

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**Université M'Hamed BOUGARA Boumerdes**



**FACULTE DES SCIENCES**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Mémoire de Fin d'Etude**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie**

**Domaine: sciences de la nature et de la vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité: Physiologie Cellulaire et Physiopathologie**

***Thème***

**Effets de la metformine sur la fonction rénale chez les diabétiques type 2  
pendant 10 ans de traitement**

**Présenté par :**

**Mme CERBAH MERIEM**

**Mme BOUALOUACHE YAMINA**

**Soutenue le 01/07/2019 devant le jury composé de:**

**Mr BENMOULOU D A**

**MCB (UMBB)**

**Président**

**Mme REZKALLAH N.**

**MAA (UMBB)**

**Examinatrice**

**Mme NEMIRI N**

**MAA (UMBB)**

**Promotrice**

***Promotion:2018/2019***

## Liste Abréviations

**AMP** : Adénosine monophosphate

**ATP** : L'adénosine triphosphate

**AU** : Acide urique.

**CO<sub>2</sub>** : Le dioxyde de carbone

**Complexe 1 NADH** : Ubiquinone oxydoréductase

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**FID** : Fédération Internationale de Diabète

**Formule MDRD** : Modification of the Diet in Renal Disease

**Inhibiteur DPP-4** : Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4.

**IR** : Insuffisance rénale

**NAD<sup>+</sup>** : Le nicotinamide adénine dinucléotide

**NH<sub>3</sub>** : Ammoniac

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**RE** : Réticulum endoplasmique

**Récepteur GLP-1** : Glucagon-like peptide 1.

**SRAA** : Système rénine-angiotensine-aldostérone

**Transporteur OCT1** : Organic cation transporter 1

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 :** Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance . **(Donath M Y,2011).**

**Figure 2 :** plante galéga.**(Foretz et Violet.,2013)**

**Figure 3 :** Structure chimique du chlorhydrate de metformine..**(Imounachen, 2010)**

**Figure 4 :** Résumé des principaux effets de la metformine.**(Foretz et Violet.,2014)**

**Figure 5 :** Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie..**(Foretz et Violet.,2014)**

**Figure 6 :** Anatomie de rein **(Weather et al.,2008)**

**Figure 7 :** Histogramme des moyennes de créatinine chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

**Figure 8:** Histogramme de moyenne de l'acide urique chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

**Figure 9:** Histogramme de clairance chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

**Figure 10 :** Histogramme de moyenne du potassium chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

**Figure 11 :** Histogramme moyenne de sodium chez les patients diabétiques après 10ans de traitement par metformine.

**Figure 12 :** Histogramme de moyenne de l'urée chez les patients diabétiques après 10ans de traitement par metformine.

**Figure 13:**Histogramme de moyenne des leucocytes chez les patients diabétique après 10ans de traitement par metformine.

## **LISTE DES TABLEAU**

**Tableau 1 :** Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de chlorhydrate de metformine ..(kissoum et dahdah ,2011 ; Bouaziz et amir ,2009 ;Idrisson ,2008 ;Imounachen,2010)

**Tableau 2:** Les normes biologiques des leucocytes.

**Tableau 3:** Posologie, Forme pharmaceutique ;classe pharmaco- thérapeutique et mode administration des molécules de metformine

## Remerciements

*Avant tout. Louange à DIEU le tout puissant, le miséricordieux, de nous avoir donné le courage, la force, la santé et la persistance et de nous avoir permis de finaliser ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre promotrice **Mme NEMIRI Naima**, maitre assistante chargée de cours à la faculté des sciences de la Nature, de la Vie et de la Terre de l'Université **M'HAMED BOUGARA – BOUMERDES**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en proposant et en dirigeant ce travail, pour ses aides, ses conseils tout au long de l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nous remercions infiniment **D<sup>r</sup> BOUGUERRA** Médecin néphrologue au service de néphrologie à l'hôpital CHU de TENEJA, pour son aide et ses conseils.*

*Nous remercierions également :*

*Les personnes des laboratoires et les médecins de la service néphrologie , avec vous, on a trouvé toute la rigueur possible pour l'accomplissement de notre tâche. Vos riches expériences aussi bien théoriques que pratiques notamment dans le domaine de néphrologie nous ont été profitables.*

*A notre enseignant **Mr BENMOULLOU Abdelouafi**. On a eu l'honneur d'être parmi vos élèves et de bénéficier de votre riche enseignement, vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle. Votre gentillesse et votre disponibilité permanentes ont toujours suscité notre admiration. Veuillez bien monsieur, recevoir nos remerciements pour le grand honneur que vous nous avez fait en nous acceptant dans votre Master.*

*A notre enseignante **Mme RSKALLAH** Nabila pour son soutien et les encouragements dont elle nous a fait part durant notre formation en Master et sa participation à cette commission d'examen et pour l'intérêt qu'elle porte à ce travail en acceptant de le juger.*

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

*Yamina et meriem*

## *Dédicaces*

*Au meilleur des pères qui est toujours à mes côtés  
Tes prières et ta bénédiction m'ont toujours guidé vers  
ce qu'il y a de meilleur et incité à ne jamais te  
décevoir*

*Au meilleur des pères A ma très chère maman  
Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté A qui je  
dois tout.*

*A ma sœur Lydia qui je souhaite un avenir radieux  
plein de réussite.*

*A mon fiancé djafar nabhi qui je souhaite bonheur  
dans sa vie*

*Mes oncles, mes tantes et leurs familles.*

*Je dédie aussi à mes amies qui ont été à mes côtés  
Lina et Imane.*

*Toutes les étudiantes de la promotion. Sans oublier  
mon très chère amie boualouache yamina à qui je  
souhaite bonheur et succès dans sa vie.*

*En fin je dédie à tous ceux qui m'ont soutenu.*

## *Dédicaces*

*Au meilleur des pères qui est toujours à mes côtés  
Tes prières et ta bénédiction m'ont toujours guidé vers  
ce qu'il y a de meilleur et incité à ne jamais te  
décevoir*

*A ma très chère maman que dieu te garde pour nous  
A mes beaux-parents que je ne cesse de remercier  
A mes sœurs et mes belles sœurs avec toute mon  
affection*

*A mes frères particulièrement à Sofiane à qui je  
souhaite la réussite et le bonheur dans sa vie*

*Je dédie aussi à mes amies qui ont été à mes côtés  
particulièrement à ma cousine Meriem*

*A mes camarades Lina et Imane. Sans oublier ma  
très chère amie et mon binôme Meriem Cerbah à qui je  
souhaite bonheur et succès dans sa vie.*

*Finalement, une spéciale dédicace du fond de cœur à  
mon cher époux Amine qui m'a aidé, m'a encouragé  
dans les moments difficiles.*

*En fin je dédie à tous ceux qui m'ont soutenu.*

# SOMMAIRE

Introduction.....	1
I. Le diabète.....	2
I. 1. Définition de diabète type 1:(insulino-dépendent).....	2
I. 2. Définition de diabète type 2 .....	2
I. 3. Epidémiologie .....	2
I.4. Physiopathologie.....	3
I.5.complication chronique de diabète de type2.....	5
I.6. Les Moyens thérapeutiques .....	6
I.7.Les médicaments antidiabétiques.....	7
I.8.La metformine .....	8
II.Généralités sur les reins.....	13
II.1.Anatomie du rein .....	13
II.2.Fonction du rein .....	14
Patients et méthodes	
III. 1. L'objectif de l'étude .....	17
III.2. Patients et Méthodes .....	17
III.2.1. Choix des patients	
III.2.2. Méthodes .....	17
III.2.2.1 . Matérielles .....	17
III.2.2.2. Prélèvement sanguin .....	17
III.2.2.3. Les dosage biologique (FNS) .....	18
III.2.2.5.Créatinine.....	19
III.2.2. 6.Acide urique .....	19
III.2.2.7.Dosage des ions sériques .....	20
III.2.2.8 clairance de la creatinine .....	21
III.2.2.9.Protocole de la metformine.....	21



#### IV Résultats ET Discussion

IV. 1. L'effet de la metformine sur la créatinine .....	25
IV. 2. L'effet de la metformine sur l'acide urique.....	26
IV. 3. L'effet de la metformine sur la clairance .....	28
IV. 4. L'effet de la metformine sur le potassium .....	30
VI.5.L'effet de la metformine sur le sodium (Na+) .....	31
VI.6.L'effet de la metformine sur l'urée .....	32
VI.7.L'effet de la metformine sur les leucocytes.....	33
CONCLUSION.....	34

Référence bibliographique

Résumé

---

# INTRODUCTION

### INTRODUCTION

Les maladies chroniques sont aujourd'hui largement répandues dans nos sociétés et en constante progression. Elles sont liées à l'amélioration de l'espérance de vie mais sont également le reflet du contexte actuel dominé par une surconsommation alimentaire et un mode de vie sédentaire (**Munoz, 2015**).

Le diabète est une maladie chronique et souvent mortelle. Dans le monde, le nombre de personnes atteintes de diabète a été estimé à 382 millions en 2013, et ce nombre passera à 592 millions en 2035.

Le diabète est une maladie évolutive qui peut entraîner à long terme des complications macrovasculaires pouvant affecter le cœur, le cerveau et les jambes, et des complications microvasculaires pouvant affecter les yeux, les reins et le système nerveux. Ces complications sont responsables du décès (**Zoumahoun, 2016**).

Les scientifiques estiment que le diabète constituerait la cause directe d'environ un million de décès par an et la cause indirecte d'environ 2,2 millions de mort supplémentaire. Le diabète est considéré comme une véritable épidémie mondiale. Celui de type 2 est de loin le plus fréquent car il représente environ 90% des cas de diabète (**Thomas, 2012**).

Le diabète de type 2 est considéré aujourd'hui comme la maladie du siècle. Cette maladie métabolique chronique, liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires de ces 30 dernières années, voit en effet son incidence croître de manière exponentielle et touche désormais plus de 350 millions de personnes à travers le monde (**Guérin-Dubourg, 2014**).

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet de la metformine sur quelques paramètres plasmatiques, la fonction rénale sur une population des patients atteints de diabète de type 2 pendant 10 ans de traitement de metformine. Les prélèvements de cette étude ont été réalisés au niveau du laboratoire d'Hématologie de l'hôpital de THENIA.

Notre travail est réparti en quatre parties :

- ✓ Une partie théorique (Rappel bibliographique).
- ✓ Une partie pratique (Patients et méthodes).
- ✓ Une partie Résultats et discussion.

Une partie conclusion qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives envisage

**I**

---

**RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I . le diabète**

Les diabètes sucrés sont des maladies associées à une perturbation du métabolisme glucidique. Chez les diabétiques, le taux de glucose sanguin est élevé. Cela est dû à une production d'insuline trop faible voir absente ou à une action de celle-ci insuffisante. Les formes les plus communes de diabètes sont le diabète de type 1(DT1) (10%), qui est une maladie auto-immune et le diabète de type 2 (DT2) (90%), souvent associé à l'obésité(**Ghalandari et al., 2015**). Il est à noter qu'il existe d'autres formes de diabète très rares (**Prasad et al.,2015**).

### **I. 1. Définition de diabète type 1:(insulino-dépendent)**

Le diabète de type 1 s'établit sous l'influence de nombreux facteurs favorisant la prédisposition génétique ou des facteurs environnementaux comme une infection virale, une toxicité alimentaire, stress...etc.(**Anderson et al.,2010**).

Le diabète de type 1 est caractérisé par un déficit absolu en insuline et par son début clinique brutal, ce qui explique sa tendance à l'acidocétose, ce qui est dû à l'excès du glucagon et de polypeptide pancréatique ; il survient essentiellement avant 20 ans et représente environ 10% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète est très rare pendant la première année de la vie et son incidence est maximale entre 10 à 14 ans

(**Anderson et al.,2010**)(**Aschner et al.,1999**).

### **I. 2. Définition de diabète type 2:( non insulino-dépendent)**

Le diabète de type 2 est plus fréquent, c'est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline. (**Baker et al.,20 11**)

La caractérisation clinique du diabète de type 2 ne nécessite forcément pas un traitement insulinique. Le sujet diabétique de type 2 peut devenir insulino-dépendant quand l'équilibre glycémique n'est pas atteint sous antidiabétiques oraux et règles hygiéno-diététiques mais cette prescription thérapeutique n'est pas d'ordre vitale.

( **Tournant et al.,1998**)

### **I. 3. Epidémiologie**

#### **I. 3. 1 Epidémiologie mondiale**

Dans son dernier rapport intitulé Diabètes Atlas 2015 Edition 7, la FID a estimé que 415 millions d'individus vivent actuellement avec le diabète dans le monde ce qui correspond à 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans. Selon la même source, ces chiffres atteindraient respectivement 642 millions et 10 % en 2040, soit 227 millions de diabétiques en plus (un saut de 55 % environ).

L'Afrique (+141 %), la région MENA (+ 101%), l'Asie Sud-Est (+ 79%), l'Amérique centrale et du Sud (+ 65%), le Pacifique occidental (+ 40%) et l'Amérique du Nord

(+ 37%) seront les régions les plus concernées par la hausse en nombre de diabétiques.

Actuellement, Plus de la moitié des diabétiques (67%) habitent seulement 10 pays. Mais, les pays à revenus faibles et moyens sont les plus touchés par le diabète car 75 % des diabétiques vivent dans ces pays. Sept des dix premiers pays qui comptent le plus de diabétiques au sein de leur population sont en voie de développement (**Franziska, 2015**).

