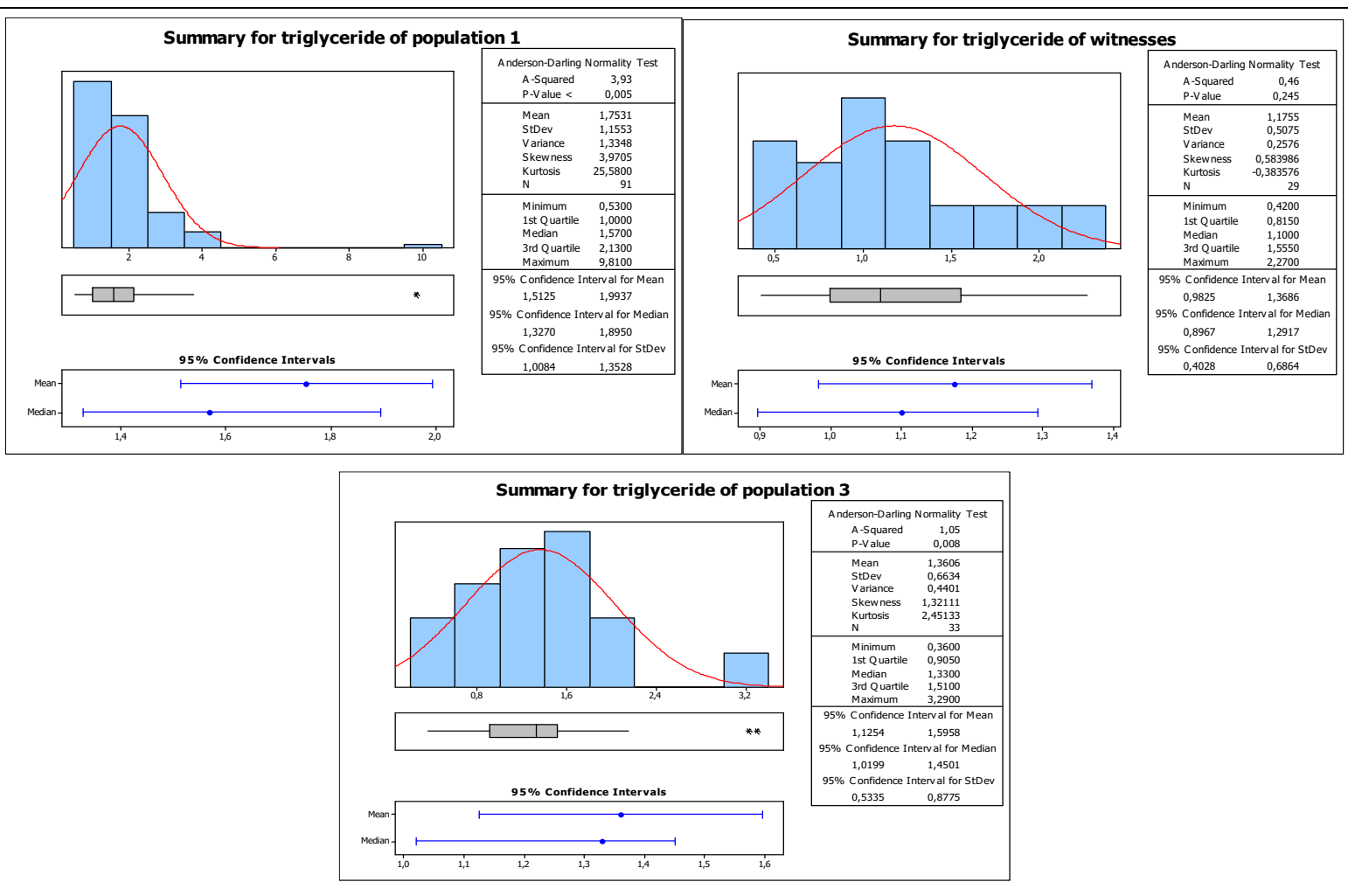


Figure 20: Rapport récapitulatif statistique pour triglycéride des 03 populations

Résultats et interprétations

1.1.9 ALAT :

La figure 21 est un récapitulatif des taux de ALAT des trois populations étudiées. La moyenne des taux d'ALAT dans la population 1 est de $30,52 \pm 17,73$ UI/L. La majorité des individus présentaient des niveaux de d'ALAT autour de 20 UI/L.

Pour les patients témoins la moyenne des valeurs d'ALAT est de $21,14 \pm 10,18$ UI/L. En ce qui concerne les patients de la population 3 nous observons que la moyenne est de $25 \pm 13,96$ UI/L.

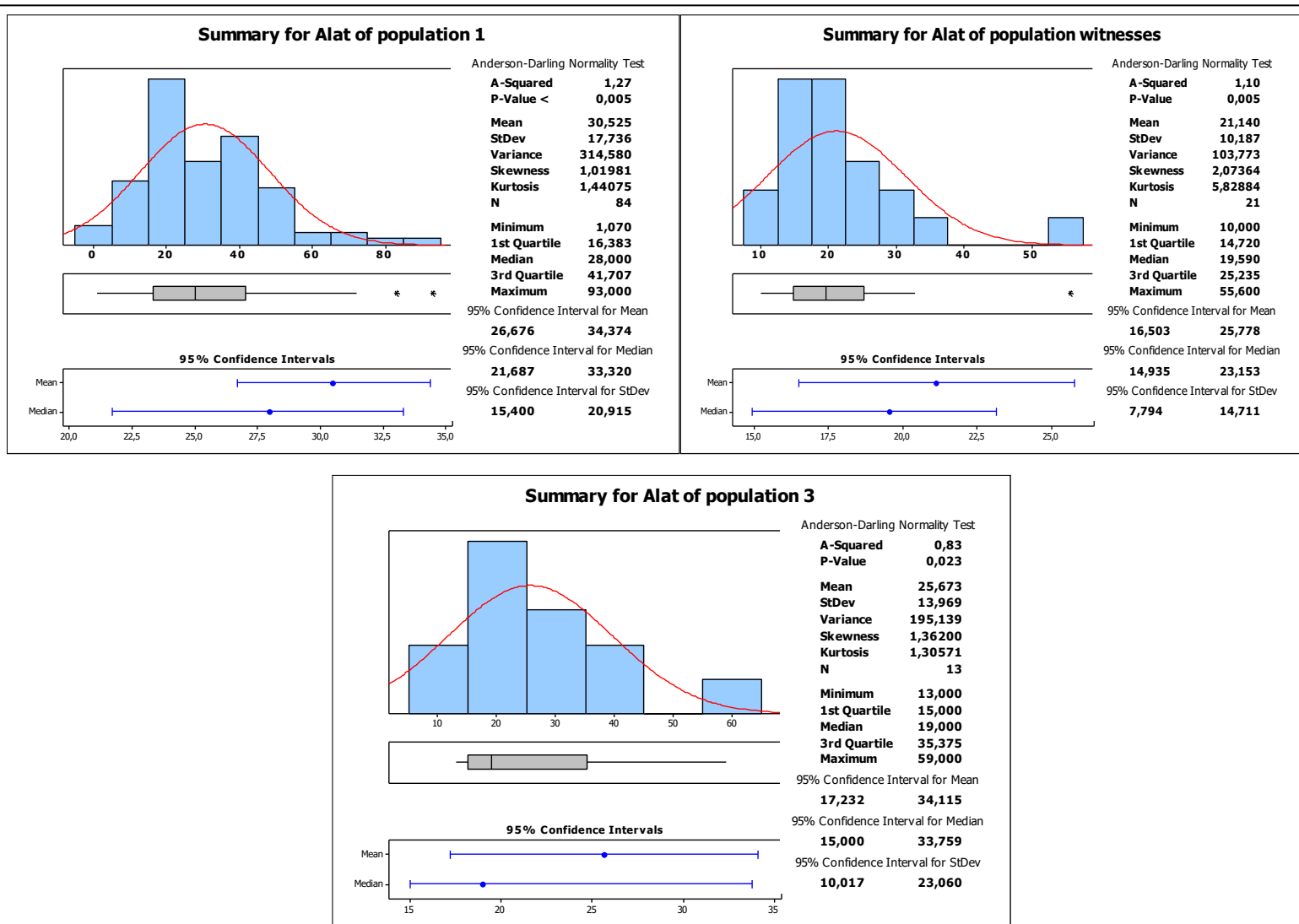


Figure 21: Rapport récapitulatif statistique de taux d'ALAT pour les 3 populations

Résultats et interprétations

1.1.10 ASAT :

La figure 22 montre le récapitulatif des valeurs de ASAT des trois populations étudiées. L'analyse de la population 1 révèle que les valeurs des ASAT varient entre 4,50 et 85 UI/L. La moyenne est de $28,90 \pm 17,57$ UI/L. La plupart des individus présentent des niveaux d'ASAT de 15,20 et 25 UI/L pour la population témoin ce qui laisse à dire qu'il y a une certaine variabilité des niveaux des enzymes aminotransférases dans cette population, La moyenne est de $23,84 \pm 7,10$. La plupart des individus présentent des niveaux d'ASAT de 20 et 25 UI/L. Pour la 3ème population la moyenne est de $28,67 \pm 8$ UI/L et la plupart des individus présentent des niveaux de ASAT qui voisine 25 UI/L.

