

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
امعة جلاي بونعامة خميس مليانة

Université El Djilali Bounaama de khemis miliana

Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre

Département de : Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention d'un diplôme de master en

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie cellulaire et Physiopathologie

Etude l'effet de la metformine
sur la métabolisme du calcium
chez les diabétiques de type 02.

Présenté par :

* Rahli Noussaiba

*Gherainia Noussaiba

Soutenance prévue le : 14 / 07/ 2019 Devant le jury composé de :

Président : Mme Nabti .Dj

(MCB) UDB- KM

Promoteur: Mr Bouras .Hacene

(MAA) UDB-KM

Examineur : Mme Benkherouf .A

(MAA) UDB-KM

Examineur : Mme. Ouzib

(MCB) UDB-KM

Année universitaire : 2018/2019



Remerciement

Nous remercions en premier lieu **ALLAH** le tous puissant de nous avoir illuminé

Et ouvert de savoir , et de nous avoir donné la volonté et le courage D'élaborer ce travail .

Nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur **Mr Bouras Hacene**

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils ,

Sa confiance, sa patience,tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela , nous

Tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Avec tout nos respects nous tenons à vous remercier ,**Mme Nabti** d'avoir accepté de présider le jury .

Nos sincères remerciements **Mme Benkhrouf** .d'avoir accepté d'examiner ce travail .

Mes profonds remerciements **Mme Ouzib**, également d'avoir d'examiner ce travail .

Qu'il nous soit permis de remercier **Dr. ZIBOUCHE ABDALLAH** de nous avoir accepté dans son

Laboratoire, de nous avoir fait confiance et de nous avoir permis de réaliser ce travaille dans les meilleures

Conditions, et a tout le personnel de ce laboratoire surtout **Fatima**.

Sans obllier docteur **Enahass M** de la maison diabétique.

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



DÉDICACE

Je dédie ce travail :

*À mon père **RACHID***

Qui m'a permis de réaliser et de réussir mes études, et sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

Merci pour vos conseils, et vos encouragements, je vous en serai pour toujours reconnaissante.

*A ma mère **HOURIA***

Source d'amour, de tendresse et de bien-être, à la lumière de mon existence.

*Merci à ma sœur **RAHIL** qui restera toujours une place dans mon cœur.*

*A mes chères frères **ABDERRAHMANE, ABDENOUR.***

*Mes oncles, tantes, cousins et cousines toute ma famille de **GHERAINIA.***

*A ma binôme **NOUSSAIBA** qui j'ai passé de meilleurs moments inoubliables*

Et toute sa famille.

A mes très chères amies : Hala, Asma, Manel, Abir, Sara, Hanane, Amira, Nassima, Fairouz,

Aicha, Noura, Samira

Ainsi qu'à toute la promotion 2019.

A tout ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

G.H.NOUSSAIBA





DÉDICACE

A ma mère et à mon père, les deux croyances, qui m'ont donné tout l'amour et la tendresse qui m'ont soutenue tout au long de mes études, que je dédie à ce travail, que Dieu repose dans votre vie et porte une couronne sur ma tête.

*A ma adorable Sœur **Ikram**.*

*A mes chers frères **Djalil, Mohamed, Mohcen**.*

*A tout ma famille chacun par son non **Rahli**.*

*A mon binôme **Noussaïba** source de l'amitié, Merci pour tous ces bons moments passés avec toi.*

*Mes très chères et meilleures amies : **Mimouna, Noura , Zinbe, Rachida, Sana , Asma , Hanane, Nassima, Amira, Abir , Sara, Chaima** qui restent toujours gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai passé des meilleurs moments inoubliables.*

Ainsi qu'à toute la promotion PCP 2018-2019

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la voie du savoir

*R. **NOUSSAÏBA***



Sommaire

Sommaire

Résumé
Index
Introduction..... 01

Partie bibliographie

<i>Chapitre I</i>	<i>Mitformine</i>
I.1.Histoire de la metformine	03
I.2.Définition	03
I.3.Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine	04
I.4.Proprietes Pharmacocinétique	04
I.4.1.Absorption.....	04
I.4.2.Distribution.....	04
I.4.3.Biotransformation.....	05
I.4.4.Elimination.....	05
I.5.Propriétés pharmacodynamiques (effet antihyperglycemiant)	06
I.6-Mécanisme d'action	06
I.7.Contre-indications	07
I.8.Effets indisirables de Metformine	07

<i>Chapitre II</i>	<i>Calcémie</i>
II.1.Définition de calcium.....	08
II.2.Calcium et Alimentation	08
II.3.Metabolisme Physiologique du calcium.....	08
II.3.1.rôle de calcium dans l'organisme.....	09
II.3.2. les apports conseillés en calcium.....	09
II.3.3.Repartition du calcium dans l'organisme.....	09
II.3.3.1.Le calcium osseux	09
II.3.3.2.Le calcium sanguine.....	09
II.3.3.3.Le calcium intracellulaire.....	10
II.3.4.L'hémostasie du calcium	10
II.3.4.1.Absorption intestinale de calcium.....	10
II.3.4.2.Elimination rénale du calcium.....	11

II.3.4.3.Le remodelage osseux.....	12
II.4.Régulation hormonale de calcémie	12
II.4.1.Hormone parathyroïdienne	12
II.4.2.Calcitriol ou 1.25 (OH) ₂ vitamines D.....	13
II.4.3.la Calcitonine.....	13
II.5.La physiopathologie.....	15
II.5.1.Diagnostic et recherché etiologique.....	15
II.6.Traitement.....	17

Partie pratique

Chapitre I	Matériel et Méthodes
I.1.lieu et période de l'étude	18
I.2.Matériel et Méthodes	18
I.2.1.Matériel	18
a-Matériel de prélèvement.....	18
b- Appareillage	18
I.2.2.Méthodes.....	18
I.2.2.1.Patients.....	18
I.2.2.2.Prélèvement	18
I.3.Dosage des paramètres biologiques	19
I.3.1.Dosage de calcium.....	19
I.3.2 Dosage de glucose	20
I.3.3.Dosage de l'uree	20
I.3.4.Dosage de la creatinine	20
I.3.5.Dosage de microalbuminurie	22
I.4.Analyses statistiques.....	22

Chapitre II	Résultats et discussion
II.1. Resultants.....	23
II.1.2.Répartition des patients selon le sexe	23
II.1.3.Répartition selon l'âge des patients traité par metformine	23
II.1.4.Répartition des patients selon la calcémie.....	24
II.1.4.Répartition des patients selon la calciurie.....	24

Sommaire

II.1.5. Déterminants de la concentration de calcium dans le serum des patients traité par la metformine	25
II.1.6. Déterminants de calciurie de 24 h et de la fraction d'excrétion de calcium chez les patients traité par Metformine	25
II.1.7. le traitements par la Metformine n'est pas associé à une modification dans la calcémie.....	26
II.1.8. l'utilisation de la metformine n'est pas associée à une modulation dans la calciurie 24 h.....	27
II.2. Discussion	28
Conclusion.....	30
Référence bibliographique	
Annexes	

Résumé

Résumé

Résumé :

Le calcium joue un rôle très important dans la constitution et dans la physiologie du corps humain. Récemment, il a été montré que la metformine a un effet sur l'incidence de la formation de calculs rénaux. Toutefois, l'effet de la metformine sur la calciurie n'a pas été examiné vu que 80% des calculs rénaux sont formés à base de calcium. Pour cette raison, on a postulé que la metformine exerce un effet sur l'excrétion urinaire de calcium.

Pour vérifier l'hypothèse, 35 patients traités et 35 patients non traités par la metformine ont été étudiés. Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez des patients à jeun. Les échantillons urinaires ont été collectés sur une durée de 24 heures. Le GraphPad (logiciel de statistiques) a servi à l'analyse descriptive des données et à l'analyse univariée pour la corrélation. Une différence avec pValue ≤ 0.05 est considérée statistiquement significative.

La calciurie 24h chez les non traités ($165,4 \text{ mg/l} \pm 22,60$) n'était pas statistiquement différente de celle observée chez les traités par la metformine ($155,4 \text{ mg/l} \pm 23,39$). De même, il n'y avait pas de différence significative entre la calcémie du groupe non traité ($88,71 \pm 1,075$) et celle du groupe traité par la metformine ($89,60 \text{ mg/l} \pm 2,112$). Chez les patients traités par la metformine, l'âge ($r = -0.39, P = 0.02$) et la durée de diabète ($r = -0.62, P = 0.01$) étaient positivement corrélés avec la calcémie. Chez ces mêmes patients traités, une corrélation forte et positive a été constatée entre la calciurie 24h et la magnésurie 24h ($r = 0.63, P = 0.01$). De façon similaire, la fraction d'excrétion de calcium était associée fortement et négativement avec la fraction d'excrétion de magnésium ($r = 0.44, P = 0.01$).

Le traitement par la metformine n'est pas associé à une modification dans la calciurie chez les diabétiques de type 2. Par mesure de sécurité, l'examen de routine de la calciurie reste important pour prévenir la survenue de la lithiase urinaire de survenir chez les diabétiques traités par la metformine.

Mots clés : metformine, calcium, hypocalcémie, hypercalcémie, calciurie. Diabète de type 2.

Résumé

Summary:

Calcium plays a very important role in the constitution and physiology of the human body. Recently, it has been shown that metformin has an effect on the incidence of kidney stone formation. However, the effect of metformin on calciuria has not been examined since 80% of kidney stones are formed from calcium. For this reason, it has been postulated that metformin has an effect on urinary calcium excretion.

To test the hypothesis, 35 patients treated and 35 patients not treated with metformin were studied. Blood samples were taken from fasting patients. Urinary samples were collected over a 24-hour period. The GraphPad (statistical software) was used for descriptive data analysis and univariate analysis for correlation. A difference with pValue ≤ 0.05 is considered statistically significant.

24-hour calciuria in untreated patients (165.4 ± 22.60) was not statistically different from that observed in metformin-treated patients (155.4 ± 23.39). Similarly, there was no significant difference between the calcium levels of the untreated group (88.71 ± 1.075) and the metformin group 89.60 ± 2.112 . In patients treated with metformin, age ($r = -0.39, P = 0.02$) and duration of diabetes ($r = -0.62, P = 0.01$) were negatively correlated with blood calcium levels. In these same treated patients, a strong and negative correlation was found between 24-hour calciuria and 24-hour magnesia ($r = 0.63, P = 0.01$). Similarly, the FECa was strongly and negatively associated with the FEMg ($r = 0.44, P = 0.01$).

Metformin treatment is not associated with a change in calciuria in type 2 diabetics. As a safety measure, routine examination of calciuria remains important to prevent urinary lithiasis from occurring in diabetics treated with metformin.

Key words: metformin, calcium, hypocalcemia, hypercalcemia, calciuria. Type 2 diabetes.

Résumé

الملخص

يلعب الكالسيوم دوراً مهماً للغاية في تكوين جسم الإنسان ووظائفه. في الآونة الأخيرة تبين أن الميتفورمين له تأثير على حدوث تشكيل حصوات الكلى. ومع ذلك ، لم يتم فحص تأثير الميتفورمين على الكلى 80 ٪ من حصى الكلى من الكالسيوم. لهذا السبب ، تم فحص الميتفورمين له تأثير على إفراز الكالسيوم في البول

لاختبار الفرضية ، تمت دراسة 35 مريضاً يعالج بالميتفورمين 35 مريضاً لم يعالج بالميتفورمين. أخذت عينات من جميع عيّنات Graph Pad () لتحليل البيانات الوصفي والتحليل أحادي المتغير من أجل الارتباط. يعتبر الفرق مع نتائج ذات دلالة إحصائية $p = 0.05$ Value

لم تكن الكلى 24 ساعة في المرضى غير المعالجين (22.60 ± 165.4) حصائياً عن تلك التي لوحظت في المرضى المعالجين بالميتفورمين (23.39 ± 155.4). يمكن هناك فرق كبير بين مستويات الكالسيوم في المجموعة غير المعالجة (1.075 ± 88.71) الميتفورمين (2.112 ± 89.60). في المرضى الذين عولجوا بالميتفورمين ، ارتبط العمر السكري ، سلباً بمستويات الكالسيوم في الدم ($r = 0.63, P = 0.01$). في نفس هؤلاء المرضى الذين عولجوا ، تم العثور على علاقة قوية وسلبية بين الكلى لمدة 24 ساعة والمغنيسيوم لمدة 24 ($r = 0.44, P = 0.01$) لا يرتبط علاج الميتفورمين بتغيير في الكلى في المرضى السكري من النوع 2. كتدبير للأمان ، يظل الفحص الروتيني لداء الكالسيوم مهماً لمنع حدوث انحطاط البول في مرضى السكري المعالجين بالميتفورمين ..

الكلمات المفتاحية: الميتفورمين ، الكالسيوم ، نقص كلس الدم ، فرط كالسيوم الدم ، الكالسيوم. داء السكري من النوع.

Index

Liste des figures

Intitulé de la figure	Pages
Figure 01 : la galéga Officinale	03
Figure 02 : propriété pharmacénitique	05
Figure 03 : répartition du calcium plasmatique	10
Figure 04 : Mécanismes de l'absorption intestinale du calcium	11
Figure 05 : régulation hormonale de calcémie	14
Figure 06 : diagramme diagnostiquée l'Etiologies de Hypocalcémie	16
Figure 07 : diagramme diagnostiquée l'étiologie de l'hypercalcémie.	16
Figure 08 : répartition des patients selon le sexe	23
Figure 09 : répartition selon l'âge des patients traité par metformine (n=35)	23
Figure 10 : la répartition des patients selon la calcémie (mg/l)	24
Figure 11 : la répartition des patients selon la calciurie de 24 h	25
Figure 12 : Comparaison entre les valeurs moyenne de Calcémie patients traité et non traité par Met	26
Figure 13 : Comparaison entre les valeurs moyenne de Calciurie 24h patients traité et non traité par Met	27

Liste des tableaux

Intitulé du tableau	Pages
Le tableau 1 : regroupe quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine.	04
Tableau 2 : les aliments riches et pauvres de calcium	08
Tableau 3 : les apports quotidiens en calcium	09
Tableau 4 : présentation des différents signes de perturbation du calcium.	15

Abréviation

Liste d'abréviation

AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP

Ca+: calcium

Creat: créatinémie

Creat U:créatinurie

Creat U24h: Créatinurie de 24 h

CL-: chlore

CLt : cholestérol total

F: femme

FE mg : fraction d'excrétion de magnésium

FE ca+ : fraction d'excrétion de calcium

J : jour

Gly: glycémie

GLP1: glucagon –like peptide 1

G6pase: glucose 6 phosphatase

g: gramme

H: Homme

HbA1c: hémoglobine glyquée

HDL: high – Density hypo protein

K+:ion de potassium

LDL: Low density lipoprotein

L : litre

Met: metformine

Meq : milliéquivalent

Mg+: ions de magnésium

mg : milligramme

min : minute

mmol : millimol

Liste d'abréviation

Na⁺: ion de sodium

OCT1: organic transporter 1

OCT2: organic transporter 2

PTH: parathormone

PEPCK: phosphoénolpyruvate carboxykinase

TRPV: transient Receptor potentiel vanilloïde

TG: triglycéride

UMg²⁺: magnésurie

VTD: vitamine D

1.25 (OH) D: 1.25 dihydroxyvitamine D

Introduction

Introduction

Introduction :

Le calcium est le 5^{ème} élément le plus abondant dans le corps (**Peacock., 2010**). Son rôle physiologique est très important dans l'organisme humain. Il intervient dans la constitution de l'os et dans de nombreux phénomènes physiologiques tels que l'hémostase, l'excitabilité neuromusculaire et l'activité cellulaire (**Adrien., 2018**). Le maintien de la concentration sérique de calcium est donc d'une importance primordiale. L'absorption intestinale, la réabsorption rénale et le remodelage osseux sont les principaux mécanismes qui collaborent pour préserver l'homéostasie du calcium (**Peacock M., 2010**). Les trois hormones, la parathormone (PTH), la vitamine (D1 .25 (OH) 2 Vit D 3) et la calcitonine interviennent dans la régulation à des valeurs physiologique de la calcémie (**Rizzoli et al., 1998**). Toute perturbation de l'homéostasie du calcium est potentiellement dangereuse, (**Elaine Yu, Sandeep Sharma., 2019**). Il faut noter que des patients avec des concentrations élevées de calcium dans les urines (hypercalciurie) peuvent développer des lithiases urinaires. Des facteurs comme l'hérédité, la nutrition et la prise de médicaments peuvent affecter les valeurs normales de la calcémie.

