

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعامة – خميس مليانة

UNIVERSITE DJILALI BOUNAAMA– KHEMIS-MILIANA



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre

Département : **biologie**

Spécialité : **Physiologie cellulaire et physiopathologie**

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention de diplôme de Master

Thème

**L'étude de la prévalence de l'hypomagnésémie chez les
Diabétiques de type 02**

Préparé par:

- ACHOUR Samira
- MESSADIA Noura

Devant le jury :

Promoteur	BOURAS .H	MAA
Présidente	NABTI .Dj	MCB
Examinatrice	OUAZIB .M	MAB
Examinatrice	LAISSAOUI .A	MAB

Année universitaire : 2018/2019



Remerciements

*A l'occasion de la réduction de ce mémoire de fin d'étude nous tenons particulièrement à remercier **ALLAH** de nous avoir accordé la foi, le courage, la volonté de continuer nos études, et d'effectuer ce modeste travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promoteur monsieur «**Bouras Hacene**» maître de conférences pour avoir accepté la charge de nous encadrer, le temps que vous nous avez consacré, et la disponibilité dont vous avez fait preuve. Merci pour vos conseils et votre gentillesse.*

*Vifs remerciements s'adressent à M^{me} le présidente **Nabti Djahida** et aux membres du jury, **Ouazib Meriem**, **Aïssaoui Aïcha** qui ont bien voulu évaluer ce modeste travail.*

*Nous tenons aussi à remercier **les parents** qui m'ont toujours soutenu et conseillé à finir mes études.*

Nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants du département de biologie. Pour leurs efforts fournis tout au long de notre formation.

*Nous remercions tous nos camarades de la spécialité Physiologie cellulaire et physiopathologie, pour l'ambiance conviviale de travail. **Merci** À ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur.*



Dédicaces

Je dédie ce travail :

Avant tout à mes chers parents, *Fatiha* et *M'Hamed* pour leur soutien immense qu'ils n'ont cessé de m'apporter ainsi que les conseils qu'ils m'ont prodigué sans lesquels j'avoue je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui.

Je tiens à les remercier profondément pour leur amour et leurs sacrifices.

Que le Tout Puissant me les garde autant que possible A mes chères sœurs *Saïda*, *Hamida*, *Soumia*, *Chaïmaa* Et leurs enfants : *Louay*, *Wael*, *Khawla*, *Yakin*

A mes très chers frères *Mohamed*, *Khalil Abdraouf* qui Dieu les protège.

A mon mari *Boulal Fouad* et sa famille

A mes chères très et fidèles Amis *Sara*, *Faïza*, *Anissa*, *Amira*, *Farouk*, *Yacine*, Et leurs familles

A mon chère Binôme *Achour Samira* et sa famille

A ceux qui m'ont connue de près ou de loin.

NOURA

Dédicaces

Je remercie en premier lieu Allah

Je t'ouss puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail

Mes chères parents « Aicha et Ben Yahia » pour la patience et l'encouragement qu'ils ont constamment montré que ce travail soit la récompense de tous leurs sacrifices, que dieu les protèges et les garde

Mes très chères sœurs et mon frère : Naïma, Ghania, Fatima, Meriem, Omer.

Mes chères enfants : Dhiaa , Zahra , Hanan et Aya .

Ma très chère amie et ma binôme : « Messadia Noura ».

Mes très chers et meilleurs amis : Anissa , Zahra , Sabrina , Asmaa Amira , Sofia , Hafidha , Yacine , Farouk.

Qui restent toujours gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai passé des meilleurs moments inoubtables

Ainsi qu'à toute la promotion physiologie cellulaire et physiopathologie 2018 /2019

Samira

Résumé

L'hypomagnésémie (concentration plasmatique de magnésium inférieure à 17 mg/l) a été décrite chez les patients atteints de diabète de type 2. Toutefois, la fréquence de l'hypomagnésémie chez les diabétiques algériens n'est pas encore étudiée. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'hypomagnésémie dans une cohorte de patients algériens atteints de diabète de type 2 et d'identifier les déterminants de la concentration sérique de Mg^{2+} .

Méthodologie : 40 patients diabétiques de type 2 ont été étudiés. Les prélèvements sanguins et urinaires ont été effectués chez des patients à jeun. Les appareils AU 4800 et Vitros 4600 ont été utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques par spectrophotométrie ou potentiométrie. L'analyse descriptive des données et l'analyse univariée pour la corrélation ont été effectuées au moyen de GraphPad (logiciel de statistiques). pValue < 0.05 indique une différence statistiquement différente.

Résultats : 20% des diabétiques (N=8) étaient affectés par l'hypomagnésémie. De plus, 10% (N=4) avaient une perte excessive de Mg^{2+} dans les urines. La FEMg (%) chez les diabétiques normomagnésémiques (2.057 ± 0.26) n'était pas significativement différente de celle des diabétiques hypomagnésémiques (2.77 ± 0.50). En outre, la glycémie était négativement corrélée avec la magnésémie ($r = -0.37$, $P = 0.02$) et avec la calcémie ($r = -0.36$, $P = 0.02$). En plus de l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie a été également constatée avec une prévalence de 30 % (N=12).

Conclusion : l'hypomagnésémie est très fréquente chez les patients atteints de diabète de type 2. Donc, il est d'une grande importance aux cliniciens de surveiller la concentration sérique de magnésium et de l'ajouter dans les bilans d'analyse demandés aux diabétiques.

Abstract

Hypomagnesemia (plasma magnesium concentration below 17 mg/l) has been described in patients with type 2 diabetes. However, the frequency of hypomagnesemia in Algerian diabetics is not yet studied. Thus, the objective of this study is to assess the prevalence of hypomagnesemia in a cohort of Algerian patients with type 2 diabetes and to identify the determinants of serum Mg²⁺ concentration.

Methodology: 40 type 2 diabetic patients were studied. Blood and urine samples were taken from fasting patients. The AU 4800 and Vitros 4600 devices were used for the determination of biochemical parameters by spectrophotometry or potentiometry. Descriptive data analysis and univariate correlation analysis were performed using GraphPad (statistical software). pValue < 0.05 indicates a statistically different difference.

Results: 20% of diabetics (N=8) were affected by hypomagnesemia. In addition, 10% (N=4) had excessive loss of Mg²⁺ in the urine. FEMg (%) in normomagnesemic diabetics (2.057 0.26) was not significantly different from hypomagnesemic diabetics (2.77 0.50). In addition, blood glucose was negatively correlated with magnesemia ($r = -0.37$, $P = 0.02$) and calcemia ($r = -0.36$, $P = 0.02$). In addition to hypomagnesemia, hypocalcemia was also found with a prevalence of 30% (N=12).

Conclusion : hypomagnesemia is very common in patients with type 2 diabetes. It is of great importance for clinicians to monitor the serum magnesium concentration and to add it to the test balances required of diabetics

ملخص

نقص المغنيسيوم (اقل من 17ملغ /لتر) لوحظ عند مرضى السكري من النوع الثاني و مع ذلك تردد نقص المغنيسيوم لدى مرضى السكري لدى الجزائريين لم يدرس بعد لذا الهدف من هذه الدراسة هو تقدير انتشار نقص المغنيسيوم في مجموعة المرضى الجزائريين بداء السكري نوع الثاني و تحديد تركيز نقص المغنيسيوم في البلازما لديهم . في هذه الدراسة حاولنا تحديد انتشار نقص المغنيسيوم في الدم لدى المرضى من النوع 2 و التعرف على تركيزات البلازمية للمغنيسيوم.

المنهجية : تمت دراسة البيانات المتعلقة ب40 مريض من مرضى السكري 2، ثم اخذ عينات الدم و البول الخاصة بهم على معدة فارغة ،استعملت أجهزة (4600VITROS وAU480) من اجل قياس تركيزات المغنيسيوم في البلازما و البول ب (السبكتروفوتوميترية او الجهد) و قد اجري التحليل الوصفي للبيانات و تحليل الوحدات، الارتباط بواسطة الرسم البياني (برامج الاحصاءات)، (P Value<0,05) الى الاختلاف احصائيا. .

النتائج: 20 من %مرضى السكري (N=8) تاثروا من قبل 10 % (N=4) ، كان خسارة مفرطة في المغنيسيوم كانت خسارة مفرطة في البول FEMg المغنيسيوم في الحالة الطبيعية (0,26 ± 2,057) لم تكن مختلفة مع نقص المغنيسيوم لمرضى السكري (2.77 ± 0.50) ، نسبة السكر في الدم (r = -0.37 , P = 0.02) و تركيز الكالسيوم (r = -0.36 , P = 0.02) مرتبطة بشكل سلبي بتركيز المغنيسيوم في البلازما ، لقد تبين كذلك نقص الكالسيوم بنسبة 30% (N=12) .

خلاصة : نقص المغنيسيوم منتشر على نطاق واسع لدى مرضى السكري من النوع 2 لذلك يجب على الأطباء إدراجه ضمن التحاليل الأساسية لمرضى السكري .