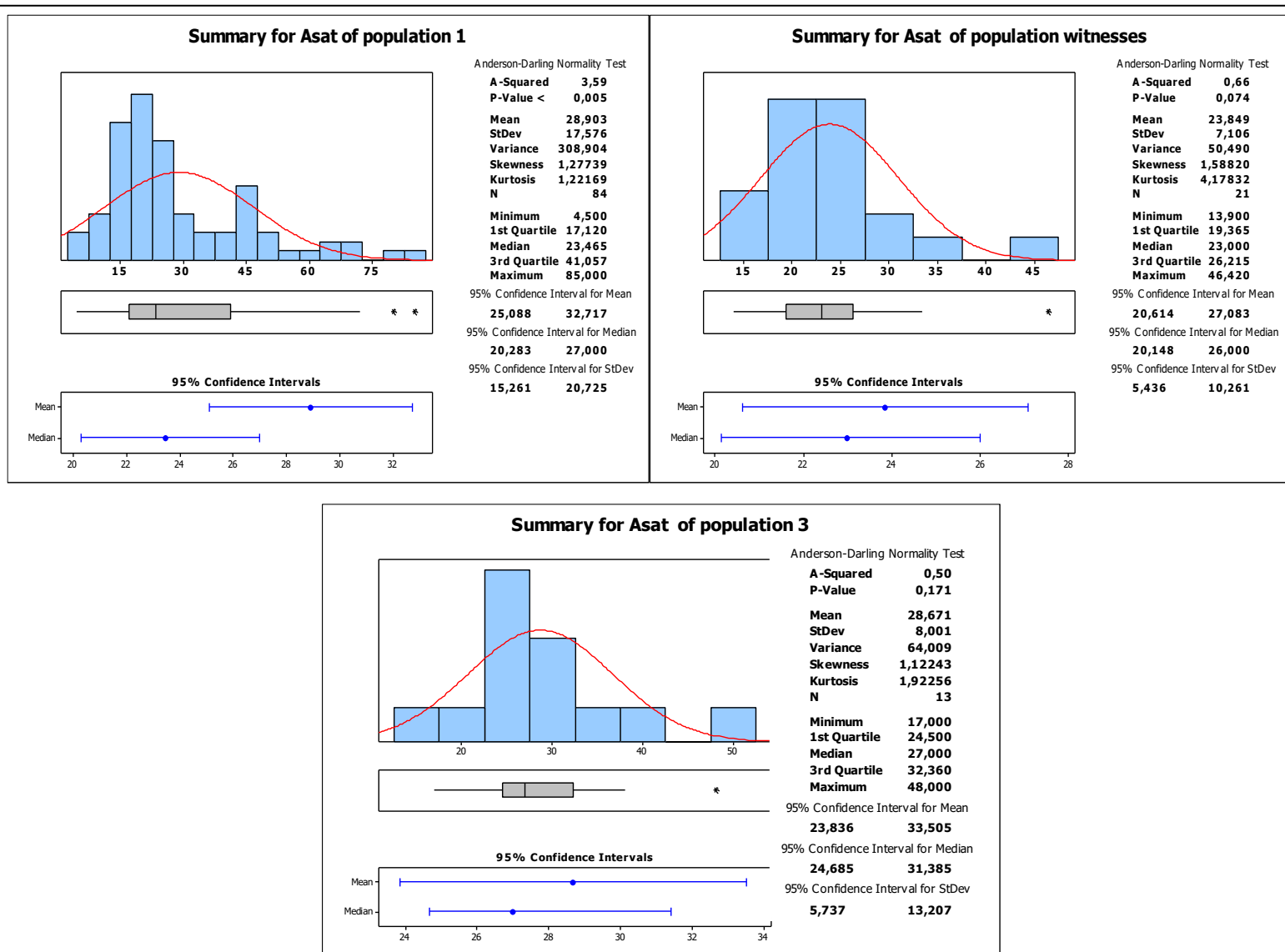


Figure 22: Rapport récapitulatif de taux d'ASAT pour les 3 populations

Résultats et interprétations

1.1.11 TSH :

La figure 23 montre le récapitulatif des valeurs de TSH des trois populations d'étude. Concernant la population 1, la moyenne de la TSH de $3,47 \pm 5,67$ $\mu\text{UI/ml}$ et plupart des individus dans cette population ont des niveaux de TSH autour de 5 $\mu\text{UI/ml}$.

Pour les témoins les niveaux de TSH sont très bas avec une moyenne de $0,13 \pm 2,30$ $\mu\text{UI/ml}$.

Pour la 3^{ème} population les niveaux de TSH sont aussi relativement bas que la population sous metformine, avec une moyenne de $2,38 \pm 2,11$ $\mu\text{UI/ml}$. La plupart des individus dans cette population ont des niveaux de TSH autour de 1 $\mu\text{UI/ml}$.

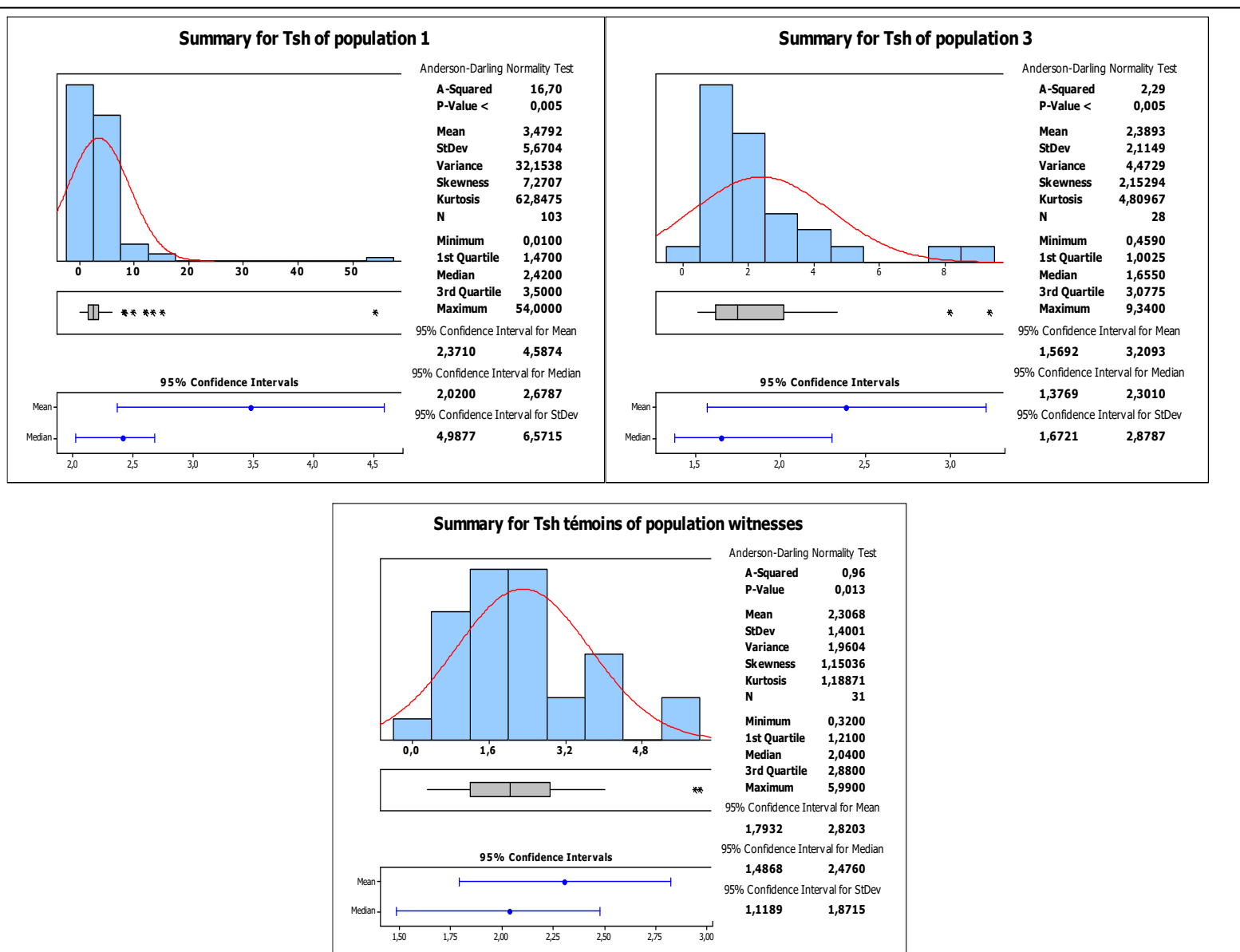


Figure 23: Rapport récapitulatif statistique de taux de TSH pour les 3 populations

Résultats et interprétations

1.1.12 Vitamine D :

La figure 24 montre le résumé des valeurs de la Vitamine D pour les trois populations étudiées. La Population 1, présentent des niveaux de vitamine D plus bas, avec une moyenne de $20,67 \pm 10,87$ ng/mL et une plage allant de 0,35 à 63,95 ng/mL. La majorité des sujets dans cette population ont des taux de vitamine D autour de 10 ng/mL.

Concernant les témoins les niveaux de vitamine D sont légèrement plus élevés, avec une moyenne de $26,79 \pm 13,22$ ng/mL.

En ce qui concerne la Population 3 les niveaux de vitamine D sont relativement plus élevés par rapport à ceux de la population 1, avec une moyenne de $23,18 \pm 9,59$ ng/mL. La majorité des sujets dans cette population ont des taux de vitamine D autour de 25 ng/ml.