La metformine (chlorhydrate 1,1 diméthyle-biguanide) est un médicament antidiabétique oral (**Queiroz et al., 2014**). C'est le traitement de première intention du diabète de type 2 (**Viollet et al., 2012**). L'effet anti-hyperglycémiant de la metformine est le résultat de ses actions sur certains mécanismes physiologiques à savoir diminution de l'insulinorésistance, réduction de l'absorption intestinale du glucose et des acides aminés, inhibition de la néoglucogénèse hépatique et amélioration de l'utilisation périphérique de glucose au niveau musculaire (**Benoit et al., 2012**). L'utilisation de la metformine n'est pas limitée uniquement au diabète de type 2, elle est également prescrite dans d'autres maladies comme le cancer, obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète gestationnel et le syndrome de l'ovaire polykystique (**Pernicova et Korbonits., 2014**).

Récemment, il a été montré que l'incidence de la formation de calculs rénaux est plus élevée chez les diabétiques traités par la metformine (**Reddy et al., 2016**). Toutefois, l'effet de la metformine sur la calciurie n'a pas été examiné vu que 80% des calculs rénaux sont formés à base de calcium. Pour cette raison, on a postulé que la metformine exerce un effet sur l'excrétion urinaire de calcium. Pour vérifier cette hypothèse, une étude prospective a été

Introduction

faite sur une population de 70 patients (traités et non par la metformine) vivant dans la wilaya d'Ain Defla.

Ce travail comporte trois parties:

- ❖ Une partie relative à la recherche bibliographique, et qui comporte deux chapitres dont le premier traite des notions sur la metformine; le deuxième présente la physiologie et physiopathologie de calcium
- ❖ Une partie expérimentale qui décrit le matériel et les méthodes utilisées, et comporte les résultats obtenus et leur discussion.
- ❖ Une conclusion générale et des perspectives

Partie
bibliographique

Chapitre I : metformine

I.1.Histoire de la metformine

Origine, histoire et structure chimique de la metformine et des molécules apparentées. *La galéga officinale* est une plante médicinale utilisée depuis le moyen âge pour soigner les symptômes du diabète sucré. Au début du XXe siècle, la galéguine, un alcaloïde appartenant à la famille des guanidines, est isolée en tant que principe actif du galéga. La galéguine a des propriétés antidiabétiques, mais s'est avéré rapidement toxique. Les synthaines A et B (décaméthylènediguanidine et dodécaméthylènediguanidine), qui contiennent deux guanidines liées par une chaîne alkyle, ont été utilisées cliniquement dans les années 1920, mais ont également été arrêtées en raison de leur toxicité. Ensuite, les biguanides, qui résultent de la condensation de deux guanidines, sont produits. La metformine est décrite en 1929 et testée comme antidiabétique chez l'homme en 1957 par le français Jean Sterne (**Bailey et al., 2017**). Deux autres biguanides, la phénformine et la buformine, ont été utilisés en même temps, mais en raison du risque important d'acidose mortelle, ils ont été retirés du marché. En tant que représentant unique de la classe des biguanides (**Sterne., 1957**) la metformine est désormais l'antidiabétique oral standard pour le traitement du diabète de type 2 (**UKPDS., 1998**).



Figure 1 : *La galéga officinale*

I.2.Définition

La metformine (1,1 diméthyle biguanide chlorhydrate) est dérivée de la substance hypoglycémiant, la galéguine ; elle est utilisée comme adjuvant pour le traitement du diabète bien qu'elle ait été approuvée pour être utilisée dans le traitement de l'hyperglycémie et du syndrome métabolique (**Del Barco et al., 2011**). Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle abaisse la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie raison pour laquelle la metformine est considérée comme une substance antihyperglycémiant (**Foretz., 2014**). Ce médicament antidiabétique peut être utilisé à tous les stades de la progression du DT2, soit en monothérapie, soit en association avec des sulfonilurées et d'autres sécrétagogues, des thiazolidinediones et de l'insuline.

Les 1,1 diméthyles biguanide chlorhydrate est le seul dérivé de biguanide sur le marché, administrée par voie orale, d'une dose initiale de 500 ou 850mg, 2 à 3 fois par jour et selon OMS la dose usuelle est de 2000 mg par jour (**Boucoucha et al., 2013 ; Faure., 2011**).

I.3. Propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine

Tableau 01 : regroupe quelques propriétés physico-chimiques du chlorhydrate de metformine (Rev January., 2018).

Dénomination commune	Chlorhydrate de metformine.
Nom chimique	Chlorhydrate de 1, 1-diméthyle-biguanide.
Structure chimique (formule brute)	C ₄ H ₁₂ N ₅
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs.
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau à 95%, Peu soluble dans l'alcool, Pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Masse moléculaire	165,6 g/mol
Point de fusion	222-226 °C.

I.4. Propriétés pharmacocinétique

I.4.1. Absorption

La biodisponibilité n'est que de 50 à 60 %. Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2h30. La fraction non absorbée est retrouvée dans les fèces (**Faure., 2017**).

I.4.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen est compris entre 63 et 276 l.

I.4.3. Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

I.4.4. Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine (Sanofi-Aventis., 2018).

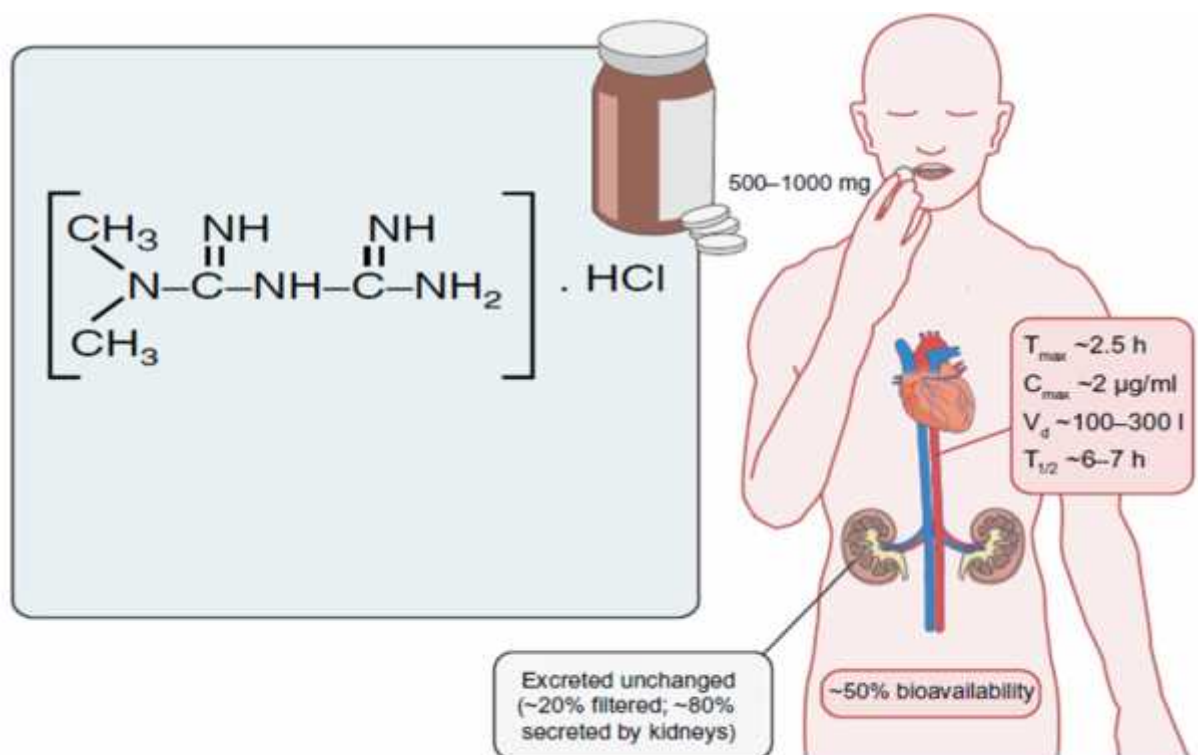


Figure 2: propriétés pharmacocinétique (Clifford ,Bailey, Diabetogia., 2017).

I.5. Propriétés pharmacodynamiques (effet anti hyperglycémiant)

En outre, la metformine potentialise l'effet de l'insuline sur la captation musculaire et adipocytaire du glucose. Dans le muscle, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène, mais n'augmente pas son oxydation. Il n'est toutefois pas certain que cet effet périphérique observé in vivo soit direct. Il apparaît plus probable qu'il résulte de l'amélioration de la glucotoxicité (**Kirpichnikov et al., 2002**). Au niveau intestinal, la metformine réduit l'absorption du glucose, mais cela ne participe probablement que de façon marginale à son effet thérapeutique. la metformine module également le système des incrétines, en potentialisant la sécrétion du GLP1 ou en augmentant sa sensibilité (**Bailey et al., 2008 ; Kieffer., 2011 ; Migoya et al., 2010**.)

La metformine est classée parmi les insulino sensibilisateurs car elle réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2 sans augmenter leur insulinémie; mais une sécrétion résiduelle d'insuline est nécessaire à son action. L'effet antihyperglycémiant de la metformine résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogénèse et, à un moindre degré, par inhibition de la glycolyse (**Sambol et al., 1996**).

I.6.Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la metformine n'est pas entièrement élucidé. L'activation de l'AMPK (protéine kinase activée par l'AMP) semble être le mécanisme principal de son action anti-hyperglycémique, sa phosphorylation augmente la captation du glucose dans le muscle et l'hépatocyte. Il a été suggéré qu'in vivo l'inhibition de la gluconéogenèse par la metformine implique une inhibition de l'expression des gènes PEPCCK et G6Pase, deux enzymes clés de la gluconéogenèse. La molécule agit au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte. Elle présente également des effets sur le métabolisme lipidique en augmentant la phosphorylation oxydative et de la bêta-oxydation des acides gras. Par ailleurs, la metformine modifie l'ouverture du pore de transition mitochondrial, et cette action prévient l'apoptose cellulaire induite par l'hyperglycémie .La captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'organic transporter 1 (OCT1) et dans les cellules rénales par l'OCT2 (**Faure., 2011 ; Fauretz et al., 2008 ; Fourier et Seidowsky, 2010**).

I.7. Contre-indications

La metformine est contre-indiquée en cas :

- d'affection associée à une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent...);
- d'insuffisance rénale chronique, de pathologie susceptible d'altérer la fonction rénale, de déshydratation (diarrhées sévères, nausées, vomissements, hypo volémie, fièvre);
- d'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique aiguë, d'alcoolisme (en raison d'un risque accru d'acidose lactique);
- de diabète avec acidocétose, de précoma diabétique;
- d'infections sévères (septicémie, infection urinaire...) ou d'état de choc (**Faure., 2017 ; Barau., 2016**).

I.8. Effets indésirables de la metformine sont

-) Troubles digestifs (5 à 20 % des patients) : douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, ballonnements, anorexie, Diminution de l'absorption de la vitamine B12.
-) Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire.
-) Acidose lactique (exceptionnelle, mais mortelle dans 50 % des cas). L'acidose lactique est une complication métabolique se traduisant par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'augmentation du rapport lactate/pyruvate (**Faure., 2011 ; F. Couic., 2017**).

Chapitre II : calcium

II.1.Définition de calcium

Le calcium est un métal alcalino-terreux, essentiel à tous les êtres vivants. De symbole Ca^{2+} , de nombre atomique 20, de poids moléculaire 40.08g/mol et de densité 1.54g/cm³ (Scanlon et Sanders., 2007) .Il est majoritairement (99%) présent dans les parties solides de l'organisme que les dents et les os. La petite partie restante, environ 1%, se situe dans les liquides extracellulaires que sont la lymphe et le sang. Mais cette faible quantité de calcium possède une importance capitale pour assurer le bon équilibre de l'organisme (Désiré Mérien., 2014).

II.2.Le calcium et l'alimentation :

Tableau 02 : les aliments riches et pauvres de calcium (Marion Vallet., 2012).

Aliments riches en calcium		Aliments pauvres en calcium	
Produits laitiers	-Lait : 100-120mg/10mL -Yaourt : 150mg/yaourt ou /100 g de fromage blanc -Fromage pâte dure : 1000mg/100 g -Fromage pâte molle : 400mg/100 g	Protéines animales	-Viande < 40 mg/100 g -Poisson < 60 mg/100 g
Fruits secs, légumes ¹	-Fruits secs (noisettes, amandes, figues sèches) : 200 mg/100 g -Cresson, persil : 150-180 mg/100 g -Légumes secs (haricots, fève) : 100 mg/100 g	Végétaux	-Légumes verts (poireau, brocoli) 60 mg/100 g -Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg/100 g -Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg/100 g -Bananes, raisin, agrumes < 50 mg/100 g
Autres aliments	-Chocolat, moules, crevettes : 100 mg/100 g		
Eaux, boissons	-Taliens : 600 mg/L -Vittel Hépar : 590 mg/L -Contrexéville : 510 mg/L -Perrier : 140 mg/L -Cidre : 120 mg/L -Eau du robinet ² : 40-120 mg/L	Eaux	-eau d'Evian : 75 mg/L -Volvic, mont Roucous 10mg/L

II.3.Métabolisme physiologique du calcium

II.3.1.Rôle de calcium dans l'organisme

Le calcium il intervient dans nombreuse rôle physiologique tels que :

- Favorise la croissance osseuse.
- La coagulation sanguine.
- Contribue à la contraction musculaire.
- L'activation enzymatique.
- La transmission de l'influx nerveux (Covili. F., 2002 ; Bischoff-f ., 2011).