Sommaire

<i>Résumé</i>	
<i>Liste des Tableaux</i>	
<i>Liste des Figures</i>	
<i>Liste des abréviations</i>	
<i>Introduction générale</i>	- 1 -
<i>Aperçubibliographique</i>	- 3 -
I. LE DIABETE	- 3 -
I.1 Définition de diabète	- 3 -
I.2 Epidémiologie	- 3 -
I.3 Critères de diagnostic	- 3 -
I.4 Les symptômes:.....	- 4 -
I.5 Classification de diabète :	- 4 -
I.5.1 Diabète type 1 :	- 4 -
I.5.2 Diabète gestationnel :	- 5 -
I.5.3 Diabète insipide :	- 5 -
I.5.4 Diabète type 2 :	- 5 -
I.6 Complication chronique de diabète.....	- 8 -
I.6.1 Macro angiopathie diabétique	- 8 -
I.6.2 La Microangiopahtie diabétique :	- 8 -
I.7 Traitement du diabète de type 2 :	- 9 -
I.8 Diabète et homéostasie des ions :	- 10 -
I.8.1 Magnésium et diabète :	- 10 -
II. Métabolisme de Magnésium :	11
II.1 Distribution de magnésium dans le corps humain :	11
II.2 Définition de Magnésium :	12
II.3 Mécanisme d'action de magnésium :	12
II.4 Le magnésium dans les urines.....	13
II.5 Absorption Gastro-intestinal du Mg :	14
II.6 Réabsorption rénal du Mg	14

II.7	Perturbation du magnésium.....	17
II.7.1	L'Hypomagnésémie	17
III.	Matériels et méthodes.....	21
III.1	Contexte clinique :	21
III.1.1	Sujets de l'étude :	21
III.1.2	Critères d'exclusion :	21
III.2	Contexte biologique :	21
III.2.1	Prélèvement du sang :	21
III.2.2	Prélèvement des urines.....	22
III.3	Techniques de dosage.....	22
III.3.1	Principe de l'appareil de Vitros 4600.....	22
III.3.2	Principe de l'appareil de AU480.....	22
III.3.3	Dosage des paramètres :	23
III.3.4	Analyses statistiques :	23
IV.	Résultat et discussion	24
IV.1	Résultats :	24
IV.1.1	Population de l'étude.....	24
IV.1.2	L'hypomagnésémie est fréquente chez les diabétiques de type 2.....	24
IV.1.3	Fraction d'excrétion de magnésium chez les diabétiques de type 2	25
IV.1.4	La glycémie est associée négativement avec la magnésémie et avec la calcémie.....	26
IV.1.5	Déterminants de l'hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2.....	27
IV.1.6	L'hypocalcémie est fréquente chez les diabétiques de type 2.....	28
IV.2	Discussion :	29
	Conclusion générale.....	32
	Références bibliographiques.....	33
	Annexe	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1: Critères de diagnostic de diabète.....	- 4 -
Tableau II-1 : Distribution de magnésium dans l'être humain adulte.	11
Tableau II-2 : facteurs influençant l'excrétion rénale de magnésium.	16
Tableau II-3 : Causes possibles de l'hypomagnésémie chez les patients avec diabète de type 2.....	17
Tableau IV-1 Caractéristiques des patients diabétiques de type 2.....	24
Tableau IV-2: États de magnésémie et magnésurie chez les diabétiques de type 2.	25
Tableau IV-3 : Prévalence de FEMg dans notre population.....	26
Tableau IV-4 : Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients avec la concentration plasmatique de glucose.....	27
Tableau IV-5 : Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients avec la concentration sérique de Mg^{2+}	27
Tableau IV-6: Etats de la calcémie et calciurie chez les diabétiques de type 2.....	28

LISTE DES FIGURES

Figure I-1 : physiopathologie de diabète de type 2	- 6 -
Figure I-2 : Conséquences de l'insulino-résistance.	- 7 -
Figure I-3 : Le traitement du diabète de type II	- 9 -
Figure II-1 : Métabolisme de magnésium dans le corps humain.	12
Figure II-2 :Magnésium en physiologie cellulaire. L'homéostasie du Mg ²⁺ cellulaire.....	13
Figure II-3 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron.....	15
Figure II-4 : Transport du magnésium au niveau de l'anse de Henlé.	16
Figure IV-1 : Hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2.	25
Figure IV-2 : FEMg chez les sujets diabétiques type 02.	26
Figure IV-3 : Concentration sérique de Ca ⁺² chez les patients diabétiques de type 2.	28

LISTE DES ABREVIATIONS

OMC : Organisation Mondiale de la Santé.

ADA : American Diabète Association.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DIC : Diabète insipide central.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

AGL : Acide gras libre.

AMI : les artériopathies des membres inférieures.

Mg : magnésium.

Ca : calcium.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

ATP : adénosine triphosphate.

TRPM : transient receptor potential melastatin.

CNNM : cyclin M.

MRS2 : mitochondrial RNA splicing 2.

ROMK : canal potassique.

ClCNKB : canal chlore.

CaSR : récepteur sensible au calcium.

FEMg : excrétion fractionnaire de Mg.

U et P : concentrations urinaires et plasmatiques de Mg.

Cr : créatinine.

P V_{lue} : probabilité

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Le diabète sucré représente l'une des plus grandes menaces à la santé mondiale moderne. Son incidence est en augmentation rapide ; en 2000 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a indiqué que 177 millions de personnes ont été touchées par le diabète dans le monde entier. En 2025, ce chiffre devrait s'élever à plus de 347 millions (OMS, 2011). Des facteurs tels que l'obésité, la croissance démographique et le vieillissement sont en grande partie responsables de cette maladie (Wild et al., 2004). Le diabète peut au cours du temps être à l'origine d'autres maladies comme la neuropathie, néphropathie, hypertension, ... (<http://www.diabetes.org>). La perturbation de l'équilibre ionique est l'une des pathologies observées chez les diabétiques de type 2 (Palmer and Clegg, 2015).

Les ions jouent des rôles très importants dans le corps humain. Ils interviennent dans la plupart des réactions biochimiques et toute altération de leurs concentrations peut avoir des effets dramatiques (Blaine et al., 2015). Le trouble de la concentration des ions peut être la cause comme peut être la conséquence de nombreuses maladies (Gommer et al., 2016).

Des études ont montré que le diabète de type 2 est associé à une déficience dans la concentration sérique de magnésium (Mg^{2+}) (Kurstjens et al., 2017). L'hypomagnésémie est rapportée fréquente chez les patients atteints de diabète de type 2 (la concentration de Mg^{2+} dans le sang $< 0,7$ mmol/L) (Barbagallo et Dominguez, 2015). L'hypomagnésémie est impliquée dans le développement de maladies très sévères comme elle augmente les risques d'incidence des complications chez les diabétiques de type 2 (Pham et al, 2007 ; Sakaguchi et al, 2012). Chez les sujets affecté par le diabète de type 2, la supplémentation orale en Mg^{2+} augmente la sensibilité à l'insuline et rétablit les valeurs normales de la concentration de Mg^{2+} .

Mg^{2+} est un ion essentiel à la santé de l'être humain. Il joue des rôles très importants au niveau du cerveau, cœur et les muscles squelettiques (De Baaij et al., 2015 ; Hoenderop et Bindels, 2008). Il intervient dans de nombreuses réactions biochimiques telles que la synthèse des protéines et des acides nucléiques, la production d'énergie (de Baaij et al, 2015). Le Mg^{2+} est un facteur déterminant dans le contrôle de la prolifération cellulaire et dans le maintien de la structure tertiaire de l'ADN et l'ARN (De Baaij et al., 2015 ; Sakaguchi et al., 2012). Donc, l'homéostasie du Mg^{2+} doit être préservée. L'intestin et les reins sont les principaux organes qui gardent la concentration de Mg^{2+} dans ses valeurs physiologique [0,7-1,1 mmol/L] (Konrad et al., 2004 ; Rondon et al, 2008).

En dépit de nombreuses études sur la prévalence de l'hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2, aucune étude n'a encore été faite sur une population algérienne. Pour cette raison, cette étude vise à vérifier l'existence de l'association entre le diabète de type 2 et la concentration sérique de Mg^{2+} et à estimer la prévalence de l'hypomagnésémie dans une population algérienne vivant dans la région de Khemis Miliana.

Ce mémoire comporte quatre parties :

1. Un rappel bibliographique sur le diabète de type 2 et son lien avec l'hypomagnésémie.
2. Les critères d'inclusion des sujets ayant participé à l'étude ; les méthodes et le matériel utilisé pour les dosages.
3. Les résultats obtenus suivis par une discussion.
4. Enfin une conclusion.

Aperçu
Bibliographique

Chapitre I :

Le Diabète

Aperçu bibliographique

I.LE DIABETE

I.1 Définition de diabète

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'excès de glucose dans le sang (**National Kidney Fondaion ,2000**). Il est défini par un taux de sucre dans le sang supérieur à 1,26 g/l à jeun (**Haute autorité de sante ,2013**) Hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux (**National Kidney Fondaion, 2000**).