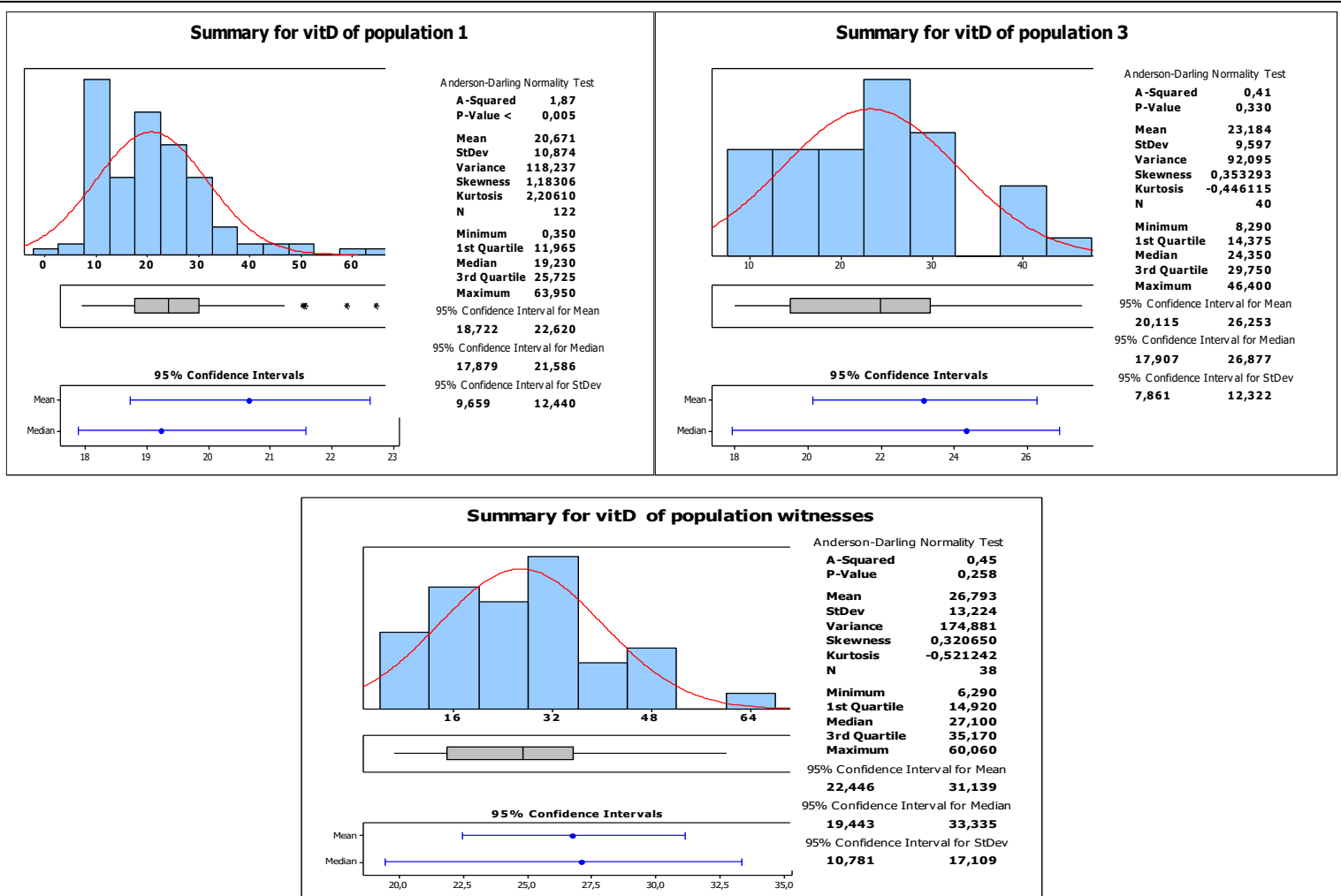


Figure 24: Rapport récapitulatif pour Vitamine D des trois populations

2 Comparaison des paramètres étudiés entre les populations- test de l'ANOVA1

2.1 Comparaison selon L'âge :

La comparaison de l'âge pour les trois populations à l'aide du test ANOVA à un facteur (ANOVA1) (figure 25) a montré qu'il y a une différence significative entre les trois échantillons ($p = 0,000$). Le test de Tukey a confirmé que ces trois échantillons n'appartiennent pas au même groupe, tel que la population 1 est désignée comme groupe A, par contre les populations Témoins et 3 au groupe B.

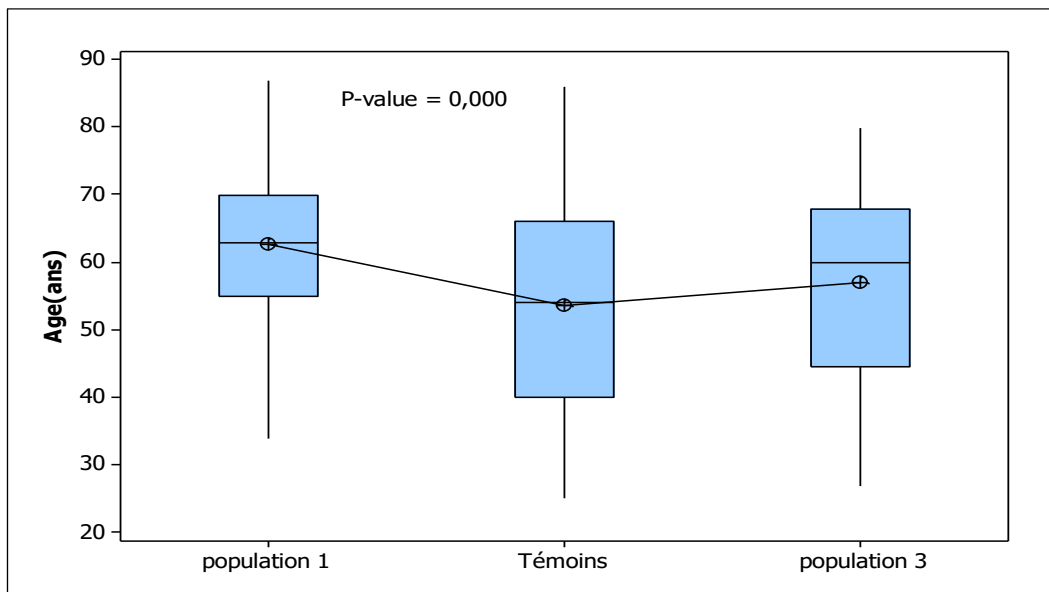


Figure 25:Boîte a moustache de la variation de l'âge chez les trois populations

2.2 Comparaison de la Glycémie :

La variation de la glycémie chez les trois populations représentée en boîte à moustache dans la figure 26 montre une différence statistiquement significative entre les trois populations ($p=0,000$). Le test de Tukey met en évidence la différence entre les trois populations : les populations 1 et 3 sont dans le groupe A, celle de témoins est dans le groupe B.

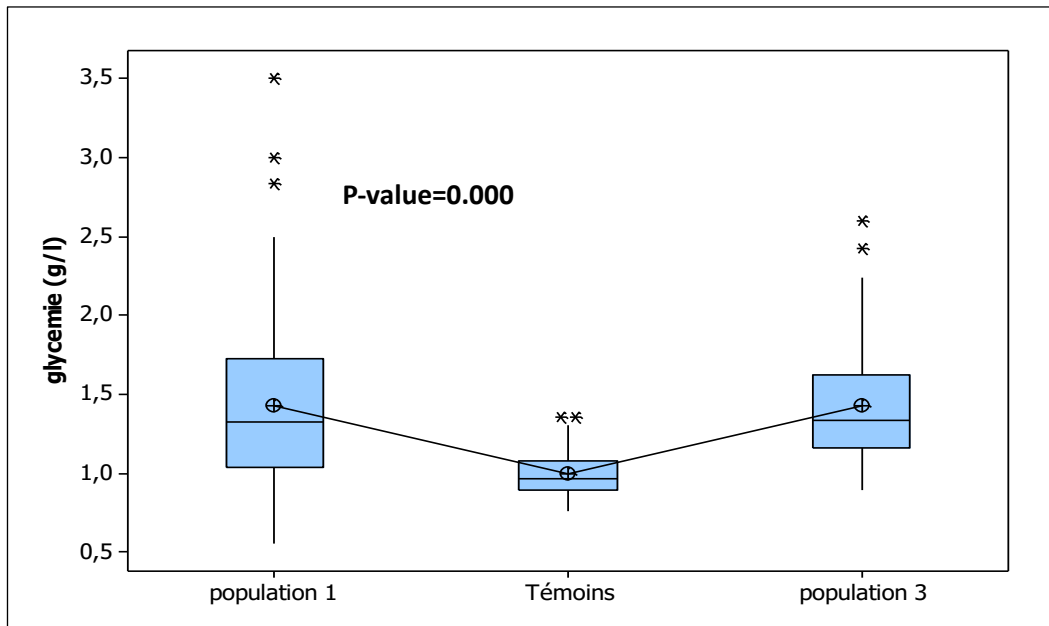


Figure 26: Boite a moustache de la variation de la glycémie chez les trois populations

2.3 Comparaison de Hba1c :

D'après l'analyse de variance ($P = 0,000$) représentée dans la figure 27, il est possible de conclure de manière statistiquement significative qu'il existe une disparité entre les trois populations étudiées. Le test de Tukey confirme que la population 3 est incluse dans le groupe A, la population 1 est incluse dans le groupe A et la population témoin dans le groupe C.

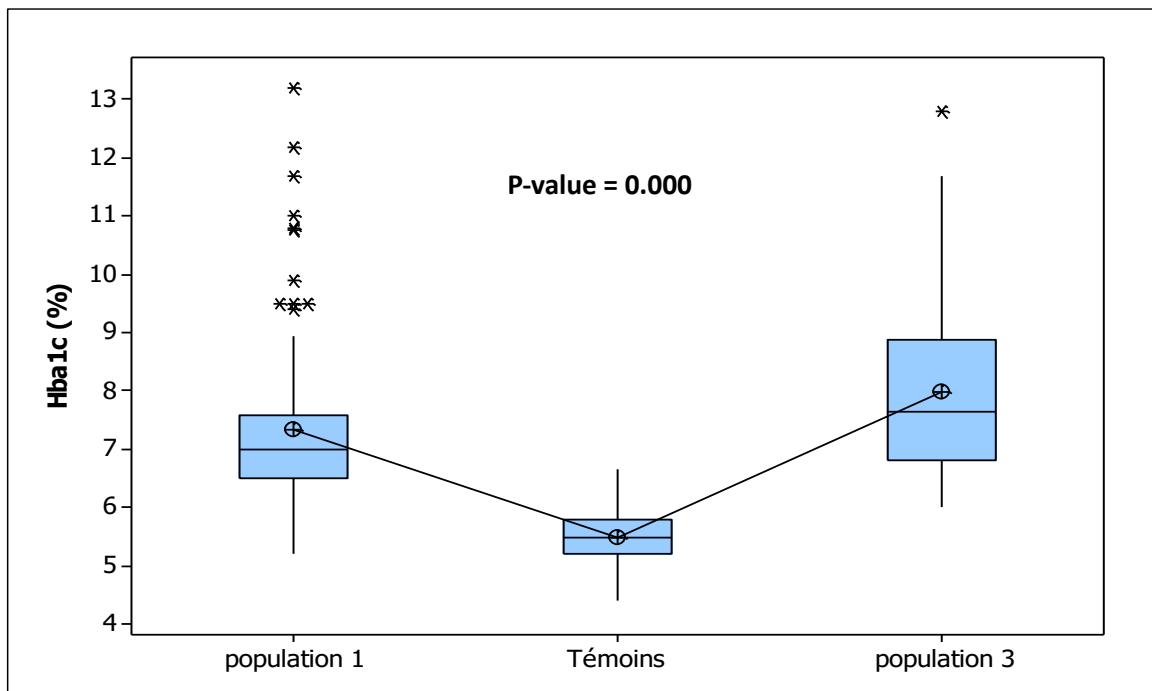


Figure 27: Boite a moustache de la variation de Hba1c chez les trois populations

2.4 Comparaison de Cholestérol :

L'analyse par le test ANOVA1 (figure 28) comparant les taux de cholestérol des trois populations a révélé que la p -value est proche du seuil de signification statistique. Cela indique une différence potentiellement significative entre les groupes. Cette conclusion est appuyée par le test de Tukey, qui montre que les trois populations peuvent être réparties en différents groupes : la Population 1 dans le groupe A, les Témoins dans le groupe AB, et la Population 3 dans un autre groupe distinct.