II.3.2.Les apports conseillés en calcium

Tableau 03 : les apports quotidiens en calcium (Michèle et al., 2011).

Apports quotidiens recommandés pour la calcium en mg/j				
enfants (4-6 ans)	Adolescent	Adultes	plus de 50	Grossesse
800	1200	900	1200	1200

II.3.3.Répartition du calcium dans l'organisme

II.3.3.1.Le calcium osseux

Le calcium osseux est présent sous forme de complexes associés à des phosphates, principalement de l'hydroxyapatite, avec un rapport variant Ca / P compris entre 1,3 et 2. Il contribue d'une part à la résistance les dents par le processus intermédiaire de minéralisation (Jean-Louis., 2012).

II.3.3.2.Le calcium sanguin

Dans le plasma, la concentration physiologique de calcium est comprise entre 2,20 et 2,60mmol/l.Le calcium sérique total est divisé en une fraction liée aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 40%) et une fraction non liée aux protéines ou diffusible non filtrable au niveau rénal (de l'ordre de 60%). La fraction non diffusible du calcium est liée principalement à l'albumine 30% et, dans une moindre mesure, aux globulines 10% (André et al., 2016 ; M., 2001).

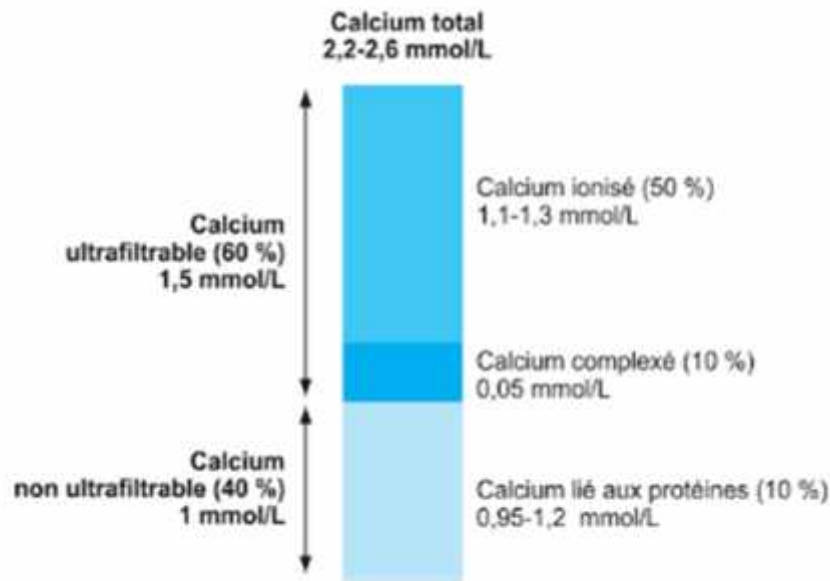


Figure 03 : répartition du calcium plasmatique (Claude et al., 2017).

II.3.3.3. Le calcium intracellulaire

La concentration intracellulaire de calcium est de l'ordre de $0,1 \mu\text{mol/l}$. Ce calcium est stocké dans les membranes cellulaires, les réticulums sacro plasmique et endoplasmique ainsi que dans les mitochondries. Un flux d'ions calcium, assuré par des systèmes de transport actif maintient les gradients de concentration entre les mitochondries, le cytosol et le milieu extracellulaire, tout en permettant des échanges rapides entre les trois compartiments (Jean – louis., 2012).

II.3.4. l'homéostasie calcique

Le maintenir de l'hémostasie calcique dépend principalement des flux de calcium entre l'intestin , l'os et le rein.

II.3.4.1. Absorption intestinale de calcium

Chez le sujet normal ,20 à 40 % du calcium ingéré sont absorbés, l'absorption se fait dans tout l'intestin mais surtout au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Elle se fait selon 2 processus :

- **Une réabsorption transcellulaire** : le calcium pénètre dans la cellule au niveau des villosités intestinales des membranes apicales grâce à des canaux épithéliaux transmembranaires appelés des Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV). Le

calcium intracellulaire se lie alors à des protéines, les calbindines, pour former un complexe calcium-calbindines qui permet le transport du calcium vers les membranes basales, le passage du calcium à travers la membrane basale se fait grâce à un échangeur Sodium-Calcium (NXC1) ou une pompe à Na K-ATP -ase, ce processeur est activé par le calcitriol.

- **Une réabsorption paracellulaire passive :** le calcium traverse les Jonction étanche grâce aux claudines qui ouvrent le passage (Claude et al., 2017 ; Poul Barjon., 1991).

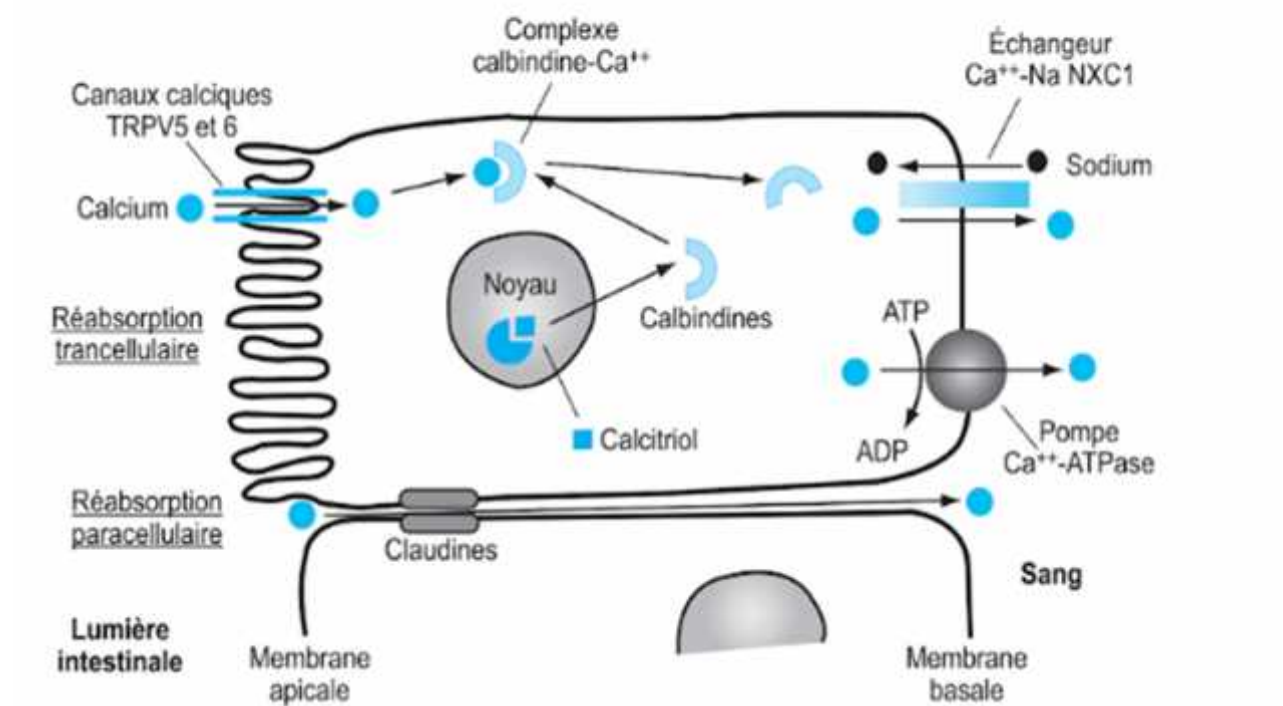


Figure 04 : Mécanismes de l'absorption intestinale du calcium (Claude et al., 2017).

II.3.4.2.Élimination rénale du calcium

La quantité de calcium filtrée par les glomérules est considérable (environ 10 g) par rapport à la quantité éliminée dans l'urine (200 mg). Seule la fraction ultra-filtrable du calcium plasmatique total, passe la barrière glomérulaire pour apparaître dans l'urine primitive. Par réabsorption tubulaire, le rein réintègre dans la circulation presque tout le calcium ultrafiltre. Le rein permet donc très fine de l'élimination urinaire du calcium aux besoins du corps.

Tubule proximal : 50 à 60% du calcium ultrafiltré sont réabsorbés par voie paracellulaire le long du tubule proximal.

la Partie ascendante Ance de Henlé : réabsorbe environ 20 à 25% du calcium filtré par voie paracellulaire selon un gradient électrique transépithélial lumière positive, cette différence de potentiel est générée par l'activité conjointe de Na/ATPase basolaterale, du cotransport Na⁺, K⁺, Cl⁻ (NNCC2) sensible au furosimide, du canal potassique apical ROMK, et du canal chlore basolateral associé à une protéine barttine (CICKRB) (Hebert.S., 2004). (figure 07).

Le tubule contourné distal : réabsorbe 10 % du calcium filtré par voie transcellulaire de manière active. Cette voie transcellulaire est stimulée par la PTH, le calcitriol, et est inhibée par l'acidose, le magnésium et le calcium (Groot et al., 2008).

Le tube collecteur : sont soumis à une charge de calcium filtrée maximale de 5%.

II.3.4.3. Le remodelage osseux

Le remodelage osseux physiologique implique l'alternance d'une phase de résorption osseuse assurée par les ostéoblastes (Jean louis., 2012).

II.4. Régulation hormonale de calcémie

Le maintien de la calcémie dans des valeurs étroites se fait par l'intermédiaire de trois hormones, PTH, la vitamine (D1.25 (OH) 2 VITD 3) appelée calcitriol et la calcitonine. (Covili., 2002).

II.4.1. Hormone parathyroïdienne (PTH)

La PTH est une hormone peptidique, synthétisée par les cellules parathyroïdiennes qui agit grâce à un récepteur membranaire, PTHR1 (Cuen, 2016). La PTH a un rôle :

- augmentation de la réabsorption osseuse en stimulent les ostéoclastes et diminue l'activité des ostéoblastes par inhibition l'ostéogénèse.
- augmentation de l'absorption digestive de calcium du à l'action de la 1.25 (OH) vitamine D.
- la PTH augmentant la production rénale de 1.25 dihydroxycholecalciférol.
- Augmentation réabsorption rénale du calcium et diminue l'excrétion urinaire (Bakiri., 1993 ; Perrots., 2002).

II.4.2. Calcitriol ou 1,25 (OH) vitamines D

Le calcitriol est une hormone stéroïde qui se lie à un récepteur cytosolique spécifique, présent dans de nombreux types cellulaires dont les cellules tubulaires rénales, les cellules de l'épithélium intestinale, ainsi que les cellules osseuses. La synthèse du calcitriole est favorisée par l'hormone parathyroïdienne et la baisse de la calcémie. Le calcitriol augmente l'absorption intestinale du calcium et sa réabsorption dans le tubule contourné distal, freination du fonctionnement de parathyroïdes, autre action sur la résorption osseuse grâce au composé 1.25 (OH) D3 (**Perrots., 2002**).

II.4.3. La Calcitonine

La calcitonine est un polypeptide de 32 aa dont la durée de vie est inférieure à 15 minutes, sa sécrétion par les cellules claires parafolliculaire (cellule C) de la thyroïde est régulée principalement par la calcémie ionisée : l'augmentation de calcémie stimule sa sécrétion et sa diminution la réduit. Effet de la calcitonine réduction de la réabsorption du calcium au niveau osseuse et rénale (tube collecteur distal et proximal) (**Claude et al., 2017**).

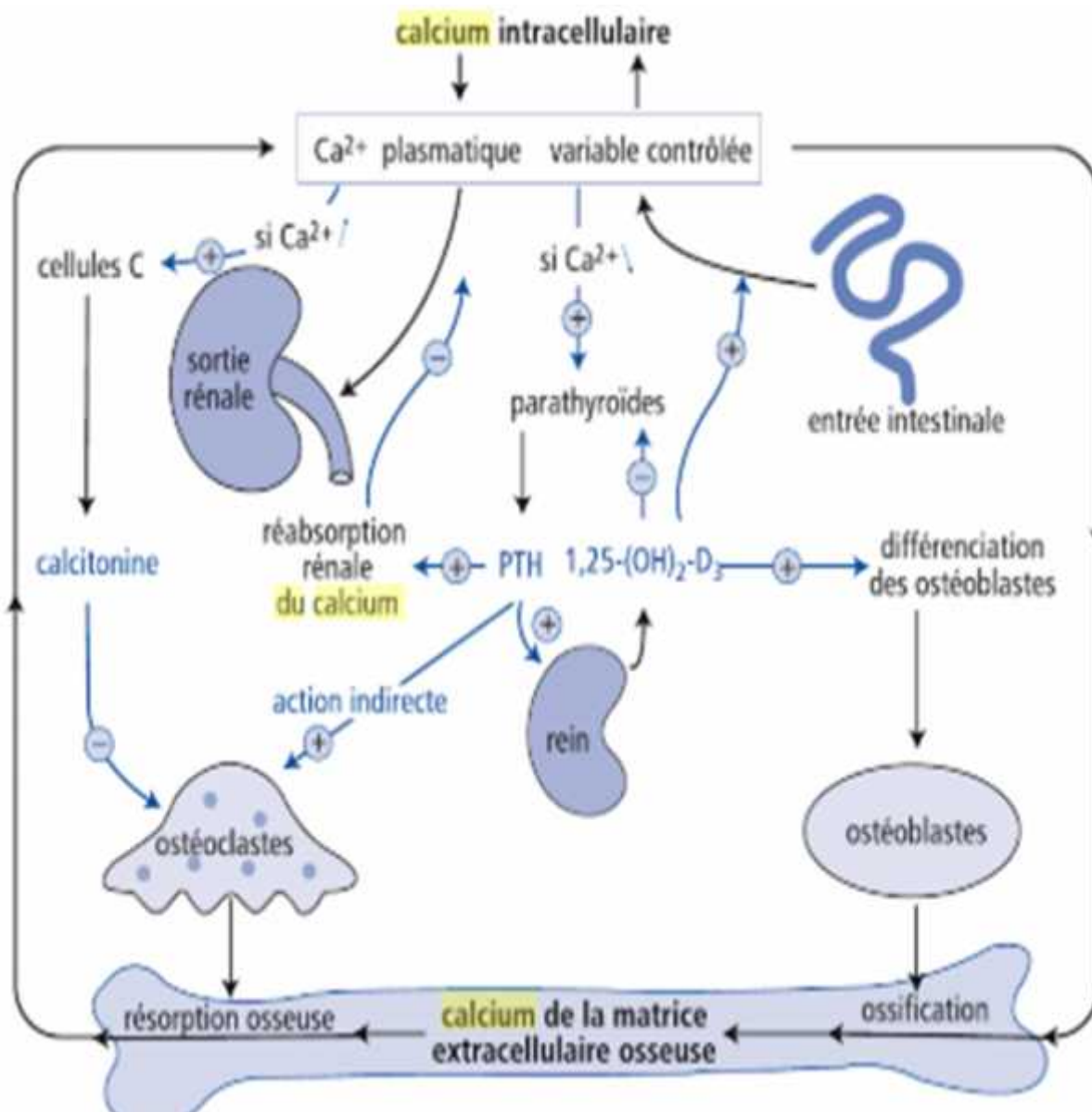


Figure05: régulation hormonale de calcémies (Claude et al., 2017).

