

Thé: 1815-30/01

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE  
ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب

## MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme

de Docteur en Pharmacie

Présenté par :  
BENAISSA Nesrine  
MESSAOUDI Meriem

Intitulé :

**ACTION DE LA METFORMINE SUR LES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES  
DIABETIQUES DE TYPE 2 DE DECOUVERTE RECENTE DANS LA WILAYA DE  
TLEMCCEN.**

*Soutenu le 4 Juillet 2012, devant le jury composé de :*

**Président:**

Pr. M. KENDOUCI-TANI

Chef de service de médecine interne CHUT

**Membres:**

Pr. A. GHAFfour  
Pr. B. BENABADJI  
Dr. H. BENAMARA  
Dr. N. ABOURIJEL

Chef de service du centre de transfusion sanguine CHUT.  
Chef de service de microbiologie CHUT.  
Maitre de conférence en pharmacie galénique.  
Maitre assistante en toxicologie.

**Encadreur:**

Dr. S.T. HEBRI

Maitre assistant en médecine interne.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ  
الرَّحِيمِ



# Remerciements

*En préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.*

*On tient à remercier sincèrement **Dr HEBRI Sid Taj**, qui, en tant que Directeur de mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Que les honorables **membres du jury** veuillent croire en nos remerciements anticipés pour leur acceptation d'examiner ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent également au **Pr ABI-AYAD** pour l'effort fourni pour le département de pharmacie, sa persévérance dans le suivi et sa grande patience dont il a su faire preuve malgré ses charges académiques et professionnelles.*

*On exprime notre gratitude à **Dr BENDAHMENE** pour son aide.*

*On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.*

*Enfin, on adresse nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.*

***Merci à tous et à toutes.***

# DEDICACE

Je dédie ce mémoire à :

- ◆ À Mes Très Chers Parents : les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.  
J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. je vous aime énormément.
- ◆ À ma sœur : Puisse Dieu tout puissant jouir ta vie, te combler d'avantage, t'apporter bonheur, et t'aider à réaliser tous tes vœux.
- ◆ À mon frère Abdelwahhab : Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.
- ◆ À mes sœurs Hadjar et Amina : je vous aime.
- ◆ À mon cher oncle Mourad, sa femme et ses enfants : J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.
- ◆ À mes tantes : Latifa et Djemila et leurs enfants, et mes oncles Abdelmadjid et Rachid : Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.
- ◆ À toute la famille MESSAOUDI et la famille SEGHIRI .
- ◆ À mon binôme Nesrine: j'étais très heureuse de travailler avec toi pour l'élaboration de ce mémoire.
- ◆ À mes chères amies Khadidja et Amel : Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leurs grands crus.  
Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur. Je vous aime mes sœurs.
- ◆ Sans oublier Amina, Waffa, Ismahane, Abir, Setti Chafika, Hadjar, Soumia et tous les Dr en pharmacie de la promotion 2006.

*Meriem*



# DEDICACE

Je dédie ce mémoire à :

- ◆ À mes chers parents qui m'ont éclairé le chemin, encouragé et soutenu tout au long de mes études : je vous aime énormément.
- ◆ À mes frères adorés Walid et Imad : pour tous les bons moments que nous partageons ensemble.
- ◆ À toute la famille : BENAÏSSA et HACHEMI.
- ◆ À mon binôme Meriem : j'étais très heureuse de travailler avec toi pour l'élaboration de notre mémoire.
- ◆ À mes très chères copines : Hafsa, Chafika, Hanene, khadidja, Amel, Amina, Wafaa et Asma.
- ◆ À toute ma promotion : ce fut un grand plaisir d'avoir fait partie d'elle.
- ◆ À Mr et Mme Sari-Ali : pour tout le bonheur et le soutien que vous m'aviez apporté.
- ◆ À mes très chères amies ; Radia et Naima : une grande joie de vous avoir côtoyé.

*Nesrine*

## Table des matières

INTRODUCTION .....	1
PROBLEMATIQUE .....	5
CHAPITRE N°1 : REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
<b>1. Le diabète de type 2 :</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. Définition :</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2. Epidémiologie générale :</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3. Critères diagnostiques :</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4. Classification étiologique du diabète sucré :</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5. Morbi-mortalité :</b> .....	<b>16</b>
<b>1.6. Aspects cliniques :</b> .....	<b>17</b>
<b>1.7. Étiopathogénie :</b> .....	<b>18</b>
<b>1.7.1. Arguments pour une susceptibilité génétique :</b> .....	<b>19</b>
<b>1.7.2. Arguments pour un rôle de l'environnement :</b> .....	<b>19</b>
<b>1.7.3. Environnement in utero :</b> .....	<b>21</b>
<b>1.8. Aspects physiopathologiques :</b> .....	<b>21</b>
<b>1.8.1. Résistance à l'insuline :</b> .....	<b>21</b>
1.8.1.1. <i>Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur :</i> .....	22
1.8.1.2. <i>Anomalie de la transduction du signal insulinique :</i> .....	22
1.8.1.3. <i>Anomalie des systèmes effecteurs :</i> .....	22
<b>1.8.2. Déficit insulinosécrétoire :</b> .....	<b>23</b>
<b>1.8.3. Glucotoxicité et lipidotoxicité :</b> .....	<b>24</b>
<b>1.9. Complications :</b> .....	<b>24</b>
<b>1.9.1. Complications aiguës :</b> .....	<b>25</b>
1.9.1.1. Le coma hypoglycémique : .....	25
1.9.1.2. Le coma hyperosmolaire : .....	25
1.9.1.3. L'acidose lactique : .....	25
1.9.1.4. Les infections : .....	25
<b>1.9.2. Complications chroniques :</b> .....	<b>26</b>
1.9.2.1. La néphropathie : .....	26

---



## Table des matières

---

1.9.2.2.	La rétinopathie :.....	27
1.9.2.3.	La neuropathie :.....	27
1.9.2.4.	Le pied diabétique :.....	27
1.9.2.5.	La macroangiopathie :.....	28
1.9.2.6.	Complications rhumatologiques :.....	28
1.9.2.7.	Anomalies dermatologiques :.....	29
2.	<b>Traitement</b> :.....	30
2.1.	<b>Critères de choix thérapeutique du diabète de type 2</b> :.....	30
2.2.	<b>Thérapie antidiabétique</b> :.....	32
2.2.1.	<b>Règles hygiéno-diététiques</b> :.....	32
2.2.2.	<b>Exercice physique</b> :.....	33
2.2.3.	<b>Traitement médicamenteux</b> :.....	33
2.3.	<b>Classification des médicaments</b> :.....	34
2.3.1.	<b>Insuline</b> :.....	34
2.3.1.1.	Mécanisme d'action :.....	34
2.3.1.2.	Relation structure-activité :.....	35
2.3.1.3.	Pharmacocinétique :.....	36
2.3.1.4.	Métabolisme :.....	37
2.3.1.5.	Effets indésirables :.....	37
2.3.2.	<b>Les antidiabétiques oraux (ADO)</b> :.....	38
2.3.2.1.	<b>Sulfamides hypoglycémiant (SH)</b> :.....	38
2.3.2.1.1.	<i>Structure et classification</i> :.....	39
2.3.2.1.2.	<i>Relation structure-activité</i> :.....	39
2.3.2.1.3.	<i>Mécanisme d'action</i> :.....	39
2.3.2.1.4.	<i>Pharmacocinétique</i> :.....	40
2.3.2.2.	<b>Glinides</b> :.....	43
2.3.2.2.1.	<i>Relation structure-activité</i> :.....	43
2.3.2.2.2.	<i>Mécanisme d'action</i> :.....	43
2.3.2.2.3.	<i>Pharmacocinétique</i> :.....	43
2.3.2.3.	<b>Inhibiteurs des <math>\alpha</math>-glucosidases (IAG)</b> :.....	43
2.3.2.3.1.	<i>Relation structure-activité</i> :.....	44
2.3.2.3.2.	<i>Pharmacocinétique</i> :.....	44
2.3.2.3.3.	<i>Pharmacodynamique</i> :.....	44
2.3.2.3.4.	<i>Effets indésirables</i> :.....	45

---

## Table des matières

---

2.3.2.3.5. <i>Contre-indications</i> :	46
2.3.2.4. Médicaments potentialisant l'effet de l'insuline :	46
2.3.2.4.1. <i>Thiazolidinediones (Glitazones)</i> :	46
a) Mécanisme d'action :	46
b) Relation structure-activité :	47
c) Pharmacocinétique :	47
d) Pharmacodynamique :	48
e) Effets indésirables :	48
2.3.2.4.2. <i>Les biguanides : Metformine</i> :	49
a) Historique :	49
b) Substance pharmaceutique :	49
c) Propriétés physicochimiques :	50
d) Caractéristiques pharmacocinétiques :	50
e) Propriétés pharmacodynamiques :	51
f) Mécanisme d'action de la Met :	54
g) Mécanisme d'action intime de la Met :	55
h) Relation structure activité :	57
i) Toxicité :	58
j) Effets indésirables :	60
k) Contre-indications et précautions d'emploi :	61
l) Contre-indications à l'utilisation des biguanides :	62
CHAPITRE N°2 : PARTIE PRATIQUE	63
PROTOCOLE	64
1. Objectif principal :	64
2. Objectif secondaire :	64
3. Population et méthodes :	64
3.1. Population cible :	64
3.2. Type d'étude :	64
3.3. Recrutement :	64
3.4. Nombre de sujets de l'étude :	64
3.5. Sélection des patients pour l'étude :	65
3.5.1. Critère d'inclusion :	65
3.5.2. Critères d'exclusion :	65
3.6. Matériels et méthodes :	65

---



## Table des matières

---

3.6.1. Un examen clinique :	65
3.6.2. Examen physique :	66
3.6.3. Examens para cliniques :	67
RESULTATS	69
1. Caractéristiques de la population générale :	69
1.1. Répartition des patients selon les facteurs de risque non modifiables :	69
1.1.1. Répartition des patients selon le sexe :	69
1.1.2. Répartition des patients selon l'âge :	70
1.1.3. Répartition des diabétiques selon les antécédents familiaux (ATCD) :	71
1.2.1. Répartition des patients selon l'activité physique :	72
1.2.2. Répartition des patients selon les paramètres anthropométriques :	73
a) Etude de l'IMC (Indice de Masse Corporelle):	73
b) Etude du tour de taille (TT) :	74
1.2.3. Répartition des patients selon le tabac:	76
1.2.4. Répartition des patients selon le bilan lipidique :	77
a) Selon le cholestérol total (CT) :	77
b) Selon le HDL <sub>C</sub> :	78
c) Selon le LDL <sub>C</sub> :	79
d) Selon les triglycérides (TG) :	80
1.2.5. Répartition des patients selon la qualité de l'équilibre glycémique :	81
a) Glycémie à jeun (GAJ) :	81
b) Glycémie post prandiale (GPP) :	82
c) Hémoglobine glyquée :	83
1.2.6. Répartition des patients selon la fonction rénale :	84
a) Microalbuminurie ( $\mu$ Alb):	84
b) Clairance de la créatinine (CL) :	85
2. Caractéristiques des patients après trois mois de traitement par la metformine :	86
2.1. Répartition des patients selon l'IMC et l'âge :	86
2.2. Répartition des patients selon le tour de taille (TT) et l'âge :	87
2.3. Etude de la glycémie à jeun (GAJ) après trois mois de traitement :	88
2.3.1. Relation entre la glycémie à jeun et l'âge :	88
2.3.2. Relation entre la glycémie à jeun et l'IMC :	89
2.3.3. Relation entre la glycémie à jeun et le tour de taille :	90
2.4. Etude de la glycémie post prandiale (GPP) après trois mois de traitement :	91

---

## Table des matières

---

2.4.1.	Relation entre la glycémie post prandiale et l'âge : .....	91
2.4.2.	Relation entre la glycémie post prandiale et l'IMC : .....	92
2.4.3.	Relation entre la glycémie post prandiale et le tour de taille : .....	93
2.5.	Étude de l'évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA <sub>1C</sub> ) : .....	94
2.5.1.	Relation entre l'hémoglobine glyquée et l'âge : .....	94
2.5.2.	Relation entre l'hémoglobine glyquée et l'IMC : .....	95
2.5.3.	Relation entre l'hémoglobine glyquée et le tour de taille : .....	96
2.6.	Étude du cholestérol total (CT) après trois mois de traitement : .....	97
2.6.1.	Relation entre le cholestérol total et l'âge : .....	97
2.6.2.	Relation entre le cholestérol total et l'IMC : .....	98
2.6.3.	Relation entre le cholestérol total et le tour de taille : .....	99
2.7.	Étude des triglycérides (TG) après 3 mois de traitement : .....	100
2.7.1.	Relation entre les TG et l'âge : .....	100
2.7.2.	Relation entre les TG et l'IMC : .....	101
2.7.3.	Relation entre des TG et TT : .....	102
2.8.	Étude du HDL-cholestérol (HDL-c) après 3 mois de traitement : .....	103
2.8.1.	Relation entre le HDL-c et l'âge : .....	103
2.8.2.	Relation entre le HDL-c et l'IMC : .....	104
2.8.3.	Relation entre le HDL-c et le tour de taille : .....	105
2.9.	Étude du LDL-c après trois mois de traitement : .....	106
2.9.1.	Relation entre le LDL-c et l'âge : .....	106
2.9.2.	Relation entre de LDL-c et l'IMC : .....	107
2.9.3.	Relation entre le LDL-c et le tour de taille : .....	108
2.10.	Étude de la microalbuminurie après 3 mois de traitement : .....	109
2.10.1.	Relation entre la microalbuminurie ( $\mu$ Alb) et l'âge : .....	109
2.10.2.	Relation entre la $\mu$ Alb et l'IMC : .....	110
2.10.3.	Relation entre $\mu$ Alb et le tour de taille : .....	111
2.11.	Étude de la clairance rénale de la créatinine après 3 mois de traitement : .....	112
2.11.1.	Relation entre la clairance rénale de la créatinine (CL) et l'âge : .....	112
2.11.2.	Relation entre la clairance rénale de la créatinine et l'IMC : .....	113
2.11.3.	Relation entre la clairance rénale de la créatinine et le tour de taille : .....	114
DISCUSSION .....		115
1.	Caractéristiques de l'échantillon : .....	115
2.	Comparaison des principales caractéristiques : .....	115

---



## Table des matières

---

<b>3. Discussion des résultats:</b> .....	116
<b>3.1. Comparaison du profil épidémiologique de nos diabétiques de type 2 avec les données de la littérature :</b> .....	116
<b>3.2. Discussion des résultats obtenus après 3 mois de traitement :</b> .....	121
CONCLUSION.....	127
ANNEXE 1.....	130
ANNEXE 2.....	131
ANNEXE 3.....	134

---

# INTRODUCTION

En raison de la fréquence, la précocité et la gravité des complications cardiovasculaires qui lui sont associés le diabète de type 2 est depuis longtemps considéré comme un facteur de risque majeur [1, 2].

Plusieurs pays placent le diabète de type 2 parmi leurs priorités de santé publique en raison de la part croissante, observée et prévue, de la population des diabétiques, dont le pronostic vital est dominé par les complications cardiaques.

L'IDF (International Diabetes Federation), en 2001 a évalué le nombre de diabétiques à 177 millions [3]. Il est prévu que 6% de la population mondiale soit en 2010 atteints de diabète [4]. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) prévoit que le nombre de diabétiques à l'horizon de 2030 avoisinera les 366 millions [5].

La population actuelle des diabétiques, les perspectives épidémiologiques prévoyant un accroissement considérable du nombre de patients diabétiques d'une part et des complications cardiovasculaires d'une autre part font, de cette maladie, un problème de santé publique mondial.

L'Algérie, pays en développement qui n'a pas encore solutionné le problème des maladies infectieuses n'échappe pas à ce constat. L'augmentation de la prévalence du diabète en Algérie est un fait réel. En 1994, dans la région d'Oran, L. Houti rapportait une prévalence de 6,8% pour les sujets âgés de 30 à 64 ans. Ces chiffres sont réajustés à 7,1% si on les recalcule avec les critères diagnostiques de l'ADA (American Diabetes Association) de 1997 [6].

En 1998, à Sétif, dans son enquête Malek retrouvait une prévalence de 8,8% dans la même tranche d'âge [7].

Selon le rapport Tahina (2003), la prévalence du diabète de type 2 en Algérie avoisine 12,9% [8]. Ce pourcentage se rapporte au nombre d'algériens entre 35 et 70 ans (évalué à 9 millions). La population diabétique estimée entre 1000 000 et 1200 000 diabétiques en Algérie, dont une partie est méconnue. Ces chiffres confirment la progression de la

prévalence du diabète en Algérie. Pour l'horizon 2025, Belhadj et coll, estiment que le nombre de diabétiques avoisinera 2,5 millions [9].

Le pronostic du diabétique de type 2 est dominé par les complications cardiovasculaires, raison pour laquelle beaucoup d'auteurs considèrent le diabète comme une authentique affection vasculaire.

L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) montre qu'au moment du diagnostic clinique, une personne sur deux atteinte de diabète a déjà développé une ou plusieurs complications micro ou macro vasculaires. Ainsi, de nombreuses études concluent que le diabète est un facteur de gravité, de précocité et de fréquence de survenue des complications cardiovasculaires. Elles sont aussi préoccupantes par le nombre d'hospitalisations qu'elles engendrent ; en effet, tous les services de médecine et de chirurgie notent une nette augmentation des hospitalisations des diabétiques pour une complication vasculaire ou cardiaque. À titre d'exemple, nous citons qu'aux Etats-Unis, les complications cardiovasculaires sont responsables de 77% des hospitalisations pour une complication chronique liée au diabète [10]. La mortalité cardiovasculaire ajustée pour l'âge est multipliée par 2 à 3 en cas de diabète [11]. Pour certains auteurs l'incidence des décès cardiovasculaires chez le patient diabétique sans antécédents d'infarctus du myocarde est similaire à celle observée chez le sujet non diabétique ayant fait un infarctus du myocarde sur un suivi de 7 ans [12].

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce, globale, et doit viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.

Elle doit également être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les co-morbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète avec la participation active du patient (mesures d'hygiène de vie, arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse) [13].

La metformine est le médicament le plus prescrit pour traiter les patients atteints de diabète de type 2 depuis plus de quarante ans. La metformine est le seul représentant en France de la classe des biguanides, médicament qui améliorent la sensibilité à l'insuline. Elle peut être utilisée en mono-thérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Ainsi, elle est indiquée, en première intention, en cas de diabète



de type 2 lorsque, après 3 à 6 mois d'intervention hygiéno-diététique, HbA1c (l'hémoglobine glyquée) est comprise entre 6 et 6,5%. Ensuite en cas d'HbA1c supérieure, l'escalade thérapeutique est poursuivie, en ajoutant à la metformine, un ou deux autres médicaments d'une autre classe d'antidiabétiques ou de l'insuline. Elle est largement utilisée pour son efficacité, sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies et l'absence de prise de poids [14]. Son action repose sur une diminution de l'insulinorésistance avec baisse de la production hépatique de glucose et augmentation de son utilisation périphérique. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline, et la diminution de l'insulinémie circulante qui en résulte, ont diverse conséquences :

-une amélioration du profil lipidique, marquée essentiellement par une baisse des triglycérides circulants susceptible d'avoir elle-même des conséquences favorables sur la composition des lipoprotéines (réduction de la proportion des petites LDL denses athérogènes) et le taux du HDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol circulant est quantitativement moins important. Une diminution des concentrations d'acide gras libres circulants a enfin été inconstamment rapportée ;

- une baisse modérée de la pression artérielle systolique et diastolique, mise en évidence chez l'animal et de façon plus inconstante chez l'homme ;

- une amélioration de l'activité fibrinolytique liée à une diminution du principal inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1, et une réduction du risque thrombotique par baisse du facteur Von Willebrand.

D'autres effets potentiellement favorables de la metformine ont été rapportés indépendamment de son action sur la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose :

- Une réduction de l'excrétion urinaire d'albumine, non reliée à la baisse tensionnelle ;
- Une diminution de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire ;
- Une amélioration de la relaxation vasculaire ;
- Une diminution du stress oxydatif [13].

C'est l'antidiabétique oral de choix chez le patient obèse en raison de ses effets bénéfiques sur le poids et au niveau cardiovasculaire [15].

Dans cette étude, nous essayerons d'illustrer l'action de la metformine sur les paramètres biologiques des nouveaux diabétiques de type 2 traités par une dose de 1000 mg deux fois par jour, consultant au niveau du service de médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (CHUT). Cette molécule qui demeure de grande actualité, constitue un important sujet de pratique quotidienne dans les thérapies antidiabétiques.

De ce faite, notre modeste travail tente de répondre à quelques questions :

1. Comment évoluent les paramètres biologiques chez les nouveaux diabétiques de type 2 traités par la metformine, consultants au niveau du service de médecine interne CHUT?
2. Quel est le profil clinique et biologique du diabétique de type 2 de découverte récente dans la wilaya de Tlemcen?

# PROBLEMATIQUE

Le diabète : problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale :

**-Par sa fréquence élevée :** en 2001, l'IDF évaluait à 177 millions le nombre de diabétiques [3] ; l'OMS prévoit le doublement du nombre de diabétiques en 2025 et une population de 336 millions de diabétiques pour 2030 [5]. Cette augmentation de la prévalence du diabète de type 2 concerne tous les pays et ne tient pas compte du sexe. Elle n'a pas de frontières géographiques, raciales ou ethniques.

La pandémie du diabète de type 2 constitue un phénomène inverse du développement apporté par la modernité, un effet qui touche surtout les pauvres. L'Inde, la Chine et les Etats-Unis sont les pays les plus concernés par le diabète. En Algérie, toutes les statistiques rapportent une prévalence croissante : 6,8% (7,1%) en 1994 [6] ; 8,8% en 1998 [7] ; en 2003 elle passe 12,9% [8] ; pour 2025, la population des diabétiques est estimée à 2,5 millions [9].

En Tunisie et au Maroc, le même constat est fait [16, 17].

**-Par son retentissement sur les organes cibles :** cœur, cerveau et rein ;

**-Par son coût :** une grande part des budgets attribués par les états est destinée à la prise en charge du diabète et ses complications. Si nous citons l'exemple des Etats-Unis la prise en charge des 12 millions de diabétiques a été évaluée en 2002, à 132 milliards de dollars, dont 90 pour les coûts directs et 40 pour les coûts indirects.

**-Par ses complications cardiovasculaires,** la rançon de tout diabétique, sont deux à trois fois plus fréquentes que chez le non diabétique [18]. Les complications cardiovasculaires d'un sujet atteint de diabète assombrissent son pronostic et raccourcissent son espérance de vie de 8 ans pour les sujets de 55 à 64 ans et de 4 ans pour les individus de plus de 70 ans [19].



Un diabétique meurt suite à une complication cardiovasculaire dans 65 à 80% des cas [20, 21]. Ces complications, et notamment l'infarctus du myocarde sont plus graves que chez le sujet non diabétique [22, 23].

Le risque relatif cardiovasculaire est de 2 à 3 pour l'homme et 3 à 5 pour la femme, plus important pour l'artériopathie des membres inférieurs (4 à 6) et pour les amputations (10 à 20) [24].

L'hypertension artérielle est fréquemment associée au diabète de type 2 : les données épidémiologiques disponibles actuellement montrent qu'il y'a entre 1,8 et 2 millions de diabétiques traités en France [25], et qu'en outre 71% des diabétiques reçoivent en plus un traitement antihypertenseur [26]. La prévalence de l'HTA (Hypertension tension artérielle) peut même dépasser 90% quand le diabète est compliqué de micro ou de macroalbuminurie [27].

L'obésité et le diabète de type 2 sont actuellement en progression rapide dans le monde entier. Ces deux troubles métaboliques s'inscrivent dans le contexte du syndrome métabolique, défini par l'association d'une résistance à l'insuline (menant à l'intolérance au glucose ou au diabète), d'une obésité, d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle. L'épidémie d'obésité et de diabète de type 2 est clairement liée à la sédentarité croissante de la population. L'activité physique – combinée à des mesures diététiques simples – constitue une prévention efficace du diabète de type 2 chez les sujets à risque. Elle atténue la résistance à l'insuline, facilite la prise en charge de l'obésité et présente un effet favorable sur la tension artérielle et le bilan lipidique. La quantité d'activité physique requise est faible, par exemple, trente minutes de marche par jour ou l'équivalent de 800-1000 kcal/semaine. Le principal défi du médecin consiste à engendrer une motivation durable auprès des patients.

Le traitement médicamenteux de première intention du diabète de type 2 est la **metformine (Glucophage®)**. Toutefois, ce traitement devrait compléter plutôt que remplacer l'activité physique et les approches diététiques. C'est un médicament antihyperglycémiant plutôt qu'hypoglycémiant. Elle améliore la sensibilité des cellules à l'insuline. Elle agit notamment sur le muscle comme une clé qui entrouvre une porte, pour faire rentrer le sucre dans la cellule musculaire. Elle réduit aussi la production de glucose par le foie, un phénomène dérégulé dans le diabète de type 2 [28].

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets de la metformine sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit ce médicament [29].

En Algérie, et plus particulièrement dans la wilaya de Tlemcen, l'évolution des paramètres biologiques des nouveaux diabétiques de type 2 traités par la metformine est mal connue ; pourtant la reconnaissance de cette évolution est importante, car plusieurs études ont montré que cette molécule améliore le bilan lipidique ainsi que le pronostic cardiovasculaire des malades.

# **CHAPITRE N°1 :**

# **REVUE DE LA**

# **LITTERATURE**



### **1. Le diabète de type 2 :**

#### **1.1. Définition :**

Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2g/l (11,1mmol/l) ainsi que par une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75g de glucose (critères proposés par l'OMS) [30].

Le diabète de type 2 est une entité hétérogène résultant de l'interaction dynamique d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'un défaut d'action de l'insuline au niveau musculaire et hépatique, les deux anomalies s'aggravant mutuellement par le jeu de la glucotoxicité.

Sa pathogénie fait intervenir des facteurs génétiques, encore mal connus et des facteurs environnementaux.

Le diabète de type 2 peut survenir à tous les âges, mais surtout après l'âge de 40 ans, chez des sujets en surpoids. C'est une maladie familiale, héréditaire, à forte composante génétique, dont l'extériorisation plus ou moins précoce est liée à des facteurs d'environnement, dominés par le surpoids, l'obésité et la sédentarité.

On conçoit aisément que le vieillissement des populations et les conditions de notre vie moderne concourent à l'augmentation rapide des cas de diabète.

#### **1.2. Epidémiologie générale :**

La prévalence du diabète de type 2 connaît une forte augmentation dans tous les pays du monde, prenant même des allures « épidémiques » dans certains pays en voie de développement, ou dans les populations défavorisées des pays industrialisés.

Des prévalences très élevées sont remarquées chez les indiens Pimas d'Amérique (30 à 50%), certaines populations d'Océanie (15 à 25% des sujets âgés de plus de 20 ans), malgré que ces populations soient considérées comme non concernées par les maladies

liées à la civilisation industrielle. Les pays où l'on compte actuellement le plus grand nombre de diabétiques sont dans l'ordre : l'Inde, la Chine et les Etats-Unis d'Amérique. Ce classement resterait le même selon les prévisions épidémiologiques jusqu'en 2025.

En Occident, aux Etats-Unis et en Italie du sud le diabète de type 2 représente 6,6% des sujets âgés de plus de 20ans. La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge ; en Finlande elle atteint 37% chez les sujets âgés entre 65 et 84 ans et 9 à 16% aux Etats-Unis.

En Afrique, les données publiées entre 1959 et 1985 font état de prévalences situées entre 0 et 4% en Afrique noire et 0,6 et 3,6% en république sud africaine. Les données récentes qui reflètent à la fois le bénéfice d'une uniformisation méthodologique, et l'effet de l'urbanisation et de l'occidentalisation, indiquent une augmentation drastique de la prévalence du diabète de type 2. Trois à quatre décennies plus tard, la prévalence est de 1 à 6% en Afrique noire et 4 à 9% en Afrique du sud [31].

La revue du diabète en Afrique, par Sobngwi et col [32], rapporte une prévalence de 1% dans les régions rurales, de 1 à 16% dans les régions urbaines et de 12 à 13% dans les populations subsahariennes d'origine indienne.

Wild et col, estiment qu'en 2000, 7146000 africains subsahariens avaient un diabète, ce chiffre augmentera en 2030 pour atteindre 18645000 [33].

L'institut National Tunisien, a mené une enquête auprès de 2400 familles représentatives de l'ensemble de la population recensée en 1994, la prévalence du diabète déclarée était de 4,4%. Cette prévalence augmentait avec l'âge (11,9% pour 60 ans et plus) [16].

Au Maroc, Gharbi MH et Ajdi F ont trouvé dans une enquête menée sur 1362 sujets une prévalence de 14,16% à Rabat [17].

Qu'en est-il en Algérie ?

Comme les autres pays, l'Algérie est en pleine transition épidémiologique marquée par l'émergence des maladies non infectieuses telles que le diabète et les cardiopathies ischémiques. La prévalence du diabète en Algérie est en augmentation continue comme le montrent les études épidémiologiques réalisées : en 1994, Houti. L [6] rapporte, dans la

région d'Oran une prévalence de 6,8% (sujets âgés de 30 à 64 ans). Ces chiffres sont revus à 7,1% si on les recalcule avec les critères de l'ADA de 1997. En 1998, à Sétif, dans son enquête Malek R [7] retrouve une prévalence de 8,8% [7].

La prévalence du diabète en Algérie selon le rapport Tahina en 2005 est de 14,9% [8].

L'enquête STEP (2003), réalisée à Sétif et à Mostaganem en collaboration avec L'OMS retrouve une prévalence de 8,9% [34].

L'Algérie, figure parmi les pays à haut risque de diabète selon les projections de L'OMS ; selon Belhadj et coll, ceci pourrait représenter à l'horizon 2025, une population de 2,5 millions de diabétiques [9].

### 1.3. Critères diagnostiques :

Des nouveaux critères diagnostiques ont été proposés en juin 1997 par l'ADA au vu des études épidémiologiques qui ont permis de corréler les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une micro angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), et de complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs [35, 36].

Ces nouveaux critères ont été retenus par l'OMS [37], l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques) [38] et ANAES (l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).

**Tableau N°1 : Critères diagnostiques du diabète**

- **Les anciens critères diagnostiques :** (critères actualisés de l'OMS) (WHO, Technical Report 1980).

Etait considéré comme diabétique, un sujet présentant à deux reprises :

-une glycémie à jeun supérieure à 1,40g/l (7,8mmol/l).

-ou une glycémie deux heures après la prise orale (charge) de 75g de glucose supérieure à 2g/l (11mmol/l).



- **Les nouveaux critères** : proposés par l'ADA (Diabetes care 1997) et retenus par l'ANAES (1998) et l'ALFEDIAM (Diabète et Métabolisme).

Est considéré comme diabétique, un sujet présentant à deux reprises :

-une glycémie à jeun (depuis au moins 8heures de jeune) supérieure ou égale à 1,26g/l (7mmol/l).

Est considéré comme normal, un sujet ayant :

-une glycémie à jeun inférieure à 1,10g/l (<6,1mmol/l).

Sont considérés comme ayant une glycorégulation anormale :

-les sujets ayant hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun  $\geq 1,10\text{g/l}$  et  $< 1,26\text{g/l}$  ( $>6,1\text{mmol/l}$  et  $<7\text{mmol/l}$ ).

Les sujets ayant une intolérance au glucose :

-glycémie à jeun  $< 1,26\text{g/l}$  (7mmol/l).