I.2 Epidémiologie

La prévalence du diabète est de 4% en Suisse, à l'image de la prévalence mondiale, est en constante progression, suivant celle de l'obésité Avec plus de 220 millions de personnes diabétiques dans le monde, le diabète est la quatrième cause de décès L'épidémie croissante est liée à l'augmentation de l'espérance de vie, de l'obésité, du manque d'activité physique, et du fait d'une alimentation déséquilibrée particulièrement riche en graisses et en sucres raffinés Par conséquent, la découverte d'un diabète est fréquente en médecine ambulatoire et occupe une part non-négligeable de l'activité du médecin de premier recours (**Quamme GA , 2001**).

I.3 Critères de diagnostic

Les critères diagnostics sont établis depuis juin 1997 par un comité international d'experts sous l'égide de l'American Diabètes Association (ADA) et valides par l'OMC (en 1999) ils sont rapportés dans le Tableau I-1.

Tableau I-1: Critères de diagnostic de diabète (Elsevler Masson SAS ,2014).

Critère utilisés	Valeurs seuils	Commentaires
Glycémie vineuse à jeun	$\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L)	Constatée à deux reprises
Glycémie vineuse « ou hasard »	2,00 g/L ou (11,1 mmol/L)	Quelle que soit l'heure du repas précédent
Hyperglycémie provoquée par vois orale (75 g de glucose	Glycémie a la 2éme heure >200 g/l Ou 11,1 mmol/l	Indication rare hormis dans le cadre du diabète gestationnel
HbA1c	6,5% ou 45,54 mmol /mol de HbA1c	Utilisé dans de nombreuse pays ,glycémie de 3 mois

I.4 Les symptômes

La plupart des personnes atteintes sont asymptomatique (**Belmin 2009**). 50% Des patients nouvellement diagnostiqués souffrent déjà de complication ou moment du diagnostic et quand les symptômes apparaissent, c'est souvent parce que les malades est très avancées (**Polkey et Paul ,2009**).

Ils survient un état de malaise général d'une durée variable, s'accompagne d'une diminution lent et progressive des forces et de l'embonpoint, d'une augmentation de la soif, de faim et de la sécrétion urinaire, la sécheresse de la bouche et de la gorge , l'épaississement de la salive (Meltzer et al ,1998) , fatigue continuelle , coupures et blessures lentes à guéris (**Pournaras, 2008**). une infection récidivante surtout urinaire ou cutané, mains et pieds engourdis (**Kotzki, 2001**).

I.5 Classification de diabète

Il existe plusieurs types de diabète notamment le diabète type 1, type 2, diabète insipide et gestationnelle :

I.5.1 Diabète type 1

Le diabète de type 1 (Précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou DID), il touche environ 10% des diabétique (**Lanasac et Magnin ,2008**).Il apparait, le plus souvent, durant l'enfance ou au début de l'âge adulte Le DID est une maladie auto-immune ou le système immunitaire des cellules β des ilots de langerhans insulino-sécrétrices est affecté (**Bénédicté, 2016**).

I.5.2 Diabète gestationnel

Le Diabète se définit comme un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse quel que soit le terme est quel que soit son évolution dans le post-partum (**Matzger BE, 1991**). Le diabète gestationnel des anomalies de la tolérance glucidique avec afflux de glucose de la mère vers le fœtus et hyperinsulinisme fœtal réactionnel.

I.5.3 Diabète insipide

Les Diabètes insipides néphro-géniques sont définis physio-pathologiquement par l'impossibilité de concentrer maximalelement les urines, et cliniquement par une polyurie (**Georges Bichet, 2006**). Le diabète insipide central (DIC) est défini par l'excrétion anormalement importante d'urines diluées, secondaire à une carence absolue ou relative en vasopressine endogène et sensible à la vasopressine exogène (**Aloulou et al., 2007**).

I.5.4 Diabète type 2

Le DNID est le plus répandu Il représente plus de 90 % des cas de diabète diagnostiqué (**Labis, 2007**). Ce type fait habituellement son apparition après l'âge de 40 ans et atteint un pourcentage plus élevé de personnes jugées faire de l'embonpoint Il survient quand l'organisme est incapable d'employer convenablement l'insuline pour régler la glycémie on dit que le diabétique est « résistant » à l'insuline (**Slama, 2000**).

I.5.4.1 Physiopathologie de diabète de type 2

Maladie hétérogène, multifactorielle, où se conjuguent des facteurs héréditaires et environnementaux, le diabète du type 2, débiterait par une insulino-résistance (**Racciah et al., 1999**). Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique (**Figure I-1**), mais on ne connaît pas les gènes impliqués (**Menon et al., 2011**). Parmi les principaux facteurs cliniques en cause dans l'insulino-résistance, on distingue l'obésité, la répartition abdominale sous-cutanée et encore viscérale des graisses La sédentarité, quant à elle, multiplie le risque de diabète par 2 (**Bauduceau et al., 2009**). On peut également tenir compte d'un facteur génétique En effet, la répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux comme le stress, l'alcool et le tabac Le sujet âgé cumule lui aussi plusieurs facteurs d'insulino-résistance Enfin, l'hypertension artérielle et l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulino-résistance et sont fréquemment associées au diabète du type 2 (**Bauduceau et al., 2009**).

De plus, après plusieurs années, le pancréas, fatigué de cette stimulation permanente, ne produit plus suffisamment d'insuline : c'est l'insulino-déficience (**Bauduceau et al., 2009**).

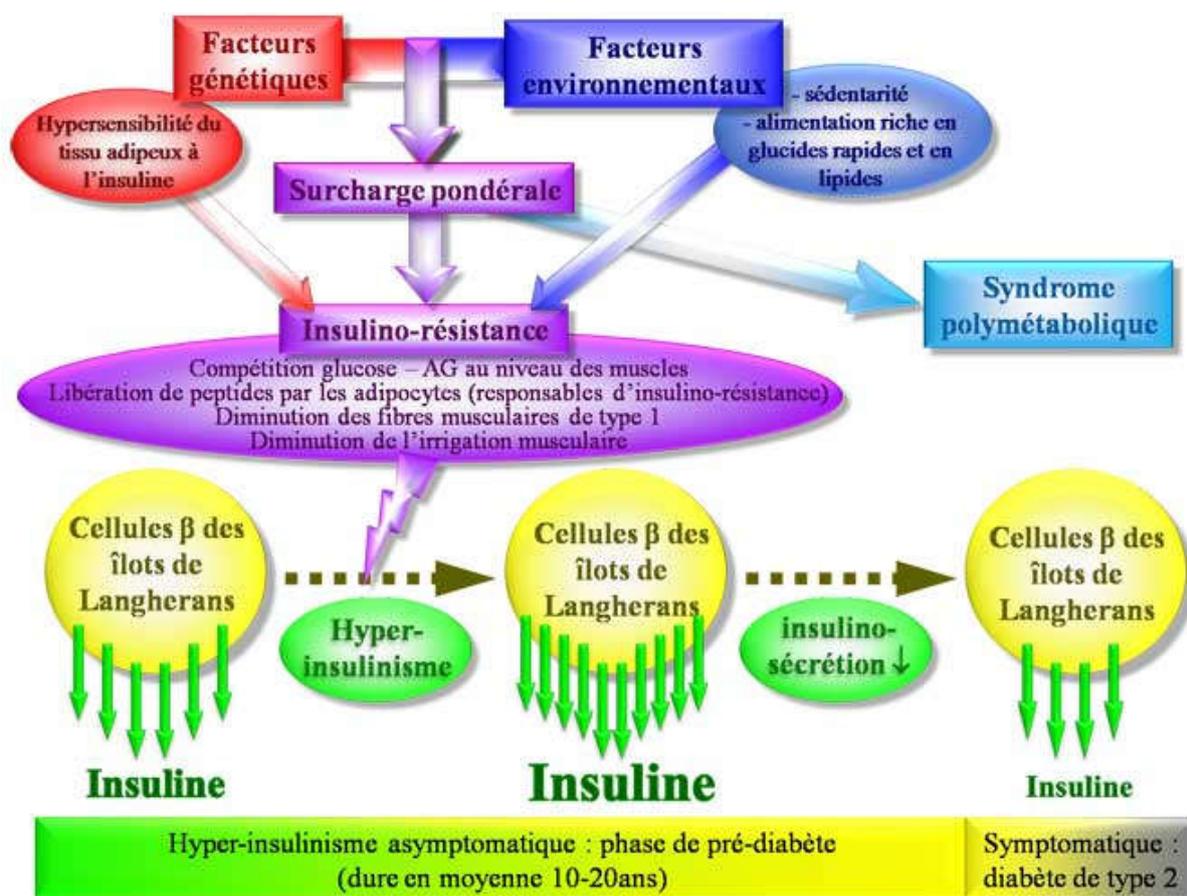


Figure I-1 : physiopathologie de diabète de type 2 (Memo Bio2015).