II.5.La physiopathologie

Le taux de calcium sérique est régulé de manière étroite. sa valeur est très stable et comprise entre 2,2 et 2,6 mmol /l (pour calcémie totale, selon les normes de chaque laboratoire).

En réponse à une éventuelle baisse de la calcémie, se crée une hypersécrétion réactionnelle de PTH par les glandes parathyroïdes pour maintenir l'homéostasie. La présence d'une hypocalcémie résulte donc obligatoirement soit d'une insuffisance en sécrétion de PTH (hypoparathyroïdie), soit d'une résistance des organes cibles à la PTH (Tohme et al., 1993;Umpiaichitra et al., 2001). L'hypercalcémie survient quand l'entrée du calcium dans la circulation dépasse les sorties.

Tableau 04 : présentation des différents signes de perturbation du calcium.

Hypocalcémie	Hypercalcémie
<p>) La calcémie inférieure à 2,20 mmol/L ou 88 mg/l (Peter Kamenicky., 2016).</p> <p>) Les symptômes d'hypocalcémie le plus courants sont : la tétanie, des spasmes musculaires, Dépression (Jean louis., 2005 ; Murphy ., 2009).</p>	<p>) calcémie totale supérieure à 2,6 mmol /l ou une calcémie ionisée supérieure à 1 ,6 mmol/l (Bilezikian JP., 1992).</p> <p>) L'hypercalcémie pouvant entraine des : polyurie et polydipsie, ostéite fibreuse kystique (M.Adnonikof., 2010) lithiase urinaire, trouble du rythme cardiaque (Michel larouche., 2000)</p>

II.5.1.Diagnostic et recherche étiologique

Le diagnostic d'une hypo ou hypercalcémie repose sur :

- le dosage calcémie et calcémie ionisé et calciurie des 24 h
- phosphate sérique
- parathormone (PTH) plasmique
- et calcitriolémie (1,25 OH VD) (**Dicherson Rn et al., 2004**).

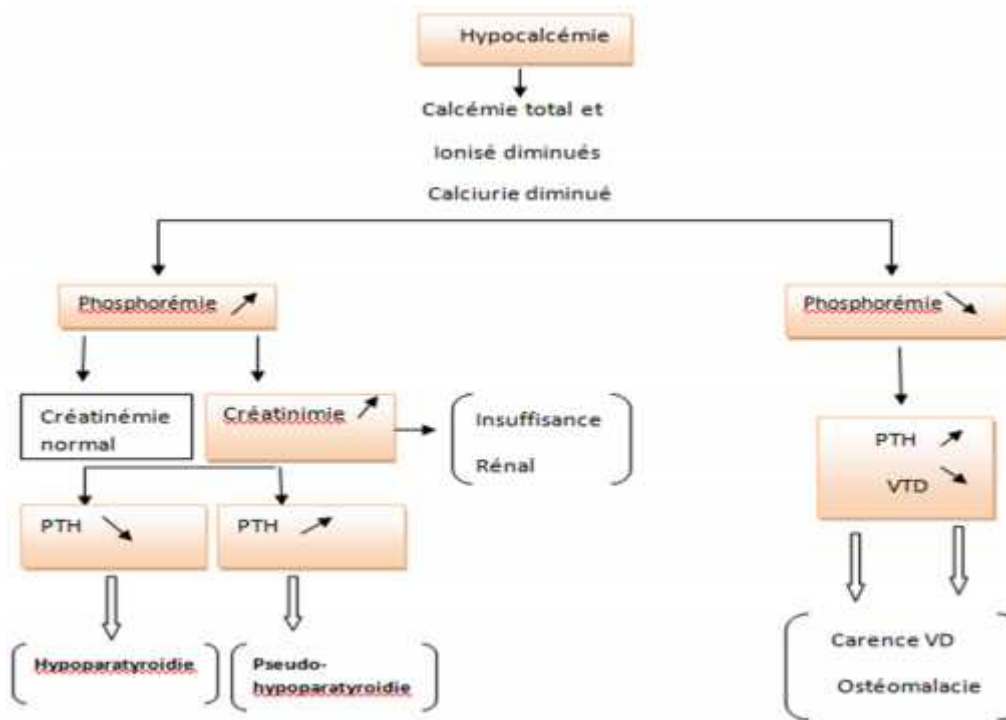


Figure 06 : diagramme diagnostiquée l’Etiologies de Hypocalcémie (Michel., 2000 ; (Dickerson Rn et al., 2004 ; 2005)

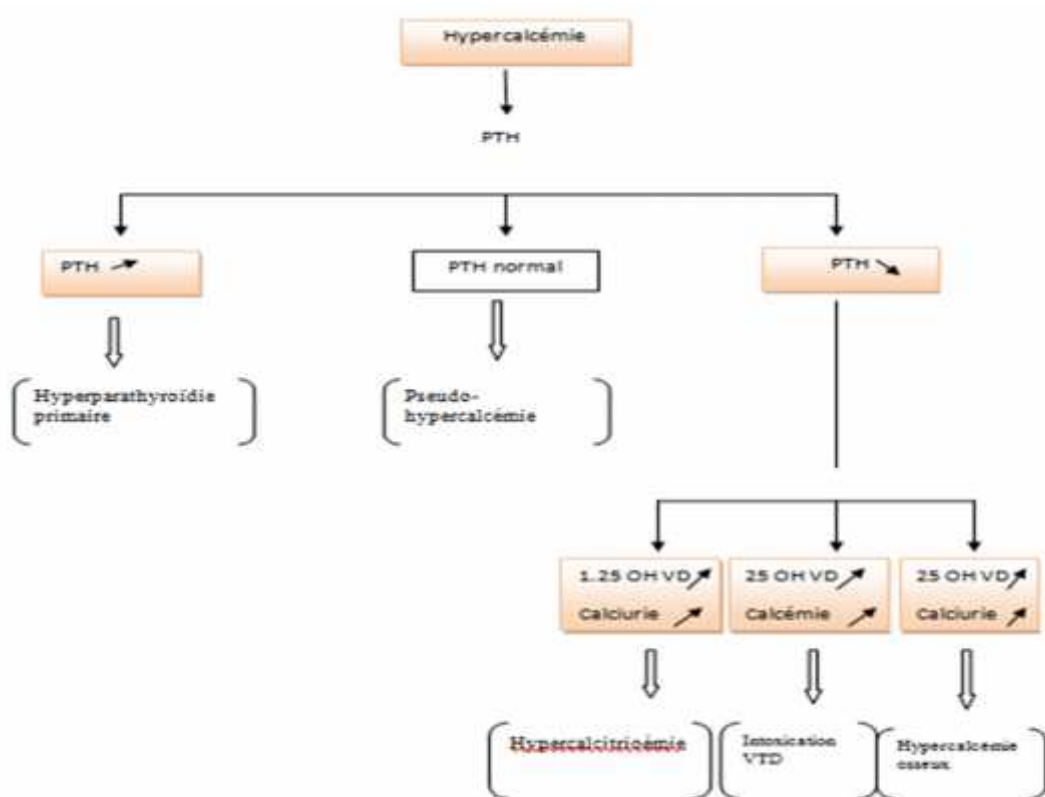


Figure 07 : diagramme diagnostiquée l’étiologie de l’hypercalcémie (Françoise Débiais.,2012 ;Guitton et al.,2002)

II.6. traitement

Le traitement de l'hypercalcémie ou hypocalcémie se concentre sur la correction de la maladie sous-jacente, qui est à l'origine généralement une perturbation dans l'homéostasie du calcium. Dans des circonstances extrêmes, la supplémentation en calcium ou calciuresis peuvent corriger les dérèglements graves dans les niveaux de calcium. Pour les cas moins graves, des mesures de soutien qui améliorent la fonction des glandes parathyroïdes, les glandes thyroïde, des reins, l'intestin et les os permettra à l'organisme pour compenser l'excès ou le manque de calcium et d'utiliser les systèmes de régulation hormonaux internes pour ramener les niveaux de calcium dans homéostasie. (**Elaine yu, sandeep Sharma., 2019**) .

Partie pratique

I.1. Lieu et période de l'étude

Notre travail a été effectué au niveau du laboratoire d'analyses médicales **Dr Zibouche** pendant un mois sur un échantillon de 70 patients diabétiques de type 01 et 02 .

Objectif : L'objectif principal de cette partie était de déterminer l'effet de la metformine sur la calcémie et sur la calciurie.

I.2 .Matériel et Méthodes

I.2.1. Matériel

a-Matériel de prélèvement

- Des tubes secs et héparines.
- Des gants, garrot, coton, portoir.
- Des seringues stériles de 5 ou 10 ml.

b-Appareillage

Les appareils analyseurs que nous avons utilisés sont des automates (Annexe 08).

I.2.2.Méthodes

I.2.2.1.Patients

L'étude a recruté 70 patients. Chaque patienta répondu à un questionnaire qui rassemble de nombreuses informations (sexe, âge, poids, ancienneté de diabète).Les sujets inclus dans notre étude ont été divisés en groupes traité et non traité par la metformine. Pour plus de détails sur les caractéristiques de la population et les paramètres évalués, voir l'annexe 04.

I.2.2.2.Prélèvement

➤ Prélèvement du sang

on nettoie la peau avec un coton imbibé d'alcool avant de piquer à l'aide d'une seringue stérile. Le sang prélevé est mis, soit dans des tubes secs, soit recueilli sur héparine L'échantillon de sang est centrifugé à 40×100 tours pendant 3min-15min. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages.

➤ Prélèvement d'urine

Le recueil des urines de 24 heures consiste à éliminer la première urine du matin dans les toilettes, puis à recueillir toutes les urines dans le même récipient pendant 24 heures. On note la date et l'heure de la première urine sur le bocal et le patient continue le recueil jusqu'au lendemain même heure. La totalité des urines de 24 heures doit être acheminée au laboratoire dans les plus brefs délais.

I.3.Dosage des paramètres biologiques

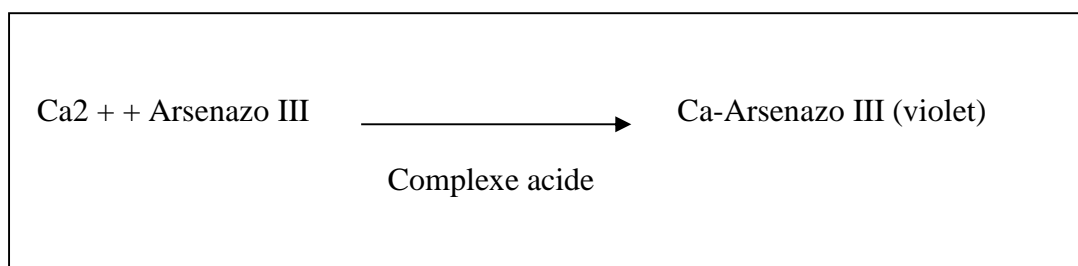
I.3.1.Dosage de calcium

La mesure du calcium est utilisée dans le diagnostic et le traitement de la maladie parathyroïdienne, de diverses maladies des os, de la néphropathie chronique, de la tétanie et la lithiase urinaire.

Méthodologie

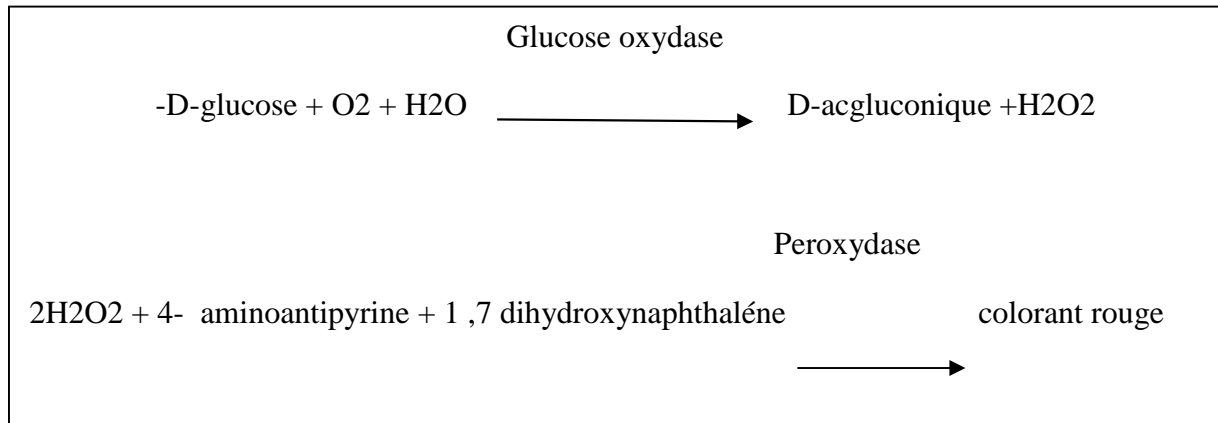
Le principe du dosage est basé sur la réaction d'ions calcium (Ca^{2+}) avec de l'arsénazo III (2,2'-[1,8-dihydroxy-3,6-disulfonaphthylène-2,7-bisazo]-bisbenzène-acide sonique) pour former un complexe de couleur pourpre intense. Le magnésium n'interfère pas de manière significative dans la détermination du calcium avec Arsénazo III. Dans cette méthode, l'absorbance du complexe Ca-Arsénazo III est mesurée de manière bichromatique à 660/700 nm. L'augmentation d'absorbance du mélange réactionnel qui en résulte est directement proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon.

Le schéma de réaction :



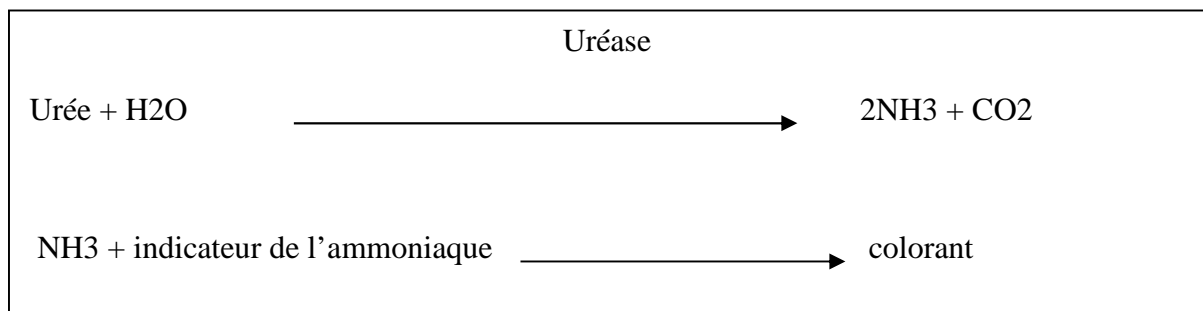
I.3.3. Dosage de glucose

Le glucose est la principale source d'énergie de la cellule. Le dosage de la glycémie à jeun et de l'hyperglycémie provoquée sont utilisés pour établir le diagnostic du diabète sucré et des troubles du métabolisme des hydrates de carbone (Tietz NW., 1994). Le type de dosage est calorimétrique.