En 2015, 6,7 % de la population adulte (318 millions) présentaient un pré-diabète (intolérance au glucose), ces individus ont un risque élevé de développer un diabète de type 2. La majorité d'entre eux (69,2%) vivent actuellement dans les pays en voie de développement où le mode de vie est entrain de se transformer. Il est prévu que 482 millions d'individus, soit 7,8 % de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 25 ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, le groupe des 20-39 ans comporte près d'un tiers (29,8%) des personnes manifestant l'intolérance au glucose (**Franziska, 2015**).

### **I. 3. 2. En Algérie :**

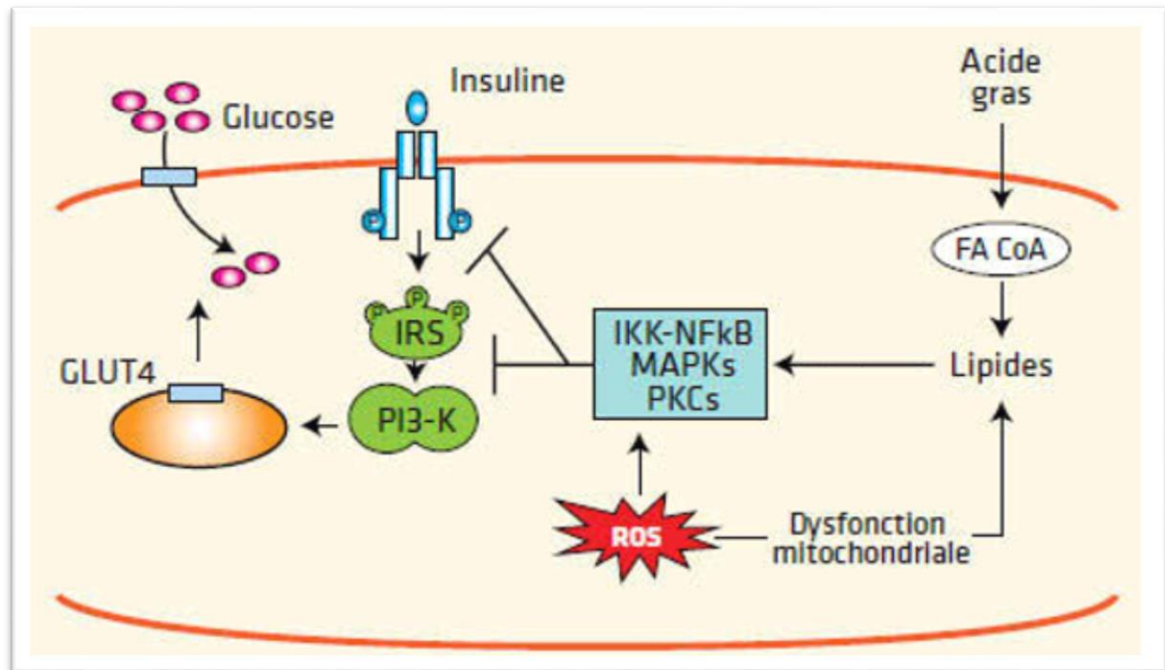
Le taux de prévalence du diabète en Algérie est passé de 8% à 16% durant les 15 dernières années, rapporte aujourd'hui 18 octobre l'APS, qui cite différentes études réalisées en Algérie entre 1998 et 2013.

Près de trois millions d'algériens sont atteints du diabète, considéré comme un sérieux problème de santé publique, étant la deuxième maladie la plus répandue en Algérie après les maladies artérielles. Selon la première étude, menée en 1998 par le centre hospitalier universitaire (CHU) de Sétif, le taux d'atteinte du diabète de type 2 chez les personnes âgées entre 30 et 64 ans était de 8%. Le ministère de la Santé, en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a publié en 2003 une deuxième étude effectuée sur la tranche d'âge 25 et 64 ans, qui faisait état d'un taux de prévalence globale stable à 8%, accentué dans les milieux urbains (10%) par rapport aux milieux ruraux (7%). En 2005, le taux de prévalence a atteint 12%, d'après une étude menée sur un échantillon de plus de 48.000 sujets, âgés entre 35 et 70 ans. La prévalence urbaine était de 15% et le taux d'atteinte rurale était de 12%. Le taux de prévalence du diabète de type 2 s'est établi à 16% selon une récente étude réalisée dans la wilaya de Mila, sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans. La même étude, menée en 2012 et présentée en 2013, a révélé que plus de 14% des personnes ayant subi un diagnostic sont exposés aux risques d'atteinte de diabète.

### **I.4. Physiopathologie de diabète :**

#### **I.4.1. l'insulinorésistance**

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles : les muscles, le foie et le tissu adipeux, se traduisant par des défauts de captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline. L'insulinorésistance est liée à des mécanismes complexes mêlant réaction inflammatoire, accumulation d'acides gras, stress oxydant et dysfonction mitochondriale (figure n°1). (**Donath,2011**).



**Figure N1** : Mécanismes intracellulaires de l'insulinorésistance(Donath,2011).

#### I.4.1. Mécanismes du déficit insulino-sécrétoire :

Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules du pancréas(Monnier,2010).Plusieurs

mécanismes ont été évoqués pour expliquer la disparition progressive de ces cellules. Les niveaux élevés de cytokines et de chimiokines retrouvés au niveau des îlots des

diabétiques de type 2 placent à nouveau l'inflammation au cœur des processus pathogéniques.

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments (hyperglycémie et excès d'acides gras libres) induit des dysfonctions des cellules et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxicité ».

L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules par l'induction de l'expression du récepteur proapoptotique FAS à la surface de ces cellules et cette

expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL1 par les cellules

expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL1 par les cellules

sous l'influence du glucose.lesacidesgras, surtout en présence de glucose, sont

égalementresponsables d'une augmentation de la production d'IL-1β. L'induction

initiale d'IL-1 $\beta$  peut ensuite être amplifiée par un cycle d'autoinflammation, les cellules  $\beta$  exprimant fortement son récepteur l'IL1R1 (IL1 receptor type 1) alors que son récepteur antagoniste IL1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF $\kappa$ B est également activée dans les cellules  $\beta$  des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l'IL-1 $\beta$  et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxicité (**Donath, 2008**).

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules  $\beta$ . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau du réticulum endoplasmique (RE), conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules par autophagie. L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules  $\beta$  sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif (**Donath, 2008**) entraînant à terme une mort cellulaire par apoptose.

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules  $\beta$ , aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d'IL1 $\beta$  par les macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots et à la destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas (**Donath, 2008**).

## **I.5.complication chronique de diabète de type2:**

### **I.5.1.Rétinopathie diabétique:**

Le diabète est associé avec le développement de nombreuses complications oculaires et parmi celles-ci la rétinopathie diabétique est la plus sévère (**Frank, 2004**). C'est la cause de cécité la plus fréquente parmi les adultes de 20 à 74 ans (**Fong et al., 2003**). Les patients atteints de diabète de type 2 ont moins de risque de complications sévères que ceux atteints de diabète de type 1. Néanmoins, comme ces derniers ne représentent que 10% des diabétiques, les diabétiques de type 2 représentent une tranche de la population bien plus élevée. D'un point de vue clinique, il ne semble pas y avoir de différence entre les symptômes des patients atteints des deux formes de diabète et tous les patients avec un diabète d'une longue durée (20 ans) présentent des lésions rétinienne (**Roy et al., 2004**). En France, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant 65 ans.

La rétinopathie diabétique est cliniquement classifiée en non-proliférative et proliférative. Dans la rétinopathie non proliférative, il y a seulement des modifications micro vasculaires au sein de la rétine. Ces anomalies incluent des micros anévrysmes, une perméabilité des capillaires altérée, une fragilisation et éventuellement une obstruction des vaisseaux (**Chew et al., 2004**)

La rétinopathie diabétique proliférative se caractérise par la formation de nouveaux vaisseaux sur la rétine et/ou le disque optique. Des capillaires prolifèrent dans la cavité vitreuse et peuvent subir des hémorragies dans le vitré, ce qui résulte en une certaine perte visuelle. Plus tard dans la



maladie de nouveaux vaisseaux peuvent se former dans le stroma de l'iris et s'étendre (**Frank, 2004**). L'hyperglycémie et l'hypertension sont considérées comme des facteurs de risque majeurs pour la rétinopathie diabétique (**Yau et al., 2012**). Un contrôle glycémique intensif et un maintien de la pression sanguine réduisent de beaucoup le risque de cécité lié à la maladie.

### **I.5.2. Neuropathie Diabétique:**

Les neuropathies diabétiques sont les complications les plus fréquentes et précoces du diabète. Elles affectent essentiellement le système nerveux périphérique (**Gourdi et al., 2018**).

### **I.5.3. Néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale en occident. C'est la première cause de mortalité chez les patients atteints de diabète de type 1 et c'est en train de devenir un problème clinique majeur pour les patients atteints de diabète de type 2 (**Cooper et al., 1998**). Augmentation de l'afflux sanguin, hypertrophie, hyperfiltration glomérulaire et une hyperperfusion sont les premières modifications dans le rein. Il s'agit de modifications réversibles et elles ne sont pas considérées comme un indicateur fiable de la néphropathie diabétique (**Mauer et al., 1984**). Une hyperglycémie persistante pendant plusieurs années affecte la structure

du rein, y compris au niveau cellulaire. Un épaissement de la membrane glomérulaire, une hypertrophie glomérulaire et une accumulation extracellulaire de matrice (fibrose tubulo-interstitielle) (**Cooper et al., 1998**) sont observés. Des taux élevés de glucose sanguin induisent des modifications cellulaires dans différents types de cellules présents dans le Rein. L'anomalie cellulaire majeure se développe dans les cellules épithéliales glomérulaires, ce qui se traduit par une diminution du nombre et de la densité de podocytes par glomérule (**Giunti et al., 2006**).

D'un point de vue clinique, il y a une diminution du taux de filtration glomérulaire, avec une augmentation progressive de l'excrétion d'albumine dans les urines couplée à une augmentation du flux sanguin ce qui entraîne à terme une insuffisance rénale de stade terminale. La manifestation la plus précoce de la néphropathie diabétique est la micro-albuminurie, ou il est possible de retrouver la présence d'un faible taux d'albumine dans les urines (30-300 mg/jour). Cette phase représente un état potentiellement réversible de la néphropathie diabétique (**Bohlen et al., 1994**).

Néanmoins après cette étape, il y a une augmentation continue de l'excrétion de protéines dans les urines avec un déclin dans le taux de filtration glomérulaire. Cette étape est connue comme la macro-protéinurie. Sans traitement, l'urémie s'aggrave et entraîne le besoin d'être dialysé ou transplanté.

La stratégie majeure dans la prise en charge de la néphropathie diabétique est un contrôle systématique de la glycémie couplé aussi à une prise en charge de l'hypertension. (**Lewis et al., 1993 ; Bohlen et al., 1994**)

## **I.6. Les Moyens thérapeutiques**

### **I.6.1. Les mesures hygiéno-diététiques (MHD)**

Elles correspondent à une modification du mode de vie portant sur la diététique et la pratique d'exercice physique, elles sont la base même du traitement du DT2 car leurs effets bénéfiques ont une répercussion sur l'ensemble des facteurs de risque du DT2 au premier rang desquels se trouvent le surpoids et l'obésité mais aussi sur la pression artérielle, la glycémie et la dyslipidémie ; d'après les recommandations de la HAS de 2013, elles doivent être expliquées au patient au démarrage de sa prise en charge et ceci avant même la prise en charge médicamenteuse. Le principal problème des MHD mis à part le fait qu'elles sont à terme insuffisantes à elles seules pour la prise en charge globale du DT2, est leur inscription dans la durée pour les patients qui ont souvent du mal à les respecter sur le long terme (**Racine Géraldine, 2015**).

La réduction pondérale est le premier objectif de la prise en charge diététique du diabétique de type 2 si l'indice de masse corporelle [IMC = poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup>] est > 25. Toute perte de poids, même limitée, a en effet un impact positif sur la glycémie. L'objectif peut être une perte de 5 à 10 % du poids initial sur 6 à 12 mois, qui permet une réduction de l'HbA1c% (sur un an entre 0,6 et 1,6 point de pourcentage selon l'importance de la perte pondérale) (**Wing et al., 1987**).

La diététique du patient DT2 doit reposer sur une alimentation équilibrée qui en réalité vaut également pour l'ensemble de la population générale, il ne s'agit pas d'un régime restrictif hypoglycémique mais au contraire d'un régime normo glucidique modérément hypocalorique.

## I.6.2..L'exercice physique

Chez les patients diabétiques de type 2, une activité physique régulière a un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire et le bien-être. L'hygiène de vie, y compris l'activité physique, fait ainsi partie intégrante du traitement de base de tout diabétique. En général, chez les patients diabétiques de type 2 pratiquant une activité physique régulière, on observe un effet favorable sur la glycémie (en moyenne, une baisse de l'hémoglobine glyquée de 0,6%, ce qui produit le même effet hypoglycémiant que certains antidiabétiques oraux), sur le profil lipidique (augmentation du HDL-cholestérol et baisse des triglycérides) et également sur la pression artérielle, même en l'absence de perte de poids. La plupart de ces effets ont été observés avec une activité physique d'une durée de 45 à 50 min par séance à raison de trois séances hebdomadaires. Selon l'intensité et la durée de l'activité physique, la masse graisseuse et l'adiposité viscérale peuvent diminuer et parfois l'indice de masse corporelle (IMC) également (**Boule et al., 2003**). L'activité physique ne se limite pas au sport, c'est aussi l'activité quotidienne (marche, jardinage, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur); pour être efficace, il faut qu'elle soit prolongée et quasi quotidienne. Les arguments en faveur des bénéfices de l'exercice physique sont avant tout physiopathologiques, en effet l'exercice physique a un effet insulinlike au niveau musculaire en augmentant le transport intracellulaire de glucose ainsi que son métabolisme pour fournir l'énergie nécessaire au travail musculaire, de plus au niveau musculaire il y a reconstitution des réserves en glycogène après l'effort.