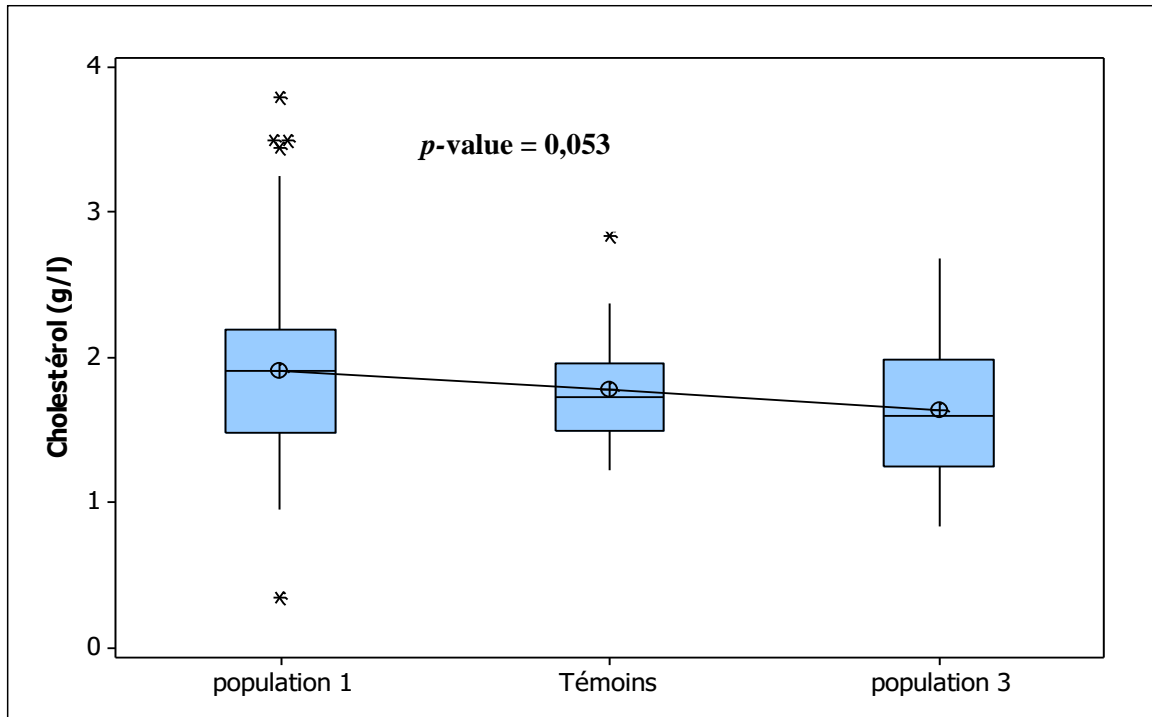


Figure 28: Boîte à moustache de la variation de Cholestérol chez les trois populations

2.5 Comparaison de la vitamine D

L'analyse des niveaux de vitamine D entre les trois populations à l'aide du test ANOVA1 (figure 29) révèle une différence significative entre les échantillons ($p = 0,018$). Cette conclusion est corroborée par le test de Tukey, qui indique que les trois populations appartiennent à des groupes distincts. En d'autres termes, les niveaux de vitamine D diffèrent entre les trois populations étudiées, suggérant une variation de la concentration de cette vitamine entre elles.

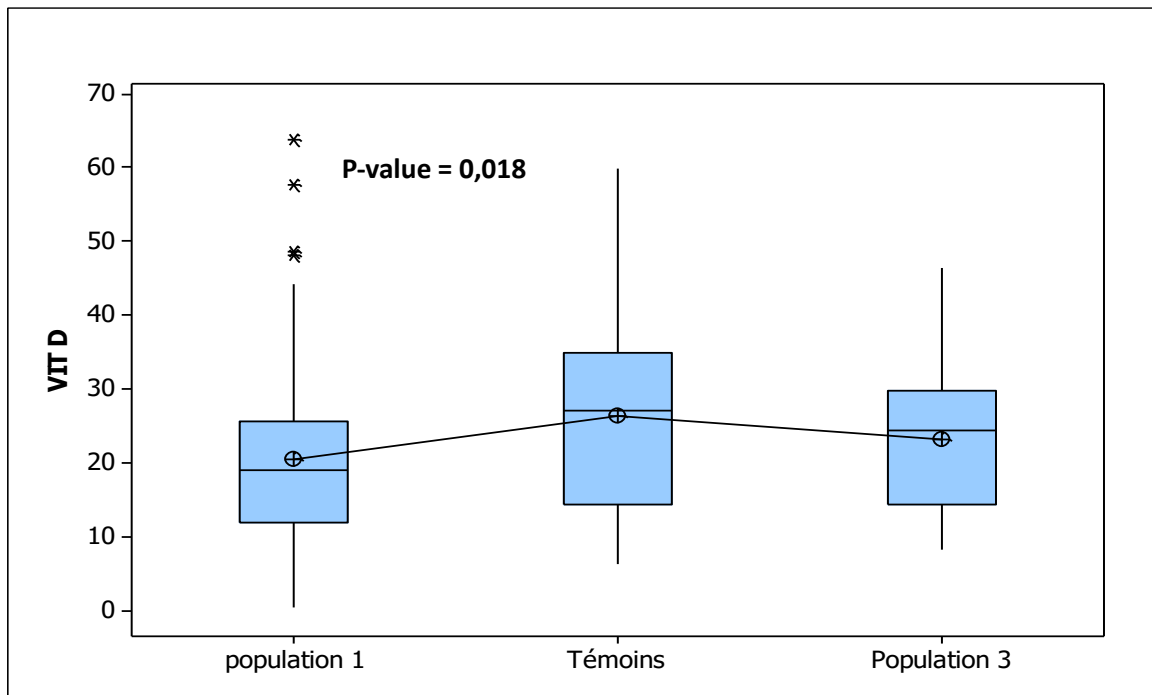


Figure 29:Boîte a moustache de la variation de Vitamine D chez les trois populations

3 Analyses des variations des doses de la vitamine D par rapport aux différents paramètres par le test d'ANOVA1 :

3.1 Selon le profil Lipidique :

Le Tableau 02 présente une comparaison des taux de paramètres lipidiques (cholestérol, LDL, HDL) en relation avec les niveaux de vitamine D chez la population sous metformine (population 1).

Les résultats obtenus avec le test ANOVA à un facteur révèlent que, pour les trois paramètres (cholestérol, LDL, et HDL), la valeur de p est systématiquement inférieure à 0,05. Plus précisément, une différence significative ($p = 0,04$) est observée entre les doses de vitamine D chez les patients ayant des valeurs normales de cholestérol et LDL et ceux ayant des taux élevés de ces lipides. De plus, une différence très significative est notée pour le HDL ($p = 0,000$), mettant en évidence les variations entre les doses chez les patients dont les taux de HDL sont normaux et ceux dont les taux sont inférieurs aux normes.

Le test de Tukey confirme les variations observées dans chaque groupe de patients (normaux, supérieurs/inférieurs aux normes) pour chaque paramètre. Il est à noter que la répartition des groupes est similaire pour les trois paramètres, avec le groupe A incluant les patients dont les valeurs sont dans les normes, tandis que le groupe B regroupe les sujets avec des valeurs supérieures ou inférieures aux normes.

Tableau 02: comparaison des variations des doses de la vitamine D selon le bilan lipidique (aux normes, supérieur/inférieur aux normes) chez les patients de la population 1

Paramètre	valeur (g/l)	N	moyenne	écart type	<i>p-value</i>	Groupe
Cholestérol	<2	61	23,70	10,25	0,041449	A
	≥2	29	19,23	7,90		B
LDL	<1,6	45	28,14	9,00	0,045	A
	≥1,6	5	19,61	6,60		B
HDL	<0,4	35	28,29	10,26	0,000	A
	≥0,4	32	19,46	8,49		B

3.2 Selon l'effet des doses de la metformine :

3.2.1 Comparaison entre les différentes doses de la metformine et les paramètres biochimique de la fonction rénale (ALAT/ASAT) :

Le tableau 03 présente les variations des moyennes de la vitamine D en fonction des niveaux d'ASAT/ALAT et de la dose de metformine. Nous observons que les moyennes de la vitamine D varient en fonction des intervalles d'ALAT et d'ASAT ainsi que de la dose de metformine.

On remarque que les patients ayant des niveaux d'ASAT inférieurs à 31 et des niveaux d'ALAT inférieurs à 35 présentent une moyenne de vitamine D plus basse que ceux qui ont les niveaux supérieurs aux normes. Ceci suggère une corrélation étroite entre la variation de ces enzymes hépatiques et la vitamine D.

En ce qui concerne la dose, une différence significative est observée, confirmée par le test de Tukey qui a donné une valeur de p inférieure à 0,05 et des lettres différentes entre les doses de 500 mg et 850 mg. Cela confirme qu'avec l'augmentation de la dose de metformine, le taux de vitamine D diminue, suggérant une relation inversement proportionnelle.

Tableau 03: Comparaison des variations des taux de la vitamine D en fonction des niveaux d'ASAT/ALAT et de la dose de metformine chez les patients de la population 1

Paramètre	Les doses	Valeur (UI/L)	N	Moyenne	Ecart-type	<i>p-value</i>	Groupe
ASAT	Dose 1 (500 mg)	<31	10	22,50	6,05	0,0426064	A
		>31	9	25,11	4,46		AB
	Dose 2 (850mg)	<31	9	14,16	5,72		AB
		>31	9	21,15	11,11		B
ALAT	Dose 1 (500mg)	<35	8	22,50	6,69	0,02978384	A
		>35	12	24,50	4,14		AB
	Dose 2 (850mg)	<35	9	14,94	7,74		AB
		>35	7	23	8,17		B

3.2.2 Comparaison entre les différentes doses de metformine et le sexe :

Le Tableau 04 présente une comparaison des variations des taux de vitamine D dans les différentes doses du médicament metformine, en fonction du sexe des sujets de la population 1.

Les analyses révèlent une différence significative ($p=0,005$) entre les deux sexes pour chaque dose de médicament (500 mg et 850 mg). Pour la dose initiale de 500 mg, nous observons que les hommes présentent une moyenne plus élevée de taux de vitamine D ($24,66 \pm 4,6$) par rapport aux femmes ($22,37 \pm 6,24$). Des résultats similaires sont obtenus pour la dose plus élevée de 850 mg, où les hommes affichent également une moyenne de $17,35 \pm 8,04$ comparée à celle des femmes ($16,07 \pm 7,3$) pour les taux de vitamine D. Ces résultats suggèrent que l'administration de doses plus élevées de metformine est associée à une diminution du taux de vitamine D, avec une influence plus marquée chez les femmes.