I.3.4. Dosage de l'urée

La mesure de la concentration de l'urée est utilisée dans le diagnostic et le traitement de certaines maladies rénales et métaboliques. Son dosage est réalisé par une méthode colorimétrique. Le schéma de la réaction est le suivant :

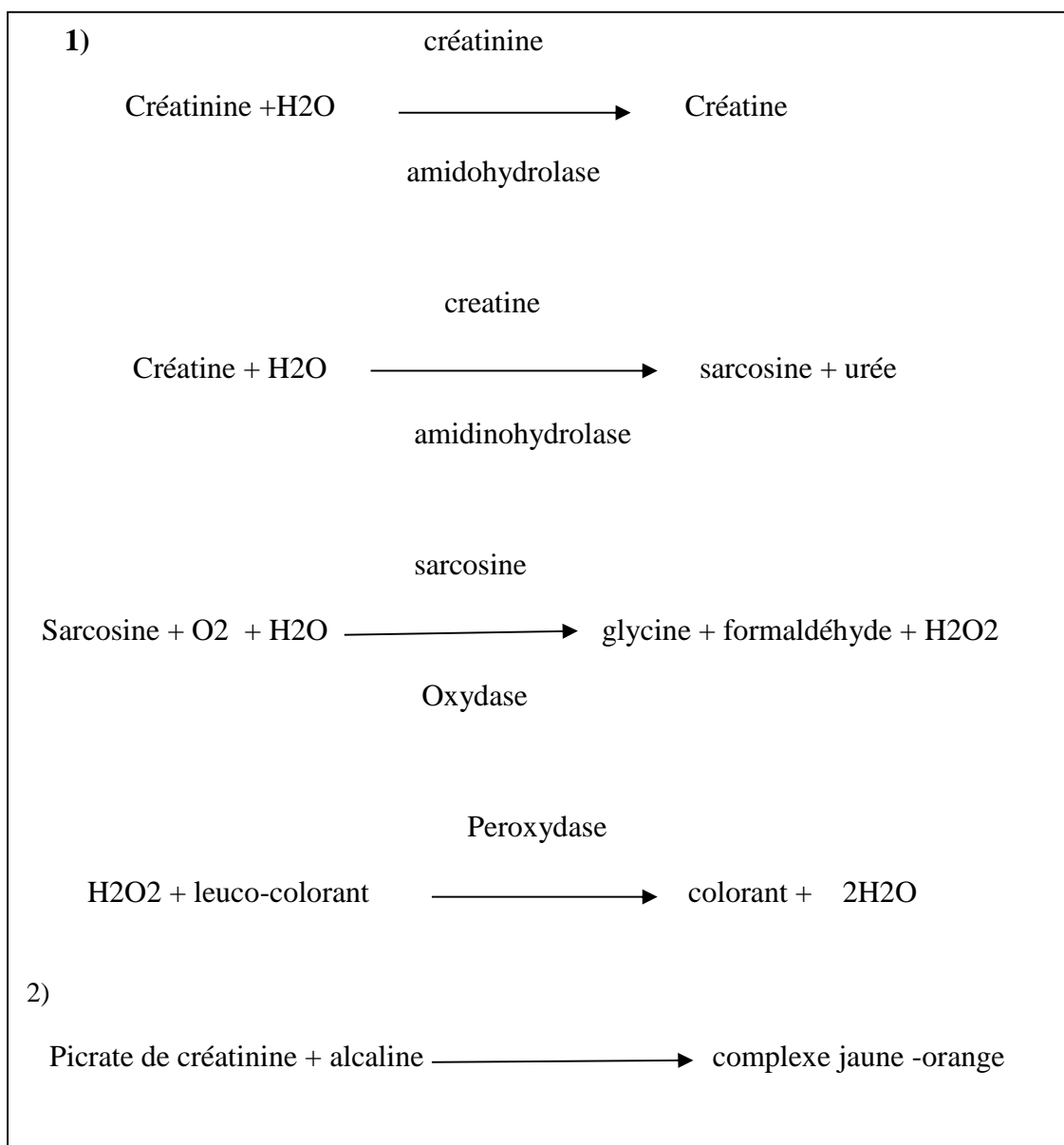


I.3.5. Dosage de la créatinine

Deux méthodes sont actuellement réalisées dans les laboratoires : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé (Afssaps., 2011).

Dans cette étude, le dosage de la créatinine / créatininurie est réalisé par une méthode cinétique avec la réaction de Jaffé.

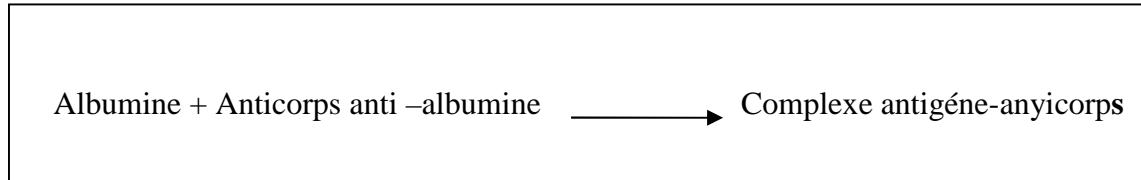
) **Méthode de Jaffé** : en milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.



I.3.6. Dosage de Microalbuminurie

Le dosage de l'albumine dans l'urine aide à diagnostiquer la dysfonction rénale et il est recommandé par l'American diabète Association pour dépister la microalbuminurie.

Réaction chimique :



I.4. Analyses statistiques

Le test **t** Student a été utilisé pour comparer l'effet de la metformine sur la calcémie et la calciurie entre le groupe traité et le groupe non traité par la metformine. Le test de corrélation de Spearman a été effectué pour déterminer l'association entre la calcémie, la calciurie ou la calciurie 24h et les autres paramètres chez le groupe traité par la metformine. Toutes les données ont été présentées sous forme de moyenne \pm ESM. Toute différence avec une p value ≤ 0.05 est considérée statistiquement significative. Le logiciel GraphPad (version 5.03) a été utilisé pour l'analyse statistique de données.

II .1.Résultats

II. 1.1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe montre que notre population renferme 24 hommes soit (34 %) et 46 femmes soit (66 %).

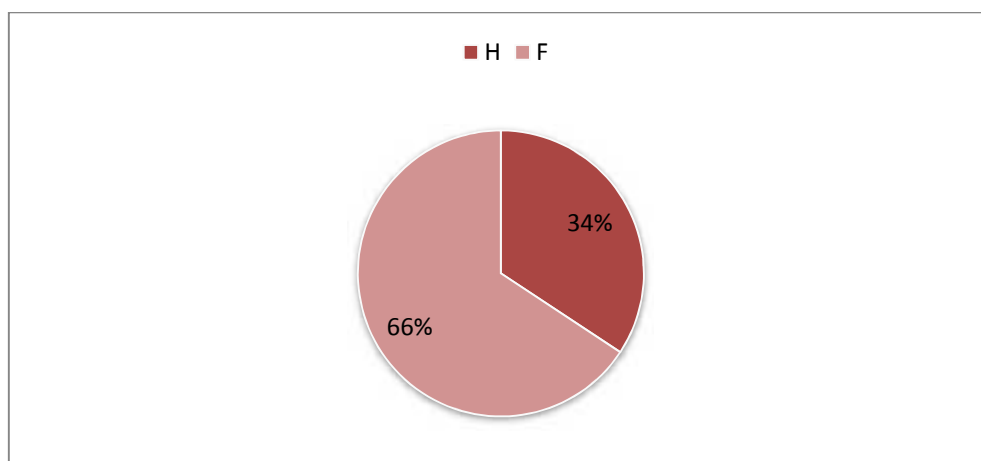


Figure 08 : répartition des patients selon le sexe (n=70).

II.1.2. Répartition des patients selon l'âge

L'âge des patients varie entre 34 ans et 88 ans avec une moyenne de 56.86 ± 11 ans. Les tranches d'âge les plus prédominantes sont celles qui se trouvent entre 43 à 52 et entre 61 à 70 ans avec une fréquence de 28.57%, suivies par la tranche d'âge de 52 et 61 ans avec une fréquence de 20%.

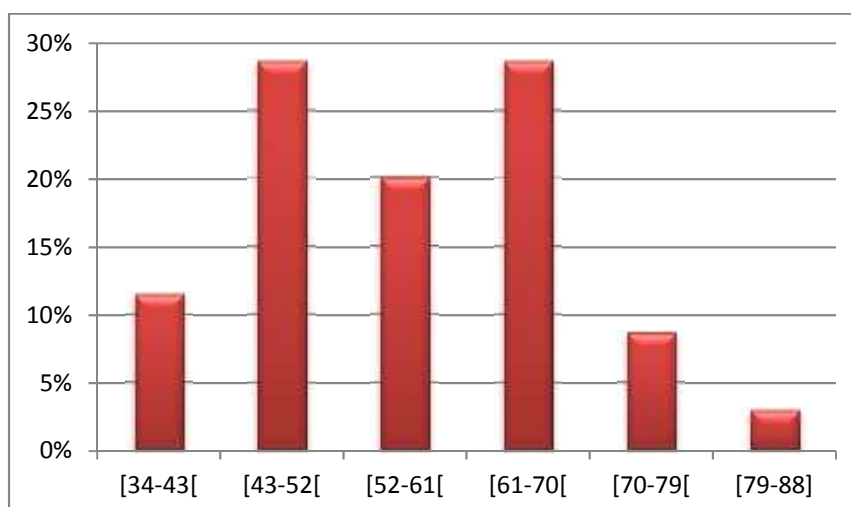


Figure 09 : répartition selon l'âge des patients traités par la metformine (n=35).

II.1. 3.Répartition des patients selon la calcémie

- J 62.85 % de notre population avaient une calcémie normale ($[Ca^{2+}] = 90-102$ t mg/l) tandis que 71% chez patients non traités par Met.
- J 31.42 % avaient l'hypocalcémie ($[Ca^{2+}] < 9$ mg/l) chez patients traités par Met et 42.85 % chez patients non traités.
- J Les patients ayant l'hypercalcémie ($[Ca^{2+}] >102$ mg/l) représentaient 6.7% chez patients traités par Met et 0 % chez autre groupe.

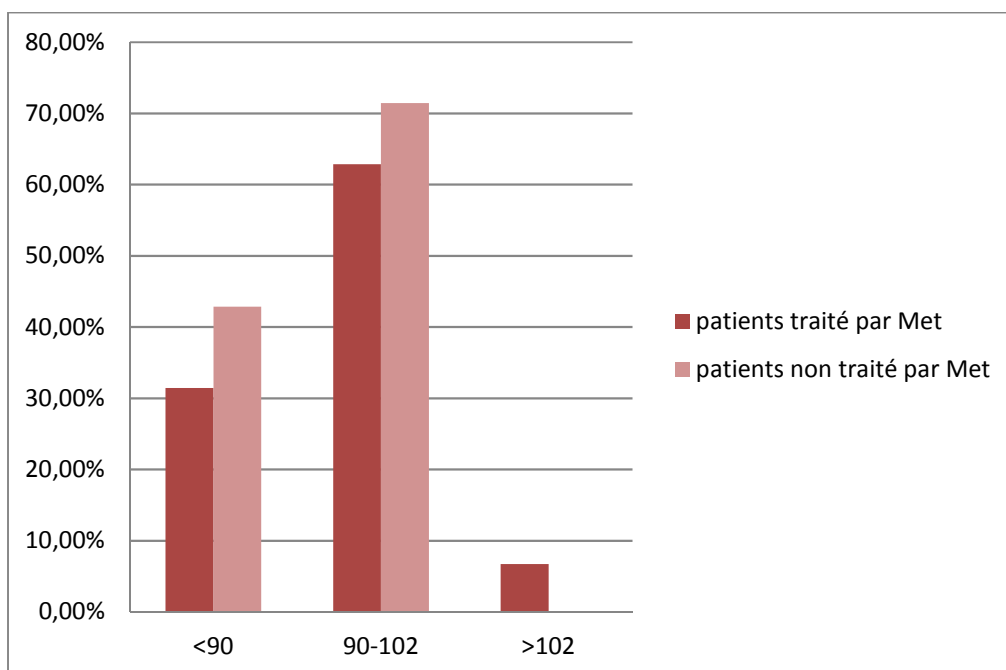


Figure 10 : répartition des patients selon le taux de calcémie (mg/l).

II.1. 4.Répartition des patients traités et non traités par metformine selon calciurie de 24h

- J 40% F et 28.57% H de notre population avaient une calciurie normal de 24 h tandis que 14.28% F et 17.14% H avaient une hypercalciurie chez patients traités par metformine.
- J 62.85% F et 17% H chez patients traités par Met ayant une calciurie normal , tandant que 17% H avaint une hypercalciurie.

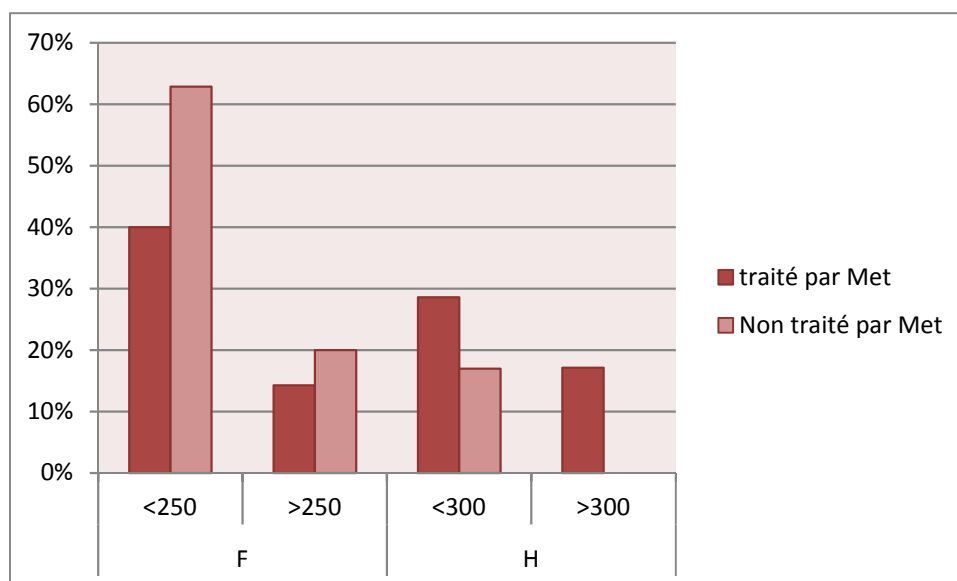


Figure 11: répartition des patients selon le calciurie de 24 h (mg/24.h).