-glycémie deux heures après prise de 75g de glucose (HGPO) supérieure ou égale à 1,40g/l (7,6mmol/l) et  $< 2\text{g/l}$  (11,1mmol/l).

-HbA1C  $\geq 6,5\%$  (EASD 2010) (European Association for the study of Diabetes).

### 1.4. Classification étiologique du diabète sucré :

La classification du diabète a évolué récemment.

Dans l'ancienne classification OMS (1980) [39], étaient prises en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulino-dépendant (DID), et de diabète non insulino-dépendant (DNID). Des diabètes d'autres types et le diabète gestationnel ont été décrits.

Dans la nouvelle classification [40], le diabète est défini selon l'étiologie et la gravité de l'hyperglycémie.

### Diabète de type 1

Destruction de la cellule bêta des îlots de Langerhans, responsable d'une carence absolue en insuline. Son origine est immunitaire ou idiopathique.

### Diabète de type 2

Il est caractérisé par une insulino-résistance associée à une carence insulinique relative d'aggravation progressive.

### Diabète gestationnel

Intolérance au glucose qui se manifeste pour la première fois pendant la grossesse.

Critères de Carpenter et Coustan [41] :

On pratique une HGPO (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale).

\*Jeûne de 8 à 14 heures sans restriction alimentaire glucidique préalable.

\*Administration de 100 g de glucose le matin.

\*Dosage de la glycémie veineuse à 0, 1, 2, 3 heures.

-Résultats : deux des valeurs suivantes doivent être atteintes pour affirmer le diagnostic :

\*0 h : 0,95 g/l.

\*1 h : 1,80 g/l.

\*2 h : 1,55 g/l.

\*3 h : 1,40 g/l.

### Anomalies génétiques de la fonction de la cellule bêta

-Chromosome 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY 1).

-Chromosome 7, glucokinase (MODY 2).

-Chromosome 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY 3).

-Chromosome 13, IPF-1 (MODY 4).

-Mutation mitochondriale AND 3243.

### **Anomalies génétiques de l'action de l'insuline**

-Insulino-résistance de type A.

-Lépréchaunisme.

-Syndrome de Rabson-Mendenhall.

-Diabète lipo-atrophique.

-Autres.....

### **Maladies du pancréas exocrine**

-Pancréatopathie fibrocalculeuse.

-Pancréatite.

-Trauma / pancréatectomie.

-Néoplasie.

-Mucoviscidose.

-Hémochromatose.

Autres.....

### **Endocrinopathies**

-Syndrome de Cushing.

- Acromégalie.



-Phéochromocytome.

-Glucagonome.

-Hyperthyroïdie.

-Somatostatine.

-Autres.....

### **Secondaire à des médicaments ou des toxiques chimiques, et des infections**

-Rubéole congénitale.

-Cytomégalovirus.

### **Formes rares de diabète d'origine auto-immune**

-Syndrome auto-immun avec anticorps anti-insuline.

-Anticorps antirécepteurs de l'insuline : « Stiff Man syndrome ».

-Autres.....

### **Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète**

-Trisomie 21.

-Ataxie de Friedreich.

-Chorée de Huntington.

-Dystrophie myotonique.

-Porphyrie.

-Syndromes de Klinefelter, Lawrence-Moon-Biedel.

-Prader-Willi, Turner et Wolfram.

### 1.5. Morbi-mortalité :

Toute la gravité du diabète de type 2 réside dans la fréquence et la précocité des complications cardiovasculaires ; un diabétique sur deux a au moment du diagnostic clinique, déjà développé une ou plusieurs complications micro ou macrovasculaires. Ces complications cardiovasculaires semblent être plus graves que chez le non diabétique. Ainsi le diabète peut être considéré comme un facteur de gravité, de précocité et de fréquence de survenue d'évènement cardiovasculaires.

La mortalité cardiovasculaire ajustée pour l'âge est multiplié par 2 à 3 en cas de diabète [11].

L'incidence des décès cardiovasculaires chez un patient diabétique sans antécédents d'infarctus du myocarde est identique à celle retrouvée chez un sujet non diabétique ayant fait un infarctus de myocarde sur un suivi de sept ans [12] et que la survie est raccourcie chez le diabétique.

Le diabète tue chaque année, dans le monde 3,2 millions de personnes versus 3,1 millions de décès attribués au SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) [42].

Une étude réalisée en Vérone (Italie) en 1986, sur 5818 diabétiques de type 2 âgés de plus de 45 ans, ayant un diabète d'une durée d'évolution moyenne de 9,5 années et suivis dans de centre de diabétologie. Dix ans plus tard, c'est-à-dire en 2004, 2328 sujets étaient décédés (40%), 974 (43,3%) de maladie cardiovasculaires dont 343 (15,3%) de cardiopathie ischémiques et 235 (10,5%) d'accident vasculaire cérébral, 517 (23%) de cancer, 324 (14,4%) de diabète et 134(6%) de pathologies digestives, essentiellement d'hépatopathie chronique ou de cirrhose. A âge égal, le risque de décès augmentait significativement avec la durée d'évolution de diabète [43].

La mortalité à Vérone est comparativement faible par rapport aux Etats-Unis (NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey) RR (1,35-1,50 vs 1,6-1,9); de même, la mortalité cardiovasculaire est moins importante par rapport à la population non diabétique de la même zone géographique chez les diabétiques de Vérone [11].

En Algérie, les études épidémiologiques évaluant les complications et la mortalité cardiovasculaires sont peu nombreuses.

L'ischémie myocardique silencieuse recherchée par un protocole rigoureux à Oran en coordination avec l'équipe de Bondy a été présente chez 6,9% chez les diabétiques de type 2.

En 2005, la recherche d'une atteinte des gros troncs artériels des membres inférieurs, par l'indice de pression systolique (IPS) à la cheville, est retrouvé chez 14,2% des diabétiques (S.ZEKRI ALGER), rechercher par écho doppler, elle retrouvée dans 24,4% soit près du double.

La prévalence des complications cardiovasculaires du diabète dans notre pays est peut être surestimée, ceci est expliqué par le fait que toutes les études réalisées sont rétrospectives en milieux hospitaliers [44,45, 46, 47].

Dans sa thèse sur les complications cardiovasculaires et les facteurs de risque chez le diabétique de type 2 dans la Wilaya d'Oran, S Aribi retrouve des chiffres proches de la littérature française du moins pour les complications cardiovasculaires [48].

### **1.6. Aspects cliniques :**

Une des caractéristiques cliniques du diabète de type 2 est la fréquence avec laquelle il peut être méconnu pendant des années chez un patient qui est asymptomatique tant que l'hyperglycémie reste modérée. Le retard diagnostique est en moyen de 5 ans. Le plus souvent, le diagnostic est donc posé devant une hyperglycémie constatée lors d'un examen biologique systématique chez un patient qui présente le plus souvent des facteurs de risque d'apparition d'un diabète de type 2. Ces facteurs de risque sont les suivants : obésité, répartition abdominale est viscérale des graisses, antécédents familiaux de diabète de type 2, sédentarité, âge, appartenance à un groupe ethnique à forte prévalence de diabète de type 2, intolérance connue aux hydrate de carbone, chez une femme, antécédent de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale, athérosclérose, HTA essentielle, dyslipidémie avec « hypoHDLémie » (High density lipoprotein) et « hyperLDLémie » (Low density lipoprotein). Il apparait actuellement que ces 3 derniers éléments ont une base



physiopathologique commune avec le diabète de type 2, ce qui explique la fréquence de leur association avec celui-ci.

Lorsque l'hyperglycémie est importante, le patient peut présenter des symptômes cliniques : asthénie, amaigrissement et polyuropolydipsie.

Certains diabète de type 2 peuvent se révéler par un tableau clinique brutal avec syndrome cardinal, hyperglycémie importante et cétose, voire acidocétose, et le plus souvent avant l'âge habituel du diabète de type 2. Ceci a été particulièrement étudié chez les africains, les Noirs américains et a été démontré « diabète de type 3 ». Après l'insulinothérapie initiale, celle-ci peut être arrêté. L'évolution se fait secondairement selon un mode non insulino dépendant avec efficacité des sulfamides hypoglycémiantes. On retrouve assez souvent des antécédents familiaux de diabète et une minorité de ces sujets présente un surpoids important. Cette forme de diabète se caractérise par l'absence de marqueurs d'auto-immunité pancréatique et par l'absence de calcification pancréatique. La physiopathologie est mal connue ; l'hypothèse est une diminution de la masse des cellules  $\beta$  insulinosécrétrices, que celle-ci soit d'origine génétique ou secondaire à une malnutrition fœtale [49].

### **1.7. Étiopathogénie :**

C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un type 2.

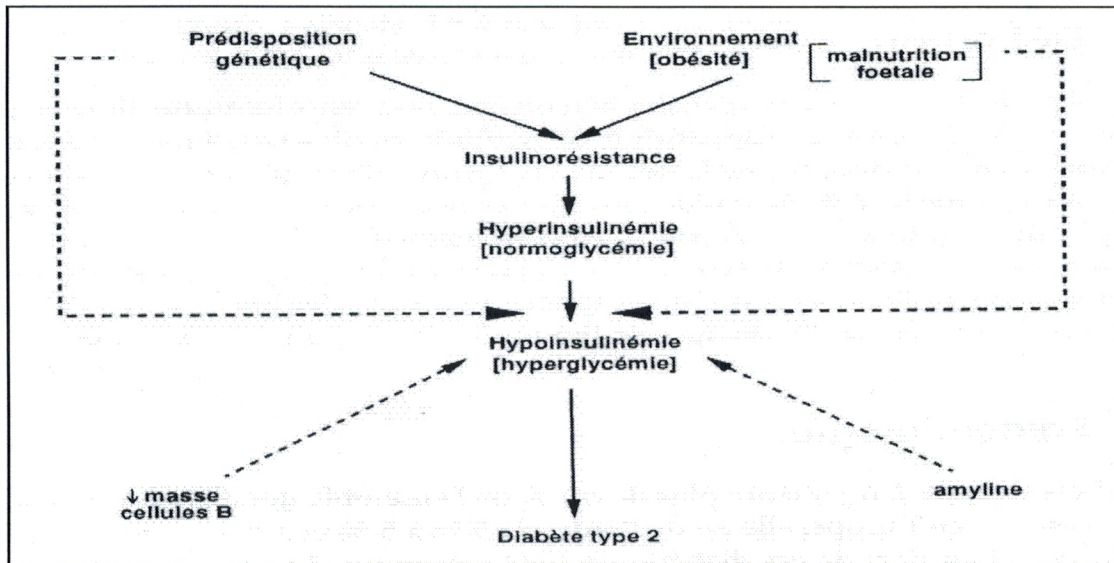


Figure N°1 : Etiopathogénie du diabète de type 2

### 1.7.1. Arguments pour une susceptibilité génétique :

Il existe un contexte héréditaire très riche : des antécédents familiaux de type 2 sont retrouvés chez plus de la moitié des patients ; à l'inverse, le risque de devenir soi-même diabétique, si l'on a un parent diabétique de type 2, est d'environ 40%. Quant aux études de jumeaux monozygotes, elles montrent une concordance de plus de 90%. On observe aussi une fréquence variable de la maladie au sein de différents groupes ethniques vivant dans un environnement socio-géographique identique.

Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu. Le type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminée par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant *in fine* à une altération de la production et/ou de l'action de l'insuline. Cependant, en dehors du cas particulier du MODY, ces gènes ne sont pas encore identifiés avec exactitude, bien que certains d'entre eux aient fait l'objet de recherches approfondies. De plus, contrairement au type 1, il n'en existe aucun indicateur indirect, en particulier HLA-dépendant (Humain Leucocyte Antigen).

### 1.7.2. Arguments pour un rôle de l'environnement :

Le milieu joue un rôle déterminant dans la genèse du type 2. L'étude simultanée de citadins et de ruraux au sein d'une même population montre que l'urbanisation rapide accroît la proportion des diabétiques dans les villes et, d'une façon générale, dans les

milieux ayant adopté un mode de vie « occidental ». Sa prévalence dans des groupes ethniques immigrés en Occident est plus importante que celle observée dans les populations restées au pays d'origine. Leur retour au mode de vie « traditionnel » est d'ailleurs associé à la régression de la maladie. En fin, la fréquence du type 2 augmente considérablement dans les pays industrialisés.

Sont en cause comme principaux facteurs d'environnement un déséquilibre nutritionnel avec consommation d'aliments à haute teneur énergétique (régimes hypercaloriques à base d'aliments raffinés, consommation excessive de sucres simples, de lipides et/ou carence en fibres) ainsi qu'une activité physique insuffisante menant à la surcharge pondérale. Dans certaines ethnies, comme les Indiens Pima, celle-ci pourrait aussi être favorisée par un génotype particulier dit « économe » (*thrifty genotype*), hérité d'un mode de vie ancestral qui aurait progressivement sélectionné des gènes favorables pour résister aux famines, mais qui seraient délétères en période de sécurité alimentaire. Quoiqu'il en soit, c'est l'obésité qui est le premier responsable de la prévalence élevée du diabète de type 2. Presque toutes les études épidémiologiques font d'ailleurs mention d'une association très étroite entre le surpoids et ce type de diabète. De plus, deux tiers des patients diabétiques de type 2 sont obèses. Ceci étant, à poids égal, le diabète survient le plus fréquemment chez les obèses avec distribution androïde (ou centrale) du tissu adipeux excédentaire, c'est-à-dire ceux où l'on objective par la mesure du tour de taille (à mi-distance entre les dernières côtes et la crête iliaque) un diamètre abdominal supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme. Ce morphotype définit (indirectement) l'*obésité viscérale* qui est fortement associée à la présence d'une résistance à l'insuline.



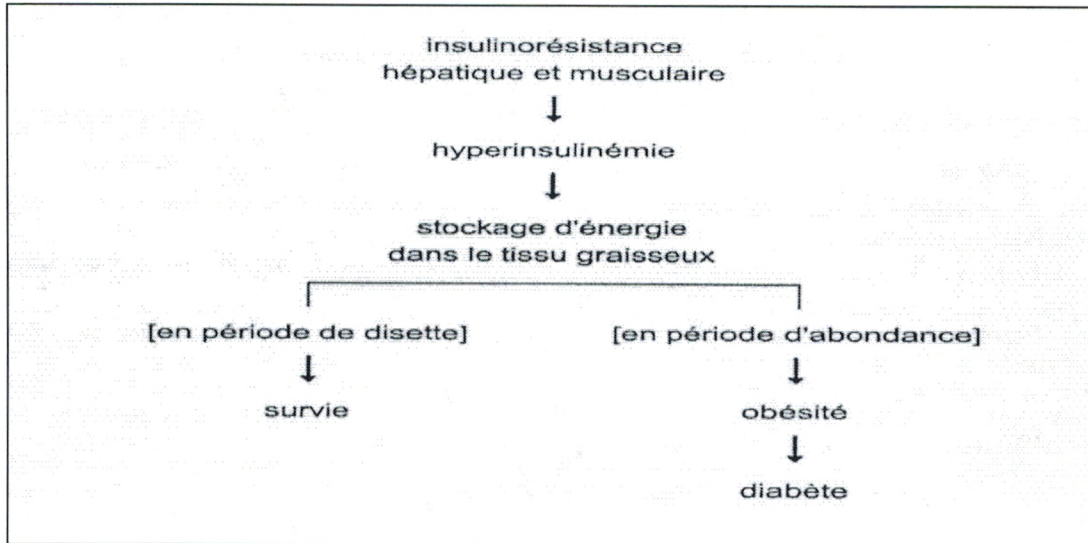


Figure N°2 : Génotype économe

### 1.7.3. Environnement in utero :

À côté de la susceptibilité génétique et l'environnement, il existe un rôle prédisposant au diabète de type 2 d'une exposition fœtale au diabète *in utero* (diabète gestationnel chez la mère) ainsi que d'un retard de croissance intra-utérin d'origine nutritionnelle (déséquilibre calorique, protéique ou glucidique). Celui-ci est souvent couplé « à un rattrapage » de corpulence en période postnatale, privilégiant davantage le développement de la masse grasse et d'une insulinorésistance [50].

### 1.8. Aspects physiopathologiques :

Les anomalies siègent à la fois sur l'insulinosécrétion et sur l'action cellulaire de l'hormone avec insulinorésistance.

#### 1.8.1. Résistance à l'insuline :

La résistance à l'action de l'insuline est constante chez les sujets diabétiques de type 2 et elle est spécifique de l'état diabétique, indépendamment donc du statut pondéral du patient. Elle se traduit au niveau hépatique par une augmentation de la production hépatique de glucose, directement corrélée au degré d'hyperglycémie observée à jeun, et au niveau des tissus insulinosensibles, tout particulièrement le muscle squelettique, par une diminution de l'utilisation périphérique du glucose en période postprandiale. Les mécanismes cellulaires de l'insulinorésistance peuvent se situer à différents niveaux.

### 1.8.1.1. Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur :

On note une réduction de la liaison de l'insuline avec son récepteur par diminution du nombre de récepteurs dans la plupart des études réalisées sur les adipocytes de sujets diabétiques (de moins 20% à moins 30%). Elle est liée à un phénomène d'internalisation du récepteur ou *down régulation*, conséquence de l'hyperinsulinisme chronique. Ce phénomène, non spécifique du diabète de type 2 et s'observant chez l'obèse, ne peut cependant pas expliquer l'insulinorésistance importante observée et n'entraîne en réalité qu'une diminution de la sensibilité. De plus, les études réalisées sur le foie et le muscle du sujet diabétique de type 2 n'ont pas montrées une diminution du nombre des récepteurs.

### 1.8.1.2. Anomalie de la transduction du signal insulinique :

Une diminution de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline a été mise en évidence dans le tissu adipeux, le muscle et le foie des sujets diabétiques de types 2. Le mécanisme exact de ce défaut de phosphorylation n'a pas encore été identifié. Il semblerait cependant qu'il s'agit là plutôt d'un défaut secondaire lié à l'environnement hormonal et métabolique et non d'un défaut primaire transmis génétiquement car il est réversible après un strict contrôle métabolique. Des études moléculaires ont permis également de mettre en évidence un polymorphisme du gène de l'IRS-1 (insulin receptor substrate-1), protéine charnière dans la transduction du message insuline, chez les patient présentant un diabète de type 2. Mais l'analyse phénotypique des patients présentant la mutation n'a pas mis en évidence de différence en termes d'insulinorésistance par rapport aux témoins. Plusieurs études récentes émettent l'hypothèse de l'existence de molécules qui pourraient inhiber l'action de l'insuline chez les diabétiques de type 2. Une glycoprotéine membranaire, PC-1, est surexprimée dans les cellules des diabétiques de type 2 et inhibe l'activité tyrosine-kinase du récepteur de l'insuline. Une cytokine produite par le tissu adipeux, le TNF- $\alpha$  (Tumor Nicrosisi Factor), inhiberait également l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline. La leptine, autre cytokine sécrétée par le tissu adipeux, pourrait également moduler l'action de l'insuline.

### 1.8.1.3. Anomalie des systèmes effecteurs :

Plusieurs anomalies des transporteurs spécifiques du glucose au sein du tissu adipeux et en particulier au sein du muscle squelettique (GLUT-4) ont été notées. Elles portent sur la



synthèse, la translocation ou la fonction de ces transporteurs. Ces anomalies portent également sur le métabolisme intracellulaire du glucose, avec notamment une diminution marquée de la capacité de l'insuline à stimuler la glycogène synthase musculaire, enzyme limitante de la synthèse du glycogène. Ce défaut de régulation semble caractériser l'insulinorésistance à un stade très précoce ; il s'observe en effet chez les sujet apparentés au premier degré à des patients diabétiques de type 2, normoglycémiques et à risque de développer la maladie.

### **1.8.2. Déficit insulinosécrétoire :**

L'insulinorésistance seule ne suffit pas à expliquer l'apparition d'un diabète de type 2. Après une surproduction compensatoire d'insuline par la cellule  $\beta$ , apparaissent des anomalies peu ou moins sévères de l'insulinosécrétion sur le plan qualitatif et sur le plan quantitatif. Le diabète de type 2 se caractérise par la perte de la phase précoce de la sécrétion insulinique en réponse au glucose, par la perte du caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline et par l'augmentation du pourcentage de pro-insuline circulante dans le plasma, dix fois moins active que l'insuline. Une autre anomalie du pancréas endocrine observée chez les sujets diabétiques de type 2 est une hyperglucagonémie.

Le défaut de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2 est lié à une mauvaise reconnaissance du glucose comme signal direct et comme agent potentialisateur de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Les hypothèses pathogéniques de ces anomalies de l'insuline sont :

- La diminution de la captation du stimulus glucose par la cellule  $\beta$  ; il a été mis en évidence une diminution du nombre de transporteurs du glucose spécifiques de la cellule  $\beta$  pancréatique, appelés GLUT 2 (Glucose Transporter), dans les cellules  $\beta$  pancréatiques des sujets diabétiques de type 2 ; ceci semble cependant être plus une conséquence de l'hyperglycémie chronique ; par ailleurs, la capacité du transport du glucose par les cellules  $\beta$  étant 100 fois plus élevée que son métabolisme, il est peu probable que cette hypothèse explique le défaut d'insulinosécrétion ;
- La mutation du gène de la glucokinase ; dans des populations, des associations ont été observées entre diabète de type 2 et certains polymorphismes du gène de la glucokinase,



mais l'étude des familles diabétiques a exclu le gène de la glucokinase comme gène majeur du diabète de type 2.

-L'altération du processus de sécrétion de l'insuline, le déficit en clivage de la pro-insuline en insuline, les anomalies de l'exocytose des granules sécrétoires, la production excessive d'amyline, l'accumulation excessive d'amyline dans les cellules  $\beta$  pancréatiques des sujets diabétiques de type 2 pourrait être impliquée dans le défaut d'insulinosécrétion ; ceci reste très controversé.

### **1.8.3. Glucotoxicité et lipidotoxicité :**

L'hyperglycémie peut contribuer à l'installation d'un cercle vicieux dans le diabète de type 2 ou concept de glucotoxicité. L'hyperglycémie chronique aggrave l'insulinorésistance et accroît le défaut d'insulinosécrétion. Celui-ci a comme conséquence une diminution du nombre des transporteurs GLUT 2 et GLUT 4 et elle entrainerait également un défaut de production des seconds messagers du processus insulinosécrétoire au sein de la cellule  $\beta$ . L'hyperglycémie entraîne donc une aggravation progressive de la maladie. Plus récemment a été évoquée une lipidotoxicité, conséquence de l'augmentation prolongée du flux d'acides gras libres au niveau de la cellule  $\beta$  pancréatique.

En conclusion, le diabète de type 2 est une affection polygénique dont les deux facteurs étiopathogéniques principaux sont une insulinorésistance et une diminution de l'insulinosécrétion associées à des degrés divers. Des travaux actuels sur de nombreux modèles animaux, représentant la reconstitution génétique par transgénèse de diabète déterminés par des altérations polygéniques, démontrent que des anomalies génétiques mineures au niveau de la cascade de signalisation de l'insuline, dépourvues en elles-mêmes de conséquences phénotypiques appréciables, peuvent, lorsqu'elles sont combinées, agir de façon synergique pour provoquer l'apparition d'un diabète [49].

### **1.9. Complications :**

Le diabète non insulino-dépendant n'est, en aucun cas, un diabète bénin. Il s'agit d'un diabète à part entière, susceptible d'entraîner les mêmes complications que n'importe quel diabète insulino-dépendant. Peut-être même le risque est-il ici plus grand, dans la mesure où la surveillance est souvent moins rigoureuse que dans le diabète insulino-dépendant.

D'une part, le malade, qui ne ressent souvent aucun trouble, manifeste une fâcheuse tendance à « oublier » sa maladie, considérant que la prise de quelques comprimés lui donne *quitus* et s'autorisant des libéralités diététiques peu recommandables pour l'avenir.

D'autre part, le médecin, par méconnaissance des dangers ultérieurs, par lassitude ou par démagogie, ne fait pas toujours preuve de l'autorité nécessaire pour informer correctement le diabétique des risques qu'il encourt à négliger sa surveillance et son traitement (ceci bien entendu en fonction de l'âge du patient) [51].

### **1.9.1. Complications aiguës :**

Les complications aiguës du diabète de type 2 sont le coma hypoglycémique, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique. Le diabétique est également vulnérable à certaines infections aiguës [50].

#### 1.9.1.1. Le coma hypoglycémique :

Il s'agit d'un trouble de la conscience pouvant évoluer jusqu'au coma profond. Il résulte d'une neuroglucopénie grave [50].

#### 1.9.1.2. Le coma hyperosmolaire :

Le coma hyperosmolaire est une complication grave du diabète de type 2, survenant le plus souvent chez des malades âgés. Il est cliniquement caractérisé par une déshydratation importante en l'absence d'acidose [50].

#### 1.9.1.3. L'acidose lactique :

Il s'agit d'une acidose métabolique sévère due à une augmentation des taux plasmatiques de lactate produite par la glycolyse anaérobie [50].

#### 1.9.1.4. Les infections :

Les complications infectieuses sont plus fréquentes chez le patient diabétique que chez le sujet non diabétique. C'est principalement l'hyperglycémie *per se* qui réduit les capacités de défense des leucocytes.



Ses expressions les plus habituelles sont respiratoires (pneumopathies) et, surtout, urinaires (cystites, pyélonéphrites aiguës), ces dernières pouvant se compliquer de pyélonéphrite chronique (ou accompagner une nécrose papillaire).

Parmi les complications plus rares, il faut mentionner la fasciite nécrosante qui est une destruction massive d'un vaste territoire de tissus sous-cutané et musculaire (le plus souvent par un streptocoque du groupe A), ainsi que la palette des infections gravissimes à germes anaérobies (dont la cholécystite et pyélonéphrite aiguës dites « emphysémateuses »). Le patient diabétique est aussi vulnérable à l'otite maligne (à pseudomonas) et à la mucormycose des sinus.

Toute infection s'accompagne chez les diabétiques de type 2 d'une décompensation glycémique justifiant la mise en route, ou l'intensification d'une insulinothérapie. Dans un esprit préventif, les vaccinations, en particulier contre l'influenza et le tétanos, doivent être recommandées aux diabétiques qui constituent un groupe à risque [50].

### **1.9.2. Complications chroniques :**

La gravité d'un diabète est liée entre autres à la sévérité des complications chroniques qui peuvent lui être associées après quelques années d'évolution. Ce sont essentiellement la neuropathie, la rétinopathie, la néphropathie et la macroangiopathie.

L'hyperglycémie chronique joue dans leur genèse le rôle essentiel. L'hypertension artérielle et/ou la dyslipidémie sont des « complices » qui favorisent leur développement, en particulier celui de la macroangiopathie. Plusieurs observations cliniques ont aussi fait postuler l'intervention de facteurs « extraglycémiques » génétiques [50].

#### **1.9.2.1. La néphropathie :**

La néphropathie clinique, définie par une protéinurie persistante supérieure à 500mg/24h (macroprotéinurie ; Albustix<sup>R</sup> positif), est une complication grave du diabète sucré. Elle est précédée par une période dite de néphropathie débutante caractérisée par une excrétion supraphysiologique d'albumine, qui n'est pas détectable par Albustix<sup>R</sup> (micro-albuminurie) [50].



Les formes sévères de néphropathie diabétique, avec syndrome néphrotique ou insuffisance rénale, sont plus rares que chez les diabétiques insulino-dépendants. Mais les protéinuries modérées isolées sont, par contre, très fréquentes. Leur augmentation régulière, a fortiori si elles s'associent à une autre complication (rétinopathie), est une indication au renforcement du traitement, et bien souvent au passage à l'insulinothérapie [51].

### 1.9.2.2. La rétinopathie :

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie avec atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétinien. C'est la complication oculaire la plus grave du diabète de type 2. Elle reste, dans les pays industrialisés, une des premières causes de cécité. La classification moderne distingue la rétinopathie simple (« *background* ») de la forme (pré) proliférante et de la maculopathie [50].

### 1.9.2.3. La neuropathie :

Elle est fréquente, pouvant prendre les aspects les plus divers. Certaines manifestations se rencontrent plus souvent que les autres : les polyneuropathies sensitives des membres inférieurs, le mal perforant plantaire, l'ostéoarthrite fistulée de la première articulation matatarso-phalangienne. Ici encore, l'apparition de l'une quelconque de ces complications indique l'insulinothérapie [51].

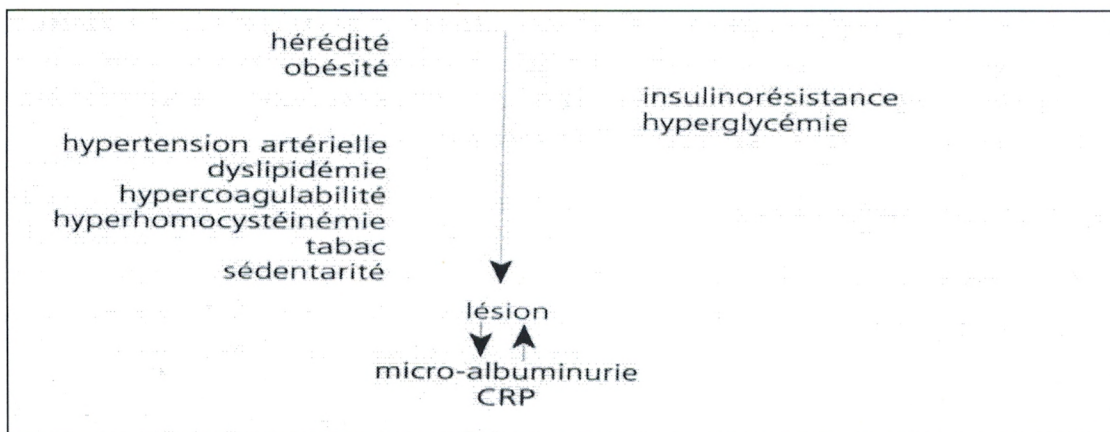
### 1.9.2.4. Le pied diabétique :

Le « pied diabétique » est favorisé par les troubles neurologiques et/ou vasculaires des membres inférieurs. Une infection locale en est le facteur aggravant. Il s'agit d'une complication fréquente du diabète de type 2, qui reste une des premières causes d'hospitalisation prolongée.

Les lésions du pied représentent donc un problème socio-économique considérable. La prévention est la mesure thérapeutique la plus efficace [50].

### 1.9.2.5. La macroangiopathie :

Les principales formes de macroangiopathie (athéromatose) sont l'atteinte coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite des membres inférieurs. La macroangiopathie est une complication très fréquente du diabète de type 1 et surtout du diabète de type 2, en particulier dans le cadre d'un syndrome métabolique. Elle est d'ailleurs la première cause de mortalité des diabétiques de type 2 [50].



**Figure N°3:** Macroangiopathie diabétique: facteurs de risque

### 1.9.2.6. Complications rhumatologiques :

La cheiro-arthropathie est une limitation de mobilité articulaire touchant les mains. Elle se caractérise principalement par un enraidissement des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes avec déficit d'extension (signe de la prière). Elle est souvent considérée comme une expression de microangiopathie.

L'ostéoarthropathie (pied de Charcot) complique l'évolution à terme d'une neuropathie sévère.

D'autres pathologies comme l'hyperostose rachidienne sénile de Forestier, la maladie de Dupuytren, le canal carpien et la périarthrite scapulo-humérale surviennent plus volontiers chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Une glycation excessive du collagène pourrait rendre compte de cette fréquence élevée de complications rhumatologiques [50].