Le test de Tukey confirme les différences observées entre les sexes pour chaque dose. Ainsi, pour la dose de 500 mg, le groupe des hommes est désigné comme le groupe A, tandis que le groupe comprenant les femmes de la première dose et les hommes de la deuxième dose est désigné comme le groupe AB. En revanche, les femmes recevant la dose de 850 mg sont distinguées des autres groupes et placées dans le groupe B.

Tableau 04: Comparaison des variations des taux de vitamine D dans les différentes doses du médicament metformine, en fonction du sexe des patients de population 1

Les doses	Sexe	N	moyenne	écart type	<i>p-value</i>	Groupe
Dose 1(500mg)	Hommes	9	24,66	4,58	0,005	A
	Femmes	14	22,37	6,24		AB
Dose2 (850mg)	Hommes	12	17,35	8,04		AB
	Femmes	21	16,07	7,30		B

Résultats et interprétations

3.2.3 Selon HbA1c :

Le tableau 05 présente une comparaison des variations des taux de vitamine D en fonction des différentes doses de metformine, en relation avec le taux d'HbA1c des patients de la population 1.

L'analyse statistique révèle une différence significative ($P=0,000$) entre les taux de vitamine D associés aux différents pourcentages d'hémoglobine glyquée pour chaque dose de metformine (500 mg et 850 mg). On observe que, parmi les patients diabétiques avec une HbA1c comprise entre 6 et 7 %, la moyenne est de $24,03\pm 5,87$ pour la première dose, par rapport à une moyenne de $22,26\pm 5,47$ pour ceux ayant un HbA1c supérieur à 7 %. De plus, pour la deuxième dose, la moyenne diminue avec l'augmentation du pourcentage de HbA1c, les moyennes respectives pour un HbA1c entre 6 et 7 % et supérieur à 7 % étant de $17,28\pm 7,16$ et $15,73\pm 7,79$.

Le test de Tukey confirme ces résultats, indiquant que les groupes pour chaque pourcentage de HbA1c et dose de metformine sont distincts. Le groupe A inclut les patients avec un HbA1c entre 6 et 7 % (dose 1), le groupe AB comprend les patients avec un HbA1c supérieur à 7 % (dose 1) ainsi que ceux avec un HbA1c entre 6 et 7 % (dose 2), tandis que le groupe B regroupe les patients ayant un HbA1c supérieur à 7 % (dose 2).

Tableau 05: Comparaison des variations des taux de vitamine D dans les différentes doses du médicament metformine, en fonction du HbA1c des patients de population 1

Les doses	valeur de HbA1c (%)	N	moyenne	ecart type	P-value	groupage
dose 1 (500mg)	6-7	13	24,04	5,88	0,000	A
	>7	10	22,26	5,48		AB
dose 2(850mg)	6-7	12	17,28	7,17		AB
	>7	18	15,73	7,80		B

Résultats et interprétations

3.2.4 Selon IMC :

Le tableau 06 illustre les variations des niveaux de vitamine D en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

L'analyse statistique révèle une diminution des niveaux moyens de vitamine D à mesure que l'IMC augmente, passant de la normale à l'obésité. Cette observation confirme l'existence d'une relation entre l'obésité et la carence en vitamine D chez les patients diabétiques sous metformine (population 1).

De plus, le test de Tukey indique que chaque valeur ou intervalle est inclus dans le groupe A.

Tableau 06: Comparaison des variations des niveaux de vitamine D en fonction de l'indice de masse corporelle(IMC)

Valeur	N	Moyenne	écart type	P-value	Groupage
<18,5(maigre)	3	21,13	1,98	0,020	A
18,5_24,9 (normal)	50	20,16	9,82		A
25_30 (surpoids)	32	15,48	6,02		A
>30 (obèse)	20	14,81	5,84		A

Discussion

La metformine est l'antidiabétique oral recommandé en première intention ou en combinaison avec tout autre traitement antidiabétique. C'est aujourd'hui le médicament pour le traitement du DT2 le plus prescrit à travers le monde. Cette notoriété est le reflet d'une large expérience clinique, à laquelle s'ajoutent des propriétés cardio-protectrices, la capacité à induire une perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses, et également son faible coût. En raison d'une pharmacocinétique complexe avec des variations inter-individuelles pour son absorption et son élimination, ainsi qu'une réponse glycémique variable selon les patients, les mécanismes d'action responsables de son action anti-hyperglycémique ne sont pas encore totalement compris et restent parfois controversés (**Foretz, 2021**)

Plusieurs études et recherches parlent sur l'influence de ce médicament sur le statut vitaminique chez la population qui traite par ce dernier, mais ces recherches restent toujours à développer et à illustrer de manière approfondie

L'objectif de notre étude se basé sur la recherche d'une relation entre le traitement par la metformine et le déséquilibre des taux des paramètres métaboliques avec le statut en vitamine D dans d'une population de diabétiques type 2.

Selon notre recherche, l'étude des niveaux de vitamine D dans les populations témoins, à la fois sous metformine et sous d'autres médicaments différents de la metformine, met en évidence des disparités notables. Les niveaux de vitamine D sont les plus élevés dans la population témoin, tandis que les populations traitées avec metformine et sous autres médicaments ont des niveaux plus bas. La population sous metformine qui partage la moyenne la plus basse 20,67 ng/l. Une étude réalisée par **Sohl et al (201)** sur des patients gériatriques ambulatoires néerlandais, des corrélations négatives entre l'utilisation de la metformine et le statut en vitamine D ont été observés chez les personnes qui ne prennent pas de suppléments de vitamine D avec des niveaux de vitamine D inférieurs de 14,4 % à ceux des témoins (**Sohl et al.,2012**)

En outre, une étude similaire faite par **Orten-Luiten, (2016)** a révélé que il est possible que l'effet de la metformine sur la diminution des taux de vitamine D ait pu être confondu avec l'utilisation de suppléments de la vitamine D lors du diagnostic (**Orten-Luiten, 2016**)

Nos analyses statistiques approfondies sur la population recevant du traitement à la metformine ont révélé des liens significatifs entre la carence en vitamine D et le profil lipidique des patients. Plus précisément, nous avons observé une corrélation entre des niveaux

élevés de cholestérol total et de LDL au-dessus des valeurs normales et des taux réduits de vitamine D chez ces patients. De même, une diminution du taux de HDL en dessous des normes a été associée à des apports moindres en vitamine D. Nous avons également constaté une relation entre les valeurs de l'indice de masse corporelle (IMC) et les niveaux de vitamine D, avec une tendance à une diminution de cette vitamine lorsque l'IMC dépasse 30. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche intégrée dans la prise en charge des patients sous metformine, en tenant compte de leurs besoins nutritionnels et métaboliques pour une gestion efficace de leur santé.

Certaines études ont indiqué une corrélation entre la carence en vitamine D et le déséquilibre du profil lipidique. Par exemple, Huang *et al.* (2023) ont réalisé une méta-analyse basée sur des études cliniques d'observation, démontrant que des niveaux insuffisants de vitamine D étaient associés à des taux accrus de triglycérides (TG), de cholestérol total (TC) et de lipoprotéines de basse densité (LDL), ainsi qu'à une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) chez les adultes obèses (**Huang *et al.*, 2023**)

Chez les diabétiques de type 2, un déséquilibre lipidique peut entraîner une carence en vitamine D en perturbant son absorption intestinale et son transport dans le sang. L'obésité, souvent associée à ce type de diabète, entraîne un stockage excessif de vitamine D dans les tissus adipeux, la rendant moins disponible. De plus, la stéatose hépatique, fréquente chez ces patients, altère la conversion de la vitamine D en ses formes actives. Enfin, l'inflammation chronique et la résistance à l'insuline, courantes dans le diabète de type 2, affectent également le métabolisme de la vitamine D. (**al-Quartz *et al.*, 2020**)

De plus, les conclusions de notre étude mettent en évidence l'impact de la dose de metformine sur l'incidence de la carence en vitamine D chez les patients diabétiques, en relation avec plusieurs paramètres.

Les résultats révèlent un lien entre les niveaux élevés d'ASAT et d'ALAT, dépassant les normes, et une carence en vitamine D chez les individus. Cette relation est observée en fonction des doses de médicament (500 mg/850 mg) contenant la metformine, où une augmentation de la dose entraîne une diminution significative des taux de vitamine D.

De plus, les données relatives à l'HbA1c révèlent une diminution significative des niveaux de vitamine D lorsque les valeurs dépassent la plage considérée comme équilibrée (6-7%), en conjonction avec une augmentation de la dose de médicament, passant de 500 à 850 mg.

L'influence de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline revêt une importance capitale dans le maintien de la glycémie. Les individus présentant une carence en vitamine D tendent à manifester une résistance à l'insuline plus marquée, ce qui complique la régulation de leur taux de glucose sanguin. Dans le cas du diabète de type 2, des facteurs tels que l'obésité et l'inflammation chronique, qui sont fréquents, contribuent également à cette corrélation négative. **(Alkharfy, 2013)**

En ce qui concerne le sexe, nos observations suggèrent que la dose de médicament influe sur les niveaux de vitamine D chez les deux sexes, bien que cette influence semble être plus prononcée chez les femmes. Ceci s'explique par le fait que les femmes présentent plusieurs facteurs de risque de carence en vitamine D, tels que la grossesse, l'allaitement **(Gellert, 2017)** et la ménopause... **(Haile , 2022)**

Il est important de noter également que d'autres recherches se sont penchées sur l'effet de la metformine sur d'autres vitamines et minéraux, tels que la vitamine B1, B6 et le zinc. Certains rapports suggèrent que la metformine pourrait diminuer les niveaux d'acide folique chez certains patients. **(Wakeman, 2020)**. L'acide folique est crucial pour la production de nouvelles cellules et la synthèse de l'ADN. D'autres études ont également suggéré que la metformine pourrait réduire les niveaux de vitamine B6. Cette vitamine est impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides. Une carence en vitamine B6 peut entraîner des symptômes tels que des problèmes cutanés, des troubles neurologiques et une diminution de l'immunité **(Kim, et al, 2019)**.