Tout ceci va entraîner une réduction de l'hyperglycémie ; De plus en fonction du type d'activité physique, on assiste à un développement de la masse musculaire ainsi qu'à une augmentation de la densité capillaire des muscles striés et une réduction du stockage des lipides intramusculaires.

Il semblerait d'après certaines études que la combinaison d'exercice de résistance (exercice bref et intense de type aquagym, renforcement musculaire, gym douce) et d'une activité physique de type endurance (exercice prolongé et d'intensité modérée type marche, natation, vélo) soit la plus efficace ce pour obtenir des bénéfices cliniques importants (**Maiorana et al., 2002**).

Néanmoins il est important d'adapter l'exercice physique aux capacités individuelles des patients, leurs préférences ainsi qu'en fonction de leurs comorbidités et pathologies (par exemple en

fonction de la présence de douleurs chroniques articulaires, dues à l'arthrose en particulier chez les patients les plus âgés).

### **I.7. Les médicaments antidiabétiques :**

Les médicaments antidiabétiques sont :

- soit des médicaments insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques (sulfamides hypoglycémiantes, glinides, agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) .
- soit des médicaments visant à limiter les apports en glucose, en diminuant sa production hépatique (metformine) ou en inhibant l'absorption intestinale des glucides (inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases). Ces médicaments sont tous indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2, parallèlement à la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces. La metformine est le médicament de première intention en monothérapie, l'association de la metformine à un sulfamide étant la bithérapie à privilégier en cas d'échec. La survenue d'hypoglycémies avec les sulfamides hypoglycémiantes et le répaglinide constitue l'effet indésirable principal à prendre en compte. L'auto surveillance glycémique peut permettre de prévenir et détecter d'éventuelles hypoglycémies chez les patients traités par ces molécules. **(Barau et al., 2016)**

Les hypoglycémiantes oraux sont le troisième volet du traitement du diabète non insulino-dépendant, après la diététique et l'activité physique ; cinq familles existent telles que les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les biguanides, les inhibiteurs des alphaglycosidases et les glitazones **(Bouaziz et Amir , 2009 )**.

La metformine existe sous trois formes : le Chlorhydrate de metformine, le Parachlorophényacétate de metformine et l'Embonate de metformine . **(Imounachen , 2010)**

#### **I.7.1. Définition de metformine :**

La metformine est l'antidiabétique oral de première intention lors de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Son mécanisme d'action est resté longtemps imprécise et commence seulement à être dévoilé. Cet antidiabétique exerce une action sur la glycémie. **(Foretz et Viollet; 2014)**

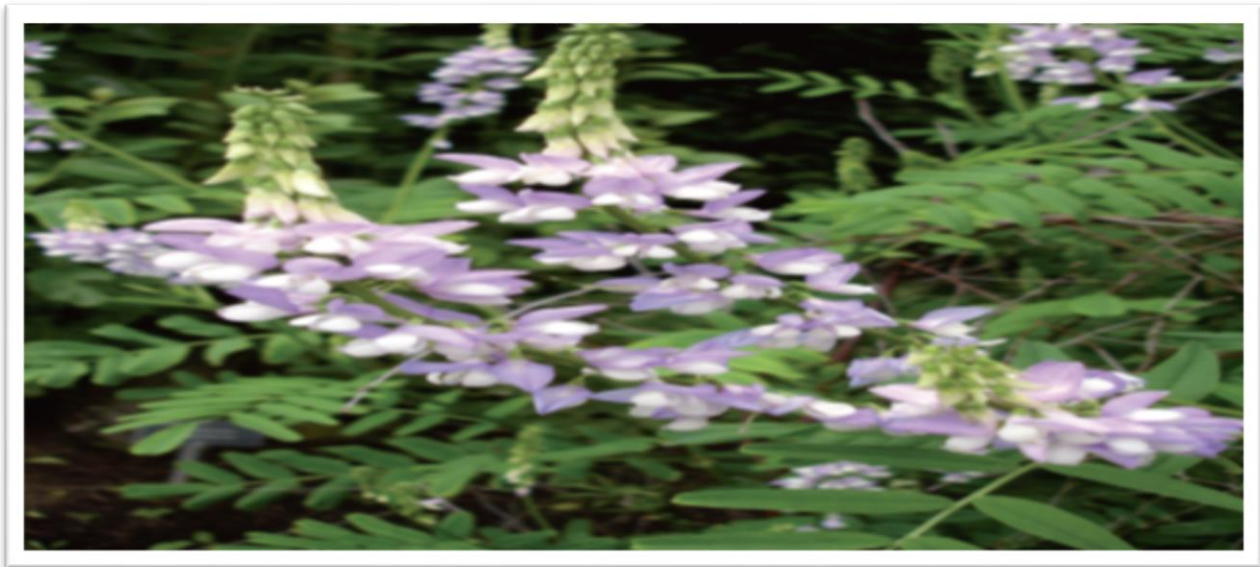


Figure 2: plante galéga.(Foretz et Violet.;2013)

### I.7.2.Origine, historique et structure dede la metformine :

Le chlorhydrate de metformine est une molécule qui fait partie des biguanides, provenant du lilas français (*Galegaofficinalis*), une plante utilisée en médecine populaire depuis plusieurs siècles ; le principe actif de cet ancêtre était la galéguine ou isoamylbiguanidine( **Loubiere et all., 2013 ;Monnier et all.,2014**)

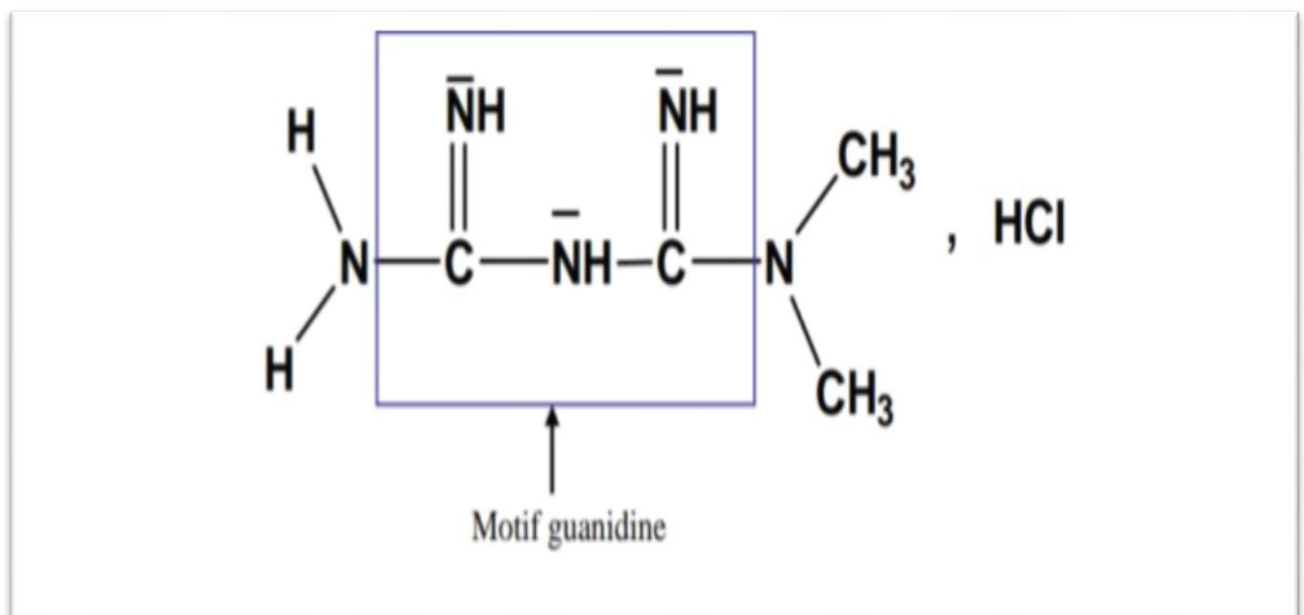


Figure3 : Structure chimique du chlorhydrate de metformine.(Imounachen, 2010)

Le chlorhydrate de metformine ou diméthylbiguanide est un composé issu formellement de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'ammoniac, dont la structure chimique est représentée sur la figure (2). Sa commercialisation est assurée par le laboratoire Aron depuis 1959 sous le nom de GLUCOPHAGE (Bouaziz et amir, 2009 ;Idrisson, 2008 ;Imounachen,2010)

<b>Dénomination commune</b>	Chlorhydrate de metformine.
<b>Nom chimique</b>	Chlorhydrate de 1,1-diméthyle-biguanide.
<b>Structure chimique (formule brute)</b>	$C_4H_{12}ClN_5$
<b>Aspect</b>	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau à 95%, Peu soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
<b>Masse moléculaire</b>	165,6 g/mol
<b>Point de fusion</b>	222-226 °C.

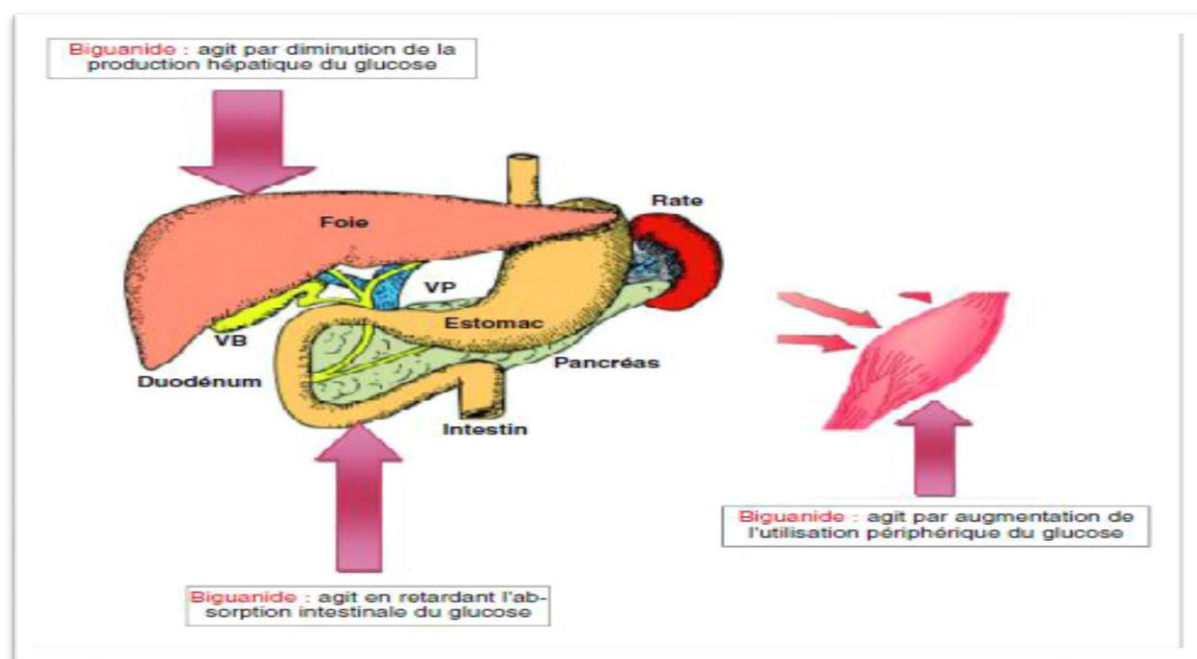
**tableaux 1 :** Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de chlorhydrate de metformine ,(Bouaziz et amir ,2009 ;Idrisson ,2008 ;Imounachen,2010 ;kissoum et dahdah ,2011 )

### **I.7.3.Effet antidiabétique de la metformine :**

La metformine est utilisée avec succès depuis plus d'un demi-siècle dans le traitement du diabète de type 2.(Foretz et violet,2013)

- Les biguanides sont anti hyperglycémiant. Ils réduisent la glycémie basale et post prandiale.
- La metformine agit en diminuant l'insulinorésistance.
- Ils ne provoquent jamais d'hypoglycémie.(Ukpds,1998)
- Diminution de concentrations plasmatiques de triglycérides et de cholestérol. (Stade et al.,2004)
- La metformine améliore la stéatose hépatique.(Marchesini et al.,2009)
- Diminution de la production de glucose.(Foretz et violet,2014)
- Augmentation de l'utilisation de glucose..(Foretz et violet,2014)
- Diminution de l'absorption de glucose..(Foretz et violet,2014)
- Acidose lactique.(Stade et al.,2004)





**Figure 4:** Résumé des principaux effets de la metformine.(Foretz et Viollet. ;2014)

#### I.7.4. Les effets secondaires de metformine :

##### ❖ Troubles hépatiques :

Les anomalies des examens biologiques portant sur le foie ou hépatite (inflammation du foie pouvant entraîner une fatigue, une perte d'appétit, une perte de poids, avec ou sans coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux) sont des effets indésirables très rares (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10 000), Si vous vous trouvez dans cette situation, arrêtez de prendre Glucophage.