### 1.9.2.7. Anomalies dermatologiques :

Les manifestations « cutanées » du diabète sont très variées. En dehors des lésions de pied, quatre dermatoses sont considérées comme relativement spécifiques. La « *nécrobiose lipoïdique* » est la plus caractéristique. Il s'agit d'une plaque, à contours polycycliques, localisée à la face antérieure des jambes, dont le centre est recouvert par une peau parcheminée, à reflets jaunâtres. Le « *granulome annulaire* » est constitué de petits nodules fermes intracutanés, disposés en anneau, et recouverts d'un épiderme normal.

La « dermopathie diabétique » est un ensemble de macules pigmentées, légèrement atrophiques, situées à la face d'extension des jambes. Enfin, la « bullose » est propre aux diabétiques ; elle est caractérisée par l'apparition de « bulles », principalement localisées au dos du pied. L'étiopathogénie de ces quatre dermatoses n'est pas établie.

Les infections cutanées surviennent avec une fréquence plus élevée chez le diabétique que chez le non diabétique. C'est principalement le cas des mycoses (candidose), en particulier la balanite chez les sujets non circoncis, la moniliase vaginale et le pied d'athlète. L'*acanthosis nigricans* est un marqueur d'insulinorésistance, ou plutôt d'hyperinsulinémie chronique [50].



### 2. Traitement :

#### 2.1. Critères de choix thérapeutique du diabète de type 2 :

La haute autorité de santé (HAS, 2006) a réactualisé les recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Produit de Santé) (1999) et de l'ANAES 2000 (Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé), suite à la mise sur le marché des glinides et surtout des glitazones. Les principaux messages de ces recommandations sont les suivants :

- La diététique est le premier geste thérapeutique ;
- En cas d'échec, une monothérapie par antidiabétique oral sera instaurée ;
- Les associations (bithérapie puis éventuellement trithérapie) feront suite à la monothérapie en cas d'échec de celle-ci ;
- La place de l'insulinothérapie n'est pas encore parfaitement définie mais il semble qu'il ne faille pas retarder l'introduction de l'insuline en cas d'échec des associations d'antidiabétiques oraux.

La diététique est le premier geste thérapeutique du diabète de type 2. Associée à une activité physique et sportive régulière, elle peut améliorer voire normaliser l'équilibre glycémique. Le traitement médicamenteux sera instauré après échec du traitement diététique et ne dispense en aucun cas d'avoir une alimentation équilibrée.

Les principes alimentaires ont évolué : il ne s'agit plus aujourd'hui d'un régime hypoglycémique mais d'une alimentation normoglycémique modérément hypocalorique proposée en cas de surcharge pondérale. La restriction calorique proposée dépend des résultats de l'enquête alimentaire. Elle vise essentiellement à réduire les boissons alcoolisées et les graisses en préférant les graisses insaturées. Un exercice physique régulier doit être associé à l'équilibre alimentaire.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes ( $HbA1c > 6\%$ ) un traitement antidiabétique par voie orale est mis en œuvre. La tendance actuelle est de prescrire la metformine précocement, c'est-à-dire si l' $HbA1c$  est comprise entre 6 et 6,5%. En cas d'intolérance à la metformine, les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases peuvent être utilisés. Pour

un taux d'HbA<sub>1c</sub> plus élevé (>6,5%), la metformine est toujours le médicament de choix mais une monothérapie par une autre classe d'antidiabétique oral pourra être instaurée. Le choix se fait généralement en fonction des contre-indications et du poids du patient. De façon générale, les insulinosécréteurs sont parfois préférés à la metformine s'il n'y a pas de surcharge pondérale. Par contre en cas d'indice de masse corporelle supérieure à 27kg/m<sup>2</sup>, une monothérapie par glitazone peut être instaurée. Les sulfamides hypoglycémisants et les glinides ne sont pas recommandés en cas de surcharge pondérale car ils n'agissent pas sur l'insulinorésistance et sont susceptibles d'aggraver le surpoids déjà présent chez ces patients.

Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints par la monothérapie (HbA<sub>1c</sub>>6,5%), une bithérapie pourra être entreprise. Le choix de la bithérapie orale est laissé à l'appréciation du clinicien à la lumière des rapports bénéfices/risques des différents médicaments. Si la bithérapie n'apporte pas les résultats escomptés (HbA<sub>1c</sub>>7%) ou si ceux-ci s'épuisent dans le temps, une trithérapie pourra être envisagée : celle-ci associe le plus souvent un insulinosécréteur, la metformine et une glitazone. Cependant la place de la trithérapie n'est pas encore parfaitement évaluée et il peut être proposé de débiter une insulinothérapie en cas d'échec de la bithérapie ou de la trithérapie. Il est alors conseillé en première intention l'adjonction à bithérapie orale d'une insuline NPH au coucher ou d'un analogue lent. En cas d'échec, une insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre : par exemple 2 ou 3 mélanges NPH (Neutral Protein Hagedpm) + rapide ou une basale lente + 3rapides préprandiales. À ce stade, les insulinosécréteurs seront arrêtés. En revanche, la metformine peut être avantageusement poursuivie en l'absence d'intolérance et de contre-indication dans l'objectif de limiter la prise de poids [52].

**Annexe 1 :** Schéma thérapeutique proposé du diabète de type 2(d'après les recommandations de l'HAS 2006).

### **2.2. Thérapie antidiabétique :**

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce, globale, et doit viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.

Elle doit également être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète avec la participation active du patient (mesures d'hygiène de vie, arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse).

Que ce soit par un traitement médicamenteux ou non, l'objectif du traitement du diabète de type 2 reste le même c'est-à-dire prévenir à long terme les complications de micro- et de macroangiopathie.

Ceci repose sur :

- Des mesures hygiéno-diététiques (MHD), l'exercice physique, une perte de poids
- La recherche de la normalisation glycémique définie par une HbA1c < 6,5 % (N= 4 à 5,6%) et des glycémies préprandiales < 1,26 g/l.
- Une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque ;
- Pression Artérielle (contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg) ;
- Lipides ;
- Arrêt du tabac.

#### **2.2.1. Règles hygiéno-diététiques :**

Selon les recommandations de l'HAS de 2006, la diététique est la première étape de la prise en charge du diabète de type 2. C'est un élément essentiel du traitement du diabète de type 2, au même titre que l'exercice physique et la prise de médicaments. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une



diminution des apports en graisses saturées et en alcool. Ce dernier représente un apport calorique assez important et correspond à une cause fréquente de déséquilibre glycémique.

Ainsi une diminution des apports voir un sevrage sera indispensable pour maintenir un équilibre glycémique. L'alimentation équilibrée consiste en un régime normoglycémique, et modérément hypocalorique chez l'obèse ou chez la personne en surpoids.

### **2.2.2. Exercice physique :**

L'exercice physique est aussi indispensable que l'équilibre alimentaire, dans le traitement du diabète de type 2. En effet, la sédentarité semble être un facteur important dans le phénomène d'insulinorésistance du tissu musculaire. Ceci s'explique par une diminution de la consommation et du stockage du glucose par le muscle.

L'exercice physique doit être pratiqué quotidiennement. Il ne consiste pas forcément à exercer un sport de manière intense. Par exemple la marche à pied, monter des escaliers ou encore faire du vélo ou du jardinage, effectués de manière prolongée et quotidienne peuvent suffire.

Il s'agit en fait de modifier son mode de vie au quotidien, en ayant une activité physique prolongée afin d'obtenir des effets bénéfiques et efficaces pour le traitement du diabète de type 2.

Il est également important d'insister sur le fait que lorsqu'il devient nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux, il faudra poursuivre de manière constante et régulière la diététique et l'activité physique afin de potentialiser les effets des antidiabétiques oraux [53].

### **2.2.3. Traitement médicamenteux :**

L'objectif prioritaire du traitement consiste à maintenir la glycémie autour de sa valeur normale. La thérapeutique vise à prévenir l'hyperglycémie symptomatique et les complications métaboliques (acidocétose, voir coma hyperosmolaire) tout en minimisant les risques d'hypoglycémie. Les médicaments utilisés visent :

- A compenser la carence en insuline observée dans le diabète de type 1 (insuline et analogues) ;
- A limiter les phénomènes d'insulinorésistance suivi de l'insulinopénie dans le diabète de type 2. Mais, le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle complexe nécessitant la correction des facteurs de risque de micro et macroangiopathies. Celle-ci peut nécessiter l'utilisation d'autres médicaments (antihypertenseurs, fibrates, statines etc.) [52].

### 2.3. Classification des médicaments :

Les différents médicaments utilisés dans la thérapeutique antidiabétique sont d'une part les insulines et analogues, d'autre part les antidiabétiques oraux, groupe constitué par **les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les glitazones, et les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases** [52].

#### 2.3.1. Insuline :

L'insuline est une hormone hypoglycémiante. Elle agit sur le métabolisme glucidique (augmente la captation du glucose par les cellules adipeuses et musculaires, diminue la glycogénolyse et la néoglucogénèse), lipidique (augmente la lipogénèse dans le foie et le tissu adipeux, diminue la lipolyse) et protéique (augmente la synthèse des protéines (augmente la synthèse des protéines in vitro, facilite le transport et augmente la captation cellulaire des acides aminés). L'insuline favorise également la pénétration intracellulaire du potassium [52].

##### 2.3.1.1. Mécanisme d'action :

L'essentiel du mécanisme d'action peut être résumé ainsi :

-L'insuline est indispensable au transfert de glucose à travers toutes les membranes cellulaires ;

-Dans les cellules musculaires, l'insuline accroît le stockage du glycogène et permet la glycolyse aérobie ;

-Dans le foie, elle accroît la synthèse du glycogène et des acides gras ;



- Dans le tissu grasseux, elle accroît le stockage des graisses ;
- Elle favorise la synthèse protéique dans de nombreux tissus ;
- Elle des effets anticétoques : elle réduit la néoglucogenèse, elle réduit l'oxydation des acides gras, elle accroît la synthèse des lipides.
- Elle maintient le taux intracellulaire de potassium [54].

### 2.3.1.2. Relation structure-activité :

L'insuline est un polypeptide physiologique se composant de deux chaînes principales A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) reliés entre elles par deux ponts disulfures [52].

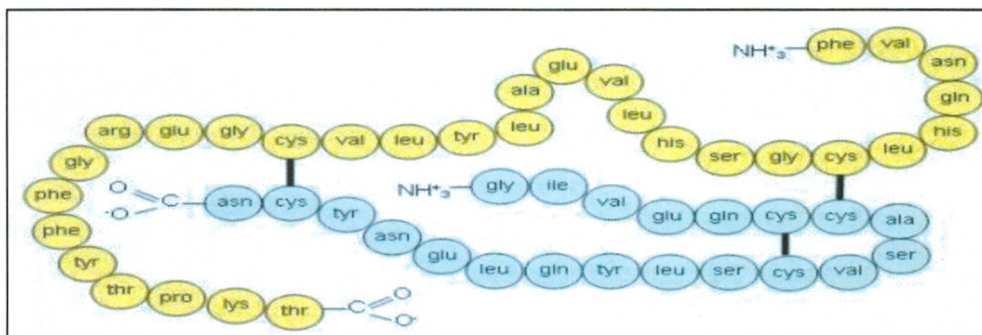


Figure N°4 : La structure primaire d'insuline

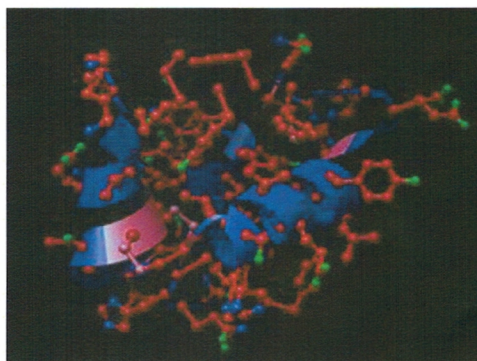


Figure N°5 : Structure moléculaire de la molécule d'insuline

Initialement obtenue par extraction de broyats de pancréas d'animaux (porc, bœuf), l'insuline a secondairement été purifiée sur colonne puis obtenue par génie génétique. Cette insuline a une structure d'insuline humaine. Les analogues rapides de l'insuline



présentent des modifications de certains acides aminés de la chaîne polypeptidique de la molécule d'insuline dans le but de diminuer le délai d'action de celle-ci ; ce sont les insulines « lispro » dont la séquence proline-lysine en position 28 et 29 sur la chaîne B a été inversée. En effet les insulines *in vitro* s'agglomèrent sous forme d'hexamère et ne se transforme que progressivement dans le tissu sous cutané en monomères absorbables. Les analogues rapides ne s'agglomèrent pas et sont donc absorbés plus rapidement. Les analogues lents sont modifiés afin de stabiliser les hexamères d'insuline et augmenter ainsi le délai et la durée d'action de l'insuline [52].

### 2.3.1.3. Pharmacocinétique :

- **Résorption. Durée d'action :**

L'insuline étant détruite par les enzymes protéolytiques des sucs digestifs, elle doit être administrée par voie parentérale. La voie IV est réservée au traitement des urgences métaboliques ; l'action hypoglycémiante débute en 5 min environ et prend effet en moins d'une heure. Par voie sous-cutanée, les délais et durée d'action sont fonction des préparations galéniques mais également de facteurs comme : l'épaisseur du tissu cutané, le lieu d'injection, etc. pour limiter les inconvénients liés à ces facteurs, différents conseils pourront être donnés aux diabétiques. La mise sur le marché d'analogues de l'insuline a permis de modifier les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline. Les analogues rapides permettent l'obtention d'un pic d'action plus précoce et plus intense que les insulines humaines d'action rapide. L'avantage de ces analogues de l'insuline est de pouvoir les administrer juste avant le repas, de réduire les excursions glycémiques postprandiales et de diminuer les épisodes d'hypoglycémie postprandiale tardive. Les analogues d'action prolongée contribuent à limiter de façon significative la variabilité cinétique observée avec les insulines protaminées NPH :

Ils présentent une durée d'action plus longue et un profil pharmacocinétique plus régulier (il n'y a pas de pic plasmatique) permettant de limiter le risque d'hypoglycémie nocturne.

Les insulines sont réparties schématiquement en 3 groupes en fonction de leur durée d'action :

-les insulines rapides : les insulines humaines présentent un délai d'action d'environ 30 min et une durée d'action d'environ 6 heures ; les analogues de l'insuline agissent en 10 à 15 min et leur action se maintient 3 à 5 heures ;

-les insulines protaminées d'action intermédiaire ont un délai d'action moyen d'une heure et une durée d'action moyenne de 12 heures ;

-les insulines lentes sont maintenant exclusivement des analogues de l'insuline. L'insuline glargine a un délai d'action d'environ 24 heures .L'insuline détémire a une durée d'action variable en fonction de la dose administrée (12 heures à 0,2UI /kg à 20 heures à 0,4 UI/kg) [52].

#### 2.3.1.4. Métabolisme :

L'insuline est dégradée essentiellement au niveau du foie, du rein et du muscle par la glutathion synthétase en métabolites inactifs [52].

#### 2.3.1.5. Effets indésirables :

- **Effet athérogène de l'insuline :**

Cet effet athérogène a été longtemps un sujet de controverse. Des études épidémiologiques longitudinales, réalisées chez des sujets non diabétiques, ont établi une corrélation entre le taux d'insulinémie et le risque cardiovasculaire indépendamment des autres facteurs de risque. Expérimentalement, l'insuline augmente la synthèse des lipides dans la paroi artérielle et stimule la prolifération des cellules musculaires et leur migration dans l'intima. L'insuline modifie certains facteurs de risque cardiovasculaire : elle majore le risque thrombogène en augmentant un inhibiteur de la fibrinolyse PAI-1 ; elle est potentiellement un facteur d'hypertension artérielle en augmentant la réabsorption tubulaire du sodium et en stimulant le système nerveux sympathique (mais en clinique, l'insulinothérapie ne modifie pas en règle le profil tensionnel). Inversement, l'insuline influence plutôt dans un sens bénéfique le bilan lipidique en favorisant l'augmentation du cholestérol-HDL. Enfin, les données cliniques de l'UKPDS ne suggèrent pas l'effet délétère de l'insuline (versus les antidiabétiques oraux) en termes de risque cardiovasculaire.



Actuellement, on considère donc que l'hyperinsulinisme peut être un marqueur de risque vasculaire mais non un facteur causal.

- **Risque hypoglycémique :**

Ce risque est plus faible que les diabétiques de type 1 et en réalité peu différent de celui qui est observé sous sulfamides hypoglycémiants.

Le risque hypoglycémique est plus important chez la personne âgée, en particulier la nuit, et chez le sujet obèse soumis parallèlement à un régime très restrictif. Ce risque hypoglycémique limité chez le diabétique de type 2, s'explique par une relative protection liée à l'insulinorésistance périphérique et à une préservation des hormones de la contre-régulation.

- **Prise de poids :**

La prise de poids est retrouvée dans la plus part des études. En 3 à 12 mois, elle est de 6 kg en moyenne pouvant aller jusqu'à 15 kg. Elle est corrélée à la dose quotidienne d'insuline et à l'importance de la baisse glycémique ; elle est plus marquée sans les schémas en multi-injections, ce qui doit la faire considérer comme une rançon de l'équilibre glycémique.

Plusieurs mécanisme sont discutés dans la prise de poids dont principalement la réduction importante de la perte calorique liée à la glycosurie elle-même corrélée à l'hyperglycémie. Une diminution du métabolisme basal lié à la réduction des coûts énergétiques des la néoglucogénèse, du recyclage du glucose, du métabolisme des acides gras et une augmentation des apports caloriques sous insuline sont les autres facteurs impliqués [49].

### **2.3.2. Les antidiabétiques oraux (ADO) :**

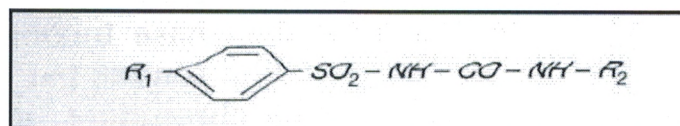
#### **2.3.2.1. Sulfamides hypoglycémiants (SH):**

Les propriétés hypoglycémiantes du RP 2254, un sulfamide développé pour le traitement de la fièvre typhoïde et de la brucellose, ont été mises en évidence dès 1942 à Montpellier par Janbon.



**2.3.2.1.1. Structure et classification :**

Les SH possèdent tous une structure commune :



**Figure N°6 :** Structure chimique des sulfamides hypoglycémiants

Ils sont classés sur le plan chimique en 3 catégories :

- Les sulfonyleurées ;
- Les sulfonyl-semi-carbazides ;
- Les sulfonylaminopyrimidines [52].

Poudre blanche ou très légèrement colorée, cristalline, inodore, peu ou pas soluble dans l'eau. Leur solubilité est influencée par le caractère lipophile du groupement phényle et de ses substituants, ainsi que par les propriétés hydrophiles du groupement SO<sub>2</sub>-NH-CO-N [49].

**2.3.2.1.2. Relation structure-activité:**

Ce sont des aryl-sulfonylurée substituées présente une grande homogénéité structurale. La structure chimique de base responsable de l'effet hypoglycémiant est l'aryl-sulfonylurée. Les groupement interviennent sur la lipophilie de la molécule, déterminent sa puissance et sa durée d'action [52].

**2.3.2.1.3. Mécanisme d'action :**

L'effet insulinosécréteur des sulfamides passe par une réduction de la perméabilité membranaire de la cellule β au potassium. Ils se lient à un récepteur : SUR-1, il s'agit d'une protéine de poids moléculaire voisin de 140 kDa, appartenant à une famille de transporteur membranaire adénosine triphosphate (ATP) dépendants. Le glimépiride, fait l'exception, il se fixe exclusivement sur la protéine de poids moléculaire 65 kDa.

La fermeture des canaux potassique ATP dépendants résultant physiologiquement du métabolisme intracellulaire du glucose et en thérapeutique de la fixation des SH à leur récepteur, engendre un courant de dépolarisation membranaire conduisant à l'ouverture des canaux calcique voltage dépendants. L'influx de calcium provoqué par l'ouverture de ces canaux conduit à la migration des vésicules d'insuline vers la membrane plasmique et à leur exocytose [49].

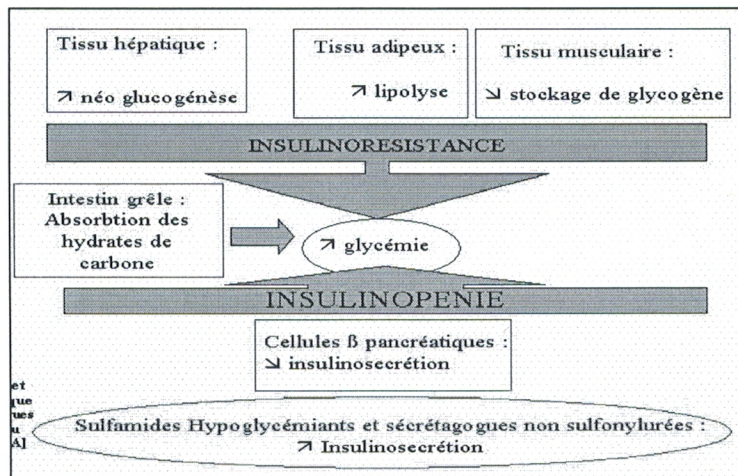


Figure N°7 : Les sulfamides hypoglycémiant et approche pharmacologique aux anomalies métaboliques au cours du diabète de type 2

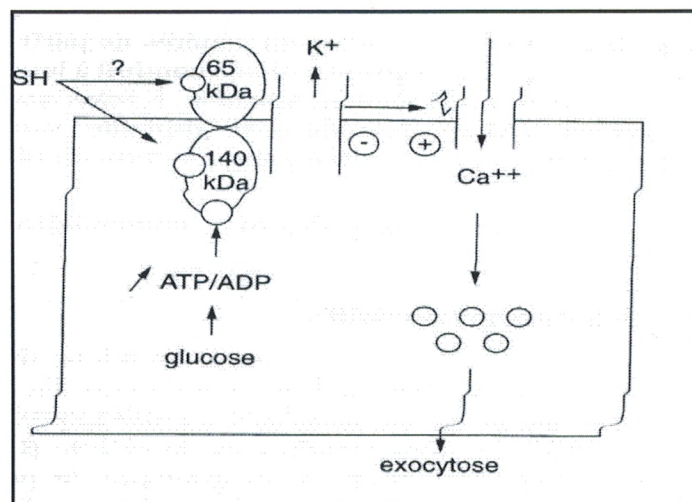


Figure N°8 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant

2.3.2.1.4. Pharmacocinétique :

Ces médicaments sont des acides faibles, totalement ionisés au pH physiologique, bien absorbés par voie orale et il n'a pas été observé d'effet significatif de premier passage. Il

présente une demi-vie variable selon les produits (de 3 à 7 heures pour le glipizide à environ 45 heures pour le carbutamide). Il en est de même pour leur métabolisme. Ils ont la particularité d'être fortement liés aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, d'où la nécessité d'être vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses. L'élimination est urinaire. Ils passent à travers le placenta [52].

**Tableau N°2 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des SH**

DCI	Absorption (%)	Liaison protéique (%)	Volume de distribution (L/Kg)	Clairance systémique (mL/min)	Demi-vie d'élimination (h)	Métabolites	% d'élimination urinaire
<b>Tolbutamide</b>	85-100	95-98	0,10-0,15	12-17	7-9 (4-6)	Deux métabolites d'activité faible	P=0,1-0,2 M=80-90
<b>Carbutamide</b>	95-98	50-60	0,26	8	40 (45)	Inactif	P=40 (80) M=50
<b>Glibenclamide</b>	100	97-99,8	0,13-0,20	50-170	1,3-15 (4-11)	Deux métabolites actifs à 100%	P=0 M=50
<b>Gliclazide</b>	80	85-99	0,19-0,26	13-26	8-17	Inactifs	P=1 M=61-81
<b>Glibornuride</b>	91	94-95	0,27	24	9,2	Six métabolites à activité nulle ou faible	P=0 M=60-72
<b>Glipizide</b>	100	98-99,4	0,12-0,26	33-52	2-9	Inactifs	P=0 M=60-77
<b>glimépiride</b>	100	99,5	0,18	48	1,3-3,4 (5-8)	Dans métabolites dont un actif à 80-100%	P=0,1-0,4 M=50

### 2.3.2.1.5. Effets biologiques :

**Effet insulinosécréteur :** augmentation de la sécrétion d'insuline préformé et non d'une augmentation de la synthèse de l'hormone.

**Effets sur la clairance hépatique de l'insuline :** les sulfamides hypoglycémiant diminuent la captation hépatique de l'insuline dans le foie de rat perfusé. Cette réduction



de la clairance hépatique de l'insuline est toutefois difficile à objectiver chez le diabétique traité par SH et il est possible qu'il ne s'agisse que d'un effet indirect [49].

### 2.3.2.1.6. Effets indésirables :

Le plus fréquent et le plus grave du traitement par les SH est représenté par l'hypoglycémie. Chez le sujet âgé, ces symptômes sont souvent attribués à tort à une affection neurologique ou psychiatrique et l'hypoglycémie peut conduire à des séquelles neurologiques graves. La mortalité chez les patients nécessitant une hospitalisation atteint 3,4 à 10%.

Le risque hypoglycémique varie selon le type de SH et concerne surtout les SH d'action prolongée comme le glibenclamide (0,38 pour 1000 année-patient) ou le chlorpropamide (0,34 pour 1000), les molécules de durée d'action brève comme le glipizide (0,16 pour 1000) ou le tolbutamide (0,07 pour 1000) n'étant que rarement en cause.

Les autres effets indésirables sont extrêmement rares :

- Troubles digestifs à types gastralgies, nausées, vomissement cédant à l'arrêt du traitement ;
- Ictère choléstatiques ou cytolyses hépatiques, décrits exceptionnellement avec le carbutamide et le glibenclamide ;
- Manifestations dermatologiques à type de prurit, d'érythème ou d'urticaire réversible à l'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas de vascularites allergiques ou de syndrome de lyell ont été décrits avec le carbutamide et le glibenclamide ;
- Trouble hématologiques variés : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie ou anémie ;
- Hyponatrémie de dilution, décrites surtout avec le chlorpropamide et signalé pour le glimépiride ;
- Effet antabuse rapporté pour le chlorpropamide et le glibenclamide [49].

**2.3.2.2. Glinides :**

**2.3.2.2.1. Relation structure-activité :**

La molécule comporte deux cycles hydrophobes reliés par un pont peptidique donnant à la molécule une conformation en « U » dont l'activité est inversement proportionnelle à la distance séparant les deux cycles [49].

Le répaglinide est un dérivé de l'acide benzoïque présentant une affinité spécifique pour une protéine cible des cellules  $\beta$  du pancréas. L'énantiomère S constitue la forme pharmacologiquement active [52].

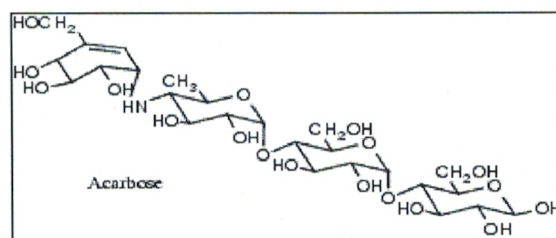
**2.3.2.2.2. Mécanisme d'action :**

Il passe par la fermeture du canal potassique [49].

**2.3.2.2.3. Pharmacocinétique :**

L'absorption intestinale du répaglinide est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure suivant son administration. Le répaglinide présente une biodisponibilité de 63%, un faible volume de distribution. Sa fixation aux protéines plasmatiques est élevée (98%). Le répaglinide est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP 3A4 mais surtout 2C8) et connaît une élimination principalement biliaire sous forme de métabolites inactifs. Sa demi-vie d'élimination est courte, d'environ 1 heure [52].

**2.3.2.3. Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (IAG):**



**Figure N°9:** Structure d'un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases (l'acarbose)

### 2.3.2.3.1. Relation structure-activité :

Ce sont des pseudo-oligosaccharides caractérisés par une structure appelée acarviosine à laquelle est rattaché de part et d'autre un nombre variable de résidus glucose. Ils agissent par fixation sur le site actif des  $\alpha$ -glucosidases par liaison CN entre acarviose et  $\alpha$ -glucosidases [52].

### 2.3.2.3.2. Pharmacocinétique :

L'acarbose présente une résorption digestive minime, une fixation faible aux protéines plasmatiques. Il est dégradé au niveau intestinal et est éliminé sous forme de métabolites inactifs par voie fécale et urinaire. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures. La miglitol est bien absorbé par voie orale, sa fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. Il est éliminé sous forme inchangée presque exclusivement par voie rénale. Sa demi-vie est de 2 à 3 heures [52].

### 2.3.2.3.3. Pharmacodynamique :

- **Effets sur la glycémie et l'insulinémie :**

En ralentissant la digestion des glucides alimentaire, les IAG en retardent l'absorption jusqu'au niveau idéal et limite ainsi l'ascension glycémique postprandiale. Cet effet est proportionnel à la dose et s'observe chez le sujet normal et le diabétique, mais de façon plus prononcée chez ce dernier. Il s'accompagne d'une diminution de la réponse insulinique au repas.

L'abaissement de la glycémie à jeun est plus modeste. Il est attribué l'amélioration de la sensibilité à l'insuline par suite de la levée de la glucotoxicité. Cette hypothèse n'a toutefois pas été réellement confirmée en clinique, que ce soit avec l'acarbose, le miglitol ou le voglibose. Elle a, en revanche, été validée au stade de l'intolérance au glucose, suggérant un intérêt de l'acarbose dans la prévention du diabète de type 2.

- **Effets sur les hormones gastro-intestinales :**

Une réduction significative de la sécrétion de GIP (Gastric inhibitory peptide) a été observée sous acarbose et miglitol. Au même titre que la diminution de réponse de gastrine et de CCK-PZ (pancréozymine-cholécystokinine) et que l'augmentation de celle



d'entéroglucagon et de somatostatine rapportées sous acarbose, elle apparait secondaire au décalage de l'absorption des glucides vers les parties distales du grêle [49].

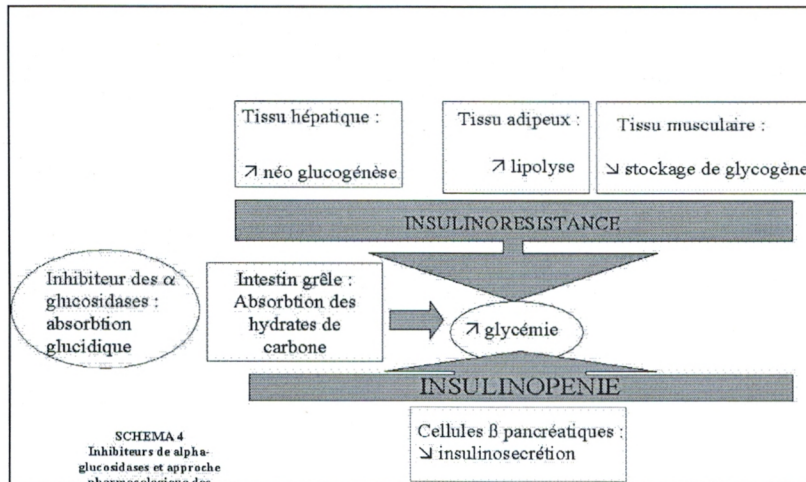


Figure N°10 : Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases et approche pharmacologique des anomalies métaboliques principales au cours du diabète de type 2.

#### 2.3.2.3.4. Effets indésirables :

- **Troubles digestifs :**

Météorisme, flatulence et diarrhée représentent les effets indésirables les plus fréquents des IAG. Ils sont liés à la fermentation colique des glucides non absorbés, dont témoigne la quantité d'hydrogène dans l'air expiré.

Ces effets peuvent être prévenus en augmentant la posologie de l'IAG de façon très progressive et en réduisant les apports glucidiques.