Certaines études suggèrent qu'il pourrait exister une relation entre la metformine et des niveaux réduits de vitamines B12, B6 et d'acide folique chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, il existe des divergences dans les résultats, mettant en évidence le besoin de recherches supplémentaires afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et l'impact clinique de ces associations **(Valdes-Ramos et al, 2015)**. L'étude réalisée par **Rachedi & Khaldi (2023)** a examiné l'effet de la metformine sur le statut vitaminique chez des patients diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen. Les résultats ont révélé une corrélation significative entre l'utilisation de la metformine, les doses administrées et la durée du traitement. En particulier, une association claire a été démontrée entre l'usage prolongé de la metformine et une diminution des niveaux de vitamine B12. Cette malabsorption de la vitamine B12 peut avoir des conséquences négatives sur la santé à long terme des patients. En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre la metformine et les niveaux

de vitamine D, les patients ayant maintenu des niveaux adéquats de cette vitamine. Ces résultats mettent en lumière l'importance de surveiller régulièrement le statut en vitamine B12 chez les patients sous metformine pour prévenir les déficiences et réduire les risques de complications et de la considération de suppléments vitaminiques appropriés (**Rachedi & Khaldi, 2023**)

Selon ces résultats, il semble que l'impact de la metformine sur le profil vitaminique puisse différer selon la durée du traitement, la dose administrée et d'autres facteurs individuels. Ces variables doivent donc être considérées lors de l'évaluation de l'effet de la metformine sur les vitamines chez les patients atteints de diabète de type 2. Surtout ce qui concerne la vitamine D.

Compte tenu de l'impact potentiel de la metformine sur le statut vitaminique des patients atteints de DT2, il est recommandé d'envisager une supplémentation en vitamine D et en vitamine B12 dans cette population. Bien que la metformine soit bénéfique pour la gestion de la glycémie, il est clair qu'elle peut provoquer une malabsorption de la vitamine B12 et augmenter le risque de carence en vitamine B12 se manifestant par des symptômes neurologiques et des troubles hématologiques. De même, la metformine pourrait également affecter la réabsorption des acides biliaires, affectant ainsi indirectement les niveaux de vitamine D, qui joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphore et dans le maintien de la santé des os et du système immunitaire.

Par conséquent, une surveillance régulière des niveaux de ces vitamines et une supplémentation appropriée peuvent améliorer la santé globale des patients atteints de diabète de type 2, prévenir les complications liées aux carences en vitamines et optimiser l'efficacité des traitements antidiabétiques.

Conclusion

Conclusion

Cette étude a examiné l'impact de la metformine sur les paramètres métaboliques et la vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2. Bien que la metformine soit largement reconnue pour ses effets bénéfiques sur la glycémie, le poids corporel et la santé cardiovasculaire, notre étude souligne également ses effets secondaires, notamment les carences en vitamines D.

Dans des études antérieures, il a été observé que la metformine peut réduire l'absorption de la vitamine B12 et, potentiellement, de la vitamine D en diminuant la réabsorption des acides biliaires. Cette malabsorption est préoccupante car une carence en vitamine D peut affecter la santé osseuse et le système immunitaire. Nos analyses statistiques ont montré la présence d'un rapport entre les niveaux de vitamine D et divers paramètres métaboliques, tels que le cholestérol total, le LDL, le HDL et l'IMC. De plus, il a été constaté que l'impact de la metformine sur les niveaux de vitamine D dépend de la dose administrée et des niveaux d'HbA1c, avec des doses plus élevées de metformine associées à des niveaux de vitamine D plus bas.

La résistance à l'insuline et l'inflammation chronique, fréquentes chez les patients diabétiques de type 2, aggravent cette situation, compliquant la gestion de la glycémie. Sur la base de ces résultats, il est recommandé de surveiller régulièrement les niveaux de vitamine D et chez les patients sous traitement par metformine et de considérer une supplémentation appropriée pour prévenir les carences.

Une approche intégrée, prenant en compte les besoins nutritionnels et métaboliques des patients, est essentielle pour optimiser leur santé globale et l'efficacité des traitements antidiabétiques.

Pour gérer la carence en vitamine D chez les patients diabétiques sous metformine, il est crucial de réaliser des études longitudinales pour explorer les mécanismes biologiques impliqués. Une surveillance régulière des niveaux de vitamine D, ainsi que des recommandations pour la supplémentation et les ajustements de mode de vie, sont indispensables. Former les professionnels de santé et sensibiliser les patients, tout en élaborant des politiques de santé publique spécifiques, peuvent améliorer la gestion de cette carence. Enfin, favoriser la collaboration interdisciplinaire et l'innovation technologique aidera à aborder efficacement ce problème complexe.

En conclusion, bien que la metformine soit un facteur contribuant à la carence en vitamine D, il est essentiel de considérer une approche holistique qui prend en compte les divers facteurs

Conclusion

de risque individuels. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces interactions complexes et pour développer des stratégies de gestion adaptées pour les patients sous traitement par metformine.

Les résultats de notre étude soulignent la nécessité de recherches approfondies sur les effets de la metformine sur la carence en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2. Il est crucial de mener des études épidémiologiques à grande échelle pour évaluer la prévalence de cette carence dans différentes populations. Par ailleurs, des recherches cliniques expérimentales devraient examiner l'efficacité de la supplémentation en vitamine D, en mesurant les niveaux avant et après l'intervention. De plus, des études mécanistiques sont essentielles pour comprendre comment la metformine interfère avec le métabolisme de la vitamine D, notamment son absorption et conversion. Ces investigations futures sont fondamentales pour améliorer les stratégies de traitement pour ces patients.

Références bibliographiques

A

- Abdelkebir, (2014). les marqueurs biologiques et des complications du diabète sucré. Mémoire de Master. Université de Constantine 1.
- ADA. (2017). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, ;40(Suppl 1):S64-74.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471–8
- Albert et al. (2007). Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci* , 48, 2327–2334.
- Alborzi, N. A. (2008). Paricalcitol Reduces Albuminuria and Inflammation in Chronic Kidney Disease A Randomized Double-Blind Pilot Trial. *Hypertension*, ;52:249-55.
- Alkharfy. (2013). Vitamin D supplementation in patients with. *Cardiovascular Diabetology*, 12:11320.
- American Diabetes Association. (2010). Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes care*, 33(Suppl 1), S11.
- American Diabetes Association. (2021). Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90
- American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. 47(Suppl. 1):S20–S42 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Annweiler et al. (2013). Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and optic chiasm volume. *J. Am. Geriatr. Soc* , 61, 1026–1028.
- Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, & Semrouni. (2012). *L'essentiel en diabétologie : à l'usage des médecins généralistes (SANOFI ed.)*. 9^{ème} congrès de la Fédération Maghrébine d'Endocrinologie- Diabétologie.
- Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1993 ; 213 : 1341–1348.

- Arnaldo, B. (2016). Etude du statut en vitamine D dans une population féminine incarcérée dans la maison d'arrêt de Lille-Sequedin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* , 3(2):118-126.
- Aschenbrenner, S. H. (2001). 1,25-(OH(2))D(3) alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res*; 100: 171–175.
- Astrid Petersmann. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127(S 01): S1-S7

B

- Baalbaki, L. (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1: focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires).
- Bacchetta, J., Ranchin, B., Dubourg, L., & Cochat, P. (2010). Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie*, 17(12), 1687–1695.
- Bang-An, F. G.-L. (2017). The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* , , 9(3), 307; <https://doi.org/10.3390/nu9030307>.
- Belbachir, M. et Fares. M.(2023). Étude descriptive et évaluation de quelques paramètres biochimiques d'une population de diabétiques de type 2. Mémoire de fin d'étude, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazmore M.G., Zee R.Y et Wong J.B. 2004. Effect of Vitamin D on Falls : A Meta-analysis. *JAMA*, 291(16): 1999- 2006
- Bland. (2004). Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* , ;89 90:121 5.
- Blicklé J. (2003). Les études de prévention médicamenteuse du diabète de type 2 doivent elles nous amener à changer nos prescriptions? *Diabètes & Metabolism*, 29(5), 547-553
- Bonnet F. (2013) Diabète de type 2 : données épidémiologiques et physiologiques, critères diagnostiques. *Diabète : ce que le cardiologue doit savoir*, vol 296, n°1
- Bopape PG, Wagenaar C, Poka M, Bronkhorst E. Vitamin D supplementation in a post-pandemic era: A narrative review. *S Afr Fam Pract*. 2023;65(1), a5752. <https://doi.org/10.4102/safp.v65i1.5752>

- Bories 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
 - Bouhanick, B., Barigou, M., Kantambadouno, J.-B., & Chamontin, B. (2013). Contrôleglycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? Épidémiologie,données des principaux essais cliniques et méta-analyses. La Presse Médicale.
 - Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29(6):726-76
 - Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., Orcel P., Vellas B., Thomas T et Roux C. 2009. Vitamin D : skeletal and extra skeletal effets ; recommendations for good practice. *La presse Médicale*, 38(1): 43-54.
 - B-W. Ogunkolade, B J. Boucher, J M. Prah, S A. Bustin, J M. Burrin, K. Noonan et al. Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 1 juill 2002;51(7): 2294 300.
- C
- Cândido F, B.J. (2014). Vitamin D: Link between Osteoporosis Obesity, and Diabetes. *IJMS*. , ;15(4):6569-91.
 - Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res* 2009;29(9):3
 - Chaouki. (2018). Antidiabétique oraux Professeure Chaouki D ADA/EASD Octobre 2018
 - Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1alpha, 25(OH)(2)D(3). *Cell Signal* 2013;25(12):2362—73
 - Chevenne. D et Fondrede M. (2001). Actualité des marqueurs biologique du diabète...
 - Chiu KC et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *AJCN*. 2004;79(5):820-5
 - Chiu. (2001). The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* , ;2(1):2.