I.5.4.2 Mécanisme de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance, qui est une constante dans le DI2, est classiquement défini par la diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles : muscle, foie, et tissu adipeux en ce qui concerne l'utilisation du glucose (**Wang et al., 2004**), le principal tissu impliqué dans le déficit d'utilisation périphérique du glucose est le muscle squelettique.

La résistance musculaire à l'insuline a des mécanismes multiples :

- Défaut de transport musculaire du glucose et de la synthèse musculaire du glycogène
- Augmentation de taux d'acide gras libre (AGL) circulants provenant d'un excès des graisses péri-viscéral Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les AGL et le glucose pour être oxydé : les AGL sont oxydés en priorité chez le patient

diabétique, l'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des AGL, avec diminution de l'oxydation du glucose (Savage et al., 2007).

- Dépôt de triglycérides au niveau intramusculaire (wang et al., 2004).
 - Au niveau hépatique on observe une augmentation de la néoglucogénèse, favorisé également par une augmentation de la production de glucagon qui contribue largement à l'hyperglycémie à jeun du DT2 (Grimaldi, 2005).
 - Le tissu adipeux qui induit un excès d'AGL contribue également à la mise en place d'une inflammation chronique de bas grade qui sera nocive pour les tissus cibles de l'insuline tels que le foie , les muscles (Grimaldi, 2005).

I.5.4.3 Les conséquences de l'insulino-résistance

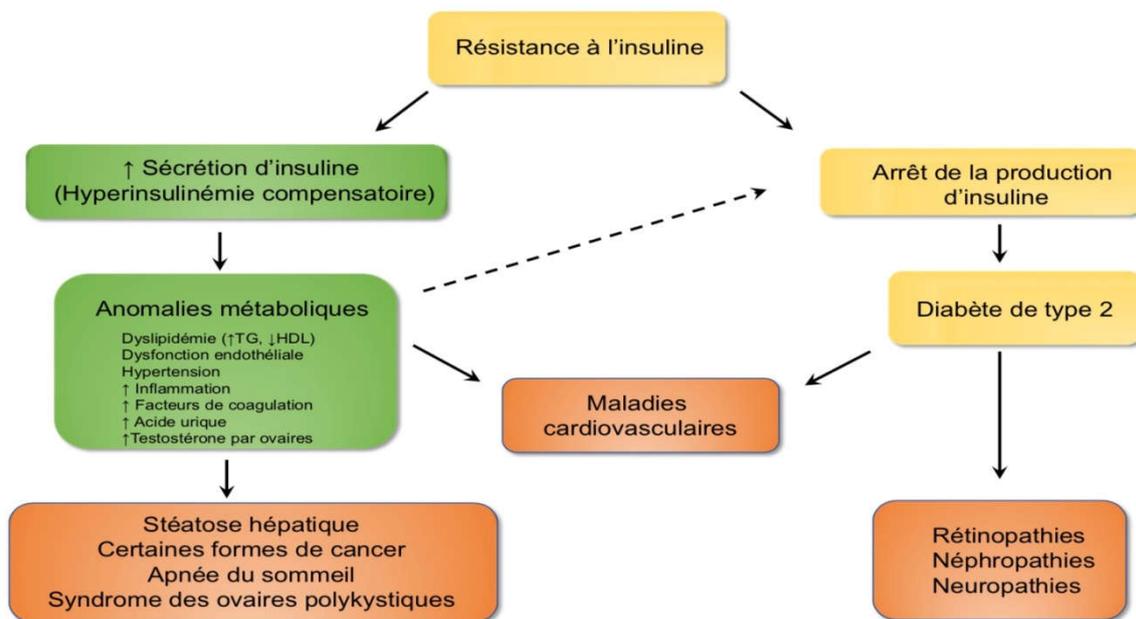


Figure I-2: Conséquences de l'insulino-résistance (Dr Martin Juneau ,2018).

I.6 Complication chronique de diabète

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaire associés (**Stratton et al., 2001**). Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie.

I.6.1 Macro-angiopathie diabétique

Désigne l'atteinte des artères musculaire allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieure à 200um Les lésions des grosses artères du diabétique sont des lésions d'athérome au même titre que celles des populations non diabétiques Les manifestations cliniques de ces macroangiopathies sont représentées par les complications coronaire et vasculaire, ainsi que par les artériopathies des membres inferieurs(AMI) (**Grimaldi, 2005**).

I.6.2 La Micro-angiopahtie diabétique

La Microangiopahtie touche les petits vaisseaux (artériole, veinules et capillaire de diamètre inferieure à 30um) (**Duron, 2010**). Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des micro vaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (**Geoffroy,2005**).

I.7 Traitement du diabète de type 2

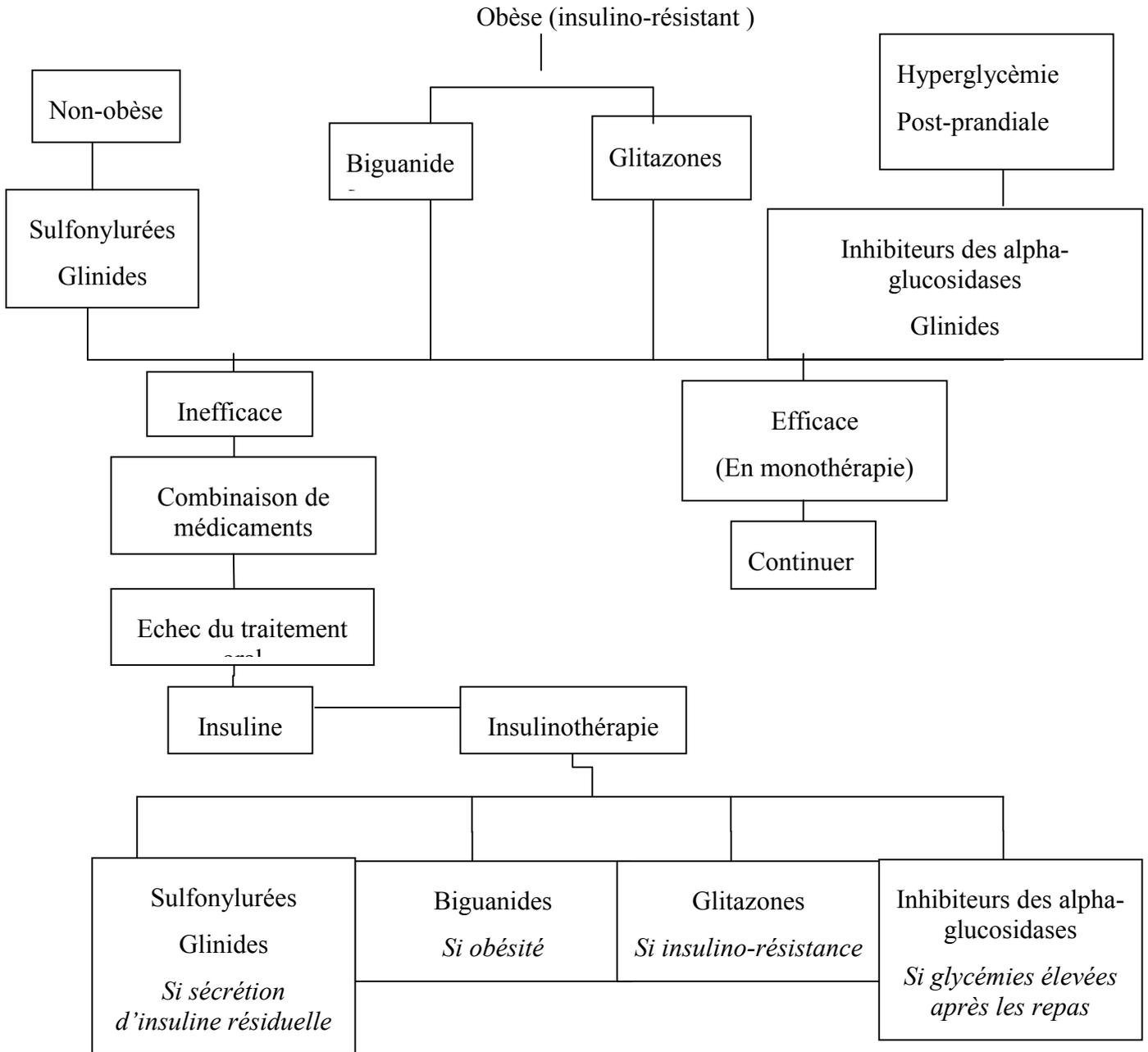


Figure I-3 : Le traitement du diabète de type II (Chabot et Blanc, 2003).

I.8 Diabète et homéostasie des ions

Les patients diabétiques développent fréquemment une constellation de troubles électrolytiques. Ces patients sont souvent appauvris en potassium, en magnésium et en phosphate, en particulier dans le contexte d'acidocétose diabétique ou de syndrome hyperosmolaire hyperglycémique non cétotique.