##### ❖ Troubles digestives : troubles gastro-intestinaux incluant des douleurs abdominales.

##### ❖ Des nausées

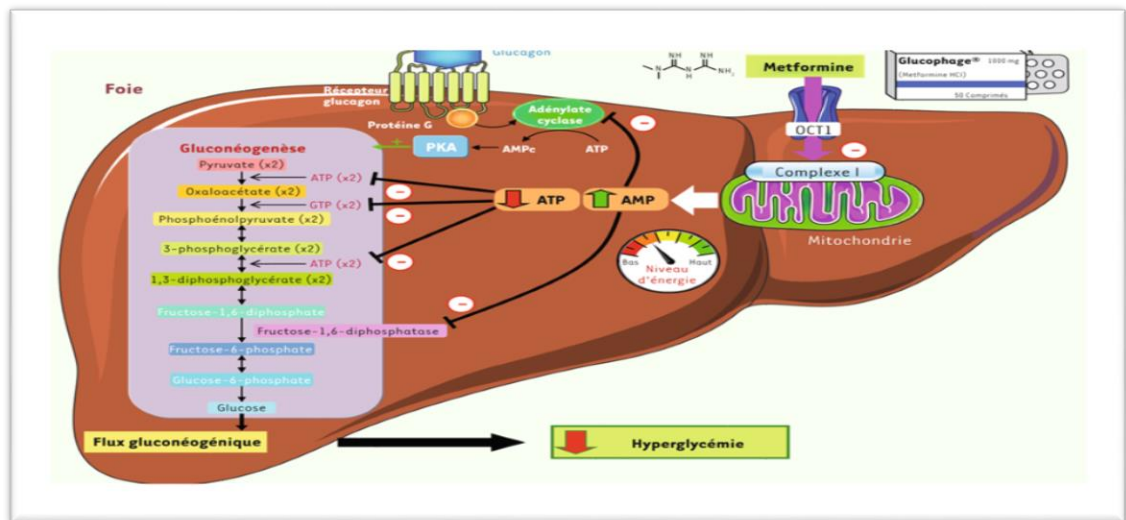
##### ❖ Des vomissements

##### ❖ Des diarrhées(stades et al.,2004)

#### I.7.5.Action de la metformine :

- ✓ La metformine est transportée dans les hépatocytes par le transporteur OCT1 .
- ✓ L'inhibition de la production de glucose par la metformine dans des hépatocytes était associée a une diminution des concentrations intracellulaires d'ATP.(Argand et al.,1993)
- ✓ La metformine est chargée positivement et très hydrophile, elle entre dans la mitochondrie grâce au potentiel de membrane ;l'augmentation de sa concentration dans la matrice inhibe progressivement la chaine respiratoire ;ceci conduire à une baisse de potentiel membranaire et empêcher son accumulation dans la mitochondrie.

- ✓ Augmentation du rapport AMP/ATP dans les hépatocytes : la metformine inhibe modérément le complexe 1 (NADH : ubiquinone oxydoréductase) de la chaîne respiratoire mitochondriale de manière spécifique et non toxique et donc diminution de l'ATP. (El mir et al., 2000)
- ✓ La diminution de l'ATP en réponse à la metformine réduit en conséquence la production de glucose. De plus ; l'accumulation de l'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-diphosphatase, une enzyme de la gluconéogenèse, et diminue l'activation de l'adénylate cyclase stimulée par le glucagon. Il en résulte une diminution du flux gluconéogénique et une amélioration de l'hyper-glycémie chez le patient diabétique de type 2. (Foretz et Viollet, 2014)



**Figure 5:** Mécanismes d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie. (Foretz et Viollet, 2014)

## II. Généralités sur les reins :

### II.1. Anatomie du rein :

Le rein est un organe pair en forme d'haricot, situé à la partie supérieure du rétro-péritoine dont la face convexe est dirigée vers la ligne médiane abdominale. La face latérale du rein est convexe tandis que sa face médiale est concave et porte une fente verticale appelée sinus rénal dans lequel passent les vaisseaux, les nerfs et les uretères (Marieb, 2005)

Sur une coupe frontale du rein, on montre une région externe rougeâtre appelée cortex et une région brun rougeâtre appelée médulla ou médullaire.

**Le cortex rénal :** Est la partie la plus externe, qui est constituée d'une portion corticale et d'une portion médullaire. La portion corticale contient les corpuscules rénaux (ou corpuscule de

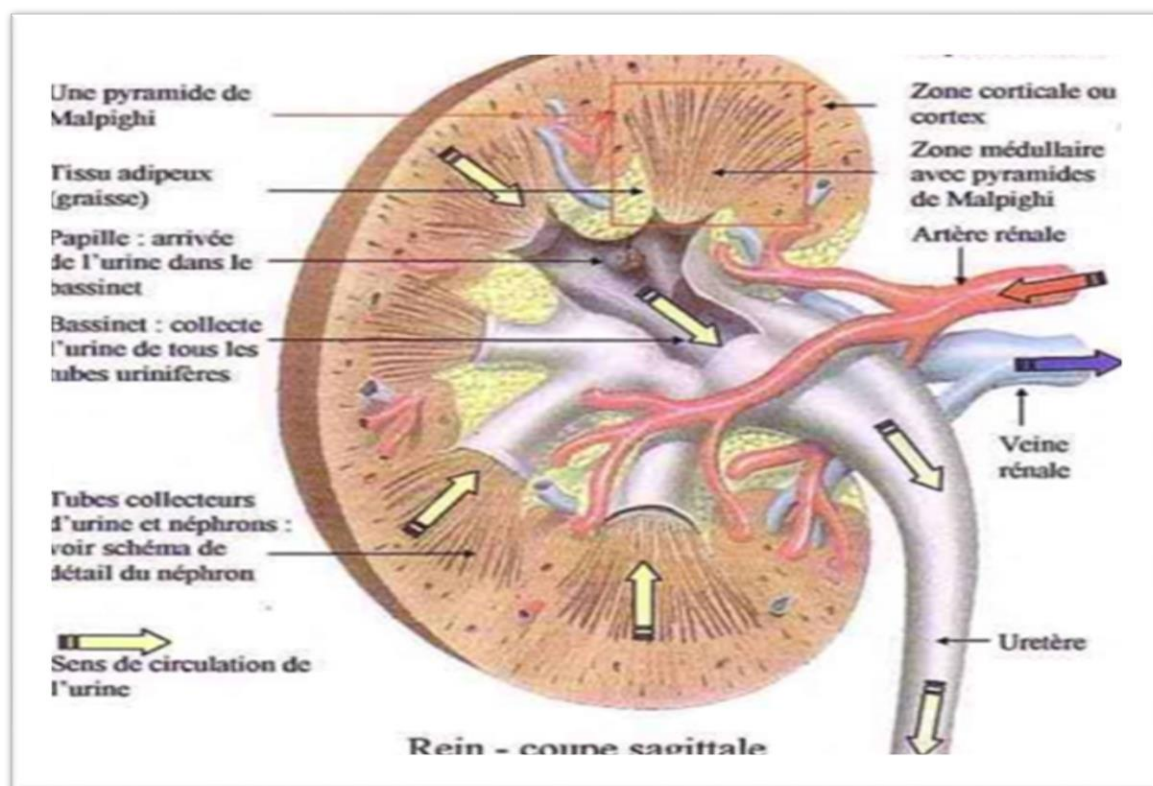
Malpigne).La portion radiée est situé au contact de la base des pyramides rénales. **(Henry et Sèbe, 2008)**

- **La médulla rénale** : Constituée de zones triangulaires situées appelées pyramides de Malpigne les pyramides rénales (pyramide de Malpigne) contiennent des tubules rénaux droits et des tubules collecteurs. **(Henry et Sèbe,2008)**
- **Le pelvis rénal ou bassinnet** :Est un tube plat en forme d'entonnoir qui communique avec l'uretère et représente le vestibule initiale des voies d'excrétion des urines.

Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du rein. C'est un tubule mince consistant en un amas de capillaires appelés glomérules, entourés d'un bulbe creux, la capsule de Bowman.**(Kutchaw,2009)**

La capsule de Bowman amène à un long tubule dévié en 2 sections :le tubule contourné proximal, l'anse de Henlé,le tubule contourné distal, et le tube collecteur.

Les tubes collecteurs se déversent dans les calices via papille, les calices se jettent dans le bassinnet, qui est connecté à l'uretère.**(Marieb,2005)**



**Figure6** :Anatomie du rein**(Weather et al.,2008)**

## II.2.Fonction du rein :



**Les reins assurent trois groupes de fonctions :**

- Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères par la production des urines.
- Une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc du maintien de l'homéostasie de l'eau des électrolytes.
- Une fonction endocrine avec la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine et de la calcitriol. (Lacour, 2013)

➤ **La filtration glomérulaire :**

La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi. L'ultrafiltrat du plasma a la même composition que le plasma sanguin, aux protéines près. Environ 20% du plasma circulant dans le glomérule est ultrafiltré par des capillaires du glomérule, qui ne laissent passer que les molécules de faible poids moléculaires. Cette ultrafiltration glomérulaire forme l'urée primitive. Ce dernier passe ensuite dans les tubules rénaux où elle va subir des changements de composition pour devenir l'urée primitive. (Perucca Julie, 2008)

➤ **La réabsorption tubulaire :**

Les tubes contournés proximaux, responsables de la réabsorption environ 65% d'eau et des ions de l'ultrafiltrat glomérulaire (Weather et al., 2008)

➤ **La sécrétion tubulaire :**

La sécrétion tubulaire se fait au niveau des tubes contournés distaux.

➤ **Les fonctions endocrines du rein :**

La fonction endocrine du rein concernant la synthèse de l'érythropoïétine, de la rénine et du calcitriol. (Savard, 2005)

✓ L'érythropoïétine est essentielle pour la production des érythrocytes et donc de la maintenance de la masse des érythrocytes du sang.

✓ L'activité rénine détermine le taux de formation de l'angiotensine I dans le plasma. En effet l'angiotensine I circulante est facilement convertie en angiotensine II. Ce dernier permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire et grâce à l'aldostérone de maintenir l'homéostasie sodée. (Lacour, 2013)

✓ Calcitriol qui est le dérivé  $1\alpha,25$ -dihydroxylé de la vitamine D.

➤ **Régulation de l'homéostasie hydrominérale :**

L'eau est le premier composant de l'organisme vivant. L'eau de l'organisme se distribue en deux grands compartiments :

✚ **Le liquide extracellulaire** : Il est composé des éléments suivants : plasma sanguin, lymphe et liquide interstitiel. Le liquide transcellulaire qui comprend le liquide céphalo-rachidien, pleural, péritonéal et les sucs digestifs.

✚ **Le liquide intracellulaire** : Il est représenté 30-40% de l'organisme.

✚ **Régulation du volume et de l'osmolarité de l'organisme** : Les deux caractéristiques essentielles des liquides de l'organisme : l'osmolarité et le volume, sont maintenues constantes par des mécanismes homéostatiques nerveux et endocriniens, dont le rein assure l'élimination ou la conservation de l'eau et des ions. **(Petitclerc, 2007)**

➤ **Contrôle endocriniens de la prise d'eau :**

❖ **La sécrétion d'hormone antidiurétique ou vasopressine ( $V_p$ )** : Par son action sur la perméabilité cellulaire à l'eau du tubule rénal. La vasopressine est indispensable à la conservation de l'eau. La libération de vasopressine à partir de la neurohypophyse est régulée par un certain nombre de variables comprenant le volume, l'osmolarité du compartiment extracellulaire et la pression osmotique. La vasopressine est le plus souvent libérée en même temps que d'autres facteurs presseurs (Angiotensine, aldostérone) dont l'action vasculaire peut se potentialiser. Ainsi, la restriction hydrique augmente l'osmolarité et réduit le volume : ce sont les déterminants majeurs de la sécrétion de  $V_p$ . **(Frouget, 2012)**

❖ **Régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** : La rénine réagit avec l'angiotensinogène, substrat sanguin, pour produire l'angiotensine 2, qui en plus de son effet vasoconstricteur direct, va entraîner la formation de l'aldostérone dans le cortex surrénal. L'aldostérone provoque la rétention du sodium rénal et parallèlement la libération du potassium dans l'urine. Ainsi, la libération de la rénine induit-elle une élévation de la pression sanguine à la fois par la vasoconstriction et par la rétention volumique. Dans ce synergisme, ce système contrôle aussi l'homéostasie hydrominérale. En régulant simultanément l'équilibre du sodium et potassium. **(Larach et Sealey, 1973)**



# II

---

## PATIENTS ET METHODES

**Patients et méthodes :****III. 1. L'objectif de l'étude :**

L'objectif de cette étude est d'illustrer l'effet du traitement de metformine sur quelques paramètres plasmatique, pondéral et la fonction rénale chez les diabétiques type 2 après 10 ans de diabète. Cette étude a été réalisée au niveau du service de néphrologie de l'hôpital de THENIA ; et les dosages plasmatiques au niveau du laboratoire d'hématologie.

**III.2. Patients et Méthodes :****III.2.1. Choix des patients :**

L'étude a été réalisée du mois de janvier jusqu'au mois d'avril sur 20 patients, âgés entre 45 et 75 ans de sexe différents atteints de diabète type 2 après 10 ans de diabète, une surveillance par Numérotation de Formule Sanguine (FNS) des paramètres hématologiques ; les globules blancs (GB), paramètres plasmatique ; urée / créatinine / acide urique, les ions sériques ;  $\text{Na}^+$  /  $\text{K}^+$  ; à fin de dépister l'effet de la metformine sur ces paramètres ainsi que la fonction rénale après 10 ans de traitement des DT<sub>2</sub>.

**III.2.2. Méthodes :****III.2.2.1. Matérielles :**

Les gants
Les aiguilles
Les tubes ( tubehépariné , l'EDTA)
Le Cotton
Les bavettes
Le garrot
L'alcool

### III.2.2.2. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude d'un sujet à jeun depuis au moins 10 h de temps, le sang prélevé est recueilli dans un tube d'EDTA ou dosage plasmatique dans un tube héparine (soit environ 4ml de sang total) préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient en position verticale, puis centrifugés à 2000 tours par minute pendant 5min. La séparation de plasma ou le sérum se fait à l'aide d'une micropipette (10- 100µl), le sérum ou plasma est placé dans des tubes à sec et conservé soit par réfrigération (2- 8°C, moins de sept jour) ou congelée (-20°C, jusqu'à trois mois).