- Cligolini, M. P. (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Prevalence of Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* , 29(3):722-4.
 - Comprendre mon diabète. (2014) *changing diabètes*. Novo Nordisk Pharma, Bruxelles.
 - Cormier C, Souberbielle JC. Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH [New definition of optimal vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range . *Revue de médecine interne*. 2006; 27(9):684-689.
 - Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64
- D**
- De Jaeger, C. &. (2010). Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usages . *Médecine & Longévité* , 2(4), 182–199. doi:10.1016/j.mlong.2010.06.001.
 - Delhoménie, M. (2011). La vitamine D. *Pratique en nutrition* , 25 : 44-47.
 - Docio S, R. J. (1998). Seasonal deficiency of vitamin D in children . *J Bone Miner Res* , 13:544-8.
 - Drouin(1999). Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveau critères. Vol 25 - N° 1P. 72 –90.
- E**
- Elabridi. (2020). Diabète De type 2 et Déficit en vitamine D. Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Rabat Faculté de médecine et pharmacie, <https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/19083/P0942020.pdf?sequence=1>.
 - El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, *et al*. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 223–228.
 - Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, *et al*. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J* 2005 ; 330 : 1304–1305.
- F**
- Faure S. (2011). Biguanides. *Actualités Pharmaceutiques*, 50(506), 51-54.FID (Fédération Internationale du Diabète). 2006. ATLAS du DIABÈTE de la FID 3e édition

- Faure, S. (2017). *La metformine, antidiabétique de référence. Actualités Pharmaceutiques*, 56(571), 1–5. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.018
- federation francaise des diabétiques
- Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, *et al.* Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 2355–2369.
- Foretz M, Taleux N, Guigas B, *et al.* Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 381–388.
- Foretz M, Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 827–829.
- Foretz, M. (2014, January 24). Retrieved from *Med Sci*: <https://doi.org/10.1051/medsci/20143001018>
- Foretz, M. (2021). Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des maladies Métabolique*, Pages 648-660, Volume 15.
- Forman JP, G. E. (2007). Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* , ;49:1063-9.

G

- Gellert. (2017). Breastfeeding woman are at higher risk of vitamin D deficiency than nonbreastfeeding women - insights from the German VitaMinFemin study. *International Breastfeeding Journal* , 12:19.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. Volume 21, Issue (17), Pages 6275.
- Gannagé-Yared, C. R. (2009). Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European journal of endocrinology* , 160 : 965-971.
- Garabédian, M. (2011). La vitamine D: pour qui et à quelle dose? *Nutri-doc.* , 92.
- Garg, S. K., Weinzimer, S. A., Tamborlane, W. V., Buckingham, B. A., Bode, B. W., Bailey, T. S., ... & Kaufman, F. R. (2017). Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(3), 155-163.
- Gloth, T. J. (1995). Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatric Soc* , ;43:822-8.

- Goldschmeding R, A. J. (2000). Connective tissue growth factor: just another factor in renal fibrosis? . *Nephrol Dial Transplant* , ; 15: 296–299.
- Gourdy P., Hanaire H., Mathis A., Martini J., Labrousse Lhermine F., Melki V., Lorenzini F., Puechbret N., Bertrand M., Dubet A., Broussaud S., Maizad J.C., Fontaine S., et Sanz C. (2008). Le diabète et ses complications.
- Graillot D., Quipourt V., Bouillet B., Petit J. M. et Manckoundia P. (2012). Diabète de type 2 chez le sujet âgé : quelles spécificités ? *La Revue de Médecine Interne*, 33(10),575-579.
- Grimaldi A. (2000). Diabétologie. Questions d'internat. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière
- Grimaldi A. (2001) –Traitement du diabète de type 2 : place des nouveaux antidiabétiques oraux. Dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament.
- Guillard, J. (2015). La vitamine D. Elodie Lecoquerre, Lavoisier, Paris. , 09-63.
- Guillemant J, A. A. (1998). Statut vitaminique D de l'adolescent: variations saisonnières et effets d'une supplémentation hivernale par la vitamine D3. *Arch Pédiatr* , 5:1211-5.
- Gupta S, C. M. (2000). Connective tissue growth factor:potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. . *Kidney Int* , ; 58: 1389–1399.

H

- Haddad JG, M. L. (1993). Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* , ;91(6):2552—5.
- Haute Autorité de santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013. www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
- Haile DT, D. T. (2022). Vitamin D deficiency and associated factors among antenatal careattending pregnant women in Sodo town, South Ethiopia: A facility-based cross-sectional study. *PLoS ONE* , 17(12): e0279975. .
- Haute autorité de santé. (2005) Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel : service des recommandations professionnelles. P04.
- Hennen, G. (2001). Endocrinologie. Bruxelles: De Boeck université.

- Heraud C. La Vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais. *Journal of médecine*. 2016; 27:12-20
 - Herrmann, D. R.-S. (2014). Serum 25-Hydroxyvitamin D: A Predictor of Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Dia Care* , ;38(3):521 8.
 - Hirst M. (2013) atlas du diabète de la FID 6^o édition. Fédération Internationale du Diabète
 - Hitman, N. M. (1998). Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes* , ;47(4):688 90.
 - Hoenderop J, Nilius B, Bindels R. Calcium absorption across epithelia *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 373-422. 12.
 - Hoffman LS, Fox TJ, Anastasopoulou C, et al. Diabète d'apparition de la maturité chez les jeunes. [Mise à jour le 27 octobre 2021]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearlsPublishing; 2022 janvier-. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532900/>
 - Holick MF, M. L. (1989). . Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* , ;2(8671):1104-5.
 - Holick, M. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* , 357:266-81.
- I**
- International Diabetes Federation. (2019). IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation
 - International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
- J**
- J-Y Oh, E. B.-C. (2002). Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Metabolism* , ;51(3):356 9.
- K**
- K.BOUDAUD, (2020). Le pré diabète un enjeu majeur pour la prévention du diabète.El-Hakim.Vol V(N°33).p.5 à 10
 - Kayaniyil, S. (2010). Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* , : p. 81.

- Khaldi, R. &. (2023). Étude de quelques paramètres de toxicité chez une population de diabétiques de type 2. Mémoire fin d'étude . Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen .
- Kim D.H., M. C. (2020). Vitamin D and Endothelial . *Nutrients* , 12(2): 575.
- Kooy A, d. J. (2009). Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* , 169(6):616-25.
- KOUHEN F. Cancer de pancréas et diabète Thèse Doctorat. 2011 ; Université Mohamed V.
- Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1355–63
- Kristal-Boneh, F. P. (1997). Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* , ;30:1289-94.

L

- L'OMS,2022, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) In: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr>
- Lahreche I. et Chilha K. (2016) Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie.
- Landrier JF et al., (2016). Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity?. *Proc Nutr Soc* , ;75(1):38-46.
- Landrier, J.-F. (2021). Vitamine D et diabète de type 2 : que nous enseignent. *Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie* , 280-4.
- Landrier, J.-F. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* ; 2014, vol. 49, no 6, p. 245-251
- Lebon G. (2003) Le diabète de type II : prise en charge actuelle de la maladie et nouvelles perspectives thérapeutique. Faculté de Pharmacie : Thèse pour Le Diplôme D'état de Docteur en Pharmacie. P13.
- Li Y-C. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney international*. 2010, 78 : 134-139.
- Lips P, C. K.-A. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A . *Eur J Endocrinol.* , 180(4):P23–P54.
- Lips.P. (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Molecular Biol* , ; 92 (1) :4!8.

- Logie L, Harthill J, Patel K, *et al.* Cellular responses to the metal-binding properties of metformin. *Diabetes* 2012 ; 61 : 1423–1433.
- Louiza B. (2008). Effets biologiques de la petite centaurée *Erythraea centaurium* (L.)Pers., Mentouri de Constantine.
- Luo, G. F. (2017). L'association entre la carence en vitamine D et la rétinopathie diabétique dans le diabète de type 2 : une méta-analyse d'études observationnelles. *Nutrients* , ;9(3) :307.

M

- M. A. Atkinson, (2014).Type 1 diabetes.The Lancet.Vol 383 Number 9911 p1-98, e1-e2
- Makhlouf S. et Chahboub S. (2015) Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Aindefla. Mémoire de fin d'études : Régulations Endocriniennes et Physiopathologies.
- Malecki, T. K. (2002). Vitamin D binding protein gene and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Research and Clinical Practice* , 57(2):99 104.
- Malik Djennane, J.-C. S. (2015). Actualités sur la vitamine D. *Batna J Med Sci*, ;2(1):7-12.
- Mallet, E. (2014). Vitamin D. *Journal de pédiatrie et de puériculture* , 27: 29-38.
- Manna. (2012). Vitamin D up-regulates glucose transporter4 (GLUT4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-gamma-lyase (CSE) activation and H₂S formation in 3T3L1 adipocytes. *J Biol Chem* , ;287(50):42324-32.
- Marcotorchino J et al. Vitamin D protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation. *J Nutr Biochem.* 2014;25(10):1077-83
- Marcotorchino. (2012). Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol Nutr Food Res* , 56(12):1771-82.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C. & del Cañizo-Gómez, F. J. (2006). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* Volume 7, Issue (17), Pages 354–395.
- Marziou. (2020). Vitamin D Supplementation Improves Adipose Tissue Inflammation and Reduces Hepatic Steatosis in Obese C57BL/6J Mice. *Nutrients* , 12(2):342.
- McCreight, S. T. (2018). Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* .

- Melamed ML, M. E. (2008). 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of . . Arch Intern Med , 168(15):1629-37.
- METIDJI Hakima & Melle ZEKOUIM Imane (2016). Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année.
- Michel , G . (2006). Retrieved from Therapeutiques: DOI : 10.1684/med.2006.0004
- Mogire RM, M. A. (2020). Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: A systematic review and meta-analysis. Lancet Global Health. , 8(1):e134–e142.
- MOHAMED SEGHIR S (2022). Contrôle et suivi du diabète chez une population de diabétique dans la région de BouSaâda, M'sila, Algérie, Mémoire de fin d'étude, Université Mohamed Boudiaf-M' sila.
- Mohammadi, S., Hajhashemy, Z., & Saneei. (2022). Serum vitamin D levels in relation to type-2 diabetes and prediabetes in adults. A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Crit. Rev. Food Sci. Nutr , 62, 8178–8198.
- Murry, E. (2011). Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. Université Joseph fourier, Faculté de pharmacie de grenoble .
N
- Nagai, T. (2021). The serum 25(OH)D level and hand grip strength for fall risk assessment among osteoporotic elderly Japanese women. Archives of Osteoporosis , 16: 42.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4091, Metformin. Retrieved April 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>.
- Ncayiyana JR, M. L. (2021). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency among young South African infants: A birth cohort study. Nutrients. , ;13(5):1500.
- Nemere I, Garbi N, Hammerling GJ, Khanal RC. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3- MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. J Biol Chem 2010;285(41):31859—66
- Nkembe, M. J. (2009). Vitamine D et risque cardiovasculaire. Médecine Des Maladies Métaboliques, , 3(3), 247–250. doi:10.1016/s1957-2557(09)74739-x.

- Norman. (1980). Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* , ;209(4458):823-5.