I.8.1 Magnésium et diabète

Le magnésium est un cofacteur de la synthèse des protéines, la production et le stockage d'énergie cellulaire, la reproduction, la synthèse d'ADN et d'ARN, et la stabilisation des membranes mitochondriales. Le magnésium joue également un rôle essentiel dans la transmission nerveuse, l'excitabilité cardiaque, la conduction neuromusculaire, la contraction musculaire, la tension artérielle et le métabolisme du glucose et de l'insuline (**Volpe, 2013**). L'équilibre du magnésium est maintenu par la régulation rénale (**Swaminathan, 2003**). La concentration normale de magnésium sérique est d'environ 1,7-2,4 mg/dl (**Ramadass et al., 2015**).

Depuis une quinzaine d'années, des études font un lien entre magnésium et diabète. Le magnésium contribue dans l'organisme au bon usage du glucose et à l'action de l'insuline. Il y a de fortes présomptions pour qu'un bon apport de magnésium participe à la prévention du diabète de type 2. Un apport insuffisant en magnésium, et par conséquent un déficit de magnésium au sein des cellules, favorise l'insulinorésistance (**Florence, 2008**).

Chapitre II :

Métabolisme du Magnésium

II. Métabolisme de Magnésium

II.1 Distribution de magnésium dans le corps humain

Environ 99 % du magnésium corporel total se trouve dans les os, les muscles et les tissus mous non musculaires (Elin RJ, 2010). (Tableau II-1). Environ 50 à 60 % du magnésium réside en tant que substituants de surface du composant minéral hydroxyapatite de l'os (Aikawa JK, 1981 et Rude R, 1996). La majeure partie du magnésium restant est contenue dans le muscle squelettique et les tissus mous (Aikawa JK, 1981). La teneur en magnésium des os diminue avec l'âge, et le magnésium stocké de cette façon n'est pas totalement biodisponible pendant la privation de magnésium (Maguire ME et al., 2002). Néanmoins, les os fournissent un grand bassin échangeable pour amortir les changements aigus de la concentration sérique de magnésium (Alfrey AC et al., 1973). Dans l'ensemble, un tiers du magnésium squelettique est échangeable, servant de réservoir pour maintenir les niveaux physiologiques de magnésium extracellulaire (Alfrey AC et al., 1973). Les concentrations intracellulaires de magnésium varient de 5 à 20 mmol/L; 1 à 5 % est ionisé, le reste est lié aux protéines, aux molécules chargées négativement et à l'adénosine triphosphate (ATP) (Rude R, 1996). Le magnésium extracellulaire représente environ 1 % du magnésium corporel total (Aikawa JK, 1981 ; Rude R, 1996, Kroll MH et al., 1985). Qui se trouve principalement dans le sérum et les globules rouges (Maguire ME et al., 2002). Le magnésium sérique peut, tout comme le calcium, être classé en trois fractions. Il est soit libre/ionisé, lié à des protéines ou complexé avec des anions tels que le phosphate, le bicarbonate et le citrate ou le sulfate. Sur les trois fractions du plasma, cependant, le magnésium ionisé a la plus grande activité biologique (Maguire ME et al., 2002) (Tableau II-1) (Figure II-1).

Tableau II-1 : Distribution de magnésium dans l'être humain adulte (Elin RJ, 1988).

Tissus	Poids corporel (kg poids humide)	Concentration (mmol/kg poids humide)	Teneur en (mmol % de Mg)	Corporel total
Sérum	3,0	0,85	2,6	0,3
Globule rouge	2,0	2,5	5,0	0,5
Tissus mous	22,7	8,5	193,0	19,3
Muscle	30,0	9,0	270,0	27,0
Os	12,3	43,2	530,1	52,9
Total	70,0	64,05	1000,7	100

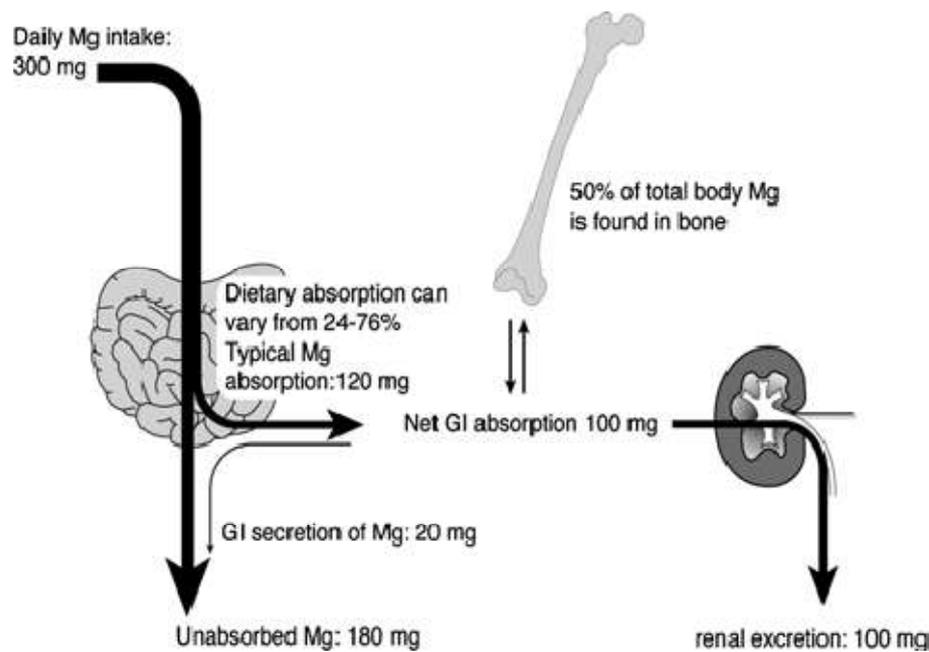


Figure II-1 : Métabolisme de magnésium dans le corps humain (Joel Michels et al., 2003).

II.2 Définition de Magnésium

Le Magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant et le 4ème cation le plus abondant dans le corps. Le magnésium joue un rôle physiologique essentiel dans les nombreuses fonctions du corps. Ce rôle est réalisé grâce à 2 propriétés importantes du magnésium. la capacité à former des chélates avec des ligands anioniques intracellulaire importants en particulier ATP, et la capacité à concurrencer le Calcium pour les sites de liaison sur les protéines et les membranes (Ryan MF, 1991).

II.3 Mécanisme d'action de magnésium

Différents transporteurs sont responsables de la régulation du magnésium, ils se différencient par la localisation mais aussi par la fonction exercée.

Les canaux TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin) : TRPM 6 et TRPM7 Il s'agit d'une famille de transporteurs de cations divalents impliqués dans l'homéostasie du magnésium qui contrôlent l'influx intracellulaire. Ces canaux sont couplés à un domaine enzymatique au niveau des extrémités C-terminales. Le transporteur TRPM7 est ubiquitaire, entre les différents tissus et lignées cellulaires tandis que le transporteur TRMP6 est préférentiellement localisé le long de l'intestin et au niveau des cellules tubulaires distales rénales (Figure II-2). Ce transporteur permet notamment l'entrée du magnésium du côté

apical des cellules intestinales et contrôle l'excrétion urinaire. L'activité serait régulée par les concentrations intracellulaires en magnésium (Jennifer ROTH, 2017).

La famille CNNM (Cyclin M) : Ce groupe est aussi impliqué dans le transport du magnésium. Selon la localisation, le transporteur sera différent : CNNM4 est localisé au niveau de l'intestin tandis que CNNM2 est localisé au niveau rénal. Ils sont responsables de la libération du magnésium intracellulaire au pôle basolatéral des cellules par un mécanisme d'échange de sodium (Jeroen H. F *et al.*, 2015).

Le transporteur MRS2 (Mitochondrial RNA Splicing 2) : D'autres transporteurs sont localisés à l'intérieur de la cellule, c'est notamment le cas du transporteur MRS2, responsable de l'influx de magnésium dans la mitochondrie indispensable pour la production énergétique. La régulation de ce transporteur n'est pas clairement définie (Jennifer ROTH, 2017).