### III.2.2.3. Les dosage biologique (FNS) :

Hémogramme (FNS) L'hémogramme est un examen en grande partie automatisé, en utilisant des compteurs de cellules, il apporte des informations quantitatives, mais également qualitatives sur les cellules sanguines (**Société française d'hématologie, 2014**)

#### Principes des méthodes

- Les automates d'analyses médicales :

Cet automate permet la numération des éléments figurés du sang (globules rouges ou érythrocytes, globules blancs ou leucocytes, plaquettes ou thrombocytes), le calcul de l'hématocrite, le dosage de l'hémoglobine et éventuellement l'établissement de la formule leucocytaire. Son intérêt est d'entraîner un gain en temps, justesse et reproductibilité par rapport aux techniques manuelles

- Numérisation quantitative des globules blancs : Les globules blancs ou leucocytes sont des cellules mobiles possédant tous des organites fondamentaux des cellules animales et qui jouent le rôle de défense de l'organisme .Le comptage des cellules blancs est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil .

	Femme	Homme
Leucocytes(/m <sup>3</sup> )	4000 à 10000	4000 à 10000

**Tableau 2:** Les normes biologiques des leucocytes.

### III.2.2 .4.Urée

Au niveau hépatique, l'uréogénèse transforme l'ammoniac et l'aspartate en urée, c'est une petite molécule hydrosoluble éliminée par le rein.

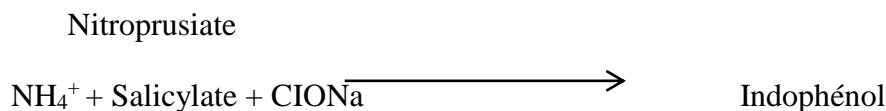
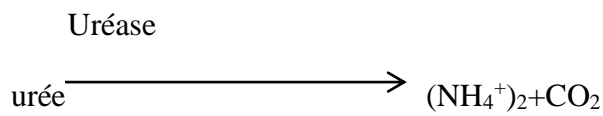
L'urée est entièrement filtrée au niveau du glomérule, et dans des conditions normales cette filtration glomérulaire totale est suivie d'une réabsorption de moitié dans le tubule proximal. (Malardé;2012)

Les valeurs normales du taux d'urée sont entre 3 et 7.5 mmol/l soit 0.18 à 0.45 g/l chez l'homme et entre 2.5 et 7 mmol/l soit entre 2.5 et 0.42 g/l chez la femme (Tsinalis et binet.;2006)

### Principes des méthodes

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée. Présente dans l'échantillon, en ammoniac(NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>) .

Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorite (ClONa) ;en présence du catalyseur nitroprussiate ;pour former un indophénol vert selon les réactions ci-dessous :



L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. (Kaplan, 1984).

### III.2.2.5.Créatinine

La créatinine est un déchet du catabolisme musculaire dont la production est quasi constante du fait du renouvellement de la masse musculaire. Elle n'est pas métabolisée et son élimination est exclusivement urinaire. La clairance de la créatinine est donc une bonne estimation du débit de filtration glomérulaire (Froissart et Rossert,2005) ( Tsinalis et Binet,2006) . Les valeurs normales du taux De créatinine sont entre 0.7-1.4 mg/dl chez l'homme et entre 0.6-1.1 mg/dl chez la femme.(Murray et al., 1984).

**Principes des methodes :**

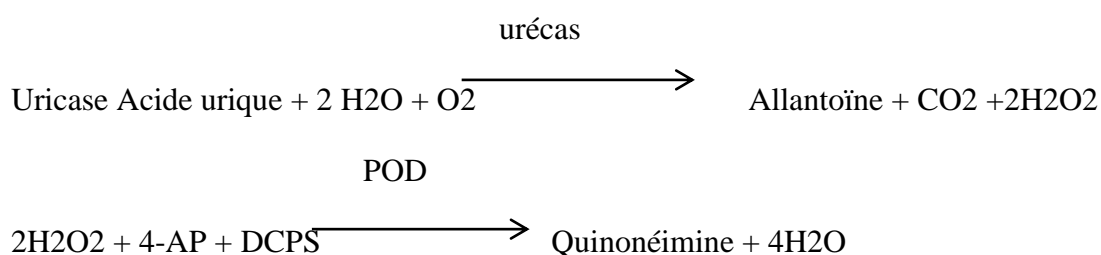
Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium décrit par jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants sériques. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon. (Murray et al., 1984).

**III.2.2. 6.Acide urique**

Base azotée de la famille des purines. C'est le produit final du catabolisme des purines et des acides nucléiques dans l'organisme humain. Une concentration trop élevée d'acide urique dans le sang entraîne la goutte, une maladie caractérisée par la cristallisation et la formation de concrétions d'urate de sodium dans certaines articulations, sous la peau ou dans les reins . La valeur normale de l'acide urique est pour les femmes (25 – 60 mg/l) et pour les hommes (35 – 70 mg/l). ( Buxeraud et Adenuric, 2013) .

**Principe de méthode**

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène (2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, sous l'influence de la peroxydase, du 4-aminophénazone (4-AP), et du 2-4 dichlorophénol-sulfonate (DCPS), forme un composé rouge de quinonéimine donné par les réactions suivantes :



L'intensité de la coloration rouge formée est proportionnelle à la concentration de l'acide urique dans l'échantillon (Schultz, 1984).

**III.2.2.7.Dosage des ions sériques :**

L'ionogramme est une analyse médicale réalisée sur un prélèvement de liquide biologique qui consiste à y mesurer le taux d'électrolytes. Il est le plus communément utilisé sur le sang, mais cette analyse est également possible sur les urines et le liquide céphalo-rachidien. Les électrolytes sont des ions comme le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, les bicarbonates, certaines



protéines. Un ionogramme peut cibler un ou plusieurs ions. L'ionogramme sanguin classique étudie la natrémie, concentration en ions sodium, la kaliémie, concentration en ions potassium, la chlorémie pour les ions chlorures, et parfois la calcémie, la magnésémie ou la concentration en bicarbonates. (Pierick ;2019)

Ces ions jouent également un rôle prépondérant dans l'équilibre acido-basique ainsi qu'au niveau des processus permettant une bonne hydratation de l'organisme (équilibre hydro-électrolytique). Ainsi, la prescription d'un ionogramme sanguin permet essentiellement au médecin de contrôler les fonctions rénales.

Chez l'adulte, les normes indicatives sont les suivantes :

- les ions sodium (Na<sup>+</sup>) : entre 133 et 143 milliéquivalent mmol / L et les ions potassium (K<sup>+</sup>) : entre 3,5 et 5 mmol / l .

### III.2.2.8 clairance de la créatinine

La concentration plasmatique de la créatinine (taux normal de 80 à 120 µmol/L) reflète fidèlement les capacités de filtration glomérulaire et sa clairance représente un bon marqueur du fonctionnement rénal. La mesure de cette clairance détermine le degré d'insuffisance rénale chronique. Elle est déterminée par la formule suivante :

$$cl\left(\frac{ml}{min}\right) = \frac{\text{créatinine urinaire}\left(\frac{mg}{l}\right) * \text{débit urinaire}\left(\frac{ml}{min}\right)}{\text{créatinine plasmatique}\left(\frac{mg}{l}\right)} \text{ (Gresier, 2009)}$$

### III.2.2.9. Protocole de la metformine

#### Indication thérapeutique

- ❖ Traitement du diabète de type 2 ; en particulier en cas de surcharge pondérale ; lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.
- ❖ Chez l'adulte ; peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- ❖ Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent ; peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.
  - La METFORMINE doit être arrêté :
    - ✓ Avant, au moment et 48 h après des examens radiologiques (après administration du produit de contraste iodé).
    - ✓ 48h avant et après une intervention chirurgicale (anesthésie générale)

Médicaments de metformine	Forme pharmaceutique	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie et mode d'administrer
Physiophormine -500mg -850mg 1000mg	-Poudre pour solution buvable (blanche et inodore) : sachets et boîte de 30	Antidiabétique orale	500mg ou de 850mg de chlorhydrate de metformine.  1 comprimé 2 ou 3 fois par jour au cours ou à la fin des repas
Glaucophage -500mg -850mg -1000mg	-Comprimé pelliculé  -Boîte de 30 et boîte de 90	Antidiabétique orale	1 comprimé 2 ou 3 fois par jour
Novoformine -500mg -850mg -1000mg	-Comprimé pelliculé  -Boîte de 30	Antidiabétique orale	1 comprimé 2 ou 3 fois par jour
Diaguanid -1000mg	-comprimés pelliculés sécables  -Boîte de 30	Antidiabétique orale	En fonction de glycémie ;la posologie usuelle est de 2 ou 3 fois par jour
Metforal -850mg	Comprimé pelliculé sécable  -Boîte de 30 ou 90	Antidiabétique orale	En fonction de glycémie ;la posologie usuelle est de 2 ou 3 fois par jour

**Tableau 3:** Posologie, Forme pharmaceutique ;classe pharmaco- thérapeutique et mode administration des molécules de metformine.

### III.3.Comparaison des études de données

Pour chaque série d'analyses, nous avons calculé la moyenne ( $\bar{X}$ ) l'écart type ( $\sigma$ ) et l'erreur standard a la moyenne (ESM) par la réalisation du teste (T) de Student. pour ce si, nous avons fait recours a plusieurs méthodes statistiques, que nous citons si dessous :

#### La moyenne arithmétique

La moyenne arithmétique d'une série de nombres réels est la somme des valeurs divisée par le nombre de valeurs. C'est ce qu'on appelle la moyenne en langage ordinaire.

Sa formulation mathématique peut se faire comme suit :

$$\bar{x} = \frac{n_1x_1 + n_2x_2 + \dots + n_kx_k}{n_1 + n_2 + \dots + n_k} = \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^{i=k} n_i x_i$$

#### Écart-type

L'écart-type sert à mesurer la dispersion ou l'étalement, d'un ensemble de valeurs autour de leur moyenne. Plus l'écart-type est faible, plus la population est homogène.

$$s = \sqrt{s^2}$$

L'écart-type S est la racine carrée de la variance

#### L'erreur standard(SEM)

L'erreur standard (SEM) est directement proportionnelle à l'écart-type de la population (estimé le plus souvent à partir de l'écart-type de l'échantillon) et inversement proportionnelle à la racine carrée de l'effectif de l'échantillon.

$$ES(M) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \cong \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

$\sigma$  : écart-type de la population

s : écart-type de l'échantillon

n : effectif de l'échantillon

#### La variance

En statistique et en théorie des probabilités, la variance est une mesure servant à caractériser la dispersion d'un échantillon ou d'une distribution.

$$V(X) = E [(X - E(X))^2]$$

### **Comparaison de deux moyennes**

Le test-t de Student est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes au point de vue statistique.

$$t = \frac{m - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

n : une série de valeurs de taille,

m : moyenne

S ; d'écart-type.

$\mu$  : valeur théorique

#### **Pour un ddl (Na + Nb) – 2**

La différence entre deux moyennes est :

- Non significative  $P > 0.05$
- Significative si  $P < 0.05$  (\*)
- Très significatives si  $p < 0.01$  (\*\*)
- Hautement significative si  $P < 0.001$  (\*\*\*)

# III

---

## RESULTATS & DISCUSSIONS

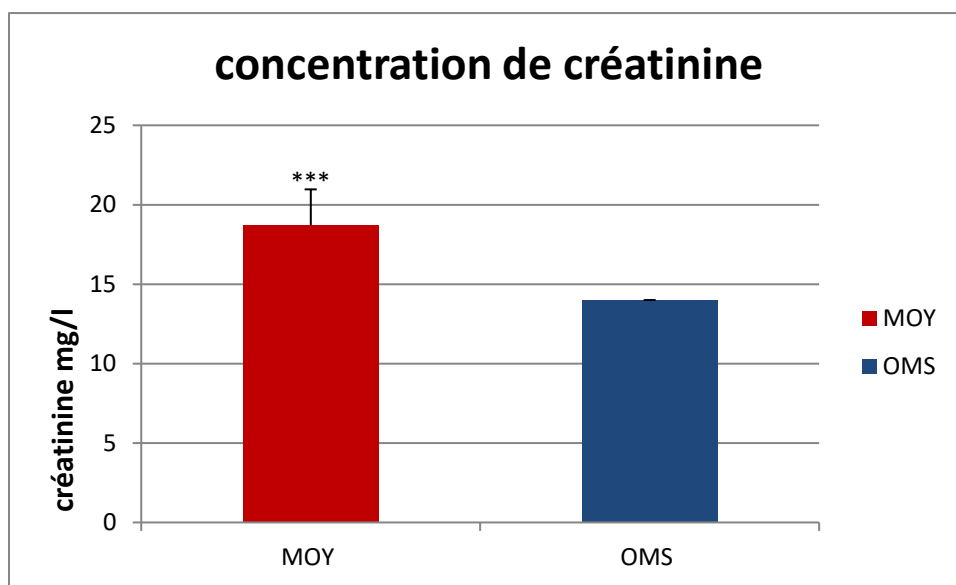
#### IV. Résultats :

Dans cette partie, nous mettrons en évidence les résultats concernant l'effet de metformine sur le métabolisme et paramètres plasmatiques (créatinine, urée, acide urique, et les cellules de la lignée sanguine « globules blancs ») chez des patients diabétiques de type 2 après 10 ans de traitement par la metformine.

Les figures des valeurs moyennes sont fournies ci-dessous, et la plupart des données individuelles sont présentés dans l'annexe, les valeurs données par moyenne (M) Erreur Standard Moyenne (ESM).

##### IV. 1. L'effet de la metformine sur la créatinine :

La figure 10 rapporte les valeurs moyennes de la concentration de la créatinine (mg/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.