II. 5. Déterminants de la concentration de calcium dans le sérum des patients traités par la metformine

La calcémie peut être sujette à plusieurs facteurs. En partant de données des patients traités par la metformine, on voulait déterminer si un lien existe entre la calcémie et les caractéristiques de ces patients. L'analyse univariée a montré que l'âge ($r = -0.39, P = 0.02$) et la durée de diabète ($r = -0.62, P = 0.01$) sont négativement corrélés avec la calcémie (Tableau 02). La nature de la corrélation de la calcémie avec les autres paramètres est décrite dans l'annexe 08.

II.6. Déterminants de la calciurie de 24h et de la fraction d'excrétion de calcium chez les patients traités par la metformine

L'homéostasie de calcium est principalement maintenue par l'absorption intestinale et par la réabsorption urinaire de calcium. Toute altération de l'excrétion urinaire pourrait affecter l'équilibre ionique y compris celui du calcium. Pour déterminer la présence ou absence d'une possible corrélation de la calciurie 24 h et de la FECa avec les caractéristiques des patients traités par la metformine, une analyse univariée a été effectuée. Une corrélation forte et négative a été constatée entre la calciurie 24h et la magnésurie 24h ($r = 0.63, P = 0.01$) (Tableau 07). De même, la FECa était associée fortement et négativement avec la FEMg ($r = 0.44, P = 0.01$) (Tableau 08). La nature du lien de la calciurie 24h et de la FECa avec les autres paramètres de ces patients est détaillée dans les annexes 09 et 10.

II.7. Le traitement par la metformine n'est pas associé à une modification dans la calcémie

Afin de déterminer un possible effet de la metformine sur la calcémie, les concentrations sériques de calcium à jeun chez les patients traités et non traités par la metformine ont été analysées. Les valeurs de la calcémie chez les traités et les non traités par la metformine n'étaient pas significativement différentes

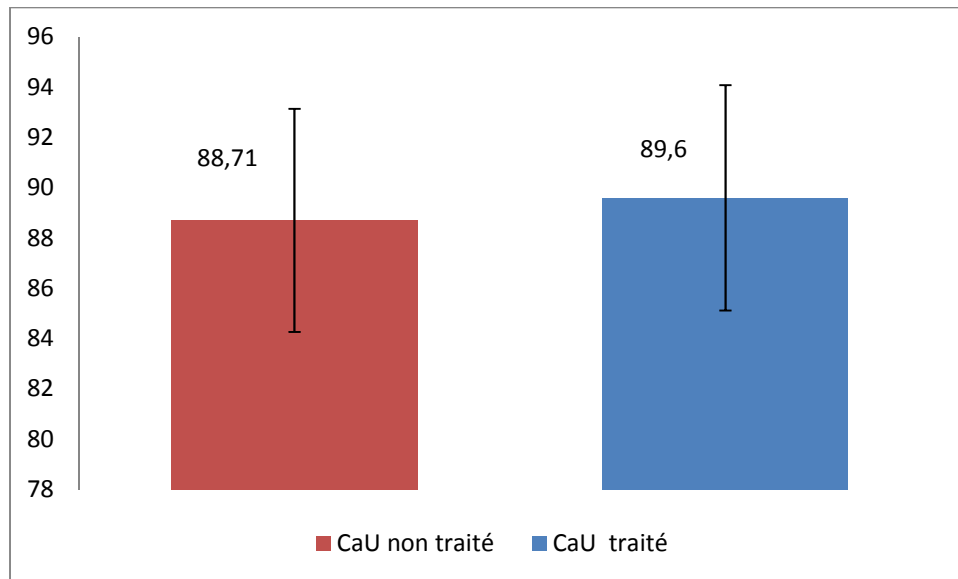


Figure 12 : comparaison entre les valeurs moyennes de Ca²⁺ patients traité et non traité par Met.

II.8.L'utilisation de la metformine n'est pas associée à une modulation dans la calciurie 24h

Comme 80% des calculs rénaux sont formés à base de calcium, on voulait tester notre hypothèse sur l'effet de la metformine sur l'élimination urinaire de calcium. Pour cela, la calciurie 24h a été mesurée chez les groupes traités et non traité par la metformine. Contrairement à nos prédictions, la calciurie 24h n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes.

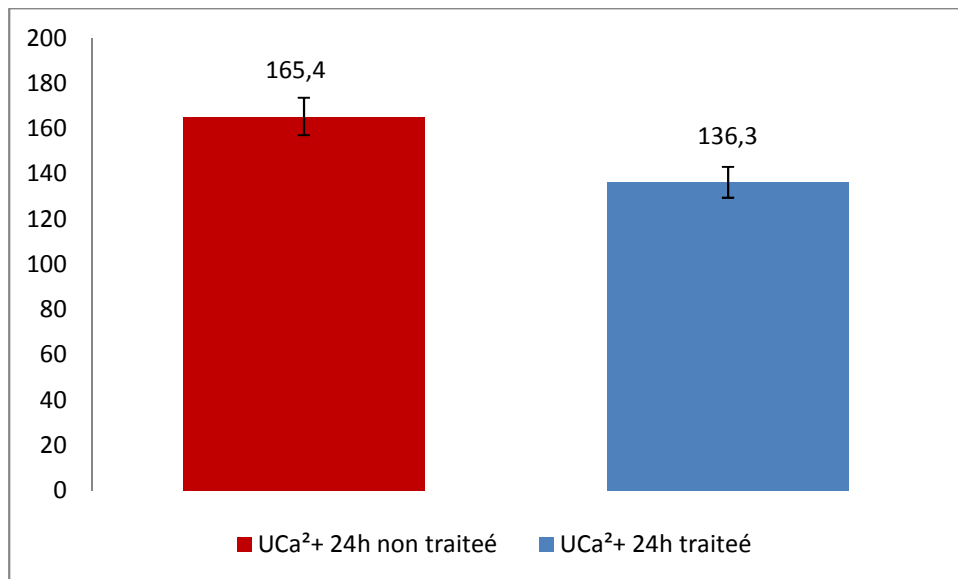


Figure 13 : comparaison entre les valeurs moyennes de la calciurie 24 h patients traité et non traité par Met

II.2. Discussion

Dans cette étude, la calciurie 24h n'était pas affectée par la metformine. Chez les diabétiques de type 2 traités par la metformine, la calcémie était négativement corrélée avec l'âge et la durée de diabète. intéressant, la calciurie 24h dans la population traitée par la metformine était positivement corrélée avec la magnésurie 24h. Une tendance positive mais non significative a été observée chez les traités par la metformine entre la glycémie et la fraction d'excrétion de calcium.

Des études précédentes ont montré que l'utilisation de certains médicaments est associée à des troubles dans l'homéostasie du calcium (**Buckley et al., 2010**). Dans notre étude, la metformine n'a pas altéré l'excrétion urinaire de calcium. L'absence de l'effet de la metformine sur l'élimination de calcium dans les urines a été aussi constatée par une étude sur une population de diabétiques de type 2 (**Dosa et al., 2011**). Toutefois, ce résultat ne s'accorde pas avec une étude qui a observé une diminution de la calciurie 24h chez des rats diabétiques traités par la metformine (**Yang et al., 2016**). Cette différence peut être expliquée par la difficulté de comparer les résultats de l'effet de la metformine entre les rats et les êtres humains. Des résultats contradictoires de l'effet de la metformine entre les animaux et l'être humain ont été déjà rapportés dans d'autres études (**Kurstjens et al., 2019**). Nous pensons également que des différences dans le régime alimentaire, la dose de la metformine, la durée de traitement, les caractéristiques de l'échantillon peuvent expliquer cette divergence dans les résultats.

Le maintien de la calcémie dans ses valeurs physiologiques est indispensable à l'organisme humain. Le traitement par la metformine n'a pas modifié la concentration sérique de calcium des diabétiques de type 2. Des études sur d'autres populations diabétiques ont décrit le même résultat. A doses très élevées de metformine, une étude a observé une augmentation dans la calcémie chez des rats diabétiques (**Costa et al., 2008**). Comme la metformine à haute dose n'est pas thérapeutique car elle ne réduit pas l'hyperglycémie et elle augmente les risques de maladies cardiovasculaires (**Costa et al., 2008**), la comparaison avec de telles études est par conséquent difficile.

L'âge est l'un des déterminants importants de la concentration de calcium dans le sérum. Effectivement, la calcémie était négativement corrélée avec l'âge chez les diabétiques traités et non traités par la metformine. Ceci peut être expliqué au moins par un déclin dans l'absorption intestinale de calcium avec l'âge (**Agnusdei et al., 1998 ; Nordin et al., 2004**).

Par conséquent, l'examen de routine de la concentration sérique de calcium des diabétiques âgés est recommandé.

L'élimination urinaire de calcium est sous le contrôle de plusieurs facteurs (**Lambers et al., 2006 ; Van Abel et al., 2005**). Dans cette étude, une corrélation négative très forte a été observée entre la calciurie 24 h et la magnésurie 24 h chez les traités par la metformine. De même, une association négative très forte a été également observée entre la FECa et la FEMg. Comme ce résultat s'agit d'une corrélation, il n'est pas possible de prévoir lequel est dépendant de l'autre. Toutefois, une étude a conclu que c'est le magnésium qui a un effet sur l'excrétion urinaire de calcium quand les auteurs de cette étude ont trouvé que l'infusion de magnésium augmente significativement l'excrétion de calcium dans les urines alors que l'infusion de calcium n'affecte pas l'élimination urinaire de magnésium (**Bonny et al., 2008**). Cela leur a amené à postuler que les concentrations élevées de magnésium qui augmentent la calciurie pourraient accroître le risque de formation de calculs rénaux. Il est nécessaire de confirmer cette hypothèse sachant que d'autres études ont rapporté que le magnésium prévient la lithiase urinaire (**Fetner et al., 1978 ; Guerra et al., 2006**).

Conclusion

Conclusion

C'est une étude prospective, nous avons pu décrire le profil de 70 patients diabétiques. Après analyse de nos résultats, nous pouvons conclure que :

Nos patients sont moyennement équilibrés dont 31% des diabétiques traité par Met ont un Calcémie inférieure à 90 mg/l et 7% ont un Calcémie supérieure à 120 mg/l. L'âge moyen était de 56.86 ans et le sexe homme était majoritaire avec 51.42 % des patients. Les résultats de notre étude ont porté que l'âge ; le sexe, durée de administration du médicament ; l'activité physique ; ancienneté du diabète ; influencent sur les valeurs de Calcémie.

Contrairement à notre hypothèse, l'utilisation de la metformine n'est pas associée à un effet sur la calciurie chez les diabétiques de type 2. Toutefois, d'autres études sont encore indispensables pour supporter ou réfuter cette hypothèse. Par mesure de sécurité, le contrôle de routine de la calciurie reste important pour protéger les diabétiques traités par la metformine contre le risque de lithiase urinaire.

En perspectives, diverses études peuvent être proposées pour compléter ce travail, il est de préférence d'augmenter le nombre d'effectif pour avoir une meilleure étude statistique significative .

Glossaire

Glossaire

Acidose: trouble de l'équilibre acido-basique de l'organisme correspondant à une augmentation de la concentration de l'acide dans le plasma et les liquides interstitielles

Acidocétose : avec un excès de corps cétonique dans le sang, observé notamment au cours du jeûne de diabète

Anorexie : diminution ou arrêt de l'alimentation, par perte d'appétit ou refus de se nourrir

Cholestérol HDL: souvent appelé "bon "cholestérol il est fabriqué par l'organisme c'est un transporteur qui enlève le cholestérol du sang pour l'amener au foie.

Cholestérol LDL : souvent appelé "mauvais" cholestérol. il fabriqué par l'organisme il transport le cholestérol vers le sang

Érythème : rougeur de la peau s'effaçant à la pression

Diarrhée : émission trop fréquente des selles liquides ou pâteuses, due à un défaut la réabsorption de l'eau par l'intestin

Déshydratation : correspond à une diminution excessive, voire à la quasi élimination de l'eau contenue dans nos tissus, se manifeste sous différentes formes : sensation de soif intense, sécheresse de la peau et des muqueuses et encore oligurie.

Glucose : sucre simple s'avérant une des principales sources d'énergie du corps

Glycémie : taux de glucose dans le sang

Glycolyse : dégradation du glucose dans les cellules au cours du catabolisme

Glycogène : glucide constitué de très longues chaînes ramifiées de molécule de glucose. Formant la principale réserve de glucose dans l'organisme.

Hyperglycémie : augmentation le taux de glucose dans le sang au dessus des valeurs normale

Hypoglycémie : diminution le taux de glucose dans le sang au dessous des valeurs normale

Hypertension : augmentation de tension artérielle au-delà des valeurs normales

L'hémoglobine glyquée : souvent connu sous le nom HbA1c ou A1c, est une molécule d'hémoglobine liée par glucose ; qui permet de transporter l'oxygène dans le sang.

Nausée : envie de vomir

Ostéomalacie : déminéralisation des os due notamment à une carence en vitamine D, et équivalente chez l'adulte au rachitisme.

Polyphagie : besoin excessif de manger et absence de sensation satiété

Polyurie : augmentation de la quantité des urines émises pendant 24h, au-dessus de seuil de 3 L.

Glossaire

Polydipsie : besoin exagéré de boire, surtout au cours de diabète.

Prurit : sensation naissant dans la peau et entraînant une envie de se gratter

Urticaire : maladie dermatologique caractérisée par l'apparition des plaques rouges en relief, souvent très prurigineuses.

Vomissement : rejet par la bouche de contenu de l'estomac.

Références

A

- J **Adrien Lohourignon Lokrou., (2018)** .physiologie et physiopathologie du calcium.P:50.
- J **Adré Calas, Henri Jean Bouluis,Jean Perrin Plas ,Patrick Vammeste ., (2016)** .
Precis De Physiologie 2ed ;Paris.P:240.

B

- J **Bakiri BenmiloudeM., (1993)** . Maladie des Glandes Endocrine (Peram) Officie Des
Publication Unaversitaire (OPU) Alger.P:205-216.
- J **Bailey CJ, Wilcock C., Scarpello JH., (2008)** .Metformin And The Intestine
Diabetologia ,51: 1552-155.
- J **Bailey C., Campbell I., (2007)** .Metformin: The Gold Standard. A Scientific
Handbook .Chichester ; UK Wiley.P:288.
- J **Barau.,C.,Pons.S,GhalehB., (2016)** . Chapitre 22-Médicaments Antidiabetique
Pharmacologie Cardiovasculaire Et Respiratoire ;Elsevier Marson.P:180-186.
- J **Viollet.,Foutz.,Fabrizio And reelli., (2012)** .Metformine: le point sur les
mécanismes d'action.correspondances en metabolisms hormones,diabetes et
nutrition,Edimark.51(3).P:67-72.
- J **Bilezikian JP., (1992)** .Mangement of acutre hypercalcimia;326:1196-203.
- J **Bischoff-Ferrari., (2011)** . "des os incassables en trois étapes vitamine d, calcium et
exercice." International Osteoporosis Foundation: 1-24.
- J **Bouchoucha.,M.,Uzzan.,B,Cohen., (2011)** .Metformin et digestive disorders.
Diabetes et metabolism,37(2),90-96.
- J **Bruno Moulin et marie-Noelle Peraidi., (2018)** .ILTEMS Chapitre 6 :
hypercalcimie-hypocalcimie.collège des enseignants d'endocrinologie Nephrologie
8ed,266-256.