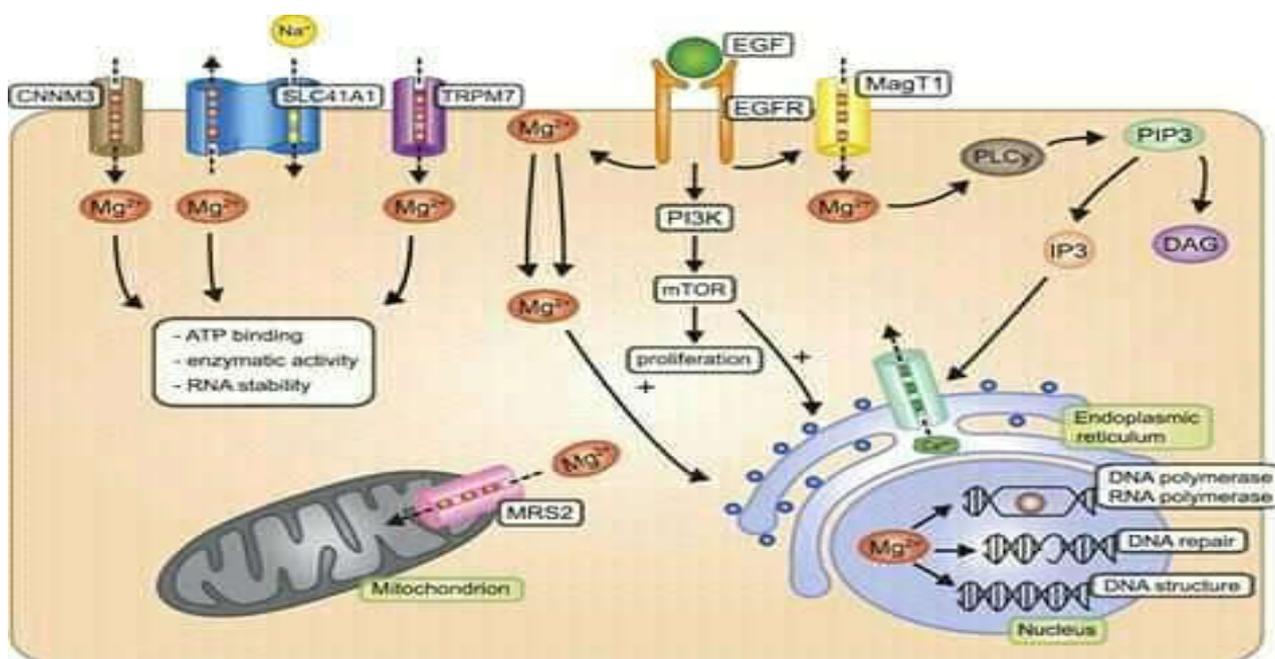


Figure II-2 : Magnésium en physiologie cellulaire. L'homéostasie du Mg^{2+} cellulaire (Physiol Rev, 2015).

II.4 Le magnésium dans les urines

L'homéostasie du magnésium est maintenue par l'intestin, l'os et les reins. Magnésium - Comme le calcium est absorbé dans le boyau et stocké dans le minéral osseux et le magnésium d'excès est excrété par les reins et les excréments. Le magnésium est principalement absorbé dans l'intestin grêle (Touyz RM, 2004 ; Fox C *et al.*, 2001 ; Graham L *et al.*, 1960). Bien que certains soient aussi pris via le gros intestin (Elin RJ, 1988 ; Saris NE ; Mervaala E *et al.*, 2000 ; Kayne LH *et al.*, 1993). Deux systèmes de transport pour le magnésium dans le boyau sont connus (Baaij JHF *et al.*, 2012). La majorité de magnésium

est absorbée dans l'intestin grêle par un mécanisme paracellulaire passif, qui est conduit par un gradient électrochimique et une traînée dissolvante. Un mineur, pourtant une fraction importante, réglementaire de magnésium est transporté via le transporteur transcellulaire le magnésium est réabsorbé, et un autre petit pourcentage (~10%) est absorbé dans les tubules distaux. Toutefois, les reins peuvent diminuer ou augmenter l'excrétion et la réabsorption du magnésium dans une large gamme : l'excrétion rénale de la charge filtrée peut varier de 0,5 à 70%. D'une part, le rein est capable de conserver le magnésium pendant la privation de magnésium en réduisant son excrétion; d'autre part, Le magnésium peut également être rapidement excrété en cas d'apport excédentaire (**Rude R, 1996**). Alors que la réabsorption dépend principalement des concentrations de magnésium dans le plasma, les hormones ne jouent qu'un rôle mineur (p. ex., hormone parathyroïdienne, hormone antidiurétique, glucagon, calcitonine), l'oestrogène faisant exception à la règle de cette règle.

II.5 Absorption Gastro-intestinal du Mg :

Dans un régime américain moyen, de 250 à 350 mg de Mg sont consommés quotidiennement. Vingt-cinq à 60% du Mg alimentaire est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'absorption gastro-intestinale se produit principalement dans l'intestin grêle via paracellulaire simple diffusion à des concentrations intraluminales élevées et transcellulaire active absorption par des transporteurs spécifiques au Mg à de faibles concentrations (examiné dans la référence (**Quamme GA, 2001**). Active intestinal Mg absorption est présumé impliquer un canal potentiel de récepteur transitoire mélastatine 6 (TRPM6), qui s'exprime le long du pinceau membrane de la bordure de l'intestin grêle (**Voets T et al., 2004**). On a signalé que la TRPM6 était associée à l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (**Schlingmann KP et al., 2002**).

II.6 Réabsorption rénal du Mg

Le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie magnésienne ; 2400 mg de magnésium sont filtrés par 24h dont seulement 5% sont excrétés dans les urines. Deux mécanismes ont lieu au niveau du rein : la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire. Environ 70 % du Mg plasmatique est filtré au niveau du glomérule et 95% de ce magnésium filtré va ensuite être réabsorbé (**Badran AM, 2009**). 10% à 15 % du magnésium filtré est réabsorbé au niveau du tubule proximal, environ 60 % à 70% est réabsorbé au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et 10 à 15 % est réabsorbé par le tube distal. Celui-ci est le dernier segment du néphron capable de transporter cet ion. Son rôle est donc déterminant dans la quantité de magnésium qui sera excrété dans l'urine ; ses réponses aux variations de magnésémie et de charge urinaire sont rapides et fines (**Montaigne D et al., 2008**). Face à un manque en magnésium, le rein diminue la fraction excrétée jusqu'à moins de 0.5% (12mg/j) et la réabsorption est augmentée (**Badran AM et al., 2009**) (**Figure II-3**).

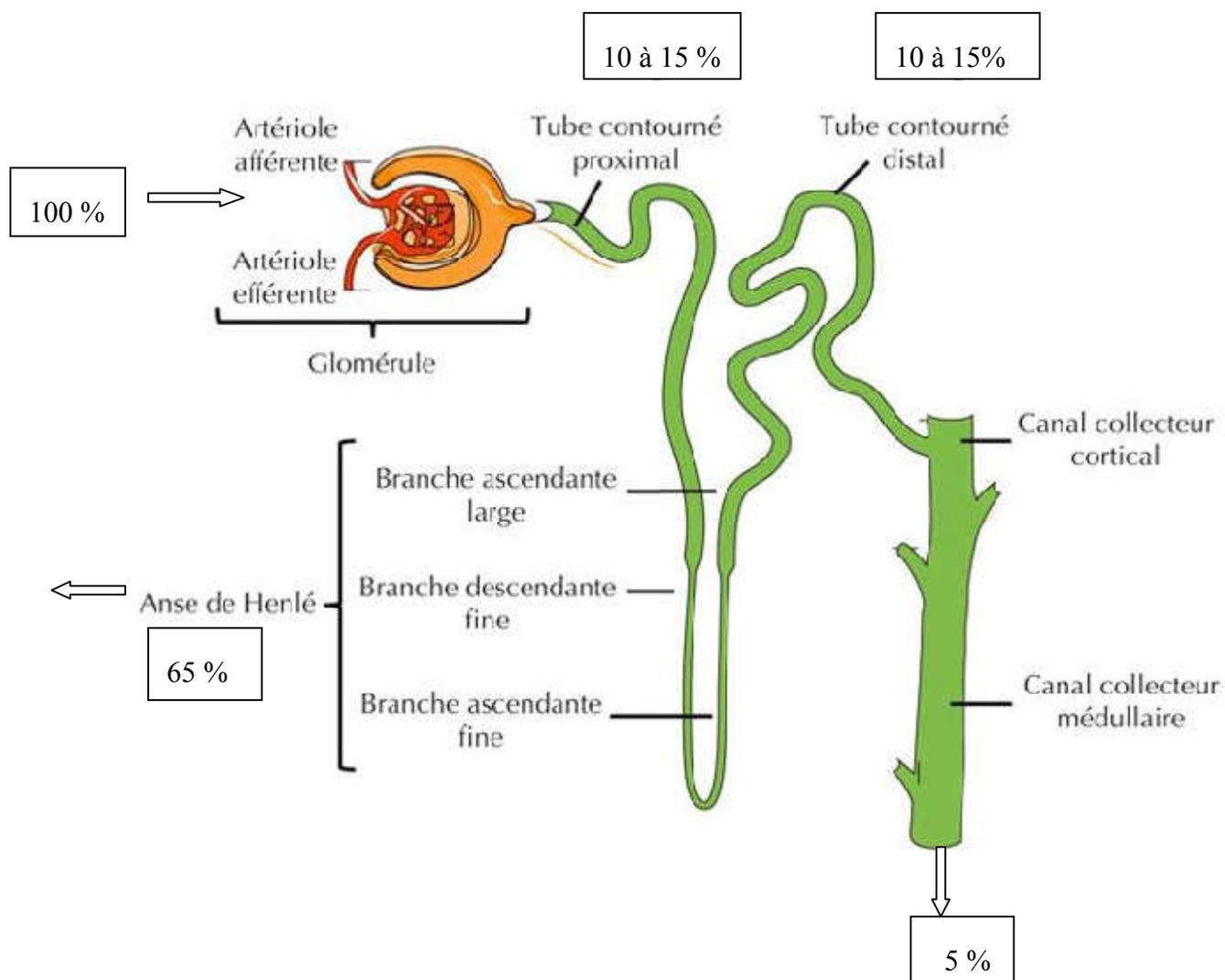


Figure II-3 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron (Berthelot A et al., 2004).