- **Hypoglycémie :**

Les IAG ne provoquent pas d'hypoglycémies lorsqu'ils sont administrés seuls. Le risque existe en revanche en cas d'association au SH ou à l'insuline.

- **Élévation des transaminases :**

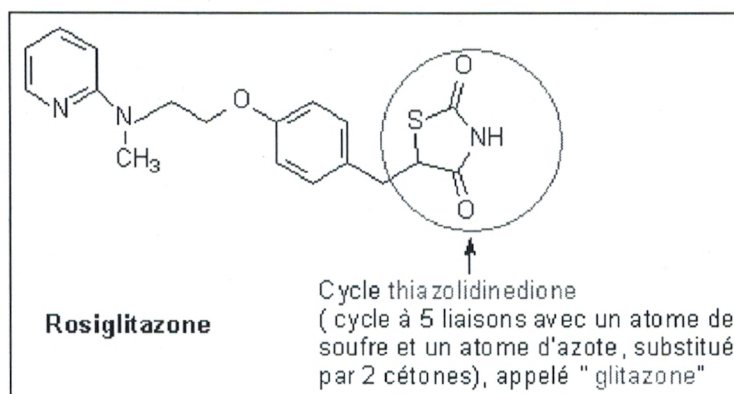
Elle a été rapportée uniquement avec les fortes doses d'acarbose.

**2.3.2.3.5. Contre-indications :**

- Les affections chroniques du tube digestif et les gastroparésies ;
- L'insuffisance rénale sévère ;
- La grossesse ;
- La lactation : passage du miglitol dans lait
- Diabète de l'enfant [49].

**2.3.2.4. Médicaments potentialisant l'effet de l'insuline :**

**2.3.2.4.1. Thiazolidinediones (Glitazones) :**



**Figure N°11 :** Structure chimique de la molécule de rosiglitazone

**a) Mécanisme d'action :**

La cible moléculaire principale des glitazones est représentée par le récepteur PPAR- $\gamma$  (Peroxisome proliferator Activated Receptor- $\gamma$ ). Ces récepteurs activateurs de la prolifération des péroxysomes situés dans le noyau cellulaire sont des facteurs de transcription. PPAR- $\gamma$  régulent la synthèse des lipides et le métabolisme glucidique.

Ces récepteurs, de structure hétérodimérique, sont distribués principalement dans le foie, mais également dans les reins, le tissu adipeux et l'intestin. L'activation du récepteur par son ligand entraîne un changement de conformation conduisant au déplacement du corécepteur rendant alors le site accessible à la liaison d'une séquence d'ADN. Il en résulte selon les cas une activation ou une répression de la transcription du gène [42].



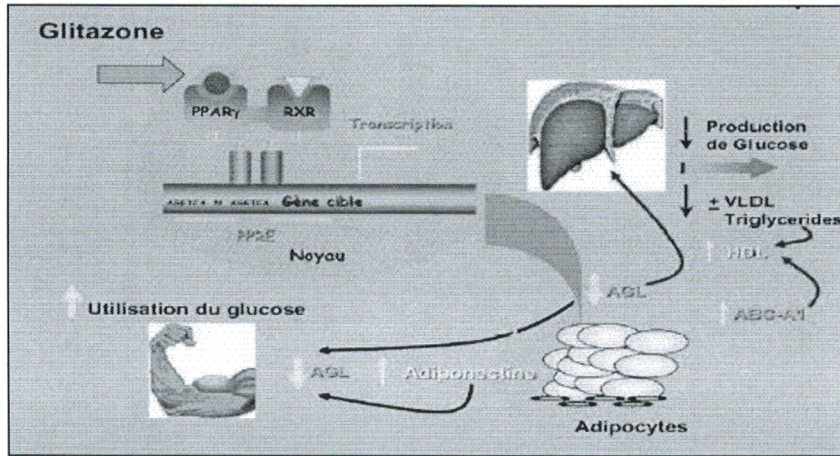


Figure N°12: Mécanisme d'action métabolique des glitazones

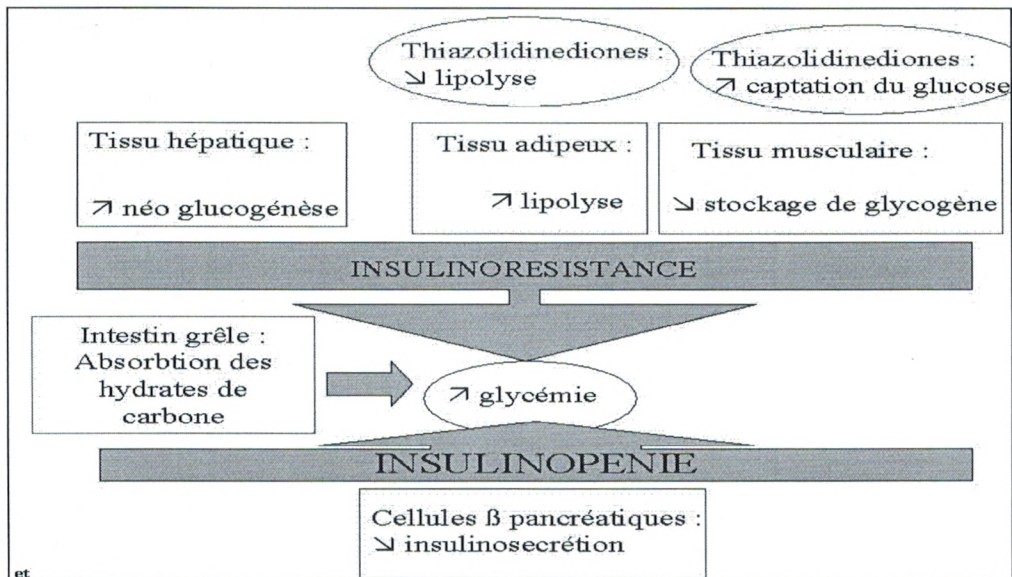


Figure N°13: Les thiazolidinediones et approche pharmacologique aux principales anomalies métaboliques au cours du diabète de type 2

**b) Relation structure-activité :**

Ce sont des thiazolidinediones, molécules présentant une forte affinité pour les récepteurs PPAR $\gamma$  [52].

**c) Pharmacocinétique :**

Leur absorption par voie orale est rapide et quasiment totale. Le pic plasmatique est obtenu en 1 heure (pour la rosiglitazone) à 2 heures (pour la pioglitazone). Ces



médicaments présentent une très forte liaison aux protéines plasmatiques (>99%) et subissent un métabolisme hépatique. La rosiglitazone est transformée en un dérivé hydroxylé dont l'activité n'a pas encore été démontrée. Son élimination est principalement urinaire (75%) sous forme glycuconjuguée. La pioglitazone est très fortement métabolisée par le cytochrome P450 (isoformes 3A4 et 2C6) : les principaux métabolites (III et IV) contribuent à l'efficacité de la molécule. L'élimination est essentiellement fécale (55%) est secondairement urinaire (45%) [52].

### **d) Pharmacodynamique :**

#### **• Effets sur la sensibilité à l'insuline :**

La glitazone améliore la sensibilité à l'insuline du diabète de type 2. Cet effet semble lier à une augmentation de la liaison de l'insuline à son récepteur et de l'expression des transporteurs GLUT 4 et GLUT 1. La glitazone stimule l'activité de la glycogène synthase musculaire.

#### **• Effet sur la production hépatique de glucose :**

La glitazone réduit la néoglucogénèse hépatique en inhibant la fructose 1,6-diphosphatase et la fructose 2,6-diphosphatase et en réduisant l'oxydation des acides gras à chaîne longue.

#### **• Effets sur le métabolisme lipidique :**

Elle entraîne une diminution des triglycérides parfois associée à une légère augmentation du cholestérol-HDL.

### **e) Effets indésirables :**

#### **• Hépatotoxicité :**

Observée avec la troglitazone qui a été retiré du marché européen en 1998. D'autre thiazolidinedione comme la rosiglitazone, active à posologie plus faible que la troglitazone, ne présente pas de risque hépatique.

- **Effets cardiaques :**

Certains thiazolidinediones ont été impliqués dans des effets secondaires cardiaques chez l'animal, mais la troglitazone ne paraît pas impliquée. Une prudence est toutefois conseillée pour sa prescription chez les insuffisants cardiaques. En revanche, la mise en évidence récente d'une augmentation de la concentration de lipoprotéine A, un facteur reconnu de risque vasculaire, relance le débat [49].

### 2.3.2.4.2. Les biguanides : Metformine :

#### a) **Historique :**

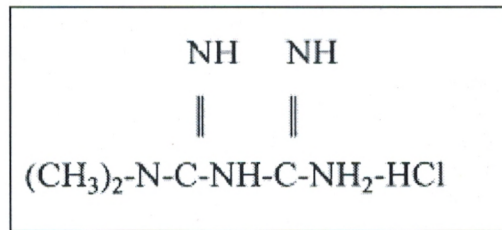
Les propriétés hypoglycémiantes de l'agmatine, une substance guanidique, ont été mises en évidence dès 1910 et la découverte du *diméthylbiguanide* (metformine « Met ») remonte à 1922. Ce n'est toutefois qu'en 1957 que les essais cliniques en été réalisés par Sterne. A la même époque, les potentialités thérapeutiques du phényléthylbiguanide (phenformine) ont été évaluées eu Etats-Unis et celles du monobutylboguanide (buformine) en Allemagne. La survenue répétée d'acidose lactique, puis le rapport défavorable de l'University Group Diabetes Programme (UGDP) ont freiné dans de nombreux pays le développement des biguanides. La plupart des pays européens ont suivi, retirant également la buformine. A quelques exceptions près, la Met est ainsi restée l seul biguanide disponible avec des habitudes de prescription très variable d'un pays à l'autre. La mise en évidence vers la fin des années 1980 du rôle de l'insulinorésistance dans la pathogénie du diabète du type 2 et des facteurs de risque cardiovasculaires qui lui sont associés dans le cadre du syndrome X a suscité de nombreux travaux visant à préciser les mécanismes d'action de cette molécule et son intérêt thérapeutique. Son approbation par FDA (Food and Drug Administration) fin 1994 a représenté couronnement de sa carrière. Depuis cette époque, les publications se multiplient outre-Atlantique et les chiffres de vente se sont rapidement hissés aux premiers rangs des ADO (Anti Diabétique Oraux) [49].

#### b) **Substance pharmaceutique :**

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

Nom chimique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide

Formule développée :



**Figure N°14 :** Structure chimique de la metformine

Quelques formes commerciales de la metformine : (Annexe 2).

**c) Propriétés physicochimiques :**

-Poudre cristalline blanche.

-Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau et dans l'alcool éthylique à 95 %. Il est presque insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

-Point de fusion : entre 218 °C et 220 °C [29].

**d) Caractéristiques pharmacocinétiques :**

Base faible très polaire, la Met est extrêmement soluble dans l'eau. Sa biodisponibilité est de 50 à 60 %. Après prise orale, l'absorption s'effectue essentiellement au niveau du grêle avec une demi-vie d'absorption de 0,9 à 2,6 heures et un pic de concentration atteignant 1 à 2 mg/mL, 1 à 2 heures après la prise du médicament. La liaison aux protéines plasmatique est négligeable. La demi-vie plasmatique est de 1,5 à 4,9 heures. Les taux plasmatiques moyens obtenus en thérapeutique sont de 0,3-1 mg/mL.

A la différence de la phenformine (Phen), le métabolisme de la Met est négligeable. Son élimination est rénale (clairance =440mL/min), 90% de la dose administrée disparaissant en 12 heures. On comprend donc qu'une altération minimale de la fonction rénale puisse avoir un retentissement important sur les taux plasmatiques du produit. La courbe d'élimination a un aspect multiexponentiel, impliquant à la fois la filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Il est vraisemblablement qu'il existe un compartiment profond correspondant à une fixation tissulaire. Dans la plus part des tissus, les concentration de la



Met sont comparable aux concentrations sanguines, mais elles plus élevées dans le foie, les reins et surtout les glandes salivaires et la paroi intestinale [49].

### **e) Propriétés pharmacodynamiques :**

La Met n'agit pas de façon directe sur la sécrétion d'insuline mais améliore son efficacité comme en témoigne la baisse concomitante de l'insulinémie et de la glycémie à jeun. La présence d'insuline exogène ou endogène est nécessaire à son action. Sauf à très forte doses, elle est sans effet chez l'animal non diabétique ou l'homme normal.

#### **• Effets sur la glycémie :**

La Met est active sur la glycémie à jeun et les glycémies postprandiales des diabétiques obèses ou de poids normal.

La réduction glycémique et la baisse de l'Hb A<sub>1c</sub> obtenus sous Met sont en moyenne d'amplitude comparable à celles observées sous SH. Elles sont proportionnelles au degré d'hyperglycémie initial et paraissent meilleurs lorsque le peptide C, reflétant à la fois l'insulinosécrétion résiduelle et l'insulinorésistance périphérique, est élevé. L'effet antihyperglycémiant de la Met paraît relié à la dose.

#### **• Effets sur le métabolisme de l'acide lactique :**

Alors que la Phen augmente la production de lactate par stimulation du métabolisme anaérobie, en particulier à l'exercice ou en situation d'hypoxie, la Met n'affecte pas les processus oxydatifs, sauf à la concentration toxique. La lactacidémie basale se majore de façon très discrète, proportionnellement à la dose et à la concentration plasmatique de Met, mais reste dans les limites de la normale. Elle augmente modérément après une charge glucosée ou prise alimentaire. Le mécanisme en cause est une transformation du glucose en lactate dans la muqueuse intestinale et non une production musculaire de l'acide lactique. Après passage dans la circulation porte, le lactate est capté par le foie où il sert de substrat à la néoglucogénèse. Cette captation diminue en période postprandiale, expliquant l'augmentation de la concentration périphérique.

- **Effets sur les lipides :**

Une baisse des triglycérides et en moindre mesure du cholestérol est habituellement observée chez les sujets hyperlipidémiques, diabétiques ou non traités par la Met. L'effet hypotriglycéridémiant semble indépendant de celui sur la glycémie et paraît lié à la réduction de l'insulinémie. Il s'accompagne d'une modification de la composition des lipoprotéines, évoluant vers un profil moins athérogène. Récemment, la baisse de la triglycéridémie a été corrélée à l'augmentation de la clairance des chylomicrons et chylomicrons remnants chez les intolérants au glucose. De façon plus inconstantes, une diminution modérée du cholestérol-LDL (*low density lipoproteins*) et une légère augmentation de cholestérol-HDL (*high density lipoproteins*) ont été rapportées. La concentration plasmatique des acides gras libres a été trouvée inconstamment abaissée. La réduction de leur oxydation est corrélée avec la suppression de la production hépatique du glucose et une légère augmentation de son utilisation.

- **Effets sur le poids :**

A la différence des SH, la prise au long cours de Met ne s'accompagne pas d'un gain pondéral. Dans leur méta-analyse, Campbell et Howlett ont montré que l'évolution du poids des patients sous Met est en moyenne de - 1,2 kg, alors qu'elle est + 2,8 sous SH. Dans l'UKPDS, la variation pondérale des patients traités par la Met est comparable à celle du groupe traité uniquement par le régime (+2,5), alors que le poids des patients traités par SH ou insuline augmente de 5 kg. Un effet de Met sur la répartition de la masse grasse a été observée dans le syndrome des ovaires polykystiques, mais n'a pas été retrouvé chez des obèses ou des diabétiques de type 2.

- **Effets vasculaires :**

***Pression artérielle :***

Une baisse modérée de la systolique et de la diastolique a été observée sous Met dans des essais non contrôlés. L'effet est plus incertain dans les études randomisées. Certaines données obtenues chez des patients insulino-résistants, diabétiques ou non, incitent toutefois à une étude plus précise de la question.

### *Fonction rénale :*

Une diminution de l'excrétion urinaire de l'albumine sous Met a été rapportée, indépendamment de l'effet sur la glycémie et la pression artérielle ou corrélée à la baisse glycémique.

### *Effets sur la microcirculation :*

Expérimentalement, la Met corrige les anomalies de la vasomotricité des artéioles pré capillaires observées lors du diabète. Elle réduit la perméabilité capillaire exagérée des patients diabétiques et restaure à faible dose la déformabilité érythrocytaire. Dans certains modèles animaux, elle réduit l'épaississement de la membrane basale des capillaires cutanés et glomérulaires et inhibe la prolifération vasculaire.

### *Effets sur les plaquettes et la fibrinolyse :*

Des résultats contradictoires et habituellement modestes ont été obtenus in vitro par les tests d'agrégation plaquettaire. L'effet plus net observé in vivo témoigne probablement du rôle dominant de la correction de l'hyperglycémie.

Une amélioration de l'activité fibrinolytique liée à la diminution du principal inhibiteur de l'activateur du plasminogène, le PAI-1, a été observé sous Met chez les obèses non diabétiques de type 2. Elle semble liée à la baisse de l'insulinémie.

Chez les hypertendus non diabétiques traités par la Met, une augmentation de l'activité tissulaire du plasminogène (t-PA) a également été signalée.

L'ensemble de ces propriétés suggère un effet favorable de la Met sur le risque vasculaire lié au syndrome d'insulinorésistance. Cette hypothèse semble corroborée par le résultat favorable de la Met sur la mortalité cardiovasculaire dans l'UKPDS [49].



**f) Mécanisme d'action de la Met :**

- Effet antihyperglycémiant de la Met :

Il résulte de deux mécanismes principaux indiqués ci-après.

Une diminution de la production hépatique basale de glucose, liée principalement à une réduction de la néoglucogenèse à partir du lactate et du pyruvate et expliquant essentiellement la baisse de la glycémie à jeun. Cet effet objectivable in vivo et dans divers modèle in vitro semble moins prononcé pour la Met que pour les autre biguanides et, contrairement à ceux-ci, ne concerne pas la néoglucogenèse à partir de l'alanine.une inhibition de la glycogénolyse par réduction de l'activité de la glucose 6-phosphatase pourrait également l'expliquer en partie.

Ces effets résultent d'une diminution de l'activité du glucagon sur l'adénylcyclase et de la restauration de l'action de l'insuline sur cette enzyme.

Une augmentation de la captation périphérique, en particulier musculaire, du glucose, aboutissant à une augmentation de son stockage sous forme de glycogène. Cet effet ne s'exprime qu'en présence de l'insuline et d'une hyperglycémie. Il n'y a pas de modification du métabolisme oxydatif du glucose sous Met, ni de la production du lactate par le muscle.

La balance entre ces deux effets semble varier entre les individus et les conditions expérimentales.

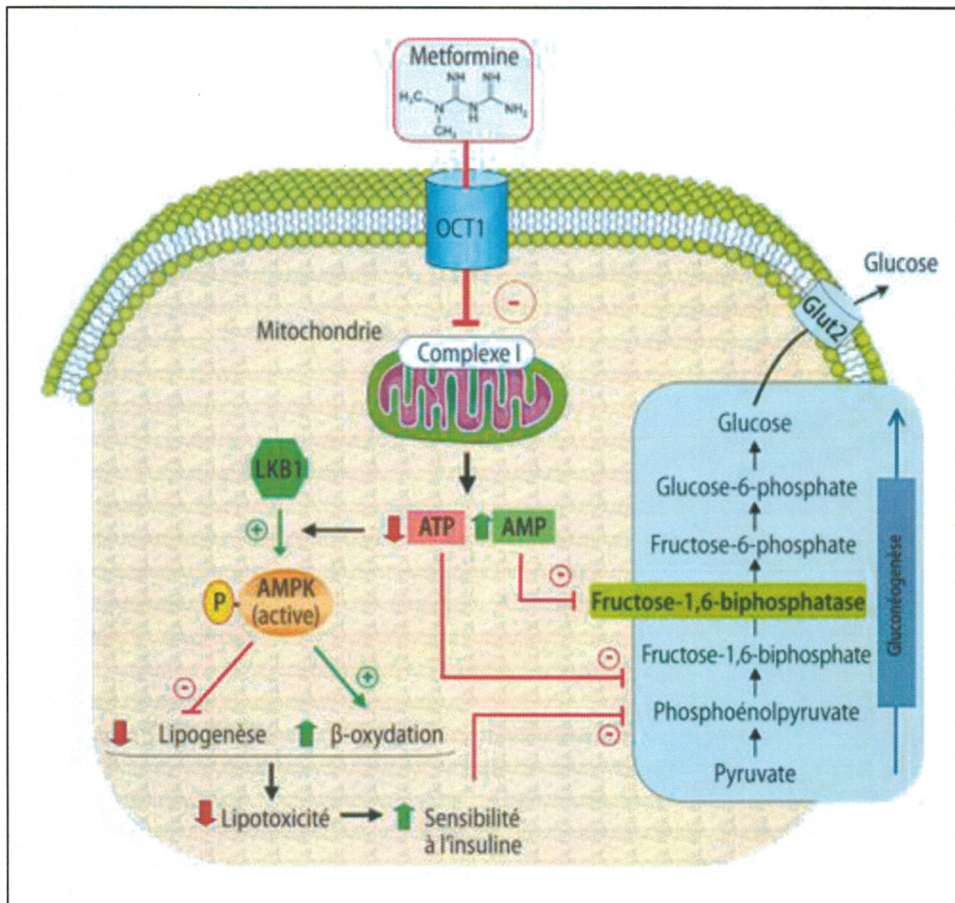


Figure N°15: Mécanisme d'action de la metformine

g) Mécanisme d'action intime de la Met :

Il reste méconnu.

Une action directe sur l'insulinosécrétion a été rapidement écartée. In vivo, une amélioration de la réactivité des cellules  $\beta$  secondaire à une réduction de la glucotoxicité peut toutefois être observée lors d'un traitement au long cours. Il a d'autre part été suggéré que la Met pourrait augmenter la quantité d'insuline active disponible pour le récepteur, en diminuant la production de pro-insuline et de fragments biologiquement peu actifs produits par la cellule  $\beta$  et en majorant la fraction libre de l'hormone.

Un effet sur la liaison de l'insuline à son récepteur a pu être mis en évidence sur certains modèles in vitro, mais de façon inconstante. Il est surtout objectivable in vivo mais pourrait dans ce cas résulter de l'amélioration du contrôle glycémique. La même remarque peut être faite en ce qui concerne l'accroissement de la phosphorylation des récepteurs et de leur activité tyrosine-kinase observée sous Met.



Les effets postrécepteurs, sur la cascade de phosphorylation, paraissent jouer un rôle plus important que ceux sur la liaison de l'insuline, mais ils sont encore mal connus.

La Met augmente la translocation des transporteurs du glucose de type GLUT 4, d'autre part, elle serait susceptible d'affecter le transport non insulino-dépendant du glucose en activant les transporteurs GLUT 1 et GLUT 3.

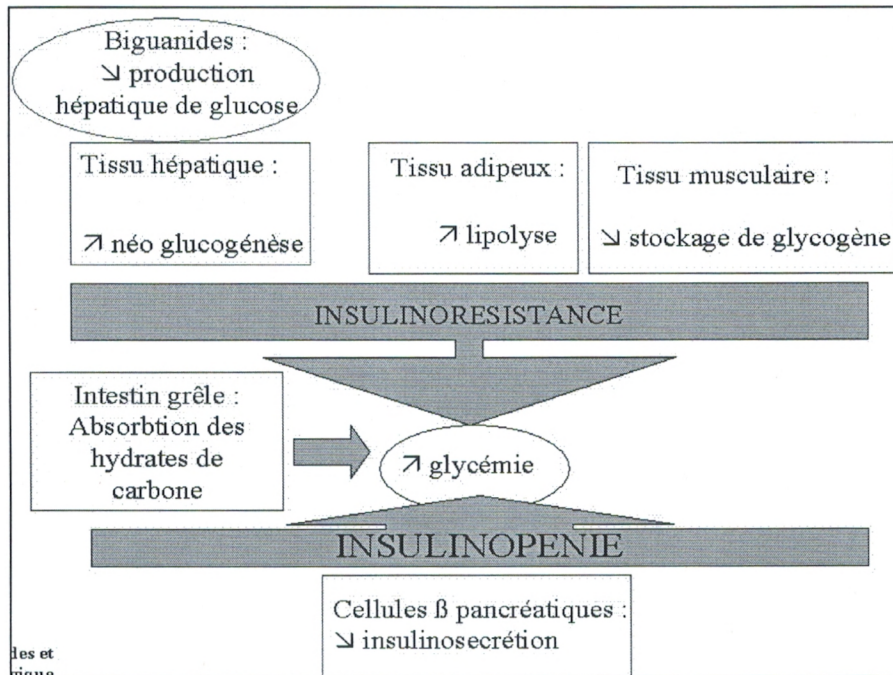
L'hypothèse de l'action membranaire de la Met se fonde principalement sur son absence d'effet directe sur les enzymes solubles, le récepteur purifié et les mitochondries isolées, alors que la substance agit sur les cellules entières.

Il convient toutefois de souligner que la Met se comporte différemment des autres biguanides, de taille plus grande, qui sont fixés de façon non spécifique et retenus au niveau des phospholipides des membranes cellulaires et mitochondriales, modifiant la fluidité membranaire et inhibant la respiration mitochondriale. La Met se lie quant à elle uniquement aux protéines membranaires, sauf à très forte concentration où une fixation aux phospholipides est possible. La modification de la conformation des protéines membranaires résultant de sa liaison pourrait restaurer ou stimuler l'activité de certains systèmes enzymatiques. Une augmentation de la fluidité membranaire, susceptible de faciliter l'accès de l'insuline à son récepteur a été observée expérimentalement. In vitro, la Met ne pénètre pratiquement pas dans le cytoplasme cellulaire et n'est pas fixée au niveau des membranes mitochondriales. In vivo toutefois, sa pénétration cellulaire semble possible, peut-être par suite d'une perte de charge cationique.

Un effet de la Met sur l'absorption intestinale du glucose a été longtemps débattu, mais il ne semble pas participer à la baisse de la glycémie. Certaines données expérimentales obtenues sur des anses intestinales extériorisées avec de fortes doses de Met et l'observation d'une importante accumulation de la drogue dans le grêle ont été à l'origine de cette hypothèse. En fait, les travaux récents montrent que la Met n'est pas absorbée par passage dans l'entérocyte mais par voie paracellulaire. Elle est surtout présente dans les lymphatiques villositaires et les vaisseaux sous-muqueux et la drogue trouvée dans les cellules intestinales provient de sa fraction circulante. Un ralentissement très modéré de l'absorption du glucose sans modification de l'air sous la courbe et non corrélée avec une modification de la vidange gastrique ou du temps de transit peut en résulter. Il semble en



revanche que l'intestin constitue une cible majeure des biguanides, qui y stimule l'une de ses fonctions normales, la transformation du glucose en lactose [49].



**Figure N°16:** Les biguanides et approche pharmacologique des anomalies principales au cours du diabète de type 2

**h) Relation structure activité :**

Ce sont des dérivés de la guanidine. Le radical guanidine déplace le calcium (et les cations bivalents) de ses liaisons avec les membranes plasmiques et mitochondriales. Cette action sur le calcium expliquerait certains effets biologiques dont l'augmentation de l'action de l'insuline sur le foie, étroitement corrélée aux flux ioniques transmembranaires [52].

i) Toxicité :

- Toxicité chez l'animal

Dose unique (DL50)

Tableau N°3 : Liste des DL50 de la Met évaluée chez de nombreuses espèces animales

Animal	Voie sous-cutanée	Voie orale
Souris	225mg/kg	3500mg/kg
Poulet	150mg/kg	
Rat	300mg/kg	1000mg/kg
Lapin	150mg/kg	350mg/kg
Cobaye	150mg/kg	500mg/kg

Toxicité chronique :

A) L'administration de metformine n'a occasionné aucun effet toxique organique aux doses suivantes :

Rat	125mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Lapin	100 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Chien	50 mg/kg	par voie sous-cutanée pendant 2 ans

On n'a constaté aucun effet toxique organique à court ou à long terme chez les espèces animales étudiées.

B) Des chercheurs ont étudié durant 9 mois les effets de la Met chez 80 rats mâles et femelles, répartis en 4 groupes traités aux doses suivantes :

1er groupe	groupe témoin
2e groupe	150 mg/kg par voie orale
3e groupe	300 mg/kg par voie orale
4e groupe	300 mg/kg par voie orale, accroissement de la dose quotidienne de 100 mg/kg tous les 15 jours



Les chercheurs ont pu constater que la Met était très bien tolérée par les rats, même à de très fortes doses. Ils n'ont observé aucune lésion attribuable au médicament.

C) Une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 9 mois a été menée chez 16 chiens beagle, malgré l'intolérance complète avérée de cette espèce de chien aux hypoglycémiantes administrés par voie orale. Des troubles trophiques et neurologiques accompagnés de cachexie ont rapidement entraîné la mort des chiens. Au cours des périodes d'administration de la Met, les résultats des analyses de laboratoire étaient normaux. Les concentrations enzymatiques étaient quelque peu élevées, mais il est difficile de leur attribuer une portée pathologique, étant donné que les valeurs obtenues pour le groupe témoin étaient du même ordre.

Les examens anatomo-pathologiques ont révélé une dénutrition extrême chez tous les animaux traités par la metformine. On a constaté une atrophie tissulaire très prononcée dans tous les organes, surtout en ce qui a trait au tissu adipeux. La cachexie semble avoir causé la mort dans tous les cas.

- **Toxicité chez l'homme :**

Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de Met.

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la Met.

L'administration successive de Phen et de Met a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie.

Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de

phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la Met. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la Phen a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la Met. La prise



de Met peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de Phen.

- **Effets tératogènes :**

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes.

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les 2 groupes ayant reçu de la Met et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la était en outre Met inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il n'y avait aucune différence entre les groupes quant à la mortalité. Le nombre de décès survenus après la naissance était légèrement plus élevé dans les groupes traités par la Met que dans le groupe témoin, mais la mortalité moyenne ne différait pas de façon significative entre ces groupes ( $p < 0,05$ ) [29].

- j) **Effets indésirables :**

Les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs à type de douleurs, ballonnement abdominal, nausées, vomissements, diarrhées, inappétence, goût métallique dans la bouche. Ces manifestations sont souvent transitoires, mais peuvent dans certains cas rendre nécessaire l'arrêt du traitement.

Les réactions allergiques à type de rash, prurit ou urticaire, sont rares.

Des carences en vitamines B<sub>12</sub> liées à un trouble de son absorption, généralement asymptomatiques, ont été décrites lors du traitement au long cours par Met. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

En principe, la Met utilisée seule n'induit pas d'hypoglycémie, sauf s'il existe des facteurs associés, comme le jeun prolongé ou la prise d'alcool.

La complication la plus redoutable est l'acidose lactique dont la fréquence est évaluée en France à 1 pour 40 000 années-patients.

Les circonstances favorisantes en sont une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle, un déséquilibre majeur au diabète, un jeûne prolongé, une intoxication éthylique, une insuffisance hépatocellulaire ou toute circonstance susceptible de provoquer une hypoxémie tissulaire. Ces situation à risque constituent des contre-indications à l'utilisation de la Met.

Les signes prémonitoires de l'acidose lactique comporte des crampes musculaires, des troubles digestifs à type de douleurs abdominales et de vomissement, une asthénie. A ce stade, une élévation de la créatinémie et une augmentation de la lactacidémie sont fréquemment constatées.

Le tableau complet de l'acidose lactique associe une respiration de l'acidose métabolique, des douleurs abdominales, une hypothermie et coma. Le pH plasmatique est abaissé, le taux sanguin de lactate supérieur à 5 mmol/l et le rapport lactate/pyruvate est augmenté.

Les accidents d'acidose lactique sont beaucoup plus rares avec la Met qu'ils ne l'étaient avec la PHEN et la buformine dont la liaison membranaire beaucoup plus forte conduisant à une accumulation et une inhibition de l'oxydation périphérique du glucose [49].