C

- J **Claude Martin., Bmiot Vallet ., Brumo Riou John Libbereurotext., (2017)** .
Paris.P:368-369-373.

- J **Clifford J.,Bialek., (2017)** . Metformin historical overview.Diabetologia; 60:1566-1576.
- J **Cooper MS.,Gittoes NJ., (2008)** .Diagnosis And Management Of Hypocalcaemia BMJ; 336 (7656):1298–302.
- J **Covili , F. and L. Jacob ., (2002)** . " Hypercalcémie aiguë ." SFAR: 1-28.

D

- J **Del Barco, S., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Oliveras-Ferraros, C., Bosch-Barrera, J., Joven, J., Martincastillo, B., And Menendez, J.A., (2011)** . Metformin: Multi-Faceted Protection Against Cancer. Oncotarget 2.P:896–917.
- J **Désiré Mérien., (2014)** .Labiorespiration PAR Santé .ed la nor.P:181.
- J **Dicherson Rn., Alexander Rh., Minard G.,Groce Ma., (2004)** .Brownro.Accuracy Of Methodes To Estimate Ionized And Corrected Serum Calcium Concetration In Criticallyill Multiple Trauma Patients Receiving Specialized Nutrition Support, JPENJ Parenter En Teral Nutr,28(3) :133-4.
- J **Dickerson Rn .,Morgan Lg.Cauthen Ad Alexander Kh. , Groce Ma., Minard G.,et al., (2005)** .Treatment Of Acute Hypocalcemia In Criticallyill Multiple Trauma Patients Receiving Specialized Nutrition Support, JPENJ Parenter Enteral Nutr ,29(6) :436-41.

E

- J **Elaine Yu ; Sandeep Sharma ., (2019)** .physiologie calcium.

F

- J **Faure Sébastien., (2017)** . Les AntidiabétiquesActualites Pharmacoutique . france: N571.P: 1-5 .
- J **Faure, S., (2011)** . Biguanides. Actualités Pharmaceutiques,(506):51-54.
- J **Foretz M., Viollet B., (2014)** . Les Nouvelles Promesses De La Metformine. Vers Une Meilleure Compréhension De Ses Mécanismes D'action. Med Sci (Paris);30(1):82-92.

- J **Foretz, M., Hébrard, S., Leclerc, J., & Viollet, B., (2008)** .O31 Mécanisme D'inhibition De La Production Hépatique De Glucose Par La Metformine. *Diabetes & Metabolism*,34, Supplement 3(0), H19.
- J **Fourrier, F., & Seidowsky, A., (2010)** . Intoxication par la metformine: mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*;19(6), 539-544.
- J **Françoise Couic-Marinier ., (2017)** .Un Traitement Par Liraglutide Chez Un Patient Diabétique De Type 2 A Haut Risque Cardiovasculaire ,*Actualités Pharmaceutiques* ;N° 563,14-17.
- J **Françoise Débiais., (2012)** .revue du rhumatisme monographies.79;227-232.

G

- J **Goot T,Bimdels RJ,Hoenderop JG., (2008)** .TRPV5:amingeniously controlled calcium channel;74:1241-6.
- J **Guyrostoker., (1997)** .T1 et T2 Uro-Néphrologie OPU ; Paris.P:146-148-161-192 .
- J **GuillonC.,RenardB.,GabilletL.,VillersD., (2002)**. Dyscalcémiesauxurgences. *Reanimation*; 11:493-501.

H

- J **Hebert S., (2004)** . Calcium and Salinity sensing by the thick ascending limb: a journey from mammals To Fish and back-again.*kidney*,68:28-33.

J

- J **Jean Louis Vincement ,Spinage Nerlage Frans., (2005)** .Manuel De Réanimation,Soins Intensifs Et Médecine D'urgence 2ed ;Paris.P:37-38.
- J **Jean Louis Benau Deux Genevier., (2012)** .Biochimie Médicale :Marqueurs Actuels et Perspectives.lavoisier MPS 2ed.P: 369-377.

K

- J **Kieffer TJ,Cho YM., (2011)** . New Aspects Of An Old Drug: Metformin As A Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Enhancer And Sensitiser ; *Diabetologia* ;54(2):219-22.

- J **Kirpichnikov D., Mcfarlane SI., Sowers JR., (2002)** .Metformin: An Update. Med. ;137(1):25-33.

M

- J **M.Andnplikok., (2010)** .Dyscalcémies.Medicine d'urgence.25-100-A23.
- J **Marion Vallet. ,Ivantack., (2012)** . reveu du rhumatisme monographies .P:205.
- J **Mensenkamp AR.,Hoenderp JC.,Binndels RJ., (2006)** .Recent advances in renal tubulaire calcium reabsorption.curr opin nephrol lypertens;15:524-9.
- J **Messina , V., (2014)** . " Meeting Calcium Recommendations on a Vegan Diet." The Vegetarian Nutrition Dietetic Practice Group: 1-2.
- J **Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, Snyder RN, Tanen M, Hilliard D, Weiss B, Larson P, Gutierrez M, Jiang G, Liu F, Pryor KA, Yao J, Zhu L, Holst JJ, Deacon C, Herman G, Thornberry N, Amatruda J, Williams-Herman D, Wagner JA, Sinharoy R., (2010)** .Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Administered In Combination With Metformin Result In An Additive Increase In The Plasma Concentration Of Active GLP-1.Clin Pharmacol Ther ;88(6):801-8.
- J **Michel La Roche Heures De France., (2000)** .Rumathologie, P:99-101.
- J **M.H. La Fage Proust., (2001)** .Metabolisme Phosphocalcique pdf.
- J **Murphy E.,Williams GR ., (2009)** . Hypocalcaemia;Medcine,37(9) :465-8.

P

- J **Paul Barjon., (1991)** .Nephrologie (OPU) ; Paris,P:79-93.
- J **Peacock, M., (2010)** . «Calcium metabolism in health and disease." ClinJAMsocNephrol 5 Suppl 1: S23-30.
- J **Perrots ., (2002)** . Rematologie; Paris,P:301.
- J **Pernicova I., Korbonits M., (2014)** . Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nature reviews Endocrinology.10(3):143-156.
- J **Peter Kamenicky., (2016)** .hypocalcémie de adulte .vol.80 P51 51-53.

Q

- J **Queiroz, Eveline A. I. F., StephaniePuukila, Rosangela Eichler, Sandra C. Sampaio, Heidi L. Forsyth, Simon J. Lees, Aneli M. Barbosa, Robert F. H. Dekker, Zuleica B. Fortes, and NeelamKhaper., (2014) .** “MetforminInducesApoptosis and Cell Cycle ArrestMediated by Oxidative Stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 Breast Cancer Cells.” Edited by Masaru Katoh. PLoS ONE 9 (5): e98207.

R

- J **Rev January., (2018) .**Glucophage® (Metformin Hydrochloride) Tablets, Glucophage® XR 5Metformin Hydrochloride) Tablets Extended-Release Tablets. Distribu e Par: Bristol-Myers,Squibb Company, Princiton, NJ 08543 USA, 1125493A9.
- J **Reddy B., Thummar H., Gupta M., (2016) .**PD31-09 Diabetics On Metformin Experience Increased Stone Episodes Compared To Non Metformin USERS.Journal ofUrology.195(4S):e720-e721.
- J **Rizzoli R., (1996) .** Parathyroid hormone-related protein. An analog of parathyroid hormone involved in regulation of growth, development, and gestation. Rev Rhum Engl ; 63 : 79- 82
- J **Rizzoli R., Bonjour J., (1998) .**Calcitropic hormones and integrated regulation of calcemia and calcium balance; 48 : 1178-84.

S

- J **Sambol NC., Chiang J., O’Conner M., Liu CY., Lin ET., Goodman AM., Et Al., (1996) .**Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Metformin In Healthy Subjects And Patients With Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Clin Pharmacol ;36:1012–21.
- J **Sanofi-Aventis., (2018) .**Glucophage® Comprim s De Chlorhydrate De Metformine.pdf.
- J **Scanlon et Sanders., (2007) .**Essentials ofanat omy and physiologie 5ed.USA. Davis company.P:603.
- J **Sterne J., (1957) .** Du Nouveau Dans Les Antidiab tiques. La NN Dim thylamino Guanyl Guanidine (NNDG). Maroc ; 36 : 1295-6.

T

-) **Tohme JF.,B .,Lezikiam JD ., (1993)** .Hypocalcemie Emergends Endocrinol Metabclcim Notham ;22-363-75.

U

-) **Umpiaichitra, V Bestiam WV ., (2001)** . Castelle Hypocalecemia, In Children,Pathologenesis,And Mangement Clim Pediat;40 :305-12.
-) **UKPDS., (1998)** . Effect Of Intensive Blood-Glucose Control With Metformin On Complications In Overweight Patients With Type 2 Diabetes ; 352 : 854-65.

V

-) **Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. , (2002)** .Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clinical science.122(6):253-270.

Annexes

Annexe 01 : Analyses sanguin des patients traité par MET

NUM	sex	age (ans)	Poids (kg)	Durée de diabète (ans)	HbA1c (%)	Gly (g/l)	Uree (g/l)	Créat (mg/l)	CA+2 (mg/l)	NA+ (meq/l)	K+ (meq/l)	CL- (meq/l)	Mg+2 (mg/l)	TG (g/l)	CLt (g/l)	HDL (g/l)	LDL (g/l)
1	M	50	60	10	8,01	1,3	0,21	9	74	136,1	1,04	106,4	21	1,23	1,4	0,3	1,25
2	M	70	77	5	7,3	1,2	0,49	10,8	82	138,3	4,09	107,1	17,1	1,2	1,2	0,2	1
3	F	50	64	19	8,29	1,64	0,3	7,6	85	138,4	4,56	109,5	21,6	1,35	2,3	0,39	1,64
4	F	49	85	4	8,5	1,67	0,4	9,8	94	130,5	4,5	106,1	22	1,01	1,12	0,38	1,58
5	M	66	74	8	9,5	1,4	0,22	9,68	92	135,4	4,6	106,4	21	0,64	1,3	0,42	1,44
6	F	34	85	2	7,8	1,1	0,15	6	92	135,2	4,63	106,6	21,1	2,22	-	0,46	1,58
7	F	60	100	18	9,9	1,92	0,43	10,4	92	134,3	3,86	106,9	17,2	1,09	-	0,41	0,43
8	M	68	64	8	7,8	1,41	0,35	9	78	129,8	4,09	97,5	16,1	-	-	-	-
9	F	72	70	11	6	1,07	0,2	1,09	80	132,2	4,06	106,3	20,3	0,42	-	0,4	0,59
10	M	66	97	18	8,5	0,85	0,28	9,6	86	135,5	4,47	102,6	21,4	0,87	1,15	0,96	0,32
11	F	65	72	5	7,01	1,3	0,31	7,3	88	130,2	4,12	100,3	16,3	-	-	-	-
12	M	60	73	3	8,28	1,25	0,44	10,1	94	135,4	4,67	106,5	20,5	0,72	1,3	0,13	1,02
13	M	53	72	7	7,6	1,77	0,38	11,67	95	128	4,28	104,1	21	-	-	-	-
14	F	43	62	4	7,01	1,33	0,27	6,53	94	130,7	4,12	107,2	19,4	0,78	-	0,52	1,23
15	M	53	95	3	11,39	0,58	0,31	10,27	103	136,1	3,46	103,4	22,9	-	1,74	0,24	1,2
16	F	50	82	6	7,9	1,55	0,17	5,78	89	131,7	4,22	108,1	17,1	1,26	-	0,53	1,37
17	F	58	87	4	9,7	1,37	0,31	6,82	93	136	4,62	106,6	21,1	-	-	-	-
18	F	65	78	11	7,6	1,51	0,3	5,91	29	135,3	4,43	108,8	21,5	2,1	2,1	0,35	1,23
19	F	40	68	2	7	0,78	0,21	5,91	87	136,1	4,21	109,4	18,9	-	-	-	-
20	M	66	74	11	6,8	1,32	0,39	7,51	93	139,4	5,03	107,9	20	-	-	-	-
21	M	43	97	4	7,2	1,58	0,34	7,59	97	139,9	4,57	108,1	19,7	0,72	-	0,15	1,23
22	M	50	80	2	7,67	0,96	0,31	10,8	94	139	5,13	107,1	24,4	0,84	2	0,68	1,34
23	M	72	70	5	8,6	1,91	0,35	7,2	90	132	4,6	103,6	19,3	-	-	-	-
24	M	49	80	2	6,5	0,91	0,34	6,3	94	136,3	3,95	102,4	20,1	0,8	1,58	0,34	1,45
25	M	88	75	10	6,81	1,34	0,47	12	91	134,6	5,37	107,1	23,4	1,05	1,62	0,35	1,04

26	M	40	90	2	6,4	1,26	0,26	10,5	98	135,8	4,14	103	14,7	1,16	1,8	-	-
27	F	59	59	7	8,8	0,59	0,37	5,9	93	135,9	4,04	101,1	21,7	1,26	0,99	0,24	0,5
28	F	59	95	3	7	0,87	0,43	10,3	91	134	3,98	100,2	23,8	-	-	-	-
29	M	51	70	8	6,44	1,87	0,36	8	87	133,2	4,18	101,8	17,9	1,08	1,72	0,6	0,9
30	F	65	75	10	7,2	1,54	0,26	5,2	92	136,5	4,44	104,2	17,7	-	-	-	-
31	M	61	60	5	7,6	1,33	0,45	9	93	138,1	3,8	107,8	21,2	-	-	-	-
32	F	61	75	3	8,52	1,24	0,16	4,7	96	138	4,63	107,4	17,1	-	-	-	-
33	M	40	87	4	6,33	1,32	0,43	6,9	93	136,4	4,97	105,5	18,6	-	-	-	-
34	F	50	77	4	7	1,42	0,33	4,3	96	133,4	4,89	104	21,9	-	-	-	-
35	F	64	65	2	7,2	1,09	0,38	7,16	111	141	4,41	112,7	14,8	-	-	-	-