O

- Ogunkolade, B. J. (2002). Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* , ;51(7):2294-300.
- Orimed. (2021, Avril 30). Produit à base de vitamine D. Renseignements d'ordonnance.
- Oroudji M. B. (2005). Corrélations entre les spécificités démographiques de la Seine-Saint-Denis et les difficultés de la mise à l'insuline en ambulatoire des diabétiques de type 2: enquête auprès des médecins généralistes de la Seine-Saint-Denis., Pierre et Marie-Curie
- Orten-Luiten, v. (2016). Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional. *Eur J Clin Pharmacol* , 72(5) 605_614 DOI 10.1007/s00228-016-2016-2.
- Out et al. (2018). Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and vitamin D levels: A post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(8), 1951–1956. doi:10.1111/dom.13327.
- Out. (2017). Metformin-associated prevention of weight gain in insulin-treated type 2 diabetic patients cannot be explained by decreased energy intake: A post hoc analysis of a randomized placebo-controlled 4.3-year trial. *Diabetes Obes Metab* .
- Out. (2017). Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3-year trial. *J Diabetes Complications* .
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its antidiabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000 ; 348 : 607–614.

P

- P, B. J. (2007). Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary. *Orv Hetil* , 148: 319-25.
- Palomer, J. M.-C.-V. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* . , ;10(3):185-197.
- Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.-L. (2000). *Diabète et maladies métaboliques* :Masson.

- Perrine, A., Lecoffre, C., Blacher, J., & Olié, V. (2019). L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Revue de Biologie Médicale*, 347
- Phan, B. (2007). Vitamine D et hypertension : quel lien ? *Rev Méd Suisse*;3:2022-4.
- Philippe Thuillier, Jacques Mansourati. (2023). Quels sont les liens entre tabagisme et insulino-résistance, insulinosensibilité ?, *Médecine des Maladies Métaboliques*. Volume 17, Issue 2, Pages : 108-116
- Pierre Dewaele , (2023). Les critères actuels identifient le risque de diabète de type 2 trop tard. *Vaisseaux, Cœur, Poumons I Vol 28 I N°5 I 2023*
- Pittas, J. L.-H. (2007). The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , ;92(6):2017 29.

R

- Raccach, D. (2004). Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie*, 1(1), 29-42.
- Rajkumar V, Levine SN. Diabète auto-immun latent. [Mise à jour le 28 janvier 2022]. Dans : *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearlsPublishing; 2022 janvier-. Disponible sur :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
- Reboul E, G. A. (2011). Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* , ;55(5):691—702.
- Redouane S., (2010), Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique, Mémoire de Magester , Université Mentouri Constantine, P 2-4
- Richard I. G. Holt.(2024). *Textbook of Diabetes 2024*. (6 e éd).WILEY
- Rigby, D. S. (1987). Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* , ;79:1659-64.a.

S

- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.

- Saggese, F. G. (1989). Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leuco cytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J Endocrinol Invest* , ;12:329-35.
- Sallé, A. (2018). Le diabète , facteur de dénutrition et de carences en micronutriments ? *Nutrition Clinique et Métabolisme* , , 32(1), 8–21. doi:10.1016/j.nupar.2017.09.002.
- Scheen A.-J.(2015), 03). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.
- Schlienger J.L. (2013). *Complications du diabète de type 2*. La Presse Médicale.
- Scragg, J. R. (1990). Myocardial infarction is inversely associa ted with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* , ;19:559-63.
- SEATTLE, Wash. (2023). Le taux mondial du diabète augmenteront de 529 millions cas à 1,3 milliard cas par 2050. *French_GBD 2021 Diabetes News Release.pdf*
- Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, *et al*. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005 ; 310 : 1642–1646.
- Shu Y, Sheardown SA, Brown C, *et al*. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1422–1431.
- Slama, G. (2000). *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino dépendant*. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.
- Snijder MB, v. D. (2005). Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels A Population-Based Study in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , ;90(7):4119-23.
- Sohl E, v. S. (2012). The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *Eur J Endocrino* , ;166(3):477–485. doi:10.1530/EJE-11-0917.
- Sophia Lahrichi, K. N. (2021). Hypovitaminose D : facteurs de risque, manifestations cliniques, et prise en charge. *Revue Marocaine de Rhumatologie* , ; 55: 3-10.
- Sophie ,N, Novembre 2017 ,livre « l’ADN », P(1 3)
- Souberbielle JC, P. D. (2008). Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* , ; 69(6):501!10.

- Standl E. Metformin in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):567-9
- Sun, K. J. (2006). Increased NF-κB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* , 291 :315-322.
- Sylvain E. (2004). *Activité physique et Santé : Etude comparative de trois villes européennes.* Faculté mixte de médecine de pharmacie de Rouen.

T

- Temmerman, J. (2011). Vitamin D and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Nutr.* , 30, 167–170. [Google Scholar]
- Tissandié E, Y. Guéguen, J-M A. Lobaccaro, J. Aigueperse, M. Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES.* 2006;22(12) :1095- 100.
- Traduction du Finnish Risk Score, Lindstrom J and Tuomilehto J. *Diabetes Care* 2003, 26: 725-731

U

- Uitterlinden, Y. F. (2004). Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* , ;89 90:187 93.
- UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854–865.

V

- Vranić L, M. I. (2019). Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity. *Medicina* , ;55(9):541.

W

- Wakeman, M. (2020). Metformin and Micronutrient Status in Type 2. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* , 0:13 2093–2108.
- Wang R, Kim BV, van Wely M et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017;356:j138.
- Watson, A. M. (1997). Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* , ;96:1755-60.
- White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ. Chromosomal localization involved in phosphate homeostasis : the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet* 1998 ; 24 :357-62.

- World Health Organization 2016. RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE
- Y**
- Yanagisawa. (1999). Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* , ; 283: 1317–1321.
- Y-C, L. (2010). Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney international* . , 78 : 134-139.
- Z**
- Zadshir A, T. N. (2005). The prévalence of hypovitaminosis D among US adults : data from the NHAES III. *Ethn Dis* , ; 15 (4 Suppl 5) : S5-97-101.
- Zafar. H. (2011). Advances in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Therapeutics*, 18(2), 117–152
- Zeitz, W. K. (2003). Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* , 17 : 509-511 .
- Zhang et al. (2019). The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine* , ;98(48):1-8.
- Zhang. (2007). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells by targeting NFkappaB. *Kidney Int* , 72: 193–201.
- Zhang. (2008). Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney International* , ;73(2):163 71.
- Zhao, F. E. (2010). Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S.adults without physician-diagnosed diabetes. *Diabetes care* , 33 : 344-347.
- Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1167–1174.
- Ziyadeh. (2004). Mediators of diabetic renal disease: the case for tgf-beta as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* , ; 15(Suppl 1): S55–S57.
- <https://interieur.gov.dz/Monographie/index.php?wil=13>, juin 2024.

ANNEXES

Annexes

1- Les valeurs de Comparaison de poids :

Analyse de variance :

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	437	219	1,46	0,234
Erreur	199	29721	149		
Total	201	30158			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Poids de population 3	40	76,70	A
Poids de population 1	123	73,28	A
Poids des témoins	39	72,49	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

2- Les valeurs de comparaison de l'âge :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	2888	1444	9,28	0,000
Erreur	199	30958	156		
Total	201	33846			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Âge de population 1	123	62,71	A
Âge de population 3	40	56,98	B
Âge de témoins	39	53,54	B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

3 -Les valeurs de comparaison du IMC :

Analyse de variance :

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	48,6	24,3	1,30	0,274
Erreur	199	3704,2	18,6		
Total	201	3752,8			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95

%

Facteur	N	Moyenne	Groupage
IMC de population 3	40	27,251	A
IMC de population 1	123	26,638	A
IMC de Témoins	39	25,701	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

4 -Les valeurs de comparaison du Glycémie :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	5,537	2,768	15,33	0,000
Erreur	184	33,229	0,181		
Total	186	38,766			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95

%

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Glycémie de population 1	111	1,4329	A
Glycémie de population 3	40	1,4250	A
Glycémie de témoins	36	0,9944	B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

5 -Les valeurs de Comparaison de HbA1c :

Analyse de variance :

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	137,93	68,96	40,46	0,000
Erreur	178	303,41	1,70		
Total	180	441,34			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
HbA1c de population 3	40	8,002	A
HbA1c de population 1	103	7,357	B
HbA1c de témoins	38	5,489	C

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

6 -Les valeurs de Comparaison de cholestérol :

Analyse de variance :

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	1,861	0,931	3,00	0,053
Erreur	159	49,366	0,310		
Total	161	51,228			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Cholestérol de population 1	98	1,9071	A
Cholestérol de témoins	30	1,7830	A B
Cholestérol de population 3	34	1,6412	B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

7- les valeurs de comparaison de triglycéride :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	5,893	2,946	3,06	0,050
Erreur	154	148,297	0,963		
Total	156	154,189			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95

%

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Triglycéride de population 1	91	1,7531	A
Triglycéride de population 3	33	1,3606	A
Triglycéride de témoins	33	1,3606	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

8-les valeurs de comparaison de Tsh :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	53,2	26,6	1,27	0,284
Erreur	162	3397,3	21,0		
Total	164	3450,5			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95

%

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Tsh de population 1	103	3,479	A
Tsh de population 3	31	2,307	A
Tsh de témoins	31	2,307	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

9- les valeurs de comparaison de T3 :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	49,37	24,69	4,55	0,014
Erreur	67	363,13	5,42		
Total	69	412,50			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
T3 de témoins	10	6,481	A
T3 de population 1	56	4,154	B
T3 de population 3	4	3,555	A B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

10- les valeurs de comparaison de T4 :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	34,3	17,2	0,50	0,608
Erreur	76	2604,3	34,3		
Total	78	2638,6			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
T4 de témoins	13	13,198	A
T4 de population 3	6	12,207	A
T4 de population 1	60	11,437	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

11- les valeurs de comparaison de vitamine D

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	1026	513	4,11	0,018
Erreur	199	24868	125		
Total	201	25895			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Vit D de témoins	39	26,31	A
Vit D de Population 3	40	23,18	A B
Vit D de population 1	123	20,57	B

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.

12- les valeurs de comparaison de vitamine B 12 :

Analyse de variance

Source	DF	SS	MS	F	P
Facteur	2	76518	38259	1,38	0,261
Erreur	52	1445033	27789		
Total	54	1521550			

Informations de groupement avec la méthode de Tukey et un niveau de confiance de 95 %

Facteur	N	Moyenne	Groupage
Vit B12 de Population 3	3	408,7	A
Vit B12 de témoins	4	364,8	A
Vit B12 de Population 1	48	274,1	A

Les moyennes ne partageant aucune lettre sont significativement différentes.