Au niveau de l'anse de Henlé, la réabsorption se fait essentiellement par un mécanisme passif (**Figure II-4**). La migration du magnésium a lieu le long du gradient électrochimique de la lumière de l'anse vers le sang. Ce gradient est généré de part et d'autre des cellules de l'anse par l'action combinée de 5 protéines membranaires : du côté luminal, le co-transporteur Na-K-2Cl (NKCC2) et un canal potassique (ROMK) ; du côté basal, la pompe NaKATPase, le canal chlore (ClCNKB) et sa protéine régulatrice, la barttine. Cette réabsorption implique au moins deux protéines de jonction : la claudine 16 et 19. CaSR est le récepteur sensible au calcium, il est également capable de lier le magnésium (**Montaigne D et al., 2008**). Un défaut de ces protéines est souvent à l'origine de cas d'hypomagnésémie ou d'hypermagnésémie.

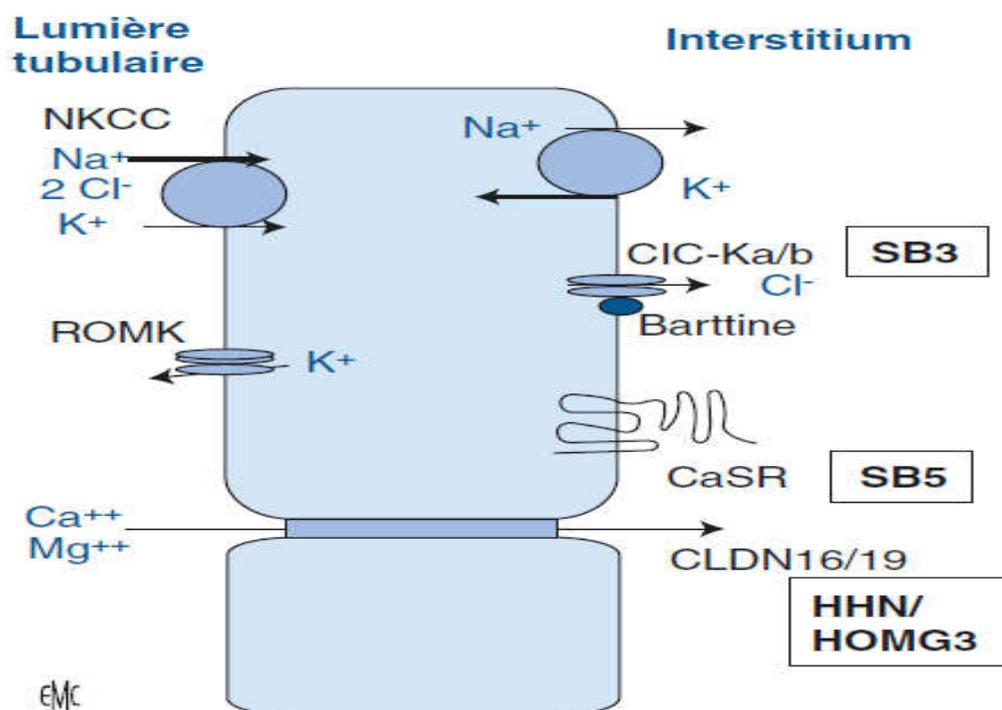


Figure II-4 : Transport du magnésium au niveau de l'anse de Henlé (Blanchard A et al., 2010).

L'excrétion rénale peut être influencée par de nombreux facteurs : La réabsorption est diminuée (Tableau II-2).

Tableau II-2 : facteurs influençant l'excrétion rénale de magnésium (Berthelot A et al., 2004).

Facteurs diminuant l'excrétion	Facteurs augmentant l'excrétion
Hypomagnésémie	Hypermagnésémie
Hypocalcémie	Hypercalcémie
Diminution du volume extracellulaire	Hypophosphatémie
Alcalose	Hypokaliémie
Parathormone et calcitonine	Expansion du volume extracellulaire
Insuline et Glucagon	Acidose
Diurétiques épargneurs de potassium	Hormone antidiurétique
	Hormone thyroïdiennes
	Glucocorticoïde et minéralocorticoïdes
	Catécholamines
	Vitamine D (à faible dose)

II.7 Perturbation du magnésium

Le magnésium joue un rôle important dans la régulation des récepteurs de l'insuline, une fois ce paramètre est perturbé va résulter soit une hypermagnésémie ou une hypomagnésémie qui sont par la suite influencé sur le diabète spécialement le type 2, un carence en magnésium induit aussi à un hypocalcémie, hypokaliémie et hyponatrémie.

II.7.1 L'Hypomagnésémie

II.7.1.1 Définition

L'hypomagnésémie est définie par une concentration sérique en magnésium inférieure à la normale (0.7mmol/L). En 1987, sa prévalence était estimée à 12 % des patients hospitalisés pouvant atteindre jusqu'à 65 % des patients hospitalisés en réanimation et accompagnant fréquemment les hypokaliémies (**Penquerc'h M et al., 2014**). Chez les sujets âgés, la prévalence de l'hypomagnésémie est de 36% et est associée à d'autres anomalies : hypokaliémie, hypocalcémie par exemple ; elle est donc fréquente et sous-estimée chez le patient âgé (**Berthet É et al., 2014**).

II.7.1.2 Les causes de l'hypomagnésémie

Tableau II-3 : Causes possibles de l'hypomagnésémie chez les patients avec diabète de type 2 (Quamme GA, 2001) .

<p>Diminution de l'apport</p> <p>Apport oral insuffisant</p> <p>dysfonction œsophagienne</p> <p>gastroparésie diabétique</p> <p>Perte gastro-intestinale accrue</p> <p>diarrhée causée par un dysfonctionnement autonome</p> <p>Augmentation de la perte de magnésium rénal</p> <p>charge filtrée améliorée</p> <p>hyperfiltration glomérulaire</p> <p>diurèse osmotique (glucosuria)</p> <p>expansion du volume en raison d'un volume excessif remplacement</p> <p>acidose métabolique (acidose diabétique)</p> <p>hypo albuminémie</p> <p>micro albuminurie et protéinurie apparente</p> <p>réduction de la réabsorption rénale</p> <p>dysfonctionnement endocrinologique : carence en insuline ou résistance</p> <p>acidose métabolique (acidose diabétique)</p> <p>anomalies électrolytiques : phosphate et potassium</p> <p>épuisement, diurétiques et autres ...</p>
--

II.7.1.3 Les signes cliniques de l'Hypomagnésémie :

Les signes cliniques de l'hypomagnésémie peut inclure des tremblements, de l'agitation, des muscles fasciculation, dépression, arythmie cardiaque et hypokaliémie (**Wacker W et al., 1980 ; Saris NE et al., 2000 ; Hashizume N et al., 1990**). Premiers signes de carence en magnésium perte d'appétit, nausées, vomissements, fatigue et la faiblesse (**Mori M, 1990**). Comme la carence en magnésium s'aggrave, engourdissement, picotements, contractions musculaires, crampes, convulsions, changements soudains de comportement causés par des activité dans le cerveau (**Mori M, 1990**). Anormal rythme cardiaque et des spasmes coronariens peuvent se produire. Grave l'hypomagnésémie est généralement accompagnée d'autres déséquilibres il semble y avoir une plus grande probabilité de symptômes cliniques avec une diminution rapide de la concentration sérique de magnésium par rapport à un changement plus graduel. Par conséquent, les médecins ne devraient pas attendre que des signes cliniques se manifestent avant le contrôle des concentrations sériques de magnésium (**Elin RJ, 1988**).

II.7.1.4 Diagnostic

La concentration plasmatique de magnésium n'est souvent pas mesurée dans le cadre des tests sanguins de dépistage de routine. La présence d'hypomagnésémie devrait être soupçonnée dans les situations : diarrhée chronique, hypocalcémie, réfractaire hypokaliémie, et arythmies ventriculaires, en particulier pendant un événement ischémique. Si la situation est mortelle, le sang doit être prélevé pour la mesure du magnésium plasmatique concentration, et le magnésium intraveineux peut être administré immédiatement si la fonction rénale est relativement normale. Si l'hypomagnésémie est confirmée, le diagnostic peut généralement être obtenu à partir de l'historique. Si aucune cause n'est apparente, la distinction entre les pertes gastro-intestinales et rénales peut être par mesure de l'excrétion urinaire de magnésium de 24 h ou l'excrétion fractionnaire de magnésium sur une urine aléatoire spécimen. Ce dernier peut être calculé à partir de la suivante formule :

$$FEMg(\%) = \frac{UMg * PCr}{(0.7 * PMg) * UCr}$$

U et P correspondent aux concentrations urinaires et plasmatiques de magnésium (Mg^{2+}) et créatinine (Cr). La concentration est multipliée par 0,7, puisque seulement environ 70% du magnésium circulant est libre (non lié à l'albumine) et donc capable d'être filtré à travers le glomérule. La réponse rénale normale à l'épuisement du magnésium est de faible excrétion de magnésium à des niveaux très bas. Ainsi, quotidiennement excrétion de plus de 10 à 30 mg ou excrétion fractionnée de magnésium supérieur à 2 % chez un sujet ayant une fonction rénale normale indique un dépérissement du magnésium rénal dû, par exemple, aux médicaments

tels que les diurétiques, les aminoglycosides ou le cisplatine. Dans une étude de 74 patients hypomagnésémiques, par exemple, la fraction moyenne excrétion de magnésium chez les patients atteints d'hypomagnésémie de l'origine extrarénale était de 1,4 % (fourchette de 0,5 à 2,7 %) (**Elisaf M et al., 1997**). FEMg chez les patients ayant une perte rénale de magnésium était de 15% (plage 4 à 48%).