Annexe 02 : les analyse urinaire des patients traité par MET

NUM	Sexe	Age (ans)	poids	Diurèse (l)	Microalbuminurie (mg/l)	Microalbuminurie (mg/l)	Créatinurie (mg/l)	créatiurie des 24h (mg/24h)	UCa2+ (mg/l)	Uca+2 de 24h (mg/24h)	UMg+2 (mg/l)	UMg2+ 24h (mg/24h)
1	M	50	60	1,6	6	10	906	1548,71	50,272	1554,9	-	-
2	M	70	77	0,6	8	4	2006	902,65	71,952	906,336	97,11	58,266
3	F	50	64	1,8	3	6	710	1278,8	189,67	341,41	17,35	31,23
4	F	49	85	1,5	15	22	115,5	173,25	115,5	173,25	38,78	58,17
5	M	66	74	0,3	45	14	937	281,05	91,54	27,46	45,74	13,722
6	F	34	85	1,3	21	27	1349	1753,99	113,92	148,1	84,37	109,681
7	F	60	100	1	29	29	1089	1088,65	18,27	18,27	39,64	39,64
8	M	68	64	0,6	676	406	378	346,8	23,02	13,81	47,81	28,686
9	F	72	70	1,75	6	10	885	154,961	67,2	117,6	67,38	117,915
10	M	66	97	1,4	383	536	1714	2436,87	96,99	135,79	111,26	155,764
11	F	65	72	1,7	17	29	853	1449,96	287,57	488,87	106,14	180,438
12	M	60	73	0,4	5	2	1016	406,53	291,52	116,61	124,21	49,684
13	M	53	72	1,5	75	38	1422	710,93	85,19	42,6	139,51	209,265
14	F	43	62	0,4	2	1	421	168,48	119,26	47,7	58,93	23,572
15	M	53	95	1	24	66	763	2135,42	68,9	192,92	52,48	52,48
16	F	50	82	1,7	7	12	778	1321,92	102,04	173,47	45,03	76,551
17	F	58	87	0,8	5	4	883	706,53	153,49	122,79	96,45	77,16
18	F	65	78	1,3	2	3	455	591,58	33,77	43,9	48,63	63,219
19	F	40	68	1,58	3	4	929	1393,79	53,99	80,99	52,6	83,108
20	M	66	74	1,2	3	4	894	1072,8	224,17	269	59,75	71,7
21	M	43	97	0,4	103	41	1685	674,17	342,55	137,02	176,1	70,44
22	M	50	80	1,1	7	8	1304	1434,42	275,8	303,38	95,98	105,578

23	M	72	70	1,5	26	39	1453	2180,21	313,54	470,31	172,79	259,185
24	M	49	80	1,85	31	58	1430	2645,81	309,17	571,96	175,82	325,267
25	M	88	75	0,95	13	12	1177	1118,03	55,61	52,83	56,63	53,7985
26	M	40	90	0,45	8	4	2006	9002,65	161,31	72,51	97,11	43,6995
27	F	59	59	1,3	17	23	684	889,34	89,12	115,86	83,93	109,109
28	F	59	95	1	7	7	810	809,5	27,17	27,17	42,17	42,17
29	M	51	70	1,75	6	10	906	1584,71	129,06	225,86	53,06	92,855
30	F	65	75	1,3	18	24	625	812,42	197,98	259,37	106,53	63,918
31	M	61	60	1	43	43	1478	1478,11	304,14	304,14	77,95	77,95
32	F	61	75	0,55	36	205,3	765	421	212,59	116,92	43,02	32,265
33	M	40	87	1	14	14	846	846,33	79,29	79,29	59,94	59,94
34	F	50	77	2,25	52	245,116	488	1097,87	131,25	295,31	85,94	55,861
35	F	64	65	0,6	17	10	775	464,76	102,31	61,39	55,16	38,612

Annexe 03 : Analyse de calcémie et calciurie chez patients non traites par Met

N	Sexe	âge	Poids (Kg)	Ca+2 (mg/l)	Diurèse (l)	UCa+2 mg/l	UCa+2 24h (mg/ 24.h)
1	F	59	55	95	1	106,63	106,63
2	M	77	70	93	0,75	123,82	92,87
3	F	63	60	90	1	92,51	92,51
4	F	33	64	90	0,65	163,1	106,02
5	F	30	58	95	0,7	91,72	64,2
6	F	31	63	91,4	5,05	52	262,6
7	F	50	52	85,62	1,4	193	270,2
8	F	56	60	84,81	0,5	109	54,5
9	F	50	55	89,94	1,3	55	71,5
10	F	38	57	94,48	1	54	541
11	F	35	58	98,09	2,4	40	96
12	F	27	52	98,86	1,2	40	48
13	F	59	60	90,02	0,76	69	48,3
14	F	48	54	93	2,3	44	10,2
15	F	60	47	85	2,05	165	338,25
16	F	73	55	75	0,8	95	76
17	F	63	-	88,15	-	-	83,2
18	F	65	-	92,31	1,6	33	52,8
19	F	36	-	93,49	1,1	186	204,6
20	F	57	-	83,38	2,2	69	151,8
21	F	47	-	78,29	1,8	172	309,6
22	F	50	-	86,3	2,8	135	378
23	F	40	-	94,75	1,95	75	146,25
24	F	53	-	73,99	-	-	209

25	M	46	-	93,59	0,8	86	68,8
26	F	69	-	85,27	2,5	20	50
27	F	63	-	82,6	1,1	27	29,7
28	F	59	-	91,67	1,6	102	163,2
29	F	47	-	81,21	1,2	95	555,6
30	F	49	-	83,73	1,7	137	232,9
31	F	27	-	92,6	-	-	196,65
32	M	41	-	95,23	1,55	170	263,5
33	M	64	-	77,22	1,55	47	72,85
34	M	45	-	90,3	-	-	168
35	M	48	-	91,42	-	-	173,8

Annexe 04 : caractéristiques des patients traités par metformine

Vriable	MOY Ect	Min-Max	Normes
Age(ans)	56,86±11,47	34-88	-
Poids(kg)	76,97±11,14	59-100	-
Durée de diabète(ans)	6,571±4,673	2-19	-
HbA1c(%)	7,747±1,149	6-11,39	4-6%
Gly(g/l)	1,301±0,3407	0,58-192	0,60-1,10
Uree(g/l)	0,3246±0,09102	0,15-0,49	0,10-0,45
Creat(mg/l)	7,903±2,399	1,09-12	12
Na+(meq/l)	135,1±3,076	128-141	135-155
K+(meq/l)	4,29±0,6943	1,04-5,37	3,5-5,5
CL-(meq/l)	105,5±3,102	97,5-112,7	101-109
Ca+(mg/l)	89,6±12,49	29-111	90-102
Mg(mg/l)	19,82±2,474	14,7-24,4	16-23
TG(g/l)	1,09±0,4403	0,42-2,22	<1,60
CLt(g/l)	1,555±0,3900	0,99-2,3	<2,20
HDL(g/l)	0,4025±0,1937	0,13-0,96	0,35-0,85
LDL (g/l)	1,117±0,3931	0,32-1,64	<1,60
Ucreat(mg/l)	998,2±447,2	115,5-2006	400-2600
UCreat 24h (mg/24h)	1297±1487	115-9003	-
UCa+(mg/l)	142,5±96,53	18,27-342,6	100-300 M et F 250
UCa2+ 24h(mg/24h)	155,4±138,4	13,81-572	300
Umg(mg/l)	79,86±40,96	17,35-476,1	24-244
UMg2+ 24h(mg/24h)	86,2±68,19	13,72-325,3	-
U Diures(L)	1,155±0,5088	0,30-2,25	-
Umicroalb(mg/l)	49,51±126,9	2-676	<20
Umicralb24(mg/24h)	56,3±116,7	1-536	<30
FEMg	5,138±3,529	1,23-21,37	
FECa	1,481±1,745	0,19-10,43	

Annexe 05 : Distributions des patients selon le sexe

	Traité par Met	Non traité par Met	totale
Homme	51,42 % (n=18)	17,14 % (n=6)	34,28 % (n=24)
femme	48,42 % (n=17)	82,85 % (n=29)	65,71 % (n=46)

Annexe 06: distributions des patients selon la calcémie

valeur de Ca ²⁺ (mg/l)	patients traité par Met	patients non traité par Met
<90	(n=11) 31,42%	(n=15) 42,85%
90-102	(n=22) 62,85%	(n=20) 71,42%
>102	(n=2) 6,71%	(n=0) 0,00%

Annexe 07 : Caractéristique des sujet traité et non traite par Met

	calcémie /non traité	Calcémie /traité
Nombre	35	35
Minimum	73,94	29
Maximin	98,66	111
Moy ±ESM	88,71 ± 6,359	89,60 ± 12,49
	calciurie/non traité	Calciurie /traité
Nombre	30	35
Minimum	20	18,27
Maximin	193	342,6
Moy ±ESM	94,93 ± 51,05	142,5 ± 26,53
	calciurie 24h /non traité	Calciurie 24h /traité
Nombre	35	35
Minimum	10,2	29,7
Maximin	555,6	378
Moy ±ESM	165,4 ± 134,1	136,3 ± 93,55

Annexe 08: Analyse univariée pour corrélation des caractéristiques des patients traités par la MET sur la calcémie

Paramètres	Coefficient de corrélation de Spearman	P Value
Age(ans)	-0,39	0,02
Poids(kg)	0,26	0,14
Durée de diabète(ans)	-0,62	0,01
HbA1c(%)	0,02	0,92
Gly(g/l)	-0,11	0,53
Uree(g/l)	0,15	0,39
Creat(mg/l)	0,07	0,68
Na ⁺ (meq/l)	0,26	0,14
K ⁺ (meq/l)	0,22	0,21
CL ⁻ (meq/l)	0,04	0,80
Mg ²⁺ (mg/l)	0,04	0,81
TG(g/l)	-0,39	0,09
CLt(g/l)	-0,03	0,92
HDL(g/l)	-0,19	0,42
LDL(g/l)	0,17	0,48
UCreat(mg/l)	0,03	0,88
UCreat 24h (mg/24h)	-0,08	0,67
UCa ²⁺ (mg/l)	0,44	0,01
UCa ²⁺ 24h (mg/l)	0,09	0,60
UMg ²⁺ (mg/l)	0,22	0,21
UMg ²⁺ 24h (mg/24h)	-0,17	0,34
Diurèse(L)	-0,37	0,03
UMicroalb (mg/l)	0,29	0,10
UMicroalb24h (mg/24h)	0,17	0,32
FEMg (%)	0,35	0,05
FECa (%)	0,33	0,06

Annexe 09 : Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients traités par la Met sur la calciurie de 24h

Paramètres	Coefficient de corrélation de Spearman	P Value
Age(ans)	-0,15	0,38
Poids(kg)	-0,11	0,53
Durée de diabète(ans)	-0,07	0,70
HbA1c (%)	-0,03	0,86
Gly(g/l)	0,11	0,52
Uree(g/l)	-0,13	0,45
Creat(mg/l)	-0,24	0,17
Na ⁺ (meq/l)	0,13	0,46
K ⁺ (meq/l)	0,22	0,20
CL ⁻ (meq/l)	0,04	0,84
Ca ²⁺ (mg/l)	0,09	0,60
Mg ²⁺ (mg/l)	0,05	0,78
TG(g/l)	0,02	0,92
CLt(g/l)	0,13	0,65
HDL(g/l)	0,25	0,29
LDL (g/l)	0,44	0,05
UCreat(mg/l)	0,21	0,23
UCreat 24h (mg/24h)	0,40	0,02
UCa ²⁺ (mg/l)	0,77	0,01
UMg ²⁺ (mg/l)	0,34	0,05
UMg ²⁺ 24h (mg/24h)	0,63	0,01
Diurèse(L)	0,52	0,01
UMicroalb (mg/l)	0,03	0,86
UMicroalb24h (mg/24h)	0,21	0,22
FEMg (%)	-0,05	0,80
FECa (%)	0,57	0,01

Annexe 10: Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients traités par la Met sur la fraction d'excrétion de calcium

Paramètres	Coefficient de corrélation de Spearman	P Value
Age(ans)	-0.08	0.63
Poids(kg)	-0.16	0.35
Durée de diabète (ans)	-0.09	0.57
HbA1c (%)	0.10	0.54
Gly(g/l)	0.29	0.09
Uree(g/l)	0.05	0.74
Creat(mg/l)	-0.05	0.75
Na ⁺ (meq/l)	0.14	0.41
K ⁺ (meq/l)	0.31	0.06
CL ⁻ (meq/l)	0.13	0.43
Ca ²⁺ (mg/l)	0.32	0.05
Mg ²⁺ (mg/l)	0.08	0.63
TG(g/l)	-0.20	0.38
CLt(g/l)	0.27	0.32
HDL(g/l)	-0.06	0.77
LDL (g/l)	0.49	0.02
UCreat(mg/l)	-0.19	0.25
UCreat 24h (mg/24h)	-0.06	0.72
UCa ²⁺ (mg/l)	0.77	0.01
UCa ²⁺ 24h (mg/24h)	0.57	0.01
UMg ²⁺ (mg/l)	0.16	0.36
UMg ²⁺ 24h (mg/24h)	0.00	0.98
Diurèse(L)	-0.00	0.97
UMicroalb (mg/l)	-0.12	0.47
UMicroalb24h (mg/24h)	-0.07	0.67
FEMg (%)	0.44	0.01

Annexe 11 : appareille et matériel utilisée



Sale de prélèvement



Matériel de prélèvement



Centrifugeuse



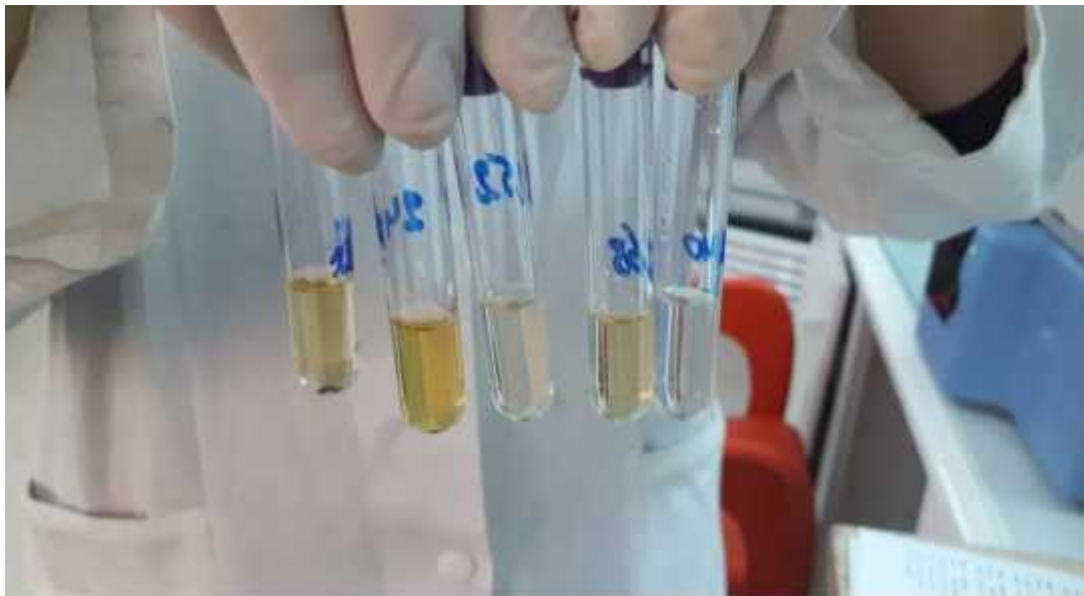
ILyte



arKray



Prélèvement de sang



Prélèvement des urines



Automate VITROS 4600



Automate Beckman Coulter AU480