### **k) Contre-indications et précautions d'emploi :**

Les affections exposant au risque d'acidose lactique représentent les contre-indications majeurs à l'utilisation de la Met.

En cas d'affection intercurrente sévère, de geste nécessitant une anesthésie générale ou d'examen radiologiques utilisant un contraste iodé, la Met doit impérativement être arrêtée 48 heures avant l'examen et reprise 48 heures plus tard.

Les associations médicamenteuses classiques à effet diabétogène sont déconseillées. Une mention spéciale doit être faite pour certains médicaments susceptibles d'induire une insuffisance rénale aigue, en particulier chez le sujet âgé : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti-inflammatoire non stéroïdiens.

Bien qu'il n'est pas été démontré d'effet malformatif propre de la Met, elle est contre-indiquée pendant la grossesse, au cours de laquelle le relais par l'insuline devra être pris.

### **l) Contre-indications à l'utilisation des biguanides :**

- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance hépatique
- Alcoolisme
- Toute situation susceptible de provoquer :
  - une insuffisance rénale aigue (médicaments, contrastes iodés)
  - un état de choc [49].



**CHAPITRE N°2 :**  
**PARTIE**  
**PRATIQUE**

# PROTOCOLE

## **1. Objectif principal :**

Etude de l'action de la metformine sur les paramètres biologiques des nouveaux diabétiques de type 2 traités par une dose de 1000 mg 2 fois/ jour durant 3 mois, consultant au niveau du service de médecine interne de CHU de Tlemcen.

## **2. Objectif secondaire :**

Etude du profil clinique et biologique des diabétiques de type 2 récents consultants au niveau du service de médecine interne de CHU de Tlemcen.

## **3. Population et méthodes :**

### **3.1. Population cible :**

La population d'étude est constituée de nouveaux diabétiques de type 2 des deux sexes, âgés de 35 ans et plus, résidents dans la Wilaya de Tlemcen.

Le seuil d'âge de 35 ans et plus a été fixé en raison du profil des consultants.

### **3.2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive, concernant les diabétiques de type 2 récents consultants au niveau du service de médecine interne de CHU de Tlemcen.

### **3.3. Recrutement :**

Nos patients sont des diabétiques de type II dont la durée d'évolution de leur diabète est estimée de moins de 6 mois.

### **3.4. Nombre de sujets de l'étude :**

L'échantillon de la population est constitué de 25 sujets diabétiques de type 2 récents.

Le recrutement des malades a été effectué du 14 novembre 2011 au 03 mars 2012.

Le dernier recueil des malades a été effectué le 3 juin 2012.

### **3.5. Sélection des patients pour l'étude :**

#### **3.5.1. Critère d'inclusion :**

Diabétiques de type 2 des deux sexes, âgés de 35 ans et plus et ne présentant pas d'autres comorbidités.

#### **3.5.2. Critères d'exclusion :**

- Diabétiques de type 2 avec d'autres comorbidités;
- Diabétiques de type2 intolérants à la metformine;
- Diabétiques nécessitant une association de la metformine avec un sulfamide;
- Diabétiques de type 1;
- Diabètes secondaires;
- Diabète gestationnel;
- Diabétiques qui n'ont pas ramené leur bilan.

Ces sujets doivent présenter à deux reprises une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/l.

Nous avons pris le seuil d'âge de 35 ans et plus parce que la majorité des malades que nous avons reçus en consultation étaient de cet âge.

### **3.6. Matériels et méthodes :**

-Il s'agit d'une étude prospective descriptive.

-Chaque patient recruté bénéficie d'un :

#### **3.6.1. Un examen clinique :**

- L'interrogatoire : il précise :

-L'âge.

-Le sexe.

-La profession.



-Le niveau socio-économique (nombre de personnes dans la famille).

-Notion de tabagisme.

-L'activité physique (30mn de marche avec suée 1 jour sur 2 selon L'OMS).

-L'ancienneté du diabète.

-Antécédents personnels et familiaux.

### **3.6.2. Examen physique :**

-le poids est obtenu grâce à un pèse personne de marque (Seca) avec une marge d'erreur de 200g environ.

-La taille est mesurée à l'aide d'une toise à usage hospitalier.

-À partir de ces deux paramètres, c'est-à-dire le poids et la taille, nous calculons l'indice de masse corporelle (IMC) qui correspond au rapport poids sur taille (**IMC=poids/taille en m<sup>2</sup>**).

L'IMC permet de classer les patients en trois groupes :

- Sujets de poids idéal ( $IMC < 25\text{kg/m}^2$ ).
- Sujets avec surcharge pondérale (IMC compris entre 25 et  $30\text{kg/m}^2$ ).
- Sujets obèses ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ).

-L'obésité androïde est déterminée à l'aide d'un mètre ruban par la mesure du tour de taille (tour de taille supérieur à 102cm chez l'homme et supérieur à 88cm chez la femme). [ATP III (Adults Treatment Panel III) (125).

-L'examen cardiovasculaire est basé sur :

La prise de la pression artérielle à l'aide d'un tensiomètre [(OMRON M3 Intellisense (HEM- 7051-E)] après 10 minutes de repos chez un sujet en position assise en veillant à placer le brassard sur le plan du cœur. Au minimum deux mesures doivent être faites à quelques minutes d'intervalle, au cours de la même consultation au deux bras, le chiffre de PA (pression artérielle) retenu est la moyenne des deux mesures effectuées. La PA doit être

obligatoirement mesurée en position debout pour dépister une éventuelle hypotension artérielle orthostatique témoin d'une neuropathie végétative.

### **3.6.3. Examens para cliniques :**

- Bilan biologique :

Chaque malade a bénéficié d'un bilan biologique initial fait au niveau du laboratoire Ghomri (Cartier Les Dalias, Tlemcen) comprenant :

- Une glycémie à jeun ;
- Une glycémie postprandiale ;
- Une HbA<sub>1c</sub> (l'hémoglobine glyquée) ;
- Une micro albuminurie ;
- Une créatinine ;
- la clairance de la créatinine ;

La clairance de la créatinine est calculée selon la formule **MDRD** (Modification of the Diet in Renal disease).

### **Interprétation :**

Cl $\geq$ 90 ml/min : valeur normale ;

60<Cl<89.9 ml/min : insuffisance rénale de grade 1 ;

30 <Cl<59.9 ml/min : insuffisance rénale de grade 2 ;

15<Cl<29.9 ml/min : insuffisance rénale de grade 3 ;

Cl<15 ml/min : insuffisance rénale de grade 4.

-Un dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol, des triglycérides, du LDL-cholestérol ; ce dernier peut être calculé par la formule de **Friedwald**.

**Formule de Friedwald**

Quand le taux des triglycérides est inférieur à 3.75 mmol/l (3.4 g/l), le LDL-cholestérol est exclusivement obtenu par calcul à partir de la formule de Friedewald :

$LDLc = CT - HDLc - (TG/2.2)$  pour les dosages exprimés en mmol/l.

$LDLc = CT - HDLc - (TG/5)$  pour les dosages exprimés en g/l.

**Annexe 3:** la fiche de patient

**Remarques :**

\*Le bilan biologique a été fait avant le traitement par la metformine et refait trois mois après.

\*Les valeurs normales des paramètres biologiques qu'on a retenu sont celles du laboratoire GHOMRI :

**GAJ  $\leq 1.26g/l$  ; GPP  $< 1.40g/l$  ; HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  ; CT  $\leq 2g/l$  ; TG  $< 1.50g/l$  ; HDL-c  $\geq 0.40g/l$  ; LDL-c  $\leq 1g/l$  ; la microalbuminurie  $< 20mg/l$ .**



# RESULTATS

## ETUDE PROSPECTIVE DESCRIPTIVE

### 1. Caractéristiques de la population générale :

Nous avons étudié les caractéristiques d'une population constituée de 25 nouveaux diabétiques de type 2.

#### 1.1. Répartition des patients selon les facteurs de risque non modifiables :

##### 1.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Tableau N° 4: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre	9	16	25
%	36	64	100

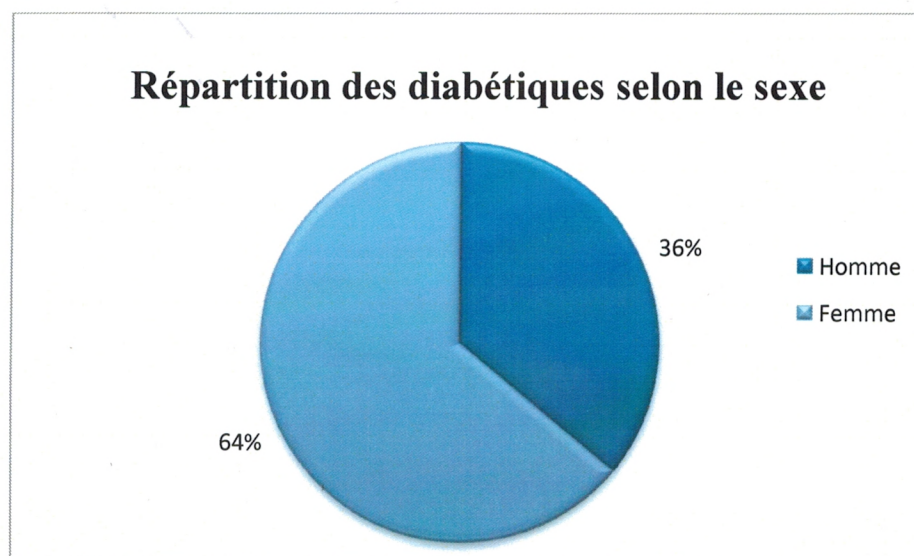


Figure N°17: Répartition des diabétiques selon le sexe

La répartition de la population d'étude selon le sexe, montre une prédominance du sexe féminin (64%) par rapport au sexe masculin (36%) avec *un sexe ratio de 0,56*.

### 1.1.2. Répartition des patients selon l'âge :

Tableau N°5 : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âges	Nombre	%
30-39	2	8
40-49	3	12
50-59	15	60
60-69	5	20
Total	25	100

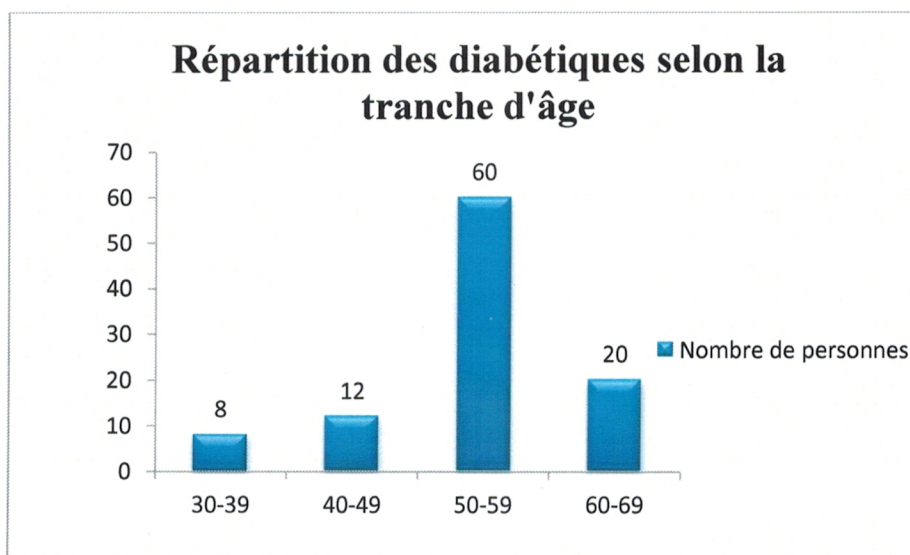


Figure N°18: Répartition des diabétiques selon la tranche d'âge

L'âge moyen de nos diabétiques est de  $53.24 \pm 7.15$  ans avec les extrêmes de 35 et 67 ans d'où une étendue de 32 ans.

Les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans prédominent avec une prévalence de 60%, suivis par les sujets de la tranche d'âge 60-69 ans avec une prévalence de 20%. Les diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans occupent la troisième place avec une prévalence

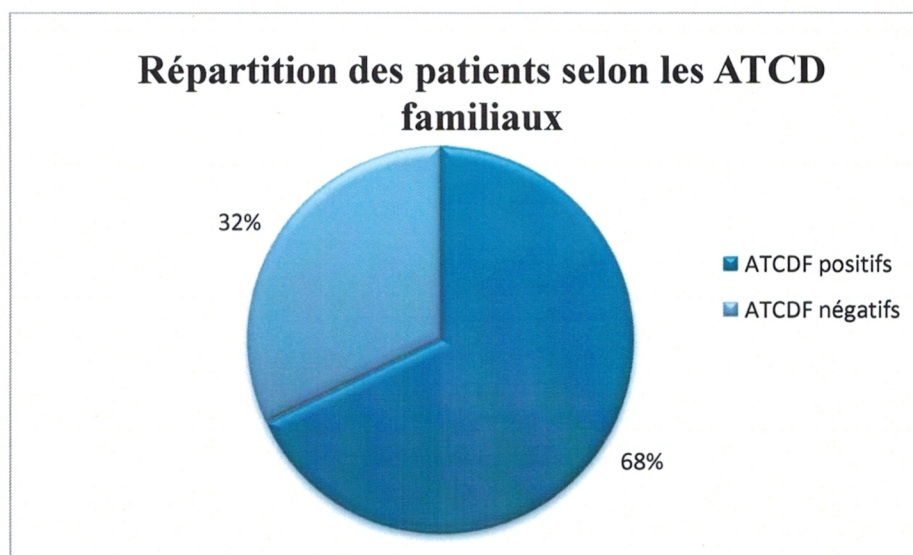


de 12%, puis en dernier lieu viennent les sujets de la tranche d'âge 30-39 avec une prévalence de 8%.

**1.1.3. Répartition des diabétiques selon les antécédents familiaux (ATCD) :**

**Tableau N° 6:** Répartition des patients selon les ATCD familiaux

ATCD familiaux	ATCD F positifs	ATCD F négatifs	Total
Nombre	17	8	25
%	68	32	100



**Figure N°19:** Répartition des patients selon les ATCD familiaux

68% de nos patients ont des ATCDF de diabète.



1.2. Répartition des patients selon les facteurs de risque modifiables :

1.2.1. Répartition des patients selon l'activité physique :

Tableau N°7 : Répartition des patients selon l'activité physique et le sexe

Activité physique	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
Actifs	5	55.55	3	18.75	8	32
Sédentaires	4	44.44	13	81.25	17	68

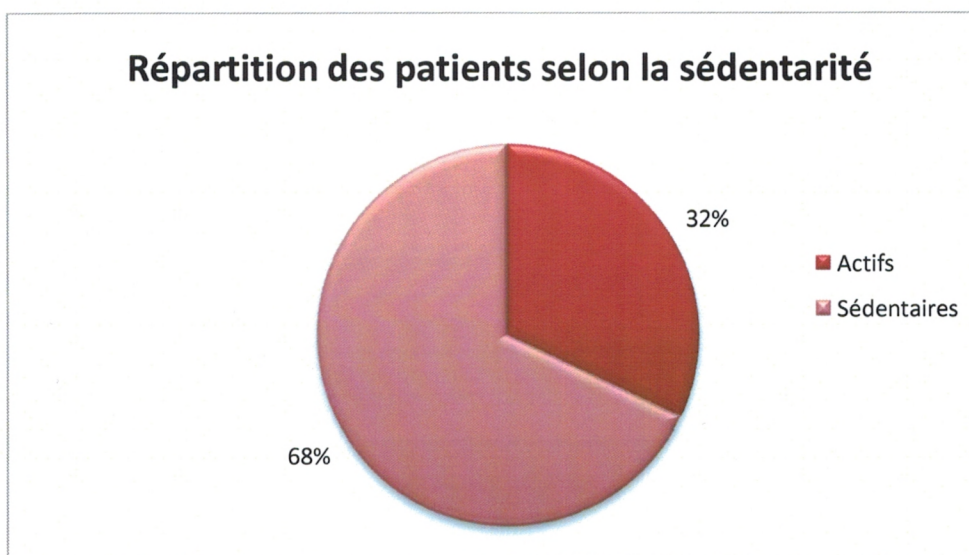


Figure N°20: Répartition des patients selon la sédentarité

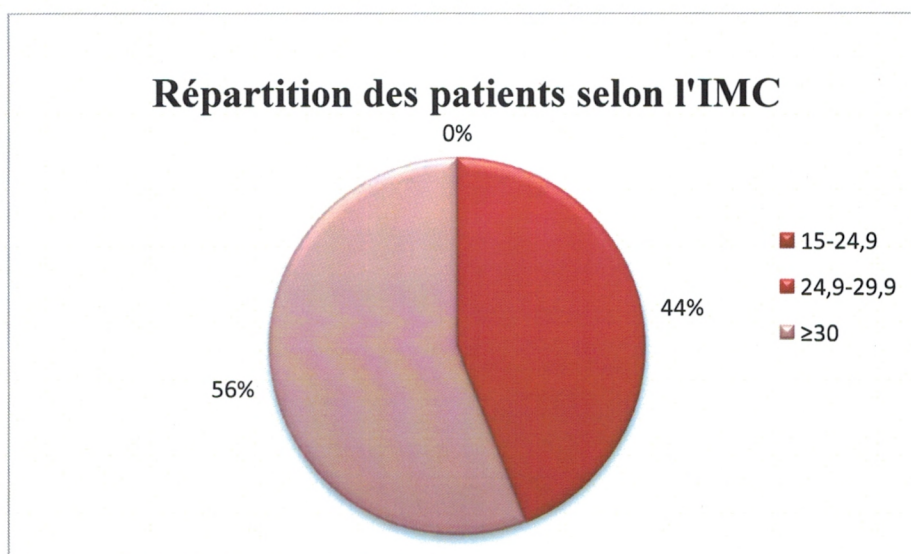
68% de nos patients sont sédentaires. Les femmes sont plus concernées par la sédentarité que les hommes.

**1.2.2. Répartition des patients selon les paramètres anthropométriques :**

**a) Etude de l'IMC (Indice de Masse Corporelle):**

**Tableau N°8 : Répartition des patients selon l'IMC et le sexe**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
15-24,9	0	0	0	0	0	0
24,9-29,9	4	44.44	7	43.75	11	44
≥30	5	55.55	9	56.25	14	56



**Figure N°21: Répartition des diabétiques selon l'IMC**

L'IMC moyen de nos diabétiques est de  $31.03 \pm 3.74$  kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 25.56 et 39.54 kg/m<sup>2</sup>.

La répartition des patients selon l'IMC montre que les sujets obèses prédominent dans notre population avec une prévalence de 56%, la surcharge pondérale est observée chez 44% des diabétiques. Il n'y a aucun patient de poids normal.

L'obésité est observée chez 56.25% des femmes et chez 55.55% des hommes.



b) Etude du tour de taille (TT) :

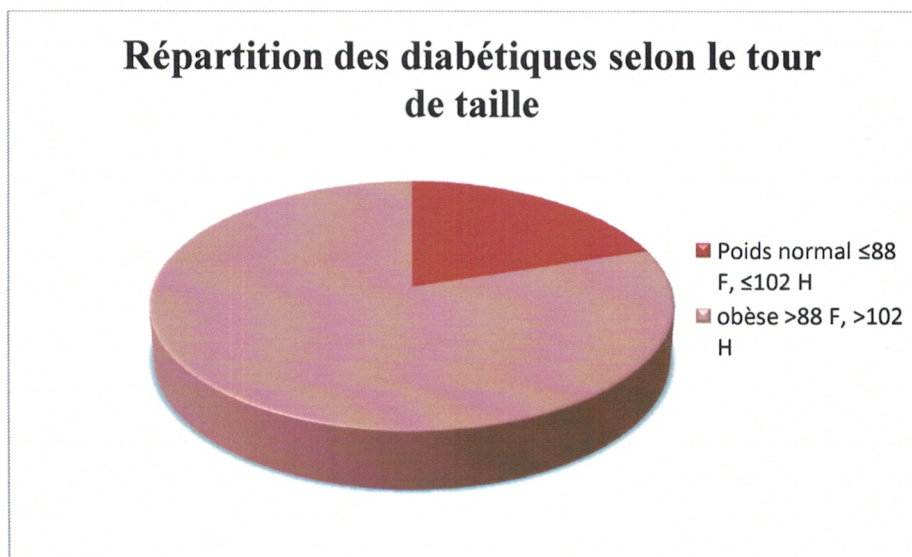
Tableau N°9 : Répartition des patients selon le TT et le sexe

	TT (cm)	Nombre	%
<b>Hommes</b>	≤102	3	33,33
	>102	6	66,67
<b>Femmes</b>	≤88	2	12,5
	>88	14	87,5

Tableau N°10: Répartition des patients selon le tour de taille

TT (cm)	Nombre	%
<b>Poids normal ≤88 F, ≤102 H</b>	5	20
<b>obèse &gt;88 F, &gt;102 H</b>	20	80





**Figure N°22:** Répartition des diabétiques selon le tour de taille

Le TT moyen de nos diabétiques est de  $100.98 \pm 7.67$  cm, avec des extrêmes de 81 et 115cm.

La prévalence de l'obésité selon la TT (TT>88 cm chez les femmes et >102 cm chez les hommes) est de 80%.

66.67% des hommes sont obèses, ce pourcentage se trouve augmenté chez les femmes, il est de 87.50%.

1.2.3. Répartition des patients selon le tabac:

Tableau N°11 : Répartition des patients selon le tabac

Tabac	Total	%
Tabac positif	0	0
Tabac négatif	25	100

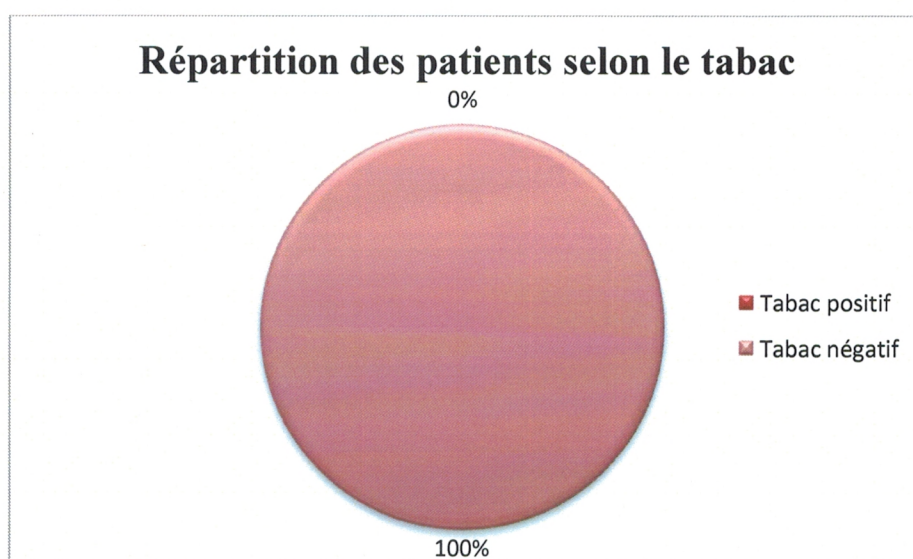


Figure N°23: Répartition des diabétiques selon le tabac

Tous les sujets de notre population ne fument pas.

1.2.4. Répartition des patients selon le bilan lipidique :

a) Selon le cholestérol total (CT) :

Tableau N°12 : Répartition des patients selon le CT et le sexe

CT (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≤ 2	05	55.55	09	56.25	14	56%
> 2	04	44.44	07	43.75	11	44%

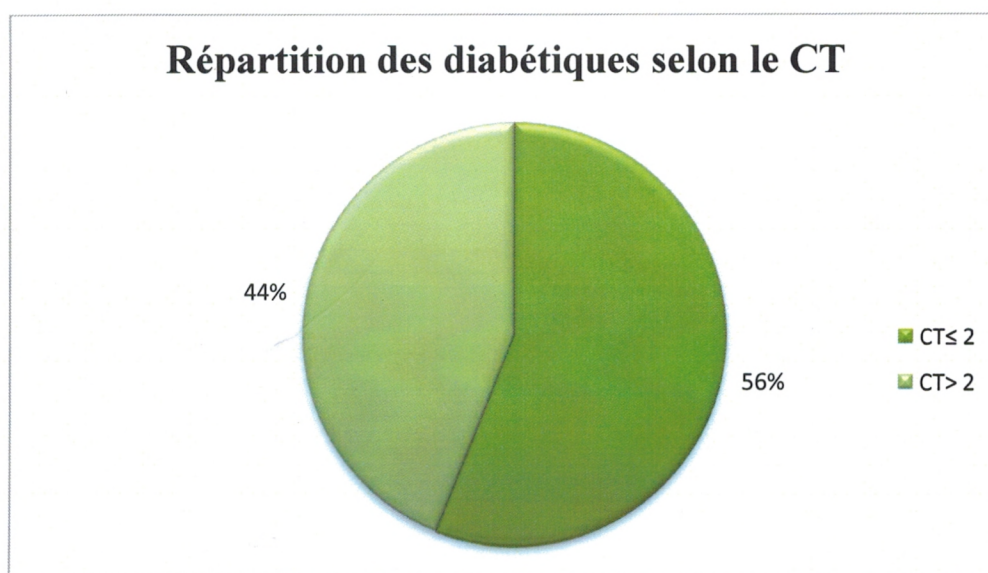


Figure N°24: Répartition des diabétiques selon le CT

Le CT moyen de nos diabétiques est de  $1.97 \pm 0.53$  g/l.

Les diabétiques de notre population qui ont une hypercholestérolémie présentent 44% de la population générale, 56% ont un taux normal de cholestérol total ( $\leq 2$  g/l).

L'hypercholestérolémie s'observe chez 43.75% des femmes diabétiques et chez 44.44% des hommes.



b) Selon le HDL<sub>C</sub> :

Tableau N°13 : Répartition des patients selon le HDL<sub>C</sub> et le sexe

HDLc (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≥ 0.40	01	11.11	07	43.75	08	32%
< 0.40	08	88.88	09	56.25	17	68%

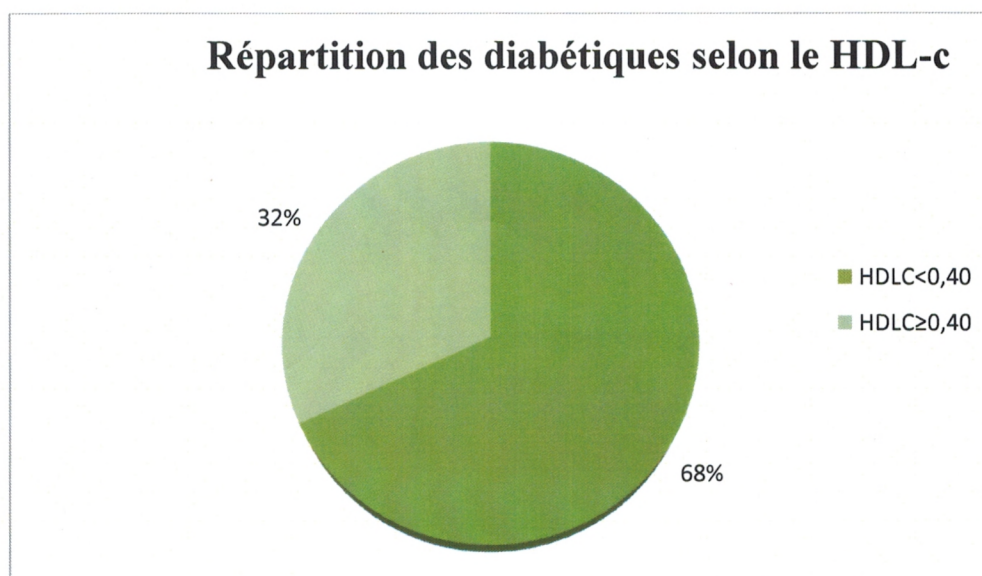


Figure N°25: Répartition des diabétiques selon le HDL<sub>C</sub>

Le HDL-c moyen des diabétiques de notre population est de  $0.37 \pm 0.07$  g/l.

Les patients qui ont un taux du HDL-c diminué (<0.40 g/l) prédominent (68%) par rapport à ceux dont le taux est normal (>0.40 g/l) (32%).

La diminution du taux de HDL-c prédomine chez les hommes (88.88%) par rapport aux femmes (56.25%).

c) Selon le LDL<sub>C</sub> :

**Tableau N°14:** Répartition des patients selon le LDL<sub>C</sub> et le sexe

LDLc (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≤ 1	02		04		06	24%
> 1	07		12		19	76%



**Figure N°26:** Répartition des diabétiques selon le LDL<sub>C</sub>

Nos diabétiques ont un LDL-c moyen de  $1.29 \pm 0.41$  g/l.

L'étude du taux du LDL-c chez la population des diabétiques montre qu'il y a une prédominance des patients qui ont un taux supérieur à 1 g/l avec une prévalence de 76% par rapport à ceux qui ont un taux inférieur ou égal à 1 g/l avec une prévalence de 24%.

L'augmentation du taux de LDL-c est presque similaire entre les hommes (77.78%) et les femmes (75%).



d) Selon les triglycérides (TG) :

Tableau N°15: Répartition des patients selon les TG et le sexe

TG (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
< 1.50	06	66.66	13	81.25	19	76%
≥ 1.50	03	33.33	03	18.75	06	24%

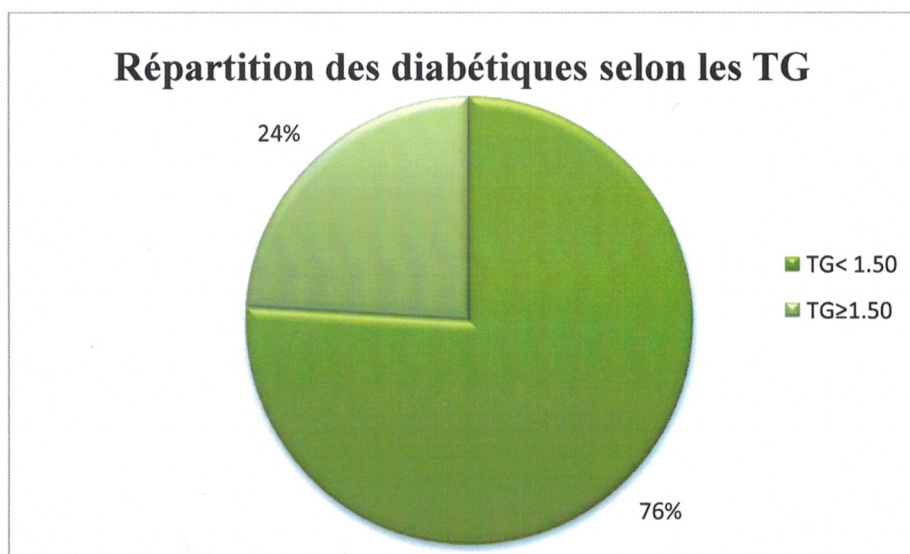


Figure N°27: Répartition des diabétiques selon les TG

Le taux moyen des TG est de  $1.21 \pm 0.49$  g/l.

On observe que les patients qui ont un taux des TG normal prédominent (76%) par rapport à ceux qui ont un taux supérieur à 1.50g/l (24%).

Le taux normal des TG est observé chez 81.25% des femmes diabétiques, et chez 66.67% des hommes.