**Figure 8** :Histogramme des moyennes de créatininechez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

D'après les résultats portés sur la figure10, nous avons remarqué une augmentation importante de la créatinine dans notre population d'étude par apportà la norme internationale del'OMS (0.7-1.4 mg/dl)

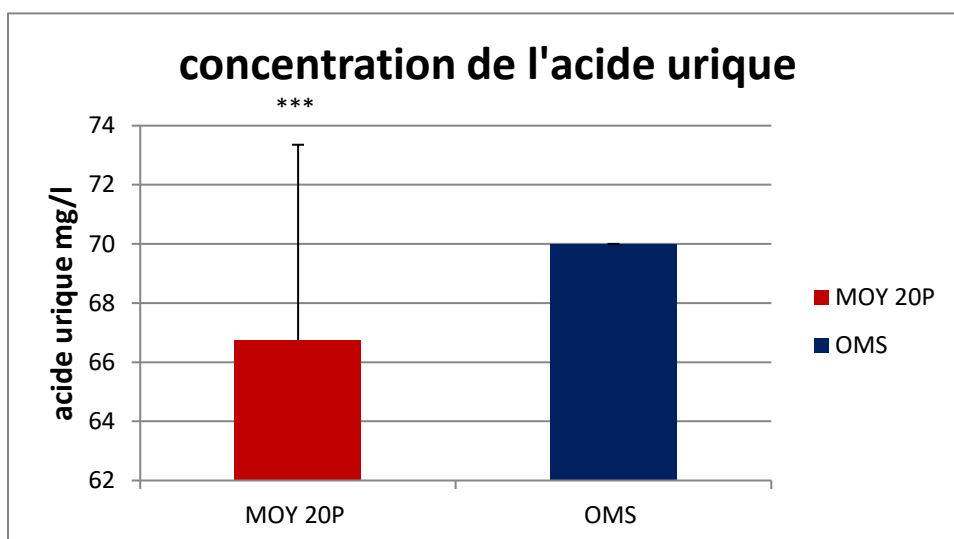
Une différence statistiquement hautement significative ( $p < 0.001$ ).

Une concentration élevée de créatinine dans le sang peut être le signe d'une atteinte de la fonction rénale ,la présence d'un calcul rénal , une ischémie, en cas de baisse d'irrigation sanguine

du rein ,une infection ,une maladie rénale chronique , d'une insuffisance cardiaque ,d'un épuisement physique ,d'une déshydratation et dans ce cas les médecins recommandent un régime stricte et parfois ils peuvent administrer des liquides supplémentaires par voie intraveineuse pour aider à éliminer les produits fabriqués. (**Haute Autorité de Santé, 2002**).la production de la créatinine varie en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de l'alimentation (**O'Riordan et al., 2003**).

#### IV. 2. L'effet de la metformine sur l'acide urique :

La figure 11 rapporte les valeurs moyennes de la concentration de l'acide urique (mg/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement de metformine.



**Figure 9 :** Histogramme de moyenne de l'acide urique chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

Suite aux résultats portés sur la figure, nous avons observé une baisse important de la concentration d'acide urique dans le sang de nos patients par apport à la norme internationale de l'OMS (35-70 mg/l)

D'après les résultats portés sur la figure11, Nous avons marqué une différence statistiquement hautement significative de l'acide urique dans notre population d'étude pour les 10 ans de traitement par metformine( $p < 0.001$ ).

Au cours des dernières années, l'acide urique sérique est apparu comme un facteur de risque possible pour le diabète de type 2 (**Dille et Renee,2017**).

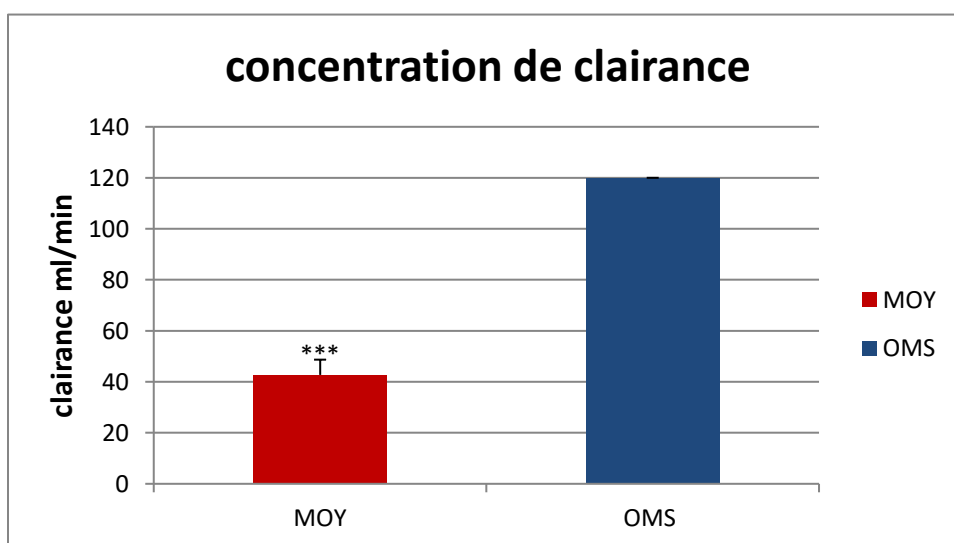
Pendant un certain temps, on a reconnu que l'acide urique sérique (AU) est positivement associé aux taux de glucose sérique chez les sujets sains. (**causevic et al., 2010**)

Hypo-uricémie : défaut isolé du transfert tubulaire de l'acide urique (réabsorption et sécrétion), le taux d'AU est influencé essentiellement par une nourriture trop riche en purines, trop sucrée, ou encore une consommation d'alcool excessive ( Hedigeret al.,2005)Comme l'AU ne peut pas être métabolisé dans les tissus humains, le maintien du taux sérique dépend de la balance entre production et excrétion. Cette dernière est assurée pour 30% par l'intestin et pour 70% par le rein.(Conen ,2004)

Par l'interrogatoire, une cause médicamenteuse ou toxique (allopurinol...), qui explique environ la moitié des hypo-uricémies, est généralement vite reconnue. L'hypo-uricémie peut être rattachée à une maladie connue : insuffisance hépato-cellulaire, néoplasie, diabète, syndrome d'immunodéficience acquise, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Sinon, l'hypo-uricémie peut apparaître isolée, justifiant la mesure de la clairance de l'acide urique dont la normalité ou la baisse oriente vers un défaut de l'activité de la xanthine-oxydase et l'élévation vers une anomalie du transport tubulaire proximal d'acide urique. L'hypo-uricémie ne semble exposer directement à aucun danger mais la survenue d'une lithiase urinaire ou d'une insuffisance rénale aiguë, secondaire à la conjonction d'une hypo-uricémie profonde et d'un stress oxydatif, est toujours possible.(Lyse et al.,2004)

#### IV. 3. L'effet de la metformine sur la clairance :

La figure 12 rapporte les valeurs moyennes de la concentration de la clairance (mg/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine .



**Figure 10:** Histogramme de clairance de l'OMS et la moyenne de clairance chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.



D'après les résultats portés sur la figure 12, nous avons remarqué une baisse importante de clairance dans notre population d'étude par rapport à la norme internationale de l'OMS ((80-120 ml/min)

D'après les résultats portés sur la figure 12, Nous avons marqué une différence statistiquement hautement significative de la clairance dans notre population d'étude pour les 10 ans de traitement de metformine ( $p < 0.001$ ).

L'élimination rénale de la metformine (Met) fait appel à un mécanisme de filtration glomérulaire passive et à un mécanisme de sécrétion tubulaire active qui est limité et ne peut compenser la perte de filtration glomérulaire lorsque le DFG (débit filtration glomérulaire) s'abaisse. (**Smith et al., 1945**) c'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne pas utiliser la Met en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, cette situation pouvant aboutir, en théorie, à une accumulation de la molécule et à un risque majoré d'acidose lactique, complication rare mais grave chez les patients utilisateurs de ce traitement. Du fait d'une probable surestimation de ce risque, les autorités de santé américaines et européennes ont assoupli les modalités de prescription de la Met, levant la contre-indication de ce traitement pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (stade 3A, débit de filtration glomérulaire DFG entre 45 et 59 mL/mn et stade 3B, DFG entre 30 et 44 mL/min), sous couvert d'une réduction posologique. (**The European Medicines Agency et The U.S. Food and Drug Administration, 2016**).

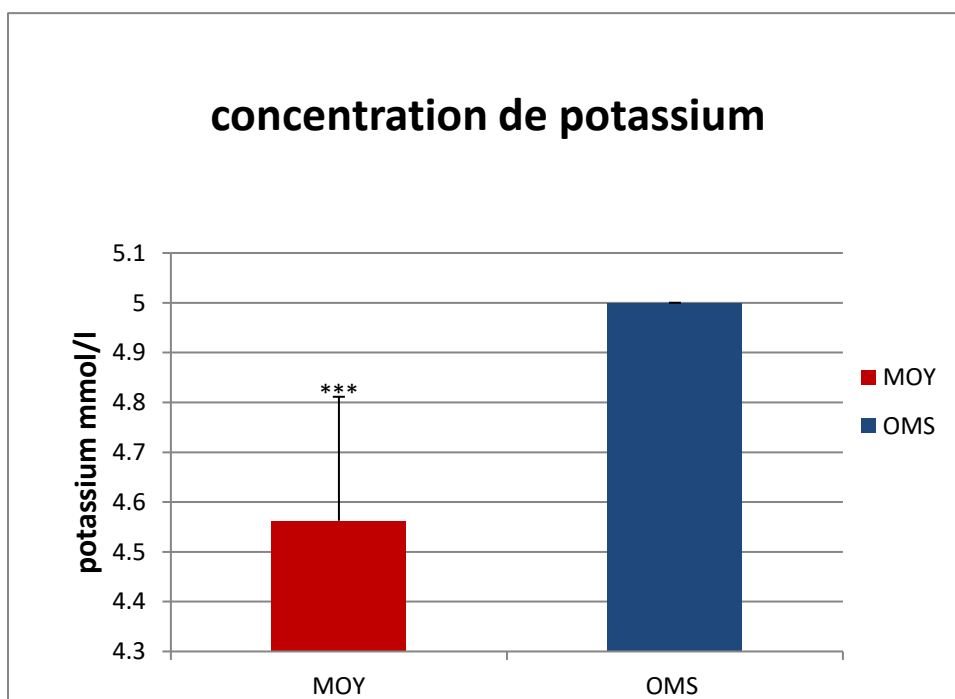
Jean-Daniel Lalauet *al.* ont réalisé une étude à plusieurs volets chez des patients DT2 sans (stade 1, DFG 90-120 mL/min) ou avec insuffisance rénale de stade 2, 3A, 3B, 4, ou 5 (DFG 60-89, 45-59, 30-44, 15-29 et <15 mL/min) comportant : (i) une étude pharmacocinétique après une dose unique de 500 mg de MET (ii) une évaluation de la concentration plasmatique et érythrocytaire après une semaine de Met et (iii) une étude d'exposition à la metformine sur 4 mois. Pour ces trois volets, le principal critère d'évaluation était la concentration plasmatique de Met, considérée comme modérément élevée pour des valeurs de 2,5-5 mg/L et élevée pour des valeurs > 5 mg/L, seuil de sécurité à ne pas dépasser. (**Food and Drug Administration, 2013**) Les patients inclus dans cette étude étaient atteints de DT2.

Ces données robustes constituent le premier rapport exposant clairement la pharmacocinétique de la metformine chez les patients DT2 en insuffisance rénale modérée ou sévère. A la lumière de ces résultats, il apparaît que la dose de 500 mg/j de Met n'a pas entraîné d'élévation de la concentration plasmatique de ce médicament au dessus du seuil de sécurité de 5 mg/L, quelque soit le DFG considéré. En revanche, la dose de 2000 mg/j de MET était clairement

trop élevée pour les patients DT2 avec une insuffisance rénale stade 3,4 ou 5. La dose intermédiaire de 1000 mg/j était responsable d'une élévation de la concentration plasmatique de MET > 2,5 mg/L chez quelques patients. Ainsi, ces données suggèrent que les doses de MET à ne pas dépasser chez les sujets DT2 avec une insuffisance rénale stade 3A (DFG 45-59 mL/min) et stade 3B (DFG 30-44 mL/min) sont respectivement de 1500 et 1000 mg/j. De plus, cette étude ouvre la voie à une réflexion d'utilisation de MET pour des patients DT2 présentant une insuffisance rénale stade 4 (DFG 15-29 mL/min), avec une posologie adaptée de ce médicament. Il faut cependant souligner que le MET reste encore à ce jour contre-indiquée en cas de DFG < 30 mL/min. Concernant la sécurité d'utilisation, le dosage de MET plasmatique étant coûteux et sa concentration n'étant pas corrélée à la lactatémie, il semble plus pragmatique de proposer un dosage de lactate pour les patients DT2 insuffisants rénaux fragiles, notamment lors d'un événement intercurrent, afin de décider de la poursuite ou non de ce traitement. En effet, une lactatémie à deux reprises entre 2,5 et 5 mmol/L ou une seule fois > 5 mmol/L doit faire arrêter la MET, afin de ne pas exposer le patient à l'acidose lactique, complication rare mais grave de ce traitement.(Lalau et al.,2018)

#### IV. 2. L'effet de la metformine sur le potassium :

La figure 13 rapporte les valeurs moyennes de la concentration de le potassium(mmol/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement de metformine .



**Figure 11:** Histogramme de moyenne du potassium chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement par metformine.