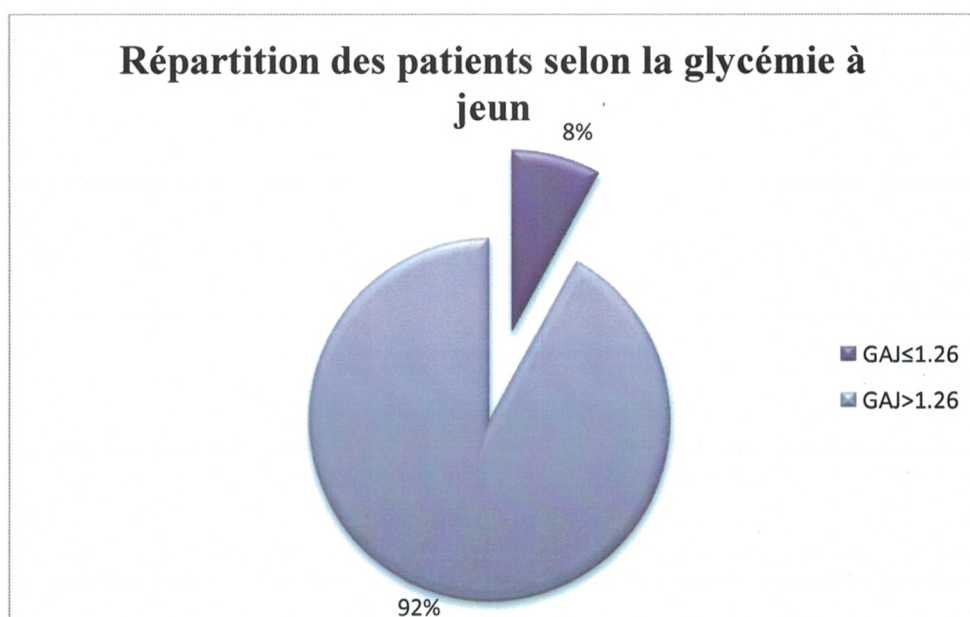


**1.2.5. Répartition des patients selon la qualité de l'équilibre glycémique :**

**a) Glycémie à jeun (GAJ) :**

**Tableau N°16:** Répartition des patients selon la GAJ et le sexe

GAJ (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≤ 1.26	01	11.11	01	6.25	02	08%
> 1.26	08	88.88	15	93.75	23	92%



**Figure N°28:** Répartition des diabétiques selon la GAJ

Le taux moyen de la GAJ dans notre population d'étude est de  $1.73 \pm 0.47$  g/l.

La répartition des patients selon la glycémie à jeun montre que 92% de nos diabétiques ont une glycémie à jeun  $> 1.26$ g/l avant le début du traitement. 8% seulement ont une glycémie à jeun  $\leq 1.26$ g/l.

6.25% des femmes et 11.11% des hommes ont une glycémie à jeun  $\leq 1.26$ g/l.

b) Glycémie post prandiale (GPP) :

Tableau N°17: Répartition des patients selon la GPP et le sexe

GPP (g/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
<1.40	00	0	01	6.25	01	4%
≥ 1.40	09	100	15	93.75	24	96%

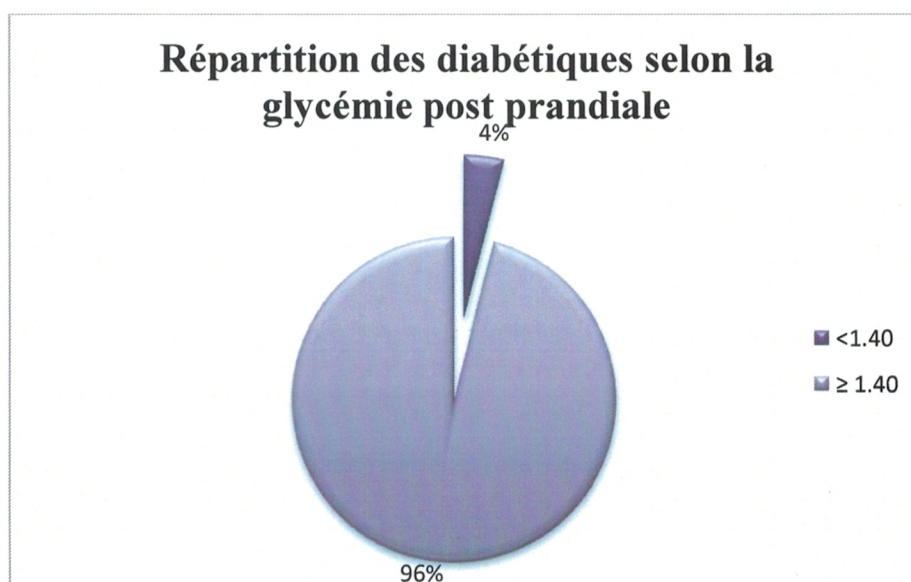


Figure N°29: Répartition des diabétiques selon la GPP

La GPP moyenne est de  $2.32 \pm 0.68$  g/l.

On observe que les patients qui ont une glycémie postprandiale  $>1.40$  g/l sont largement majoritaires (96%) par rapport à ceux qui ont une glycémie postprandiale  $<1.40$  g/l (4%).

Il y a 6.25% des femmes et 0% des hommes qui ont une glycémie postprandiale normale ( $<1.40$  g/l).



c) Hémoglobine glyquée :

Tableau N°18: Répartition des patients selon l' HbA<sub>1c</sub> et le sexe

HbA <sub>1c</sub> (%)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≤ 7	04	44.44	08	50	12	48%
> 7	05	55.55	08	50	13	52%

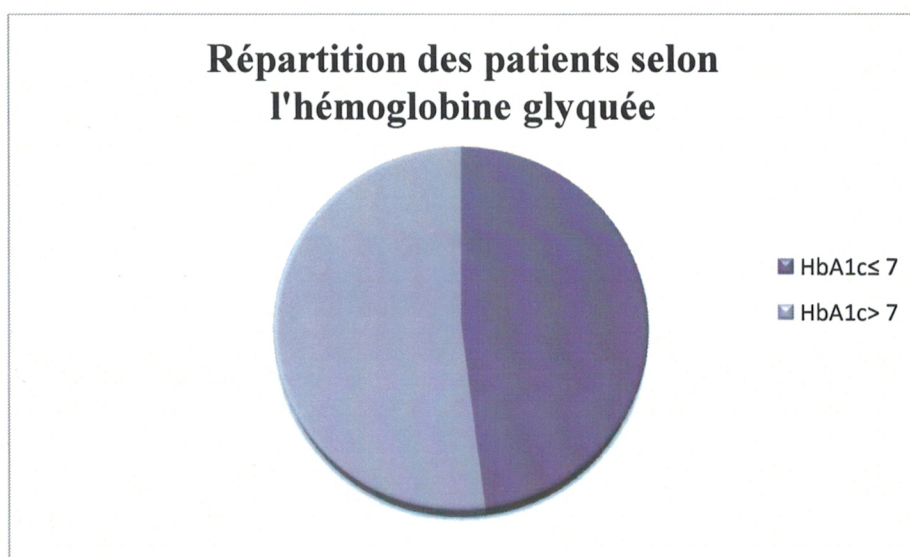


Figure N°30: Répartition des diabétiques selon l'HbA<sub>1c</sub>

L'HbA<sub>1c</sub> moyenne de nos diabétiques est de 7.97±2.24 %.

48% des patients de la population étudiée ont une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7% et sont considérés comme équilibrés, 52% ont une hémoglobine glyquée supérieure à 7% et sont considérés comme déséquilibrés.

Il y a 50% des femmes et 55.55% des hommes qui ont un taux d'hémoglobine glyquée > 7%.

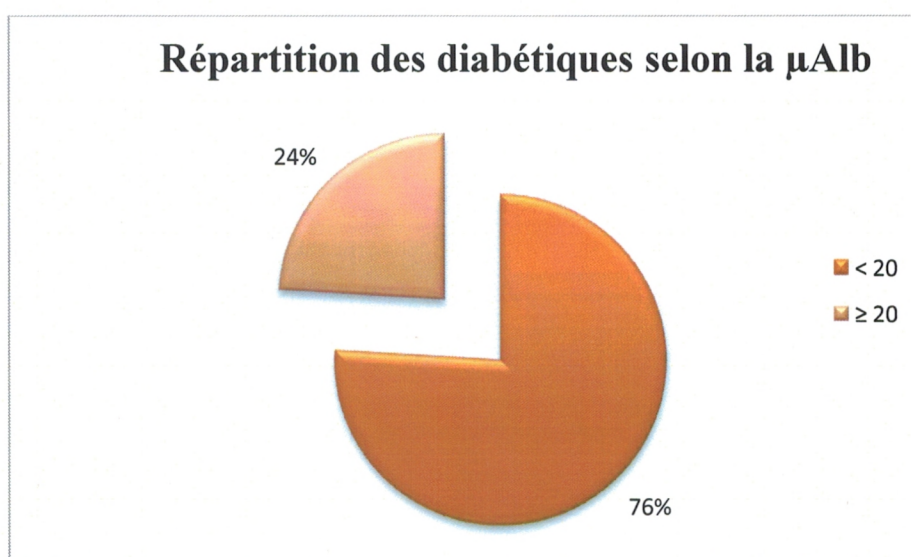


**1.2.6. Répartition des patients selon la fonction rénale :**

**a) Microalbuminurie ( $\mu$ Alb):**

**Tableau N°19:** Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et le sexe

$\mu$ Alb (mg/l)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
< 20	04	44.44	15	93.75	19	76%
$\geq$ 20	05	55.55	01	6.25	6	24%



**Figure N°31:** Répartition des diabétiques selon la  $\mu$ Alb

Le taux moyen de la  $\mu$ Alb dans notre population d'étude est de  $18.41 \pm 11$  mg/l.

On observe que la protéinurie (microalbuminurie supérieure ou égale à 20 mg/l) est présente chez 24% de la population diabétique. Elle augmente surtout chez les hommes (55.55%), alors que seulement 6.25% des femmes sont atteintes de cette protéinurie.

b) Clairance de la créatinine (CL) :

Tableau N°20: Répartition des patients selon la clairance de la créatinine et le sexe

CL (ml/min)	Hommes		Femmes		Total	%
	N	%	N	%		
≥ 90	03	33.33	02	12.5	05	20
60 – 89.9	05	55.55	13	81.25	18	72
30 – 59.9	01	11.11	01	6.25	02	8
15 – 29.9	00	00	00	00	00	00
< 15	00	00	00	00	00	00

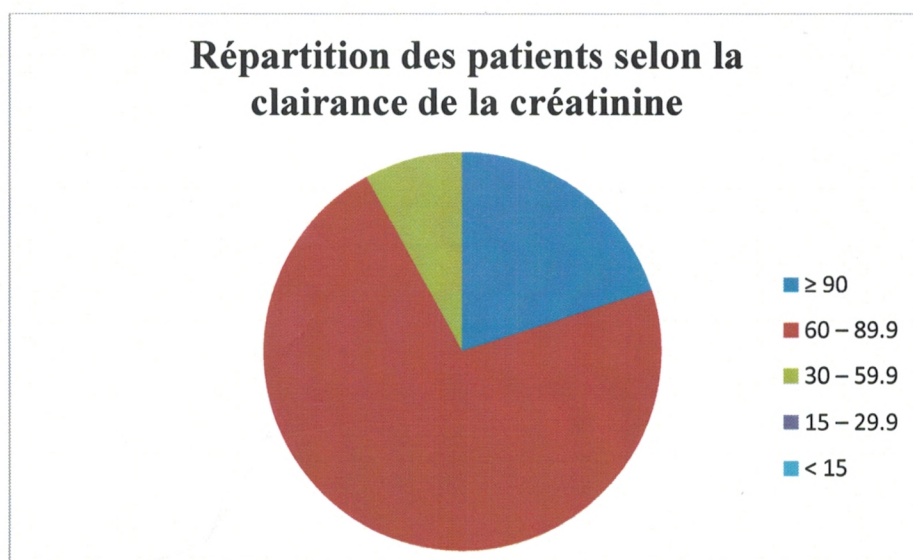


Figure N°32: Répartition des diabétiques selon la clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine moyenne de nos diabétiques est de 82.27±18.19 ml/min.

L'étude de la fonction rénale chez notre population diabétique montre qu'il n'y a que 20% des patients ayant une fonction rénale normale, 72% souffrent d'une insuffisance rénale de grade 1, et 8% présentent une insuffisance rénale de grade 2. Il n'y a aucun patient présentant une insuffisance rénale grade 3 ou 4.

## 2. Caractéristiques des patients après trois mois de traitement par la metformine :

Le nombre des malades qui sont revenus après trois mois de traitement par la metformine est de 14 personnes comprenant 05 hommes et 09 femmes.

### 2.1. Répartition des patients selon l'IMC et l'âge :

Tableau N°21: Répartition des patients selon l'IMC et l'âge

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15-24.9		25-29.9		>30		Total	%
	H	F	H	F	H	F		
Âge (ans)								
40-49	0	0	2	0	0	0	2	14.28
50-59	0	0	1	1	2	4	8	57.14
60-69	0	0	0	1	0	3	4	28.57
<b>Total</b>	0	0	3	2	2	7	14	100

L'IMC moyen de nos diabétiques est de  $31.11 \pm 3.54$  kg/m<sup>2</sup>.

Sur un total de 14 patients qui sont revenus avec un bilan de contrôle après 3 mois de traitement par la metformine ; 5 sont en surcharge pondérale (3 hommes et 2 femmes) et 9 sont obèses (7 femmes et 2 hommes).

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) ont une surcharge pondérale.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 2 patients (1H et 1F) ont une surcharge pondérale et 6 (2H et 4F) présentent une obésité.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans ; une femme seulement a une surcharge pondérale et 3 autres femmes présentent une obésité.



2.2. Répartition des patients selon le tour de taille (TT) et l'âge :

Tableau N°22: Répartition des patients selon le TT et l'âge

TT (cm) Âge (ans)	Hommes		Femmes		Total	%
	≤102	>102	≤88	>88		
40-49	2	0	0	0	2	14.28
50-59	1	2	1	4	8	57.14
60-69	0	0	0	4	4	28.57
<b>Total</b>	3	2	1	8	14	100

Le TT moyen de nos diabétiques est de  $102,60 \pm 7.22$  cm.

Sur un total de 14 patients qui sont revenus avec un bilan de contrôle après 3 mois de traitement par la metformine ; 10 présentent une obésité abdominale (8 femmes et 2 hommes).

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) ont une taille normale.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 2 patients (1H et 1F) ont une taille normale et 6 (2H et 4F) sont obèses.

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans (4F) présentent une obésité.

### 2.3. Etude de la glycémie à jeun (GAJ) après trois mois de traitement :

La GAJ moyenne de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de  $1.18 \pm 0.19$  g/l, elle était de  $1.70 \pm 0.45$  g/l.

Cette diminution de la GAJ est observée chez 12 patients comprenant 4 hommes et 8 femmes.

Avant le début du traitement, 13 patients avaient la  $GAJ > 1.26$  g/l. Ce nombre est réduit à 4 malades après 3 mois de traitement.

#### 2.3.1. Relation entre la glycémie à jeun et l'âge :

Tableau N°23: Répartition des patients selon la GAJ et l'âge

GAJ (g/l)	$\leq 1.26$		$> 1.26$		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	1	0	1	0	2	14.28
50-59	2	4	1	1	8	57.14
60-69	0	3	1	0	4	28.57
<b>Total</b>	3	7	3	1	14	100

Sur un total de 14 patients qui sont revenus après 3 mois de traitement par la metformine ; 10 (7 femmes/8 et 3 hommes/6) ont baissé leur glycémie à jeun au dessous de 1,26g/l.

-Parmi les 2 diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) ; un homme seulement présente une  $GAJ > 1.26$  g/l.

-Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 2 patients (1H et 1F) ont une  $GAJ > 1.26$  g/l, tandis que 6 patients (2H et 4F) présentent une  $GAJ \leq 1.26$  g/l.

-Parmi les 4 diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans ; 3 femmes ont une  $GAJ \leq 1.26$  g/l.

2.3.2. Relation entre la glycémie à jeun et l'IMC :

Tableau N°24: Répartition des patients selon la GAJ et l'IMC

GAJ (g/l)	≤1.26		>1.26		Total	%
	H	F	H	F		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	2	2	1	0	5	35.71
>30	1	5	1	2	9	64.28
<b>Total</b>	3	7	2	2	14	100

Sur les 14 patients revenus 3 mois après un traitement par la metformine à la posologie de 2000 mg/j ; 10 patients ont normalisé leur glycémie à jeun. Seulement 4 patients sont revenus avec une GAJ >1,26 g/l. Donc, la metformine est le meilleur ADO en cas de surcharge pondérale et en cas d'obésité.

-Parmi les diabétiques ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup> (surcharge pondérale) ; un homme seulement présente une GAJ>1.26 g/l.

-Parmi les diabétiques ayant un IMC>30 kg/m<sup>2</sup> (obésité) ; 3 patients/9 (1H et 2F) ont une GAJ>1.26 g/l.



**2.3.3. Relation entre la glycémie à jeun et le tour de taille :**

**Tableau N°25:** Répartition des patients selon la GAJ et le TT

GAJ (g/l)		≤1.26		>1.26		Total	%
		H	F	H	F		
H	≤102	2	/	1	/	3	21.43
	>102	1	/	1	/	2	14.28
F	≤88	/	1	/	0	1	7.42
	>88	/	6	/	2	8	57.14
Total		3	7	2	2	14	100

Lorsqu'on utilise le TT pour la définition de l'obésité, on remarque aussi que la metformine agit très bien chez les patients obèses. Chez les 10 patients (8 femmes et 2 hommes) qui ont une obésité abdominale (TT>102cm pour les hommes et >88cm pour les femmes), 7 ont normalisé leur GAJ.

Parmi les 4 diabétiques ayant une taille normale (TT≤102cm pour les hommes et ≤88cm pour les femmes) ; un homme seulement présente une GAJ>1.26 g/l.

### 2.4. Etude de la glycémie post prandiale (GPP) après trois mois de traitement :

La GPP moyenne de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de  $1.63 \pm 0.38$  g/l, elle était de  $2.40 \pm 0.82$  g/l.

Cette diminution de la GPP est observée chez 12 patients comprenant 4 hommes et 8 femmes.

Avant le début du traitement, 12 patients avaient la  $GPP \geq 1.40$  g/l. Ce nombre est réduit à 11 malades après 3 mois de traitement.

#### 2.4.1. Relation entre la glycémie post prandiale et l'âge :

Tableau N°26: Répartition des patients selon la GPP et l'âge

GPP (g/l)	<1.40		≥1.40		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	0	0	2	0	2	14.28
50-59	1	1	2	4	8	57.14
60-69	0	2	0	2	4	28.57
Total	1	3	4	6	14	100

Les 2 diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) présentent une  $GPP \geq 1.40$  g/l.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 6 patients (2H et 4F) ont une  $GPP \geq 1.40$  g/l.

Parmi les 4 femmes diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans ; 2 patientes présentent une  $GPP \geq 1.40$  g/l.

On ne note aucune relation de la GPP avec l'âge.

**2.4.2. Relation entre la glycémie post prandiale et l'IMC :**

**Tableau N°27: Répartition des patients selon la GPP et l'IMC**

GPP (g/l)	<1.40		≥1.40		Total	%
	H	F	H	F		
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	0	0	3	2	5	35.71
>30	1	3	1	4	9	64.28
<b>Total</b>	1	3	4	6	14	100

4 patients (3 femmes et 1 homme) sur 14 ont normalisé leur GPP après 3 mois de traitement par la metformine à la posologie de 2000mg. Les 4 patients sont tous obèses.

Tous les diabétiques ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup> (3H et 2F) présentent une GPP≥1.40 g/l.

Parmi les diabétiques ayant un IMC>30 kg/m<sup>2</sup> ; 5 patients/9 (1H et 4F) ont une hyperglycémie postprandiale.



**2.4.3. Relation entre la glycémie post prandiale et le tour de taille :**

**Tableau N°28: Répartition des patients selon la GPP et le TT**

GPP (g/l)		<1.40		≥1.40		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
H	≤102	0	/	3	/	3	21.43
	>102	1	/	1	/	2	14.28
F	≤88	/	0	/	1	1	7.14
	>88	/	3	/	5	8	57.14
Total		1	3	4	6	14	100

En considérant le TT pour définir l'obésité, on note les mêmes constatations qu'avec l'IMC.

Tous les diabétiques ayant une taille normale (4 patients : 3H et 1F) présentent une  $GPP \geq 1.40$  g/l.

Parmi les diabétiques obèses ; 6 patients/8 (1H et 5F) ont une  $GPP \geq 1.40$  g/l.

### 2.5. Etude de l'évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1C</sub>) :

Le taux moyen de l'HbA<sub>1C</sub> de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de 6.81±0.85%, il était de 8.11±2.61%.

Cette diminution de l'HbA<sub>1C</sub> est observée chez 10 patients comprenant 4 hommes et 6 femmes.

Avant le début du traitement, 6 patients avaient l'HbA<sub>1C</sub> >7%. Ce nombre n'a pas changé après 3 mois de traitement.

#### 2.5.1. Relation entre l'hémoglobine glyquée et l'âge :

**Tableau N°29:** Répartition des patients selon l'HbA<sub>1C</sub> et l'âge

HbA <sub>1C</sub> (%)	≤7		>7		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	0	0	2	0	2	14.28
50-59	3	1	0	4	8	57.14
60-69	0	4	0	0	4	28.57
<b>Total</b>	3	5	2	4	14	100

8 patients (5 femmes et 3 hommes) sur un total de 14 ont normalisé leur HbA<sub>1C</sub> après 3 mois de traitement par la metformine à la posologie de 2000 mg/j.

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) présentent une HbA<sub>1C</sub> >7%.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 4 femmes ont une HbA<sub>1C</sub> >7%.

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans (4F) présentent une HbA<sub>1C</sub> ≤7.

**2.5.2. Relation entre l'hémoglobine glyquée et l'IMC :**

**Tableau N°30: Répartition des patients selon l'HbA<sub>1C</sub> et l'IMC**

HbA <sub>1C</sub> (%) IMC (kg/m <sup>2</sup> )	≤7		>7		Total	%
	H	F	H	F		
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	1	1	2	1	5	35.71
>30	2	4	0	3	9	64.28
<b>Total</b>	3	5	2	4	14	100

8 diabétiques (5 femmes et 3 hommes) sur un total de 14 qui sont revenus avec un bilan de contrôle après 3 mois de traitement par le glucophage à la posologie de 2000 mg/jour, ont baissé leur HbA<sub>1c</sub> au dessous de 7%. Parmi ces 8 patients ; 2 sont en surcharge pondérale et 6 sont obèses.

-Parmi les diabétiques ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup> ; 3 patients/5 (2H et 1F) présentent une HbA<sub>1C</sub> >7%.

-Parmi les diabétiques ayant un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> ; 3 femmes ont une HbA<sub>1C</sub> >7%, tandis que 6 patients (2H et 4F) présentent une HbA<sub>1C</sub> ≤7%.



**2.5.3. Relation entre l'hémoglobine glyquée et le tour de taille :**

**Tableau N°31: Répartition des patients selon l'HbA<sub>1c</sub> et le TT**

HbA <sub>1c</sub> (%)		≤7		>7		Total	%
		H	F	H	F		
H	≤102	1	/	2	/	3	21.43
	>102	2	/	0	/	2	14.28
F	≤88	/	0	/	1	1	7.14
	>88	/	5	/	3	8	57.14
Total		3	5	2	4	14	100

60% des hommes (1 de TT≤102 cm et 2 obèses) et 55,5% des femmes (5 obèses) ont normalisé leur HbA<sub>1c</sub> sous traitement.

-Parmi les diabétiques ayant une taille normale ; 3 patients (2H et 1F) présentent une HbA<sub>1c</sub> >7%. Un homme seulement a une HbA<sub>1c</sub> ≤7%.

-Parmi les diabétiques obèses ; 3 femmes présentent une HbA<sub>1c</sub> >7%, tandis que 2 hommes et 5 femmes ont une HbA<sub>1c</sub> ≤7%.

**2.6. Etude du cholestérol total (CT) après trois mois de traitement :**

Le taux moyen du cholestérol total de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de  $1.73 \pm 0.25$  g/l, il était de  $1.92 \pm 0.61$  g/l.

Cette diminution du CT est observée chez 11 patients comprenant 5 hommes et 6 femmes.

Avant le début du traitement, 5 patients avaient le  $CT > 2$  g/l. Ce nombre est réduit à 2 malades après 3 mois de traitement.

**2.6.1. Relation entre le cholestérol total et l'âge :**

**Tableau N°32: Répartition des patients selon le CT total et l'âge**

CT (g/l)	$\leq 2$		$> 2$		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	2	0	0	0	2	14.28
50-59	2	4	2	0	8	57.14
60-69	0	4	0	0	4	28.57
<b>Total</b>	4	8	2	0	14	100

85.7% (57,1% des femmes et 28,5% des hommes) ont baissé leur cholestérol total en dessous de 2 g/l après traitement.

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 40-49 ans (2H) présentent un  $CT \leq 2$  g/l.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans ; 2 hommes seulement ont un  $CT > 2$  g/l, tandis que 6 patients (2H et 4F) ont un  $CT \leq 2$  g/l.

Tous les diabétiques de la tranche d'âge 60-69 ans (4F) présentent un  $CT \leq 2$  g/l.

2.6.2. Relation entre le cholestérol total et l'IMC :

Tableau N°33: Répartition des patients selon le CT et l'IMC

CT (g/l)	≤2		>2		Total	%
	H	F	H	F		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	3	2	0	0	5	35.71
>30	1	6	1	1	9	64.28
<b>Total</b>	4	8	1	1	14	100

77,7% des diabétiques obèses (66,6% des femmes et 11,1% des hommes) et 100% (40% de femmes et 60% des hommes) des diabétiques en surcharge pondérale ont normalisé leur cholestérol total sous traitement.

Tous les diabétiques ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup> (3H et 2F) présentent un CT ≤ 2 g/l.

Parmi les diabétiques ayant un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ; 2 patients (1H et 1F) ont un CT > 2g/l, tandis que 7 patients (1H et 6F) ont un CT ≤ 2 g/l.



**2.6.3. Relation entre le cholestérol total et le tour de taille :**

**Tableau N°34: Répartition des patients selon le CT et le TT**

CT (g/l)		$\leq 2$		$> 2$		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
Hommes	$\leq 102$	3	/	0	/	3	21.43
	$> 102$	1	/	1	/	2	14.28
Femmes	$\leq 88$	/	1	/	0	1	7.14
	$> 88$	/	7	/	1	8	57.14
Total		4	8	1	1	14	100

80% (70% des femmes et 10% des hommes) des patients obèses ont baissé leur cholestérol total en dessous de 2 g/l après traitement.

On observe qu'il y a 4 hommes ayant un taux normal de CT, parmi ces sujets, 3 sont de taille normale et un seul est obèse.

Pour les femmes, il y a 8 ayant un  $CT \leq 2g/l$ , une seule est de taille normale et 7 sont obèses.

L'hypercholestérolémie est observée chez 2 patients : 1 homme de  $TT > 102$  cm et une femme de  $TT > 88$ .

**2.7. Étude des triglycérides (TG) après 3 mois de traitement :**

La valeur moyenne des TG de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de  $1.26 \pm 0.41$  g/l, elle était de  $1.08 \pm 0.39$  g/l.

On observe une diminution du taux des TG chez 6 des diabétiques : 4 hommes et 2 femmes.

Avant le début du traitement, 3 patients présentaient un taux des TG  $\geq 1.50$  g/l. Ce nombre n'a pas changé après 3 mois de traitement.

**2.7.1. Relation entre les TG et l'âge :**

**Tableau N°35:** Répartition des patients selon les TG et l'âge

TG (g/l)	<1.50		$\geq 1.50$		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	2	0	0	0	2	14.28
50-59	1	5	2	0	8	57.14
60-69	0	3	0	1	4	28.57
<b>Total</b>	3	8	2	1	14	100

78,5% (57,1% des femmes et 21,4% des hommes) ont baissé leur taux de triglycérides en dessous de 1.50 g/l sous traitement.

Les 2 patients (H) de la tranche d'âge 40-49 ans ont un taux normal des TG.

Parmi les sujets de la tranche d'âge 50-59 ans : deux hommes ont des TG  $\geq 1.50$  g/l, tandis que 6 patients (1H et 5F) présentent des TG < 1,50 g/l.

Pour les sujets de la tranche d'âge 60-69 ans, on observe qu'il y a une seule patiente ayant une hypertriglycéridémie.

**2.7.2. Relation entre les TG et l'IMC :**

**Tableau N°36: Répartition des patients selon les TG et l'IMC**

TG (g/l)	<1.50		≥1.50		Total	%
	H	F	H	F		
IMC(kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	2	2	1	0	5	35.71
≥30	1	6	1	1	9	64.28
<b>Total</b>	3	8	2	1	14	100

78,5% (57,1% des femmes et 21,4% des hommes) ont normalisé leur taux de triglycérides sous traitement (28,5% en surcharge pondérale et 50% sont obèses).

Parmi les 5 sujets ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup>, 2 hommes et 2 femmes ont une valeur des TG < 1.50 g/l, tandis qu'un homme a des TG ≥ 1.50 g/l.

Parmi les 9 sujets ayant un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, 7 patients (1H et 6F) ont une triglycéridémie normale, 2 sujets (1H et 1F) présentent des TG ≥ 1.50 g/l.



**2.7.3. Relation entre des TG et TT :**

**Tableau N°37: Répartition des patients selon les TG et le TT**

TG (g/l)		<1.50		≥1.50		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
Hommes	≤102	2	/	1	/	3	21.43
	>102	1	/	1	/	2	14.28
Femmes	≤88	/	1	/	0	1	7.14
	>88	/	7	/	1	8	57.14
Total		3	8	2	1	14	100

Lorsqu'on prend le TT pour définir l'obésité, on note que 78.5% des patients (21.4% des hommes et 57.1% des femmes) ont baissé leurs triglycérides en dessous de 1,50g/l. 57.1% de ces malades (50% des femmes et 7.1% des hommes) ont une obésité abdominale.

On observe qu'il y a 3 hommes ayant une valeur normale des TG : 2 d'entre eux ont un TT normal et un seulement est obèse.

2 hommes présentent une hypertriglycéridémie, un parmi eux est de taille normale.

Il y a une seule femme qui a un TT normal et qui présente des TG<1.50 g/l.

Des TG ≥1.50 g/l sont observés chez une seule femme de TT > 88cm.

**2.8. Étude du HDL-cholestérol (HDL-c) après 3 mois de traitement :**

Le HDL-c moyen de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de  $0.43 \pm 0.16$  g/l, il était de  $0.36 \pm 0.08$  g/l.

Cette augmentation du HDL-c est observée chez 11 patients comprenant 4 hommes et 7 femmes.

Avant le début du traitement, 10 patients avaient un HDL-c  $< 0,40$  g/l. Ce nombre est réduit à 7 malades après 3 mois de traitement.

**2.8.1. Relation entre le HDL-c et l'âge :**

**Tableau N°38:** Répartition des patients selon le HDL-c et l'âge

HDL-c (g/l)	<0.40		≥0.40		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	1	0	1	0	2	14.28
50-59	3	1	0	4	8	57.14
60-69	0	2	0	2	4	28.57
Total	4	3	1	6	14	100

Après 3 mois de traitement par la metformine à la posologie de 2000mg/j, 50 % des patients (42,8% des femmes et 7,1% des hommes) ont augmenté leur HDLc au dessus de 0,40 g/l.

Une valeur normale de HDL-c est observée chez un patient de la tranche d'âge 40-49 ans, le deuxième (de la même tranche d'âge) a une valeur  $< 0.40$  g/l.

Chez les patients de la tranche d'âge 50-59 ans, il y a 4 patients (4H) ayant une valeur normale de HDL-c, et 4 autres (3H et 1F) ont une valeur  $< 0.40$  g/l.

Parmi les 4 femmes de la tranche d'âge 60-69 ans, 2 ont une valeur normale et 2 autres ont une HDLémie  $< 0.40$  g/l.

**2.8.2. Relation entre le HDL-c et l'IMC :**

**Tableau N°39: Répartition des patients selon le HDL-c et l'IMC**

HDL-c (g/l)	<0.40		≥0.40		Total	%
	H	F	H	F		
IMC(kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	2	2	1	0	5	35.71
≥30	2	1	0	6	9	64.28
<b>Total</b>	4	3	1	6	14	100

50% des patients (42,8% des femmes obèses et 7,1% d'hommes en surcharge pondérale) ont augmenté leur HDLc au dessus de 0,40 g/l après 3 mois de traitement.

Parmi les patients qui ont un BMI compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup>, on observe qu'il y a quatre sujets (deux hommes et deux femmes) ont HDLémie inférieure à 0.40g/l, un seul homme a une valeur normale.

Pour les diabétiques qui ont un BMI supérieure ou égale à 30 kg/m<sup>2</sup>, six ont une valeur normale de HDL-c, et trois d'entre eux ont une HDLémie inférieure à 0.40 g/l.



**2.8.3. Relation entre le HDL-c et le tour de taille :**

**Tableau N°40: Répartition des patients selon le HDL-c et le TT**

HDL-c (g/l)		<0.40		≥0.40		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
Hommes	≤102	2	/	1	/	3	21.43
	>102	2	/	0	/	2	14.28
Femmes	≤88	/	1	/	0	1	7.14
	>88	/	2	/	6	8	57.14
Total		4	3	1	6	14	100

50% des patients dont 42.8% sont des femmes obèses, ont augmenté leur HDLc au dessus de 0,40 g/l après 3 mois de traitement par la metformine à la posologie de 2000 mg/j.

Parmi les diabétiques ayant une taille normale ; 3 patients (2H et 1F) présentent un HDL-c <0,40 g/l. Un homme seulement a un taux de HDL-c normal.

Parmi les diabétiques obèses ; 2 hommes et 2 femmes présentent un HDL-c < 0,40 g/l, tandis que 6 patientes ont un HDL-c ≥0,40 g/l.

**2.9. Étude du LDL-c après trois mois de traitement :**

Le LDL-c moyen de nos diabétiques après le traitement est de  $1.04 \pm 0.78$  g/l, il était de  $1.26 \pm 0.43$  g/l.

On a trouvé une diminution des valeurs du LDL-c chez 11 patients : 4 hommes et 7 femmes.

Avant le début du traitement, 10 patients avaient une valeur de LDL-c  $>1$  g/l, après 3 mois de traitement, ce nombre est réduit à 8 patients.

**2.9.1. Relation entre le LDL-c et l'âge :**

**Tableau N°41:** Répartition des patients selon le LDL-c et l'âge

LDL-c (g/l)	$\leq 1$		$> 1$		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	2	0	0	0	2	14.28
50-59	0	2	3	3	8	57.14
60-69	0	2	0	2	4	28.57
Total	2	4	3	5	14	100

42.8% des patients (28.5% des femmes et 14.28% des hommes) ont diminué leur taux du LDL-c au dessous de 1 g/l après 3 mois de traitement par la metformine à la posologie de 2000 mg/j.

Les 2 patients de la tranche d'âge 40-49 ans ont une valeur normale de LDL-c.

Parmi les diabétiques de la tranche d'âge 50-59 ans, 3 hommes et 3 femmes présentent une valeur de LDL-c  $> 1$  g/l. 2 autres femmes ont une valeur normale.

Pour les sujets de la tranche d'âge 60-69 ans, l'hyperLDLémie est observée chez 2 femmes, tandis que 2 autres patientes ont un LDL-c normal.

**2.9.2. Relation entre de LDL-c et l'IMC :**

**Tableau N°42: Répartition des patients selon le LDL-c et l'IMC**

LDL-c (g/l)	≤1		>1		Total	%
	H	F	H	F		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	2	0	1	2	5	35.71
≥30	0	4	2	3	9	64.28
<b>Total</b>	2	4	3	5	14	100

42.8% des patients (28.5% des femmes obèses et 14.2% d'hommes en surcharge pondérale) ont diminué leur LDLc au dessous de 1 g/l après 3 mois de traitement.

Parmi les sujets ayant un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup>, on observe une valeur normale de LDL-c chez 2 patients, un homme et 2 femmes ont un LDL-c >1g/l.

Parmi les sujets ayant un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>; 4 patientes présentent une LDLémie normale, 2 hommes et 3 femmes ont des valeurs de LDL-c > 1g/l.



**2.9.3. Relation entre le LDL-c et le tour de taille :**

**Tableau N°43: Répartition des patients selon le LDL-c et le TT**

LDL-c (g/l)		≤1		>1		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
Hommes	≤102	2	/	1	/	3	21.43
	>102	0	/	2	/	2	14.28
Femmes	≤88	/	0	/	1	1	7.14
	>88	/	4	/	4	8	57.14
Total		2	4	3	5	14	100

En considérant le TT pour définir l'obésité, on note les mêmes constatations qu'avec l'IMC.

Chez les hommes, 2 patients ont une valeur normale de LDL-c, ces derniers ont un TT ≤102cm.

On observe une valeur de LDL-c >1 g/l chez 3 hommes ; parmi ces derniers 2 patients ont un TT >102 cm.

Chez les femmes, on observe une valeur de LDL-c >1g/l chez 5 patientes, 4 ont un TT>88 cm.

**2.10. Étude de la microalbuminurie après 3 mois de traitement :**

La microalbuminurie moyenne de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de 23.50±20.92 mg/l, elle était de 19.60±12.29 mg/l.

On a trouvé une diminution de la microalbuminurie chez 6 diabétiques : 3 hommes et 3 femmes.

Avant le début du traitement, 3 patients avaient une hypermicroalbuminurie. Ce nombre est augmenté à 6 après 3 mois de traitement.

**2.10.1. Relation entre la microalbuminurie ( $\mu$ Alb) et l'âge :**

**Tableau N°44:** Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et l'âge

$\mu$ Alb (mg/l)	<20		$\geq$ 20		Total	%
	H	F	H	F		
Âge (ans)						
40-49	2	0	0	0	2	14.28
50-59	2	3	1	2	8	57.14
60-69	0	1	0	3	4	28.57
Total	4	4	1	5	14	100

Chez les patients de la tranche d'âge 40-49 ans, on observe des valeurs normales de la  $\mu$ Alb.

Parmi les sujets âgés de 50 à 59 ans, 1 homme et 2 femmes ont une protéinurie.

Pour les diabétiques de la tranche d'âge 60-69, une seule femme a une  $\mu$ Alb <20 mg/l, les 3 autres patientes de cette tranche d'âge ont des valeurs de  $\mu$ Alb  $\geq$  20 mg/l.

**2.10.2. Relation entre la  $\mu$ Alb et l'IMC :**

**Tableau N°45: Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et l'IMC**

$\mu$ Alb (mg/l)	<20		$\geq$ 20		Total	%
	H	F	H	F		
IMC(kg/m <sup>2</sup> )						
15-24.9	0	0	0	0	0	0
25-29.9	3	1	0	1	5	35.71
$\geq$ 30	1	3	1	4	9	64.28
<b>Total</b>	4	4	1	5	14	100

Parmi les patients ayant un IMC entre 25 et 29.9 kg/m<sup>2</sup>, un seul diabétique présente une protéinurie.

Pour les sujets ayant un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, un homme et 4 femmes ont des valeurs de la  $\mu$ Alb  $\geq$  20mg/l.



**2.10.3. Relation entre  $\mu$ Alb et le tour de taille :**

**Tableau N°46: Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et le TT**

$\mu$ Alb (mg/l)		<20		$\geq$ 20		Total	%
		H	F	H	F		
TT (cm)							
Hommes	$\leq$ 102	3	/	0	/	3	21.43
	>102	1	/	1	/	2	14.28
Femmes	$\leq$ 88	/	1	/	0	1	7.14
	>88	/	3	/	5	8	57.14
Total		4	4	1	5	14	100

On observe des valeurs normales de la  $\mu$ Alb chez 4 hommes : 3 d'entre eux ont un TT  $\leq$  102 cm.

Un seul homme présente une protéinurie ; il a un TT >102 cm.

Pour les femmes ; on observe une valeur normale de la  $\mu$ Alb chez une patiente de TT  $\leq$ 88cm.

5 femmes obèses (TT>88) ont une protéinurie.

**2.11. Étude de la clairance rénale de la créatinine après 3 mois de traitement :**

La clairance rénale de la créatinine moyenne de nos diabétiques après 3 mois de traitement est de :  $93.27 \pm 71.52$  ml/min, elle était de  $79.90 \pm 12.96$  ml/min.

Il y a une diminution de la clairance de la créatinine chez 5 diabétiques : 3 hommes et 2 femmes.

Avant le début du traitement, 3 patients avaient une fonction rénale normale, 10 présentaient une insuffisance rénale de grade 1 et un malade avait une insuffisance rénale de grade 2. Après 3 mois de traitement, on a trouvé qu'il y a un seul diabétique avec une fonction rénale normale et 13 autres avec une insuffisance rénale de grade 1.

**2.11.1. Relation entre la clairance rénale de la créatinine (CL) et l'âge :**

**Tableau N°47:** Répartition des patients selon la CL et l'âge

CL Âge	<15		15-29.9		30-59.9		60-89.9		≥90		Total	%
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
40-49	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	14.28
50-59	0	0	0	0	0	0	2	5	1	0	8	57.14
60-69	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	28.57
<b>Total</b>	0	0	0	0	0	0	4	9	1	0	14	100

CL : en ml/min, âge : en ans.

On observe une insuffisance rénale de grade 1 (CL comprise entre 60 et 89.9 ml/min) chez les 2 patients de la tranche d'âge 40-49 ans.

Pour les sujets âgés entre 50 et 59 ans, il y a un seul patient qui a une fonction rénale normale ( $CL \geq 90$  ml/min), 2 hommes et 5 femmes ont une insuffisance rénale de grade 1.

Toutes les patientes âgées entre 60 et 69 ans ont une insuffisance rénale de grade 1.

**2.11.2. Relation entre la clairance rénale de la créatinine et l'IMC :**

**Tableau N°48: Répartition des patients selon la CL et l'IMC**

CL IMC	<15		15-29.9		30-59.9		60-89.9		≥90		Total	%
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
15-24.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29.9	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	5	35.71
≥30	0	0	0	0	0	0	2	7	0	0	9	64.28
<b>Total</b>	0	0	0	0	0	0	4	9	1	0	14	100

CL : en ml/min, IMC : en kg/m<sup>2</sup>.

On observe une fonction rénale normale chez un seul patient ayant une surcharge pondérale.

Tous les patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (7 femmes et 2 hommes) présentent une insuffisance rénale de grade 1.



**2.11.3. Relation entre la clairance rénale de la créatinine et le tour de taille :**

**Tableau N°49: Répartition des patients selon la CL et le TT**

CL		<15		15-29.9		30-59.9		60-89.9		≥90		Total	%
		H	F	H	F	H	F	H	F	H	F		
TT													
H	≤102	0	/	0	/	0	/	2	/	1	/	3	21.43
	>102	0	/	0	/	0	/	2	/	0	/	2	14.28
F	≤88	/	0	/	0	/	0	/	1	/	0	1	7.14
	>88	/	0	/	0	/	0	/	8	/	0	8	57.14
Total		0	0	0	0	0	0	4	9	1	0	14	100

CL : en ml/min, TT : en cm.

Parmi les hommes de TT normal, un patient seulement présente une fonction rénale normale et les 2 autres ont une insuffisance rénale de grade 1.

Toutes les femmes (1 de TT normal et 8 de TT>88cm) présentent une insuffisance rénale de grade 1.

# DISCUSSION

La discussion de notre travail va porter sur la représentativité de l'échantillon et sur les résultats obtenus.

## **1. Caractéristiques de l'échantillon :**

La population d'étude est constituée de nouveaux diabétiques de type 2 des deux sexes, âgés de 35 ans et plus, ne présentant pas d'autres comorbidités, résidents dans la Wilaya de Tlemcen. Le seuil d'âge de 35 ans et plus a été fixé en raison du profil des consultants. L'échantillon de la population est constitué de 25 malades.

Le recrutement des malades a été effectué du 14 novembre 2011 au 03 mars 2012. Il s'est réalisé au niveau de la consultation externe de médecine interne-diabétologie du CHU de Tlemcen. L'examen clinique, la demande d'examen paracliniques et la tenue du questionnaire sont réalisés par nous même en collaboration avec notre encadreur Dr HABRI ST. On a suivi nos patients pendant 3 mois de traitement par la metformine en leur demandant un bilan initial (avant le début de la monothérapie par la metformine) contenant plusieurs paramètres biologiques : GAJ, GPP, HbA<sub>1c</sub>, CT, TG, HDL<sub>C</sub>, LDL<sub>C</sub>, CL et  $\mu$ Alb. Le même bilan était refait à la fin du troisième mois de traitement.

## **2. Comparaison des principales caractéristiques :**

On a tenté de comparer nos résultats à quelques études nationales et internationales s'étant intéressées à un ou plusieurs aspects de notre étude. Les limites de cette dernière sont d'une part le niveau d'instruction des patients : certains d'entre eux sont illettrés et trouvant beaucoup de difficultés de suivre les conseils qui leurs sont donnés par le médecin traitant (modalités des prises du médicament, régime alimentaire, activité physique, mesure de la glycémie à jeun et en postprandial pour le contrôle de la glycémie, etc...). D'autre part, 11 malades n'ont pas ramené le deuxième bilan après 3 mois de traitement ce qui nous a amené à traiter notre objectif principal en se basant sur 14 diabétiques seulement. On peut ajouter aussi qu'on n'a pas trouvé beaucoup d'études qui avaient développé

l'action de la metformine sur les paramètres biologiques des nouveaux diabétiques de type 2.

### 3. Discussion des résultats:

#### 3.1. Comparaison du profil épidémiologique de nos diabétiques de type 2 avec les données de la littérature :

- *Répartition selon le sexe :*

Dans **notre étude**, on retrouve une prédominance du sexe féminin (64%) par rapport au sexe masculin (36%) avec *un sexe ratio de 0,56*. Cette prédominance s'explique sans doute par le fait que les femmes dans la wilaya de Tlemcen, sont surtout des femmes au foyer alors que les hommes sont retenus par le travail.

La prédominance féminine est retrouvée aussi dans l'enquête de l'OMS [56] et dans l'étude de notre encadreur **Dr Hebri S.T** sur l'HTA chez le diabétique de type 2 [57].

- *Âge moyen des nouveaux diabétiques de type 2 :*

Dans notre population de diabétiques, l'âge moyen de nos malades est de **53.24±7.15 ans** avec les extrêmes de 35 et 67 ans d'où une étendue de 32 ans.

Dans **notre étude**, le diabète de type 2 récent est plus fréquent dans la tranche d'âge **50-59 ans (60%)**, suivie de la tranche d'âge **60-69 ans (20%)**, la tranche d'âge 40-49 ans occupe la troisième place avec une prévalence de **12%**, puis en dernier lieu viennent les sujets de la tranche d'âge 30-39 avec une prévalence de **8%**.

**Dr Hebri S.T** [57] dans son travail, a aussi trouvé que la tranche d'âge **50-59 ans** prédomine avec une prévalence de **34.6%**.

- *Répartition selon les antécédents familiaux :*

68% de nos patients ont des ATCDF du diabète. Il existe un contexte héréditaire très riche : des antécédents familiaux de type 2 sont retrouvés chez plus de la moitié des patients. Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu. Le type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminée par l'interaction



d'anomalies de plusieurs gènes aboutissant *in fine* à une altération de la production et/ou de l'action de l'insuline [50].

- **Répartition selon la sédentarité :**

La sédentarité concerne **17 (68%)** de nos diabétiques. Seulement **8 (32%)** des patients déclarent pratiquer une activité physique régulière à type de plus de 30 minutes de marche par jour (surtout les diabétiques qui marchent à pieds pour aller à leur travail ou ceux qui font des travaux qui demandent des efforts physiques).

La sédentarité est après le tabagisme la 2<sup>ème</sup> cause de morbi-mortalité dans les pays développés [58, 59]. Elle renforce toutes les causes de mortalité et double le risque des maladies cardiovasculaires, du diabète et d'HTA. C'est l'un des problèmes de santé publique les plus sérieux de notre époque.

Les protocoles de mesure et de quantification de l'activité physique diffèrent d'une population à l'autre, chose qui a rendu la comparaison de nos résultats avec ceux des autres études difficile ; néanmoins, on trouve que le travail de **Dr Hebri [57]** relate ce mode de vie sédentaire des algériens avec une prévalence de **75.69%**, proche de notre étude.

- **Répartition selon l'obésité :**

\* **Pour l'IMC :**

L'IMC moyen de nos malades est de **31.03±3.74 kg/m<sup>2</sup>** avec des extrêmes de **25.56** et **39.54 kg/m<sup>2</sup>**.

Dans **notre étude**, **56%** de la population est obèse et **44%** est en surcharge pondérale. La prévalence de ces 2 paramètres est presque équivalente entre les femmes et les hommes de notre échantillon. Pour l'obésité ; **56.25% (F) VS 55.55% (H)** et pour la surcharge pondérale ; **43.75% (F) VS 44.44% (H)**.

**Dr Hebri S.T** dans son travail [57], a trouvé que **55.64%** de la population est en surcharge pondérale et **23.39%** est obèse.

### **\*Pour le TT :**

Le TT moyen de nos patients est de **100.98±7.67cm** avec des extrêmes de **81** et **115 cm**.

Pour un TT >88 cm chez la femme et > 102 cm chez l'homme, la prévalence de l'obésité est de **80%** (cette dernière est retrouvée chez **87.50%** des femmes et **66.67%** des hommes).

Dans l'étude du **Dr Hebri [57]**, **67.24%** de la population est obèse (**54.62%** chez les femmes et **12.62%** chez les hommes).

C'est l'obésité qui est le premier responsable de la prévalence élevée du diabète de type 2. Presque toutes les études épidémiologiques font d'ailleurs mention d'une association très étroite entre le surpoids et ce type de diabète. De plus, deux tiers des patients diabétiques de type 2 sont obèses [50].

- ***Répartition selon le tabagisme :***

La prévalence du tabagisme déclarée dans notre étude est de **0%** chez les hommes et les femmes.

Selon nos résultats, le tabac ne constitue pas un facteur de risque du diabète de type 2 dans **notre population**.

- ***Répartition selon le bilan lipidique :***

### **\*Cholestérol total :**

Le CT moyen de nos diabétiques est de **1.97±0.53 g/l**.

Dans **notre étude**, la prévalence de l'hypercholestérolémie est de **44%** (**43.75%** de l'ensemble des femmes et **44.44%** de l'ensemble des hommes).

Dans l'étude du **Dr Hebri S.T [57]**, **51.37%** de la population ont un taux de CT  $\geq 2$  g/l (**32.55%** femmes et **18.82%** hommes).

### \*LDL<sub>C</sub>:

Le LDL<sub>C</sub> moyen de nos patients est de 1.29±0.41 g/l.

Une hyper LDL-cholestérolémie (>1 g/l) a été retrouvée chez 76% de nos diabétiques.

Dans le travail du **Dr Hebri S.T [57]**, avait trouvé que 90.34% des malades présentaient un taux de LDL<sub>C</sub> > 1 g/l.

**UKPDS [60]** a montré que le taux de LDL<sub>C</sub> est augmenté et corrélé significativement au risque cardiovasculaire.

### \*HDL<sub>C</sub>:

Le HDL<sub>C</sub> moyen des diabétiques de notre population est de 0.37±0.07 g/l.

Un HDL<sub>C</sub> est bas (<0.40 g/l) chez 68% de nos patients et chez 77.51% des malades inclus dans l'étude du **Dr Hebri [57]**.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude **UKPDS [60]** qui retrouve une baisse significative du HDL<sub>C</sub>.

### \*Triglycérides :

Le taux moyen des TG est de 1.21±0.49 g/l.

Des valeurs normales des TG prédominent chez 76% de nos diabétiques, tandis que **Dr Hebri S.T [57]** dans son travail a trouvé que le taux des triglycérides plasmatiques est élevé (> 1.50 g/l) chez 63.58% des patients.

Nos résultats sont différents aussi de ceux du **Pr Kendouci-Tani [61]** qui a trouvé une hypertriglycémie dans 51.5% des cas.

Le profil lipidique du diabétique de type 2 est souvent fait d'un taux de HDL<sub>C</sub> bas et d'une hypertriglycémie. Notre étude fait exception à cette équation avec un taux normal des TG.



- **Répartition selon la qualité de l'équilibre glycémique :**

La GAJ moyenne dans notre travail est de  $1.73 \pm 0.47$  g/l ce qui concorde avec la GAJ des patients du **Dr Hebri S.T** qui est de  $1.95 \pm 0.70$  g/l [57].

La GPP moyenne de nos diabétiques est de  $2.32 \pm 0.68$  g/l. Dans le travail **Dr. Hebri S.T** [57], elle est égale à  $2.12 \pm 1$  g/l.

L' **HbA<sub>1c</sub>** moyenne est de  $7.97 \pm 2.24$ %.

48% des malades ont une **HbA<sub>1c</sub>**  $\leq 7\%$  et sont considérés comme plus au moins bien équilibrés. 52% ont une **HbA<sub>1c</sub>**  $> 7\%$  ; ce qui montre que leur diabète est déséquilibré.

**Dr Hebri S.T** [57] a trouvé que 8.02% des patients seulement avaient une **HbA<sub>1c</sub>**  $\leq 7\%$ .

- **Répartition selon la fonction rénale :**

Le diabète est toujours considéré comme la première maladie pourvoyeuse d'insuffisance rénale, les stades les plus précoces concernent environ 100 fois plus de patients que l'insuffisance rénale terminale.

**\*Clairance de la créatinine :**

La clairance de la créatinine moyenne de nos diabétiques est de  $82.27 \pm 18.19$  ml/min.

La fonction rénale est normale ( $CL \geq 90$  ml/min) dans 20% des cas.

Elle est altérée ( $CL < 90$  ml/min) chez 80% des malades avec :

72% de la population étudiée en insuffisance rénale légère de grade 1 ( $CL$  comprise entre 60 et 89.9 ml/min).

8% des cas en insuffisance rénale de grade 2 ( $CL$  comprise entre 30 et 59.9 ml/min).

Dans le travail de **Dr Hebri** [57], 29.90% des cas avaient une  $CL \geq 90$  ml/min et 70.09% présentaient une fonction rénale altérée.

### \*Micro-albuminurie :

Dans **notre étude**, la  $\mu$ Alb moyenne des patients est de **18.41±11 mg/l**.

La prévalence d'un taux de  $\mu$ Alb  $\geq$  20 mg/l dans notre population est de **24%**. Elle augmente surtout chez les hommes (**55.55%**), alors que seulement **6.25%** des femmes sont atteintes de cette protéinurie.

Dans l'étude faite par **Dr Sari-Hamoudou [62]**, une micro-albuminurie est présente dans **32.7%** des cas.

Dans le travail de **Dr Kendouci-Tani [61]**, la protéinurie existe chez **29.6%** des malades.

**Dr Hebri [57]** a trouvé une prévalence de **36.6%**.

### **3.2. Discussion des résultats obtenus après 3 mois de traitement :**

- *Le bilan glycémique :*

#### \*La glycémie à jeun :

La GAJ moyenne de nos diabétique est diminuée de façon significative après le traitement par la Met : **1.70±0.45** VS **1.18±0.19 g/l**.

La GAJ a persisté supérieure à 1.26g/l malgré la prise du traitement chez **4** patients : ce sont ceux qui n'ont pas suivi leur régime alimentaire.

La normalisation de la glycémie à jeun n'a pas été influencée ni par l'âge, ni par le TT ni par l'IMC : parmi les **9 patients obèses** (IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>) **9** malades ont normalisé leur GAJ, et parmi les **10** patients ayant un TT  $>$ 88 cm (pour les femmes) ou un TT $>$ 102 cm (pour les hommes) **7** ont normalisé leur glycémie.

#### \*la glycémie postprandiale :

La GPP moyenne de nos diabétiques est diminuée après 3 mois de traitement : **2.40±0.82** VS **1.63±0.38 g/l**.

Cette diminution a été observée chez **12** patients, mais seulement **4** d'entre eux ont atteint la valeur normale, ces sujets ont tous un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , et un  $TT > 102 \text{ cm}$  chez les hommes ou un  $TT > 88$  chez les femmes.

Les sujets ayant une  $GPP > 1.40 \text{ g/l}$  étaient surtout les patients qui n'ont pas suivi le régime alimentaire.

La GPP n'a pas été influencée par la taille et l'âge.

L'effet antihyperglycémiant de la Met résulte principalement d'une réduction de la production hépatique du glucose par inhibition de la néoglucogenèse à partir du lactate et du pyruvate [63]. Une inhibition de la glycogénolyse par action sur le glucose-6-phosphate a également été décrite. A coté de cette effet hépatique se traduisant par une diminution de la glycémie à jeun, la Met potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose augmentant son stockage sous forme de glycogène sans affecter son métabolisme oxydatif.

Certains auteurs attribuent cet effet périphérique davantage à une réduction de la glucotoxicité qu'un effet direct de la Met, car elle est sans effet sur la sensibilité à l'insuline ou l'insulino-sécrétion de femme obèses sans trouble de la tolérance au glucose [64, 65].

La dose prescrite et les résultats qu'on a trouvés sont concordants avec les études de nombreux auteurs, dont le **Professeur Jean Vague** qui préconise la dose de 1 à 2 grammes par jour, au milieu des repas pour son action favorable sur le métabolisme des glucides. Il indique qu'elle diminue la faim, qu'elle doit être utilisée régulièrement dès que la glycémie à jeun s'élève et qu'elle a aussi son intérêt dans l'intolérance au glucose et, même à titre d'appoint, quand la tolérance au glucose est normale [66].

Cette recommandation est confirmée par le **Professeur Marcin Krotkiewski**: « Je pense que l'utilisation de la Metformine est justifiée dans tous les cas d'obésités associés à l'insulino-résistance (ce qui est synonyme de graisse abdominale ou androïde ou masculine) ».



### **\*L'hémoglobine glyquée :**

L'HbA<sub>1c</sub> moyenne de nos diabétiques est diminuée après le traitement : **8.11±2.61** VS **6.81±0.85 %** : on a noté une diminution supérieure à **1%** de la valeur moyenne.

L'UKPDS a démontré qu'une diminution de 1% de la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> s'accompagne d'une diminution de **30%** du risque de complication microvasculaires, de **18%** du risque d'infarctus et **25%** du risque de mortalité reliée au diabète.

La metformine a permis un bon contrôle glycémique des diabétiques pendant les 3 mois de traitement, ce qui a été démontré par l'UKPDS.

Les résultats qu'on a obtenus à partir de **notre étude** sont comparables à ceux de l'UKPDS, et ont montré qu'un traitement intensif par la metformine chez les patients diabétiques obèses, diminue le risque des complications micro- et macrovasculaires.

- *Le bilan lipidique :*

### **\*Le cholestérol total :**

Le taux moyen du CT est diminué après le traitement : **1.93±0.61** VS **1.73±0.25 g/l**.

**2 patients** seulement avaient un CT > 2g/l après 3 mois de traitement par la Met, ces 2 patients présentent un TT > 102 cm chez l'homme ou un TT > 88 cm chez la femme, et sont tous les deux obèses (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>)

L'amélioration de la valeur du CT sous traitement par la Met a été **nette**.

### **\*Les triglycérides :**

Contrairement à ce qui a été démontré dans la littérature, dans notre population on a trouvé une augmentation de la valeur moyenne des TG : **1.08±0.39** VS **1.26±0.42 g/l**, mais elle reste toujours inférieure à 1.50 g/l.

Parmi les **14 patients ; 11 malades** avaient des TG < 1.50 g/l.

Cette non concordance avec la littérature peut être due à des facteurs liés aux patients (régime non suivi et sédentarité des patients) et à la durée d'étude qui est courte.

### \*Le HDL-c :

Le HDL-c moyen de nos patients a été légèrement augmenté après le traitement : 0.36±0.08 VS 0.43±0.16 g/l.

On n'a pas noté une relation entre les valeurs du HDL-c et l'âge des patients.

Parmi les **9 patients** obèses (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) **6** avaient des valeurs de HDL-c  $\geq$  0.40g/l, et sur les **10 patients** ayant une obésité androïde **7 malades** avaient une HDLémie normale.

### \*Le LDL-c :

Le LDL-c de nos patients a diminué après le traitement 1.26±0.44 VS 1.04±0.28 g/l.

La valeur du LDL-c n'a pas été influencée par l'âge.

Il n'y avait aucune relation entre la taille des patients et la valeur du LDL-c : parmi les **6 patients** ayant un LDL-c  $\leq$  1 g/l ; **4 malades** avaient un TT>88cm.

Les effets de la metformine sur le profil lipidique des diabétiques de type 2 dans **notre étude** sont comparables avec l'ensemble des effets démontrés in vivo et in vitro par **F.Archambeaud et J-R.Attali et al [67]**.

Sur la base d'études réalisées *in vitro* avec des concentrations pharmacologiques de la metformine, il a été rapporté que la metformine inhibait la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la production de VLDL (lipoprotéines de très faible densité) par le foie.

Deux études récentes ont démontré que la metformine inhibait le complexe I de la chaîne respiratoire [68, 69].

Un travail récent a le mérite de proposer un mécanisme unique pour expliquer les différents effets de la metformine sur le métabolisme des lipides.

Les auteurs ont proposé comme cible potentielle de l'action de la metformine, une protéine kinase activée par l'AMP (adénosine monophosphate) : l'AMPK (AMP-activated protein kinase) [70]. L'AMPK est une protéine hétérotrimérique de la famille des sérine/thréonine kinases. Elle est composée d'une sous-unité catalytique (sous-unité  $\alpha$ ) et de deux sous-unités régulatrices (sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ ), produites par des gènes différents. L'AMP en se liant à la sous-unité  $\gamma$  active l'AMPK alors que l'ATP (adénosine triphosphate) l'inhibe. Les situations dans lesquelles l'ATP intracellulaire diminue et l'AMP augmente (hypoxie, inhibition des phosphorylations oxydatives, exercice musculaire) conduisent *via* l'activation de l'AMPK à la conservation de l'ATP par blocage de voies anaboliques (synthèse du cholestérol et des acides gras) et par activation de voies cataboliques (oxydation des acides gras). L'AMPK phosphoryle et inhibe en effet les deux enzymes qui contrôlent la synthèse du cholestérol et des acides gras : l'HMG-CoA réductase et l'acétyl-CoA carboxylase (ACC). L'inactivation de l'acétyl-CoA carboxylase par l'AMPK conduit à une diminution de la concentration du malonyl-CoA et à une augmentation de l'activité de la CPT-1 (carnitine palmitoyltransferase 1) et de l'oxydation des acides gras.

La metformine active l'AMPK (phosphorylation) dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat, diminuant l'activité de l'ACC et de la lipogenèse et augmentant l'oxydation des acides gras (secondairement à une diminution du malonyl-CoA) [70].

- *la fonction rénale :*

### \*La microalbuminurie :

La microalbuminurie moyenne de nos diabétiques est augmentée après le traitement ; elle était de 19.61±12.29 mg/l avant le début de la thérapie, après 3 mois on a trouvé une valeur moyenne de 23.50±20.92 mg/l.

Avant le début du traitement il y avait **3 patients** qui présentaient une microalbuminurie  $\geq 20$ mg/l, après 3 mois de traitement par la Met ; ce nombre a été augmenté à **6 patients**.