D'après les résultats portés sur la figure 13, nous avons remarqué une baisse importante de potassium dans notre population d'étude par rapport à la norme internationale de l'OMS (3.5-5 mmol/l)

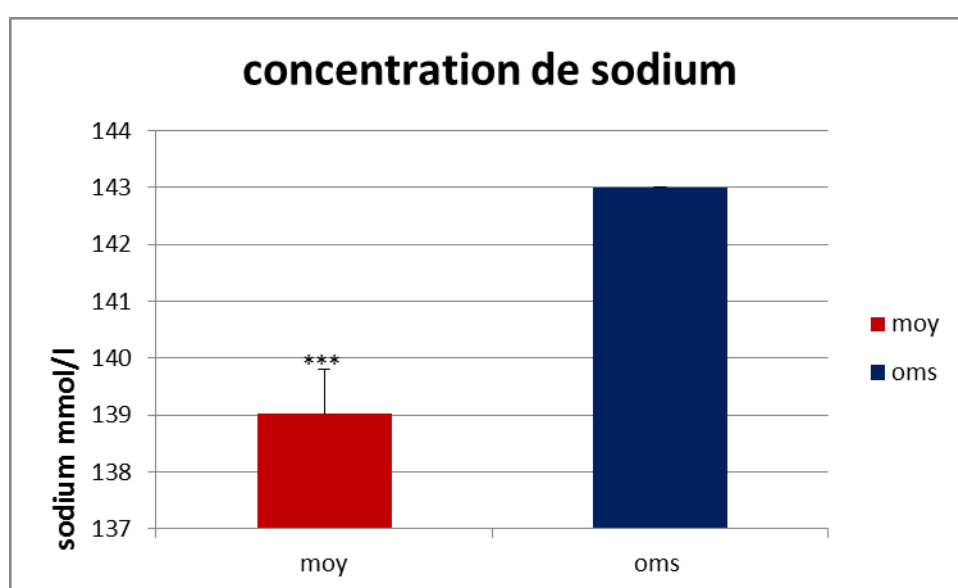
D'après les résultats portés sur la figure 13, nous avons remarqué une différence statistiquement hautement significative de potassium dans notre population d'étude pour les 10 ans de traitement de metformine ( $p < 0.001$ ).

L'hypokaliémie c'est une carence qui peut entraîner fatigue, crampes musculaires ou constipation. Elle peut se rencontrer chez les personnes souffrant de vomissements ou de diarrhées ou prenant des médicaments diurétiques (cortisone, laxatifs). (Luft et al., 1982).

Les troubles acido-basiques constituent également une cause d'hypokaliémie. En cas d'alcalose métabolique, on distingue celle à volume extracellulaire diminué (diurétiques, vomissements importants, sonde naso-gastrique, dérivations digestives hautes). La perte de chlore et la déplétion volumique sont à l'origine de l'hypokaliémie par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (hyperaldostéronisme secondaire). L'administration de chlore suffit en général à corriger la kaliémie : alcalose métabolique répondant au chlore. (Schaefer et Wolford, 2005)

**L'effet de la metformine sur le sodium (Na+) (mmol/l):**

La figure 14 rapporte les valeurs moyennes de la concentration du sodium (Na+) (mmol/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement de metformine.



**Figure 12 :** Histogramme moyenne de sodium chez les patients diabétiques après 10ans par metformine

D'après les résultats portés sur la figure 14, on constate que la concentration de sodium chez les patients diabétiques après 10ans de traitement par metformine est en baisse par rapport à la valeur moyenne de l'OMS(133\_143 mmol/l)

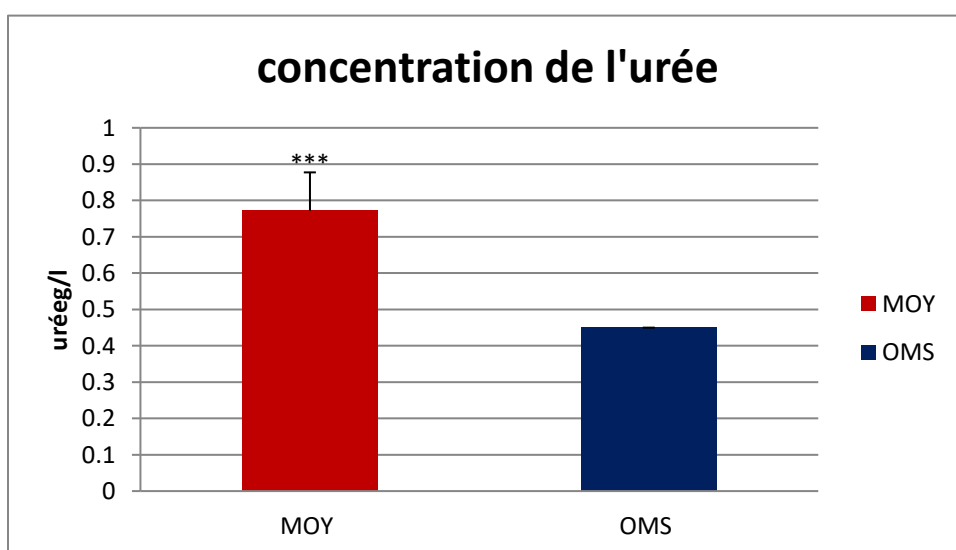
Une différence statistiquement hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez nos patients après 10ans sous traitement par metformine.

Le sodium joue un rôle crucial dans la régulation des mouvements d'eau entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, et donc dans le maintien de la pression artérielle et de l'hydratation. C'est l'ion le plus important du milieu extracellulaire (liquide hors des cellules). Dans le plasma, il représente 90% des cations (ions positifs) présents. (Raff et al., 2013)

L'hyponatrémie passe souvent inaperçue, sauf si elle est brutale et très sévère, dans quelques cas elle peut entraîner des signes digestifs (vomissements, etc.), des troubles musculaires (fatigues, crampes) et neurologiques (troubles de la conscience, convulsions). cela est dû à une insuffisance rénale chronique avancée, néphropathie avec perte de sel, insuffisance cardiaque, prise de certains diurétiques (thiazidiques) et complication du diabète. Et les causes d'hypernatrémie sont elles aussi multiples, dénotant le plus souvent une déshydratation (Raff et al., 2013).

#### L'effet de la metformine sur l'urée:

La figure rapporte les valeurs moyennes de la concentration de l'urée (mg/l) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ans de traitement de metformine .



**Figure 13 :** Histogramme de la différence entre la valeur moyenne de l'urée de l'oms et la valeur moyenne de l'urée chez les patients diabétiques après 10ans sous metformine

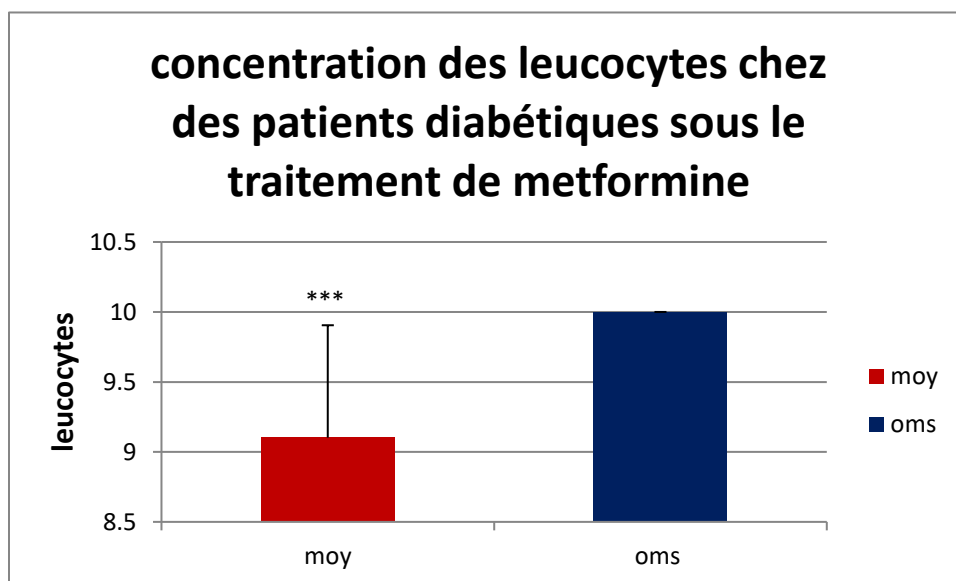
D'après les résultats de l'histogramme, on constate que la concentration de l'urée chez les patients diabétiques après 10ans sous metformine est en augmentation par rapport à la valeur moyenne de l'oms.(0 ;18\_0.45 g/l)

Nous avons marqué une différence hautement significative ( $p<0.001$ ) chez nos patients après 10ans sous traitement de metformine.

Un taux d'urée élevé dans le sang peut être le signe d'une atteinte rénale (glomérulonéphrite, pyélonéphrite, ischémie), d'un syndrome urémique (destruction des globules rouges), d'une atteinte cardiaque, d'une déshydratation ou d'une hémorragie gastro-intestinale. Et un taux d'urée bas dans le sang peut être le signe d'une hépatite toxique, d'une insuffisance hépatique sévère, d'une tumeur hépatique ou de mal nutrition. Cela dépend du bon fonctionnement des reins et du foie. (White et al., 2015).

**L'effet de la metformine sur les leucocytes (  $10^3 /mm^3$  ) :**

La figure rapporte les valeurs moyennes de la concentration des leucocytes ( $10^3 /mm^3$ ) chez des patients atteints de diabète type 2 après 10 ana de traitement de metformine .



**Figure 14:**Histogramme de la différence entre la valeur moyenne des leucocytes de l'oms et la valeur moyenne des leucocytes chez les patients diabétique après 10ans sous metformine

D'après les résultats de l'histogramme, on constate que la concentration des leucocytes chez les patients diabétiques après 10ans sous metformine est en baisse par rapport à la valeur moyenne de l'OMS(4000\_10000/mm<sup>3</sup>)

Nous avons marqué une différence statistiquement hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez nos patients après 10ans sous traitement de metformine .

Les résultats moyens ne sont pas compris dans l'intervalle des normes internationales qui sont entre environ (4 000 nombre et 10 000 / mm<sup>3</sup>).

Une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie). Cette baisse entraîne un risque accru d'infection car les moyens de défense du corps sont réduits. En cas de fièvre (plus de 38°5C ou plus de 38° pendant plus de 6h) ou si le patient ne se sent pas bien (frissons, diarrhées ou vomissements importants), Une prise de sang est, dans ce cas, nécessaire pour déterminer le nombre des globules blancs et adapter la prise en charge médicale. (Vidal., 2007).

---

# CONCLUSION

## CONCLUSION

Après 10 ans de traitement par metformine nos patients présentent une complication par néphropathie plus un résultat (l'augmentation de l'urée et de la créatinine, une baisse de taux de la clairance et de l'acide urique, une baisse de taux de potassium, une leucopénie, et aussi une hyponatrémie).

Qu'on peut envisager d'autre moyenne thérapeutique par une hygièno- diététique, exercice physique ou bien une combinaison (metformine–insuline),(metformine–sulfamide) ou insulinothérapie pour minimiser les complications qui entraineront une aggravation de l'état de santé de nos patients qui souffrent déjà.

Cette étude pourrait être poursuivie par des travaux complémentaires, nous citons :

- Dosage biochimique de l'hémoglobine glyquée.
- Dosage hormonale de l'insuline. Dosage des enzymes anti-oxidant super-oxyde (Sod,catalase.....)



---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

**Anderson J.E, Bardsley J, Buse J.B, Funnell M, Garris S.Y, Inzucchi S.E, Karmally W, Reaven P D, Umpierrez G, Williams C, Williamson D F, P. Wilson Wysham C H,** 2010, «Diagnosis and classification of diabetes mellitus», American diabetes association, diabetes care; 33 (Suppl 1): s62-s69.

**Argaud D, Roth H, Wiernsperger N, Leverve X.M.** Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. Eur J Biochem 1993 ; 213 : 1341-8.

**Aschner P, Assal G P, Bennett P H, Groop L, Jervell J, Kanazawa Y, Keen H, Klein R, Mbanya J C, Mccarty D, Motala A, Pan X R, Ramachandran A, Samad N, Unwin N, Vardi P, Zimmet P Z,** 1999, « Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications », rapport d'une consultation OMS/NCD/NCS, 99.2, Genève.

**Baker L D, Cross D G, Minoshima S, Belongia D, Watson G S, Craft S,** 2011, «Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes », Vol 68 (No.1) 51-57.

**Barau C ; Pon B ; Ghaleh B ; Atkinson C ;** 2016 . Medicament antidiabétique. Pharmacologie cardiovasculaire ; p179-186 .

**Bohlen, L., de Courten, M., and Weidmann, P.** (1994). Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. American journal of hypertension 7, 84S-92S.

**Bouaziz M, Amir M,** 2009, « Etude de la libération prolongée de chlorhydrate de metformine à travers une matrice de poly (acide lactique) », mémoire de fin de cycle en master à l'université de Bejaia.

**Boule NG, Kenny GP, Haddad E et al.** Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46:1071-81.

**Buxeraud, J.** Adénuric, hypouricémiant inhibiteur de la synthèse d'acide urique. Actualités pharmaceutiques. Elsevier Masson, Juin 2013, p 497.

**Čaušević, A., Semiz, S., Macić-Džanković, A., Cico, B., Đujić, T., Malenica, M., & Bego, T.** (2010). Relevance of uric acid in progression of type 2 diabetes mellitus. Bosnian journal of basic medical sciences, 10(1), 54-59.

---

**Chew, E.Y., Dowler, J., and Flynn, H.** (2004). Diabetic retinopathy: should this patient receive laser treatment? *The British journal of ophthalmology* 88, 433.

**Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al.** Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4:9.

**Cooper, M.E., Gilbert, R.E., and Epstein, M.** (1998). Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Metabolism: clinical and experimental* 47, 3-6.

**Dille, Renee.** 2017. Serum Uric Acid and Type 2 Diabetes. A thesis submitted to the University of Arizona College of Medicine – Phoenix in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Medicine.

**Donath MY, Shoelson SE.** Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev*

**El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al.** Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 223-8.

**Fédération International du Diabète.** Atlas du Diabète 6ème Edition. 2013.  
[http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf).

**Féry F, Paquot N.** [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Médicale Liège* 2005; 60: 361–8.

**Fong, D.S., Aiello, L., Gardner, T.W., King, G.L., Blankenship, G., Cavallerano, J.D., Ferris, F.L., 3rd, Klein, R., and American Diabetes, A.** (2003). Diabetic retinopathy. *Diabetes care* 26, 226-229.

**Fortez M, Viollet B** ; *medcine/science* 2014 ; vol 30 P82

**Fortez M, Viollet B** ; *medcine/science* 2014 ; vol 30 P84

**Fortez M ; Viollet B** . *Medcine/science* consacré au diabète (diabète : approche thérapeutique émergentes ; m/s n°8-9 ; vol-29 ; aout-septembre 2013)

**Frank, R.N. (2004).** Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine* 350, 48-58.

**Franziska B** .2015. Atlas du diabète de la FID. 7e éd. Bruxelles: FID. <URL> : <http://www.diabetesatlas>. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN : 978-2-930229-81-2.

**Froissart M, Rossert J.** Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés? *Rev Prat.* 2005; 55 : 2223-9.

---

**Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., and Mirmiran, P.** (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International journal of endocrinology and metabolism* 13,e19073.

**Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., and Mirmiran, P.** (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International journal of endocrinology and metabolism* 13, e19073.

**Giunti, S., Barit, D., and Cooper, M.E.** (2006). Diabetic nephropathy: from mechanisms to rational therapies. *Minerva medica* 97, 241-262.

**Gressier B.** Analyses biologiques. *Le Moniteur des pharmacies Formation*. 2009.(77),16p

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

**Haute Autorité de Santé** . Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Synthèse des recommandations 2002.

**Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki MH, et al.** Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20:125-33.

**Henry N., Seb P.**(2008). Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Elsevier Masson, SaS, Paris :202.

**Idrissou Y,** 2008, « Diffusion d'un principe actif metformine à travers une matrice poly(acide lactique) », Mémoire de Magister, Université de Bejaïa.

*Immunol* 2011; 11: 98–107.

**Imounachen M.Z** , 2010, « Antidiabétiques oraux : les biguanides », Spécialités sous la loupe, L'Officiel N° 81.

**Kaplan LA.** Urea. In: Kaplan LA and Pesce AJ. Eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation*. St Louis. Toronto. Princeton : The C. V. Mosby Company ; 1984 : 1257-60.

**Kissoum.Dj; Dahdah.H,** 2011, « Encapsulation de chlorhydrate de metformine par double émulsion et étude de sa cinétique de libération », Mémoire d'ingénieur, Université de Bejaïa.

- 
- Kutchaw,L.**(2009).La structure et la fonction du rein.3-7.
- Lacour Bernard.**(2013).Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales.Revuefrancofones des laboratoires,451 :25-35.
- Lalau JD et al.** MetforminTreatment in Patients With Type 2 Diabetes and ChronicKidneyDisease Stages 3A, 3B, or 4. Diabetes Care 2018 Jan 5. pii: dc172231.
- Larach,J.H and Sealey,J.E.**(1973).The rennin-angiotensine aldosterone hormonal system and regulation of sodium,potassium and bloodpresseurehomeostasie.InAmer Soc Handbook,J.andSerliner,R.W.(Eda),Chap.25 Baltimore,Wavarley,PP,831-908.
- Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P., and Rohde, R.D.** (1993).The effect of angiotensin-convertingenzyme inhibition on diabetic nephropathy.The Collaborative Study Group.The New England journal of medicine 329, 1456-1462.
- LoubiereC,Dirat B, Tanti J.F ; Bost F** , 2013, «Metformine et cancer : de nouvelles perspectives pour un ancien médicament », New perspectives for metformin in cancer therapy, Annales d'Endocrinologie 74 130–136, Elsevier Masson SAS, France.
- Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS.** Overnight urine collections to estimate sodium intake. Hypertension 1982;4(4): p. 494-8.
- Lyse Bordier , Anne Blanchard , Damien Sarret , Michel Hérody , Georges Nédélec , Christian Duvic** , nephrologie . La Presse Médicale Vol 33, N° 8 - avril 2004pp. 555-563.
- Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, et al.** Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. Diabetes Res ClinPract 2002;56:11523.
- MalardéL** .activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse pour docteur de l'université de rennes 2. Université l'université européenne de Bretagne école doctorale sciences humaines et sociales .2012 :284p.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al.** Metformin in non-alcoholicsteatohepatitis. Lancet 2001 ; 358 : 893-4.
- Marieb E.N**(2005).Biologie humaine,anatomie et physiologie.Ed américaine par France boudreault.6 :1024-1092.

---

**Mauer, S.M., Steffes, M.W., Ellis, E.N., Sutherland, D.E., Brown, D.M., and Goetz, F.C.** (1984). Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *The Journal of clinical investigation* 74, 1143-1155.

**Meirelles Lda, S., Fontes, A.M., Covas, D.T., and Caplan, A.I.** (2009). Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews* 20, 419-427.

**Munoz, O. H.** (2015). Étude des effets de la mûre tropicale de montagne (*Rubus adenotrichos*) sur le syndrome métabolique.

**Murray R.L. Kaplan A et al.** *Clin Chem* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.

**O’Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J., Simpson D.E., Kandarpa M., Coakley A.J., et al.** improves the detection of mild renal dysfunction in older patients *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 648-655.

**Perucca Julie.** (2008). Rein, Vasopressine et pression artérielle. Importance de la concentration de l’urine et du rythme nyctéméral. Thèse de doctorat, université Paris 5-pierre et Marie Curie.

**Petitclere T.** (2007). Trouble de l’hydratation cellulaire et extracellulaire. *revues générales et analyses prospectives. Immuno-analyse et biologie spécialisée* 22, 345-358.

**Pierick Hord,** 2019. Ionogramme. *Le journal des femmes santé*.

**Prasad, R.B., and Groop, L.** (2015). Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes* 6, 87-123. Prockop, D.J. (1997). Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276, 71-74.

**Racine Géraldine,** thèse pour le diplôme de doctorat en pharmacie. présentation d’une classe thérapeutique innovante dans le traitement de diabète de type 2 : les inhibiteurs de la DPP-4, 2015, p70.

**Raff H, Widmaier EP, Strang KT.** *Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l’organisme.* 6e édition (8 février 2013). Paris, France: Maloine; 2013. p 784 .

**Roy, M.S., Klein, R., O’Colmain, B.J., Klein, B.E., Moss, S.E., and Kempner, J.H.** (2004). The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Archives of ophthalmology* 122, 546-551.

---

**Savard S**,(2005).Etude de la surexpression in vivo de la monoxude d'azote synthese endothéliale chez le rat uréque :effet sur la dysfonction endothéliale en insuffisance rénale.faculté de médecine université Laval Québec.10-2.

**Schaefer TJ, Wolford RW**. Disorders of Potassium. Emerg Med Clin North Am 2005;23:723-47.

**Schultz A**. Uricacid. In: Kaplan LA and Pesce AJ. Eds. ClinicalChemistry: Theory, Analysis and Correlation. St Louis. Toronto. Princeton : The C. V. MosbyCompany ; 1984 ; 1261-6 .

**Smith HW et al**. The renal clearances of substitutedhippuricacidderivatives and otheraromaticacids in dog and man. J Clin Invest 1945;24:388-404.

**Société française d'hématologie** (2014), Hématologie Réussir les épreuves classantes nationales, 2e édition Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, Page 347.

**Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, et al**. Metformin and lacticacidosis: cause or coincidence? A review of case reports. J Intern Med 2004 ; 255 : 179-87.

**The EuropeanMedicines Agency (EMA)**. Use of metformin to treatdiabetesnowexpanded to patients withmoderatelyreducedkidneyfunction: recommendations for patients withkidneyimpairmentupdated in product information [Internet], 2016. Availablefrom (Accessed 7 March 2017).

**The U.S. Food and Drug Administration (FDA)**. Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetesmedicinemetformin in certain patients withreducedkidneyfunction [Internet], 2016. Availablefrom (Accessed 7 March 2017) .

**The U.S. Food and Drug Administration (FDA)**. FDA label approved (revised) on 07/19/2013 for MetforminHydrochloride, ANDA no. 091664 [Internet], 2013. Availablefrom (Accessed 7 March 2017).

**Tournant F,HeurtierA,BosquetF,Grimaldi A**, 1998, « Classification du diabètesucré-critères diagnostiques et dépistage », Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-A-10, 13p.

**Tsinalis D**, Binet I. Appréciation de la fonction rénale : créatinémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Med Suisse 2006 ; 6 :414-419.

**Tsinalis.D, Binet**. 1 Appréciation de la fonction rénale créatininémie, urée et filtration glomérulaire.Forum Med Suisse. 2006 ; 6: 414-419.

---

**UKPDS.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65.

**VIDAL** « Recommandations et pratique : Cancers, complications des chimiothérapies », Vidal Recos, 2<sup>ème</sup> édition, avril 2007.

**Weather. Young B et Heath J.W.** (2001). *Histologie fonctionnelle*, 4<sup>ème</sup> Ed, De Boeck Université. P3, 406.

**White, W. E., Yaqoob, M. M., & Harwood, S. M.** Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover?. 2015.

**Wing RR et coll** ; Long term effects of modest weight loss in type 2 diabetic patients *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1749- 1753 ;

**Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., Chen, S.J., Dekker, J.M., Fletcher, A., Grauslund, J., et al.** (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 35, 556-564.

**Zomahoun H. T. V.** (2016). Adhésion au traitement antidiabétique oral chez les adultes atteints de diabète de type 2: déterminants et interventions visant à l'améliorer.



## Résumé :

L'objectif de notre travail est de montrer l'effet de la metformine sur quelques paramètres plasmatiques, la fonction rénale sur une population des personnes atteints de diabète de type 2 pendant 10 ans de traitement par metformine .Cette étude est réalisé au niveau de l'hôpital de THENIA.

Comme l'urée, la créatinine et l'acide urique sont des marqueurs de la fonction rénale Nous avons effectué le dosage de la créatinine, l'urée, l'acide urique, et la FNS (globules blancs), le potassium et sodium. Les résultats obtenus montrent une baisse du clairance  $42,70 \pm 5,98$ mg/dl , une augmentation du taux de créatinine  $18,70 \pm 2,26$  mg/l et d'ueée  $0,62 \pm 0,01$  g/l , une leucopénie  $18,70 \pm 2,26$  et une diminution de l'acide urique  $66,75 \pm 6,60$  mg/let aussi une hypokaliémie  $4,56 \pm 0,24$ mmol/l ,une baisse de taux de sodium  $139,02 \pm 0,78$ mmol/l

On conclut que le metformine il peut engendrer une atteinte rénale malgré la prise de traitement de 10 ans.

**Mots Clés :** créatinine, urée, metformine ,diabète type 2, rein.

## ملخص:

الهدف من عملنا هو إظهار تأثير الميتفورمين على بعض معايير البلازما ، وهي وظيفة الكلى لدى مجموعة من الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الثاني لمدة 10 سنوات من العلاج بالميتفورمين ، و هذه الدراسة جرت على مستوى مستشفى ثنية.

كما اليوريا ، الكرياتينين وحمض اليوريك هي علامات وظائف الكلى أجرينا تحديد الكرياتينين ، اليوريا ، حمض اليوريك ، وخلايا الدم البيضاء والبوتاسيوم والصوديوم. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها انخفاضا في إزالة  $42.70 \pm 5.98$  ملغم / ديسيلتر ، وزيادة في مستويات الكرياتينين من  $18.70 \pm 2.26$  ملغم / لتر و  $0.62 \pm 0.01$  جم / لتر في قلة الكريات البيض.  $18.70 \pm 2.26$  وانخفاض في حمض اليوريك  $66.75 \pm 6.60$  ملغ / والسماح أيضا بنقص بوتاسيوم الدم  $4.56 \pm 0.24$  مليمول / لتر ، انخفاض في مستوى الصوديوم  $139.02 \pm 0.78$  ، 78 مليمول / لتر

وتوصلنا إلى أن الميتفورمين يمكن أن يسبب تلف الكلى على الرغم من أخذ 10 سنوات من العلاج.

**الكلمات المفتاحية:** الكرياتينين ، اليوريا ، الميتفورمين، داء السكري من النوع 2 ، الكلى.

## Summary :

The objective of our work is to show the effect of metformin on some plasma parameters, renal function in a population of people with type 2 diabetes for 10 years of treatment with metformin.

This study is carried out at the level of THENIA hospital.As urea, creatinine and uric acid are markers of renal function We performed the determination of creatinine, urea, uric acid, and the FNS (white blood cells), potassium and sodium.

The results obtained show a decrease in clearance of  $42.70 \pm 5.98$  mg / dL, an increase in creatinine levels of  $18.70 \pm 2.26$  mg / l and  $0.62 \pm 0.01$  g / l in leukopenia.  $18.70 \pm 2.26$  and a decrease in uric acid  $66.75 \pm 6.60$  mg / let also a hypokalemia  $4.56 \pm 0.24$  mmol / l, a decrease in sodium level  $139.02 \pm 0,78$  mmol / l.

It is concluded that metformin can cause kidney damage despite taking 10 years of treatment.

**Key words:** creatinine, urea, metformin, type 2 diabetes, kidney.