Les résultats de notre **étude** ne sont pas concordants avec les données de la littérature : **une diminution de l'excrétion urinaire de l'albumine sous MET a été rapportée, indépendamment de l'effet sur la glycémie et la pression artérielle [49].**

**\*la clairance rénale de la créatinine :**

La clairance rénale moyenne de la créatinine de nos diabétiques est augmentée après 3 mois de traitement par la Met: **93.27±71.52 ml/min** VS **79.90±12.96 ml/min**.

On a noté qu'il y avait **3 patients** ayant une fonction rénale normale avant le début du traitement, ce nombre a été réduit à **1 seul patient** : la diminution de la valeur de la clairance rénale de la créatinine a été indépendante de l'âge et de la taille des malades, elle était principalement liée au mauvais contrôle glycémique chez les patients sédentaires ou ceux qui n'ont pas suivi le régime alimentaire.

L'augmentation de la clairance rénale de la créatinine a évoqué un bon contrôle de la glycémie obtenu sous traitement par la Met.

# CONCLUSION

Cette étude prospective descriptive menée auprès d'un échantillon de 25 nouveaux diabétiques de type 2, âgés de 35 ans et plus, comprenant 16 femmes et 9 hommes a montré :

- Le profil épidémiologique de la population diabétique étudiée.
- L'évolution des paramètres biologiques des nouveaux diabétiques de type 2 après 3 mois de traitement par la metformine.

Nos résultats montrent que :

-Le diabète de type 2 est une pathologie plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

-L'âge moyen des nouveaux diabétiques de type 2 est de  $53.24 \pm 7.15$  ans. La tranche d'âge 50-59 ans est la plus concernée par un diabète de type 2 récent.

-Cette maladie a une composante héréditaire.

-La sédentarité est un facteur de risque très important dans le diabète de type 2. Elle est beaucoup plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

-En utilisant l'IMC et le TT pour définir l'obésité, on note que cette dernière est retrouvée chez la majorité des diabétiques de type 2.

- Le profil lipidique de la plupart des nouveaux diabétiques de type 2 de la population étudiée est fait d'un taux de HDL<sub>C</sub> bas, d'une hyper LDL-cholestérolémie et d'une normotriglycéridémie. Une hypercholestérolémie est observée chez presque la moitié de l'échantillon étudié.

-La fonction rénale est relativement altérée chez la majorité des cas par la survenue d'insuffisance rénale de stade précoce (grade 1) puisque leur diabète est récent.

L'efficacité de la Met sur les paramètres glycémiques et lipidiques a été relativement observée chez la majorité des diabétiques de notre population.

Après 3 mois de traitement par la Met on a noté :

- Concernant le bilan glycémique ;

-Une normalisation de la glycémie à jeun.

-Une diminution de la GPP.

-Un bon contrôle glycémique durant ces 3 mois (diminution des valeurs de l'HbA<sub>1c</sub>).

- Concernant le bilan lipidique ;

-Une diminution du CT.

-Une légère augmentation des TG.

-Une amélioration des valeurs du HDL-c.

-Une légère diminution du LDL-c.

- Concernant la fonction rénale ;

-Une augmentation de la valeur de la microalbuminurie.

-Une amélioration modérée des valeurs de la clairance rénale de la créatinine.

À la fin de cette étude, on conclue que la Met améliore relativement le profil glycémique et lipidique des nouveaux diabétiques de type 2, ce qui montre que notre objectif principal est atteint.



L'évolution des paramètres biologiques des diabétiques de type 2 sous Met est influencée par :

- Le suivi d'un régime alimentaire ;
- La pratique d'une activité physique.

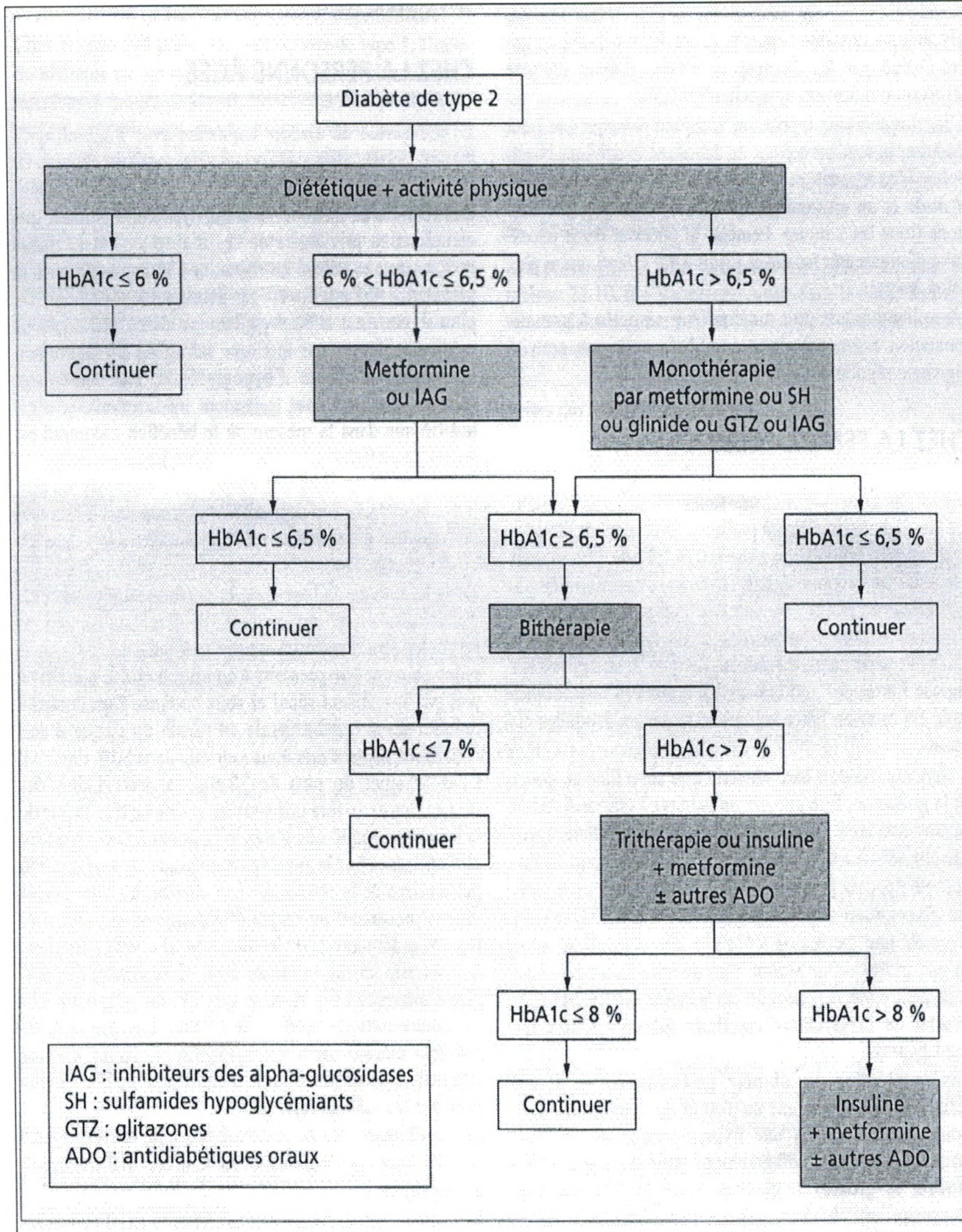
Notre assiduité au cours de la consultation des malades et le contact direct avec eux nous ont montré qu'il y a beaucoup de patients qui négligent leur diabète (non respect des rendez-vous de contrôle, le non suivi du régime alimentaire et de l'activité physique recommandés).

Le diabète non insulino-dépendant n'est, en aucun cas, un diabète bénin. . Il s'agit d'un diabète à part entière, susceptible d'entraîner les mêmes complications que n'importe quel diabète insulino-dépendant. Peut-être même le risque est-il ici plus grand, dans la mesure où la surveillance est souvent moins rigoureuse que dans le diabète insulino-dépendant, d'où la nécessité de :

- ✓ bien sensibiliser les malades sur les risques des complications liées au diabète, ce rôle est attribué au médecin traitant et au pharmacien délivrant le médicament.
- ✓ bien expliquer aux patients les modalités des prises thérapeutiques.
- ✓ informer le diabétique sur l'intérêt d'un régime alimentaire bien équilibré et l'encourager à la pratique d'une activité physique régulière.
- ✓ faire des bilans de contrôle des paramètres glycémiques, lipidiques et de la fonction rénale d'une façon régulière avant le renouvellement de l'ordonnance du traitement.

# ANNEXE 1

Schéma thérapeutique proposé du diabète de type 2 (d'après les recommandations de l'HAS 2006).





## ANNEXE 2

### Quelques formes commerciales de la metformine

GLYMAX Gé 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 50

METFORMINE GNR 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

METFORMINE RPG 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

GLUCOPHAGE 1 000 mg Comprimé pelliculé sécable Boîte de 30

GLUCOPHAGE 1 000 mg Comprimé pelliculé sécable Boîte de 50

GLUCOPHAGE 1 000 mg Comprimé pelliculé sécable Boîte de 90

GLUCOPHAGE 1 000 mg Poudre pour solution buvable Boîte de 30 Sachets-dose

GLUCOPHAGE 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

GLUCOPHAGE 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 50

GLUCOPHAGE 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

GLUCOPHAGE 500 mg Poudre pour solution buvable Boîte de 30 Sachets-dose

GLUCOPHAGE 850 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

GLUCOPHAGE 850 mg Comprimé pelliculé Boîte de 50

GLUCOPHAGE 850 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

GLUCOPHAGE 850 mg Poudre pour solution buvable Boîte de 30 Sachets-dose

METFORMINE ACTAVIS 500 mg Comprimé Boîte de 30

METFORMINE ACTAVIS 500 mg Comprimé Boîte de 90

METFORMINE ARROW 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30



<u>METFORMINE ARROW 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE BIOGARAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE BIOGARAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE BIOGARAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE CRISTERS 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE CRISTERS 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE EG 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE EG 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE ISOMED 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE ISOMED 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE MYLAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE PFIZER 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE PFIZER 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE PHR LAB 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE PHR LAB 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE QUALIMED 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE RANBAXY 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE RANBAXY 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE RATIOPHARM 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 50</u>
<u>METFORMINE RATIOPHARM 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90</u>
<u>METFORMINE SANDOZ 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>
<u>METFORMINE SANDOZ 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30</u>



METFORMINE SANDOZ 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

METFORMINE SANDOZ 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

METFORMINE TEVA 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

METFORMINE TEVA 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

METFORMINE ZYDUS 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

METFORMINE ZYDUS 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

METFORMINE MYLAN 1 000 mg Comprimé dispersible Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 1 000 mg Comprimé pelliculé sécable Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 1 000 mg Comprimé pelliculé sécable Boîte de 90

METFORMINE MYLAN 500 mg Comprimé dispersible Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

METFORMINE MYLAN 850 mg Comprimé dispersible Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 850 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

METFORMINE MYLAN 850 mg Comprimé pelliculé Boîte de 90

STAGID 700 mg Comprimé sécable Boîte de 100

**ANNEXE 3****Fiche de patient**

\*Nom : \*prénom : \*N° :

\*Date de naissance :

\*Adresse : \*Tél :

\*Statut familial :

\*Profession :

\*Date du début de la maladie :

\*Activité physique :

\*Tabac :

\*ATCD personnels :

\*ATCD familiaux :

\*Examen clinique :

-Poids : -Taille : -TT :

-BMI :

-TA aux 2 bras :

Position assise : Position debout :

\*Bilans :

PM	GAJ	GPP	HBAc <sub>1</sub>	CT	TG	HDL	LDL	Créa	μAB
BI									
B /3 mois									



**Liste des abréviations**

**ADA:** American Diabetes Association.

**ADO :** Antidiabétiques Oraux.

**AFSSAPS :** Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.

**ALFEDIAM :** Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques.

**ANAES :** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

**AND :** Acide désoxyribonucléique.

**ATCD :** Antécédents.

**ATCDF :** Antécédents familiaux.

**CHUT :** Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen.

**CL :** Clairance rénale de la créatinine.

**CT :** Cholestérol Total.

**DL50 :** Dose Létale 50.

**EASD:** European Association for the Study of Diabetes.

**F :** Femme.

**H :** Homme.

**HAS :** Haute Autorité de Santé.

**HbA1c :** Hémoglobine glyquée.

**HDL-c :** High density lipoprotein-cholesterol.

**HGPO :** Hyperglycémie provoquée par voie orale.

**HTA :** Hypertension artérielle.

**IAG :** Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases.

**IDF :** International Diabetes Federation.

**IMC :** Indice de Masse Corporelle.

---

## Liste des abréviations

---

**GAJ** : Glycémie à jeun.

**GLUT** : Glucose Transporter.

**GPP** : Glycémie postprandiale.

**LDL-c** : Low density lipoprotein-cholesterol.

**Met** : Metformine.

**μAlb** : Microalbuminurie.

**NPH** : Neutral Protamin Hagedorn.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAI-1** : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1.

**Phen** : Phenformine.

**PPAR-γ** : Peroxysome Proliferator Activated Receptor-γ.

**SH** : Sulfamides Hypoglycémiants.

**TG** : Triglycérides.

**TT** : Tour de taille.

**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study.

---

## Liste des tableaux :

**Tableau N°1 :** Critères diagnostiques du diabète.

**Tableau N°2 :** Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des SH.

**Tableau N°3 :** Liste des DL50 de la MET évaluée chez de nombreuses espèces animales.

**Tableau N° 4:** Répartition des patients selon le sexe.

**Tableau N°5 :** Répartition des patients selon l'âge.

**Tableau N° 6:** Répartition des patients selon les ATCD familiaux.

**Tableau N°7 :** Répartition des patients selon l'activité physique et le sexe.

**Tableau N°8 :** Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.

**Tableau N°9 :** Répartition des patients selon le TT et le sexe.

**Tableau N°10 :** Répartition des patients selon le tour de taille.

**Tableau N°11 :** Répartition des patients selon le tabac.

**Tableau N°12 :** Répartition des patients selon le CT et le sexe.

**Tableau N°13 :** Répartition des patients selon le HDL<sub>C</sub> et le sexe.

**Tableau N°14:** Répartition des patients selon le LDL<sub>C</sub> et le sexe.

**Tableau N°15:** Répartition des patients selon les TG et le sexe.

**Tableau N°16:** Répartition des patients selon la GAJ et le sexe.

**Tableau N°17:** Répartition des patients selon la GPP et le sexe.

**Tableau N°18:** Répartition des patients selon l' HbA<sub>1c</sub> et le sexe.

**Tableau N°19:** Répartition des patients selon la  $\mu$ ALb et le sexe.

**Tableau N°20:** Répartition des patients selon la clairance de la créatinine et le sexe.

---



**Tableau N°21:** Répartition des patients selon l'IMC et l'âge.

**Tableau N°22:** Répartition des patients selon le TT et l'âge.

**Tableau N°23:** Répartition des patients selon la GAJ et l'âge.

**Tableau N°24:** Répartition des patients selon la GAJ et l'IMC.

**Tableau N°25:** Répartition des patients selon la GAJ et le TT.

**Tableau N°26:** Répartition des patients selon la GPP et l'âge.

**Tableau N°27:** Répartition des patients selon la GPP et l'IMC.

**Tableau N°28:** Répartition des patients selon la GPP et le TT.

**Tableau N°29:** Répartition des patients selon l'HbA<sub>1C</sub> et l'âge.

**Tableau N°30:** Répartition des patients selon l'HbA<sub>1C</sub> et l'IMC.

**Tableau N°31:** Répartition des patients selon l'HbA<sub>1C</sub> et le TT.

**Tableau N°32:** Répartition des patients selon le CT total et l'âge.

**Tableau N°33:** Répartition des patients selon le CT et l'IMC.

**Tableau N°34:** Répartition des patients selon le CT et le TT.

**Tableau N°35:** Répartition des patients selon les TG et l'âge.

**Tableau N°36:** Répartition des patients selon les TG et l'IMC.

**Tableau N°37:** Répartition des patients selon les TG et le TT.

**Tableau N°38:** Répartition des patients selon le HDL-c et l'âge.

**Tableau N°39:** Répartition des patients selon le HDL-c et l'IMC.

**Tableau N°40:** Répartition des patients selon le HDL-c et le TT.

**Tableau N°41:** Répartition des patients selon le LDL-c et l'âge.

**Tableau N°42:** Répartition des patients selon le LDL-c et l'IMC.

**Tableau N°43:** Répartition des patients selon le LDL-c et le TT.

---

## Liste des tableaux

---

**Tableau N°44:** Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et l'âge.

**Tableau N°45:** Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et l'IMC.

**Tableau N°46:** Répartition des patients selon la  $\mu$ Alb et le TT.

**Tableau N°47:** Répartition des patients selon la CL et l'âge.

**Tableau N°48:** Répartition des patients selon la CL et l'IMC.

**Tableau N°49:** Répartition des patients selon la CL et le TT.

---

## Liste des figures

**Figure N°1:** Etiopathogénie du diabète type de 2.

**Figure N°2:** Génotype économe.

**Figure N°3:** Macroangiopathie diabétique: facteurs de risque.

**Figure N°4:** La structure primaire d'insuline.

**Figure N°5:** Structure moléculaire de la molécule d'insuline.

**Figure N°6:** Structure chimique des sulfamides hypoglycémiants.

**Figure N°7:** Les sulfamides hypoglycémiants et approche pharmacologique aux anomalies métaboliques au cours du diabète de type 2.

**Figure N°8:** Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants.

**Figure N°9:** Structure d'un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases (l'acarbose).

**Figure N°10:** Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases et approche pharmacologique des anomalies métaboliques principales au cours du diabète de type 2.

**Figure N°11:** Structure chimique de la molécule de rosiglitazone.

**Figure N°12:** Mécanisme d'action métabolique des glitazones.

**Figure N°13:** Les thiazolidinediones et approche pharmacologiques aux principales anomalies métaboliques au cours du diabète de type 2.

**Figure N°14:** Structure chimique de la metformine.

**Figure N°15:** Mécanisme d'action de la metformine.

**Figure N°16:** Les biguanides et approche pharmacologique des anomalies principales au cours du diabète de type 2.

---



**Figure N°17:** Répartition des diabétiques selon le sexe.

**Figure N°18:** Répartition des diabétiques selon la tranche d'âge.

**Figure N°19:** Répartition des patients selon les ATCD familiaux.

**Figure N°20:** Répartition des patients selon la sédentarité.

**Figure N°21:** Répartition des diabétiques selon l'IMC.

**Figure N°22:** Répartition des diabétiques selon le tour de taille.

**Figure N°23:** Répartition des diabétiques selon le tabac.

**Figure N°24:** Répartition des diabétiques selon le CT.

**Figure N°25:** Répartition des diabétiques selon l'HDL<sub>C</sub>.

**Figure N°26:** Répartition des diabétiques selon le LDL<sub>C</sub>.

**Figure N°27:** Répartition des diabétiques selon les TG.

**Figure N°28:** Répartition des diabétiques selon la GAJ.

**Figure N°29:** Répartition des diabétiques selon la GPP.

**Figure N°30:** Répartition des diabétiques selon l'HbA<sub>1c</sub>.

**Figure N°31:** Répartition des diabétiques selon la  $\mu$ Alb.

**Figure N°32:** Répartition des diabétiques selon la clairance de la créatinine.

---

# BIBLIOGRAPHIE

**[1]. Kannel WB, McGee DL.**

Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-2038.

**[2]. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.**

Diabetes, Other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor trial. Diabetes Care 1993; 16 : 434-444.

**[3]. IDF Clinical Guidelines Task Force.**

Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.

**[4]. Amos AF, Mccarty DJ, Zimet P.**

The rising global burden of diabetes and its complications : estimates and projections to the year 2010. Diabetes Med 1997; 14 : 1-85.

**[5]. Wild S, Roglic G, Green A, et al.**

Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27 : 1047-1053.

**[6]. Houti. L.**

Thèse de doctorat en sciences médicales. Epidémiologies du diabète de type 2 dans la région d'Oran. 2000.

**[7]. Malek R.**

Le diabète sucré dans la wilaya de Sétif. Etude épidémiologique. Thèse de doctorat en sciences médicales. 1998.

**[8]. Projet TAHINA.**

Synthèse enquête morbidité hospitalière en Algérie. INSP Alger. Janvier 2003.

---

**[9]. Belhadj M.**

Epidémiologie du diabète en Algérie. 2<sup>ème</sup> Congrès Maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fès. Novembre 2005.

**[10]. Vingard DL, Barrett-Connor E.**

Hearth diseases and diabetes in : Diabetes in America, National diabetes Data Group, National Institute of Health. NIH publication 1995 : 429-448.

**[11]. Saydah AH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL.**

Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. Am J Epidemiol 2002; 156 : 714-719.

**[12]. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laksoo M.**

Mortality from coronary hearth disease in subjects with type 2 diabetes and in no diabetic subjects with and without prior of myocardial. N Engl J Med 1998; 339 : 229-234.

**[13]. Grimaldi A.**

Traité de diabétologie. Médecine-Science-Flammarion 2005; 389.

**[14].** www. Hugues de dextro.fr.

**[15]. Orban J-C, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C.**

Acidose lactique et metformine. Elsevier 2009; 1046-1052.

**[16]. Kamoun M, Abid M, Ben Abdellah N, Ben Slama C et coll.**

Epidémiologie du diabète de type 2 en Tunisie. Diabète 2004, Ibidem; 41-46.

**[17]. Gharbi GH, Ajdi F.**

Epidémiologie du diabète au Maroc. 2<sup>ème</sup> Congrès Maghrébin d'Endocrinologie. Diabétologie Nutrition, Fès 2005.

---



**[18]. Expert Panel on Detection.**

Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001; 285 : 2486-2497.

**[19]. Gu K, Cowie CC, Harris MI.**

Mortality in adults with diabetes in national cohort of the US population. Diabetes Care 1998; 21 : 1138-1145.

**[20]. Grundy SM, Benjamin U, Burke GL et al.**

Diabetes and cardiovascular disease : a statement for healthcare professionals from the American heart Association. Circulation 1999; 100 : 1134-1146.

**[21]. American Diabetes Association.**

Consensus statement : role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1993; 72-78.

**[22]. Melchior T, Kober L, Madsen CR et al.**

Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J 1999; 20 : 973-978.

**[23]. Cosson E, Guimfack M, Paries J et al.**

Prognosis of coronary stenoses in patients with diabetes and myocardial ischemia. Diabetes Care 2003; 26 : 1313-1334.

**[24]. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL.**

Age and the burden of death attributable to diabetes in the United State. Am J Epidemiol 2002; 156 : 714-73.

**[25]. Ricordeau P, Weill A, Valler N, Borrel R, Fender P, Allemand H.**

Epidemiology of diabetes in metropolitaine France. Diabetes Metab 2000; 26 : 11-24.

---

**[26]. Guird X, Mourad JJ, Vaisse B, Poucelet, Mallion JM, Herpin D.**

Estimation of the number of patients treated for hypertension, diabetes or hyperlipidemia in France : Flash Study 2002. Arch mal Coeur vaiss 2003; 96 : 750-753.

**[27]. Mogensen CE.**

Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br. Med. J 1982; 285 : 685-688.

**[28]. Vischer U. M.**

Revue Médicale Suisse, numéro : 2440, sujet: Diabète.

**[29].** www.sanofi-aventis.ca.

**[30]. HAS (Haute Autorité de Santé).**

Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation): Recommandations. Novembre 2006.

**[31]. P.Zimmet, P.Lefebvre.**

The global NIDDM epidemic. Treating the disease and ignoring symptom. Diabetologia 1996; 39 : 1247-1248.

**[32]. Sobngwi E, Mauvais- Javris F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF.**

Diabetes in Africa. Part 1 : epidemiology clinical specificities. Diabetes Metab 2001; 27 : 628-634.

**[33]. Wild, Motola A, Omar MA, Pirie FG.**

Diabetes in Africa. Epidemiology of type1 et type2 diabetes in Africa. J Cardiovas Risk 2003; 10 : 77-83.

**[34]. STEP OMS.**

---

**[35]. Pettit TD, Lisse J, Knowler W, Bennet P.**

Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1990; 1050-1052.

**[36]. Fuler J, Shipley M, Rose Y et al.**

Coronary heart disease and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980; 374-1376.

**[37]. Neberti J, Zimmet PZ.**

For the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic medicine* 1998; 15 : 539-553.

**[38]. Drouin P, Blickele JF, Charbonnel B, et al.**

Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. *Diabète et Métabolisme* 1999, in press.

**[39]. Comité OMS d'experts du diabète sucré.**

Deuxième rapport. Genève, série de rapports techniques 646,1980.

**[40]. Report of World Health Organization Consultation.**

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Department of non-communicable disease surveillance. Geneva, WHO publications 1999; 59.

**[41]. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W.**

Should the fifty-gram, one hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state ? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 : 1031-1035.

**[42]. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.**

Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. *Lancet* December 2004 : Joint United Nations.

---



**[43]. Zopinni G, Verlato G, Leuzinger C et al.**

Body mass index the risk of mortality in type 2 diabetic patients from Verona Int. J Obes Relat METAB Disord 2003 ; 27 : 281-285.

**[44]. S. Khalfa.**

Enquête sur le diabète sucré en Algérie. Rapport du 11<sup>ème</sup> congrès médical maghrébin Sousse.

**[45]. F. Ayad.**

Profil du diabète sucré en médecine interne. Etude rétrospective portant sur 425 diabétiques. Congrès de médecine interne 1994. Oran.

**[46]. M. Belhadj.**

Diab Algérie. Congrès par Africain. 1986, Yaoundé.

**[47]. F. Iles.**

L'infarctus du myocarde. Bilan d'une année d'admission dans le service de cardiologie CHUO.

**[48]. S.Aribi.**

Complications cardiovasculaires et facteurs de risque chez le diabétique de type 2 dans la wilaya d'Oran.2000.

**[49]. Grimaldi A.**

Diabète de type 2. Elsevier 2004; 4: 51-52 : 225-226 : 172-175 : 177 : 180 : 182-190 : 193-195 : 197-199.

**[50]. Buyschaert M.**

Diabétologie clinique. 3<sup>ème</sup> édition de Boeck 2006; 16-18 : 91 : 99-100 : 102-103 : 116 : 119 : 123 : 127-128 : 132-133.

---

**[51]. Perlemuter L, Sélam JL, Collin de l'Hortet.**

Diabète et maladies métaboliques. 4<sup>ème</sup> édition Masson. Mars 2003; 160-161.

**[52]. Calop J, Limat S, Fernandez C.**

Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>ème</sup> édition Elsevier Masson. Paris. 2008; 418-419 : 422-425.

**[53].** [Http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/59/21/80/PDF/TP09\\_benammar\\_esma\\_0\\_et\\_chatouani\\_hayat\\_0\\_D\\_.pdf](http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/59/21/80/PDF/TP09_benammar_esma_0_et_chatouani_hayat_0_D_.pdf).

**[54]. Moilin M, Coquerel A.**

Pharmacologie Abrégés. 2<sup>ème</sup> édition Masson 2007; 759-760.

**[55]. Executive summary of the trial Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).**

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285 : 286-297.

**[56]. Bauduceau G, Chatellier RD, Cordonnier M, Marre A, Minran L, Monier JP, Savanet P, Valenci N, Balar C.**

HTA et diabète 1<sup>ère</sup> partie : Etat de la question 1996 mise à jour le 14/11/2007.

**[57]. Hebri ST.**

Profil du diabétique de type 2 hypertendu dans la wilaya de Tlemcen. Thèse en sciences médicales en cours de réalisation.

**[58]. Berstein MS.**

Essais randomisés sur les bénéfices de l'augmentation de l'activité physique chez les adultes. Med Hyg 2002; 60 : 281-288.

---

**[59]. Thompson PD.**

Additional steps for cardiovascular health. N Engl J Med 2002; 347 : 755-756.

**[60]. Colhoun HM et al.**

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet 2004; 364 : 685-695.

**[61]. Kendouci Tani.**

Prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le diabétique de type 2 dans la wilaya de Tlemcen. Thèse en sciences médicales 2008.

**[62]. Sari Hamidou.**

La néphropathie diabétique chez le diabétique de type 2 dans la wilaya de Tlemcen. Thèse de doctorat en sciences médicales 2008.

**[63]. WIERNSPERGER NF, BAILEY CJ.**

The antihyperglycaemic effect of metformin : therapeutic and cellular mechanism. Drug 1999; 58 :31-39:75-82.

**[64]. Binnert C, Seematter G, Tappyl, Guisti V.**

Effect of metformin on insulin sensitivity and insulin secretion in female obese patients with normal glucose tolerance. Diabetes Metab 2003; 29 : 25-132.

**[65]. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al.**

Efficacy and metabolic effect of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1998; 338 : 867-872.

**[66]. Vague J.**

Les Obésités. Solal 1989.

---



[67]. Etude faite par Archambeaud F, Attali JR et al, rédigée par Girard J le 8 février 2002, Paris, dans le Le Journal Faxé de l'Endocrinologue.

[68]. **El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E et al.**

Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex 1. J Biol Chem 2000; 275: 223-8.

[69]. **Owen MR, Doran E and Halestrap AP.**

Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J 2000; 348 : 607-14.

[70]. **Zhou G, Myers R, Li Y et al.**

Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001; 108 : 1167-74.

---

## **Résumé :**

Le diabète de type 2 est une entité hétérogène résultant de l'interaction dynamique d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'un défaut d'action de l'insuline au niveau musculaire et hépatique. La metformine est une molécule de la classe des biguanides utilisée depuis 30 ans pour traiter le diabète de type 2. Son efficacité dans le traitement de l'hyperglycémie (sans prise de poids) a été largement soulignée par l'étude de l'UKPDS. Elle diminue également la concentration des lipides circulants liés au risque cardiovasculaire, la mortalité liée au diabète, la fréquence des infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

Ce travail est une étude prospective descriptive. La population étudiée est constituée de 25 diabétiques de type 2 (9 hommes et 16 femmes) de découverte récente, traités par la metformine et suivis pendant 3 mois.

La majorité des patients participants à l'étude avaient les facteurs de risque du diabète de type 2 : 80% des patients présentaient une obésité androïde et étaient majoritairement sédentaires. 68% avaient des antécédents familiaux du diabète.

Après 3 mois de traitement, l'efficacité de la metformine sur le bilan glycémique a été relativement observée chez la majorité des diabétiques de notre population. On a noté aussi une amélioration du profil lipidique, marquée essentiellement par une baisse du cholestérol total. La clairance moyenne de la créatinine a été modérément augmentée.

**Mots clés:** Diabète de type 2, Metformine, Profil glycémique, Profil lipidique.

## **Abstract :**

Type 2 diabetes is a heterogeneous entity resulting from the dynamic interaction of a deficiency in insulin secretion and a defect in insulin action in muscle and liver. Metformin is a molecule of the biguanide class used for 30 years to treat type 2 diabetes. Its efficacy in the treatment of hyperglycemia (without weight gain) was largely recognized by the study of the UKPDS. It also decreases the concentration of circulating lipids associated with cardiovascular risk, diabetes-related mortality, the incidence of myocardial infarction and stroke.

This work is a prospective descriptive study. The studied population is consisted of 25 type 2 diabetic patients (9 men and 16 women) newly discovered, treated with metformin and followed for 3 months.

The majority of patients participating in the study had risk factors of type 2 diabetes: 80% of patients had abdominal obesity and were mostly sedentary. 68% had family antecedents of diabetes.

After 3 months of treatment, the efficacy of metformin on glycemic balance was relatively observed in the majority of our diabetic population. There was also an improvement in lipid profile, marked mainly by a decrease in total cholesterol. The mean creatinine clearance was moderately increased.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Metformin, Glycemic profile, Lipid profile.