II.7.1.5 Traitement de l'Hypomagnésémie

En cas d'hypomagnésémie légère dans les autres saines l'administration orale de magnésium est utilisée avec succès (**Guerrero-Romero F et al., 2004**). Supplémentation orale aiguë et chronique en magnésium a été décrit comme bien toléré avec un bon profil d'innocuité (**Mathers TW et al., 2009 ; Fuentes JC et al., 2006**). Administration intraveineuse de magnésium, principalement sous forme de sulfate de magnésium, devrait être utilisé lorsqu'une correction immédiate est obligatoire patients souffrant d'arythmie ventriculaire et d'hypomagnésémie grave (**Zipes DP et al., 2006**).

Partie Expérimentale

Chapitre III :

MATERIELS ET METHODES

III. Matériels et méthodes

Dans le cadre de cette étude, qui a pour objectif de rechercher la prévalence de l'hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2, nous avons travaillé au niveau de deux laboratoires :

- laboratoire de la Maison des diabétiques de Sidi Abdaka de Khemis Miliana pour prendre des échantillons (prélèvements sanguin et urinaire).
- laboratoire d'analyses médicales de D^F : Zibouche situé dans la wilaya d'Ain Defla. (unité biochimie).
- la période de stage 4 mars 2019 jusqu'à 4 avril 2019.

III.1 Contexte clinique

III.1.1 Sujets de l'étude

Cette étude a été effectuée sur 50 sujets diabétiques comme suit :
40 sujets ont des bilans urinaires et sanguin et 10 sujets avec un bilan sanguin seulement. L'inclusion des sujets à l'étude a été faite suite à une anamnèse grâce à laquelle nous avons pu établir des fiches de renseignements sur l'âge, le sexe le poids, la durée de diabète, régime alimentaire ...

III.1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant un diabète de type 2 et atteints des maladies chroniques comme HTA, cardiopathie, rétinopathie

III.2 Contexte biologique

III.2.1 Prélèvement du sang

Les prélèvements sanguins ont été effectués à jeun. On pose un garrot autour de l'avant bras pour faire saillir la veine puis on nettoie la peau avec un coton alcoolisé avant de piquer à l'aide d'une seringue stérile. Le sang prélevé est mis, soit dans des tubes secs, soit recueilli sur un anticoagulant hépariné et laissé à la température de laboratoire jusqu'à la formation d'un caillot après de collement, le sang coagulé est centrifugé à 400 tours/min pendant 3 à 5 minutes. Enfin, le sérum est récupéré pour les dosages.

III.2.2 Prélèvement des urines

Les premières gouttes d'urine de matin sont prélevées dans un flacon stérile ou dans un tube à essai stérile. Les tubes et les flacons de prélèvement portent des étiquettes indiquant le numéro de patient.

III.3 Techniques de dosage

Deux appareils ont été utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques : Vitro 4600 et AU 480.

III.3.1 Principe de l'appareil de Vitros 4600

Il offre un environnement de test intégré complet sur une mince pellicule. Les couches d'épandage, de masquage, de récupération et de réactif sont combinées discrètement sur une diapositive de la taille d'un timbre-poste pour produire une précision et une précision de premier ordre. Lorsque le plasma, le sérum, l'urine ou le liquide céphalorachidien entrent en contact avec ces couches chimiques sèches, une réaction spectrale se produit, qui peut être mesurée par le système. Cette technologie à lames sèches en couches permet des domaines de réaction distincts – maximisant: chaque étape pour une performance d'essai exceptionnelle.

On a fait le dosage des paramètres suivants :

- ✓ Dans le sang : glycémie, créatinémie, urée, ionogramme sanguin (calcémie, magnésémie, kaliémie, natrémie et chlorémie).
- ✓ Dans les urines : créatininurie, calciurie et magnésurie.

III.3.2 Principe de l'appareil de AU480

Est un analyseur de biochimie de routine idéal pour les hôpitaux et les laboratoires d'activité réduite. Le système peut également être utilisé par des établissements plus importants, comme analyseur destiné aux tests spécialisés ou aux tests d'urgence. Les échantillons peuvent être définis par l'utilisateur. AU 480 assure une efficacité qui répondra à toutes les exigences de laboratoire. Le principe de son fonctionnement est basé sur la spectrophotométrie et la potentiométrie.

On a fait les dosages des paramètres suivants :

Dans les urines : Créatininurie, calciurie et magnésurie. .

III.3.3 Dosage des paramètres

La plaque échantillon VITROS est constituée d'un support en polyester recouvert d'un film analytique multicouche. Une goutte d'échantillon est déposée sur la plaque, puis répartie uniformément par la couche d'étalement dans les couches sous-jacentes. L'échantillon est dissocié des protéines de liaison et peut ainsi pénétrer la couche de réactif sous-jacente à travers la couche d'étalement. L'échantillon forme alors un complexe avec un colorant provoquant un déplacement du maximum d'absorption. Après incubation, la densité de réflexion du complexe coloré est mesurée par spectrophotométrie. La quantité de complexe coloré est proportionnelle à la quantité d'échantillon.

III.3.4 Analyses statistiques

Le test t Student a été utilisé pour comparer la fraction d'excrétion de magnésium entre le groupe normomagnésémique et le groupe hypomagnésémique. Le test de corrélation de Spearman a été effectué pour déterminer l'association des paramètres des diabétiques de type 2 avec la glycémie et avec la magnésémie. 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.

Chapitre IV :

RESULTATS ET DISCUSSION

IV. Résultat et discussion

IV.1 Résultats

IV.1.1 Population de l'étude

Cette présente étude a été réalisée sur un groupe de 40 patients diabétiques de type 2. La valeur moyenne de la glycémie montre bien que la population de notre étude était affectée par le diabète de type 2 (**Tableau IV-1**). L'analyse statistique des autres caractéristiques de cette population est décrite en détail dans le Tableau IV-4.

Tableau IV-1 Caractéristiques des patients diabétiques de type 2.

Paramètres	Moyenne \pm SEM	Intervalle	Valeurs de référence
Age (ans)	55.95 \pm 2.02	[30 – 88]	/
Glycémie (g/l)	1.33 \pm 0.06	[0.58 – 2.33]	0.6 - 1.19
Urée (g/l)	0.32 \pm 0.01	[0.15 – 0.56]	0.10 -0.45
Créatinine (mg/l)	7.84 \pm 0.32	[3.8 – 12]	< 10
Na ⁺ (meq/l)	135.5 \pm 0.46	[128 – 141]	135 –155
K ⁺ (meq/l)	4.42 \pm 0.10	[3.46 – 7.8]	3.5 – 5.5
Cl ⁻ (meq/l)	104.87 \pm 0.52	[97.5 – 112.7]	101 – 109
Ca ²⁺ (meq/l)	90.82 \pm 1.79	[29 – 111]	90 – 101
Mg ²⁺ (mg/l)	19.34 \pm 0.45	[12.2 – 24.4]	17 – 26.7
Créatinine urinaire (mg/l)	1004.06 \pm 71.09	[115.5 – 2006]	300 – 2200
Mg ²⁺ urinaire (mg/l)	69.42 \pm 7.05	[3.32 – 176.1]	24 – 244
FEMg (%)	2.17 \pm 0.21	[0.08 – 6.39]	\leq 4

IV.1.2 L'hypomagnésémie est fréquente chez les diabétiques de type 2

L'hypomagnésémie est fréquemment rapportée chez les diabétiques de type 2. Pour étudier la prévalence de l'hypomagnésémie dans notre population, une analyse des valeurs de la concentration sérique de magnésium a été effectuée. Bien que la valeur moyenne de la magnésémie des patients était comprise dans les normes, 20% de la population soit 8 patients étaient affectés par l'hypomagnésémie ($[Mg^{2+}]$ dans le sérum < 17 mg/l) (**Tableaux IV-1-IV-2**). Aucun individu (0%) n'a été identifié avec hypermagnésémie ($[Mg^{2+}]$ dans le sérum > 26.7 mg/l) (**Tableau IV-2**).

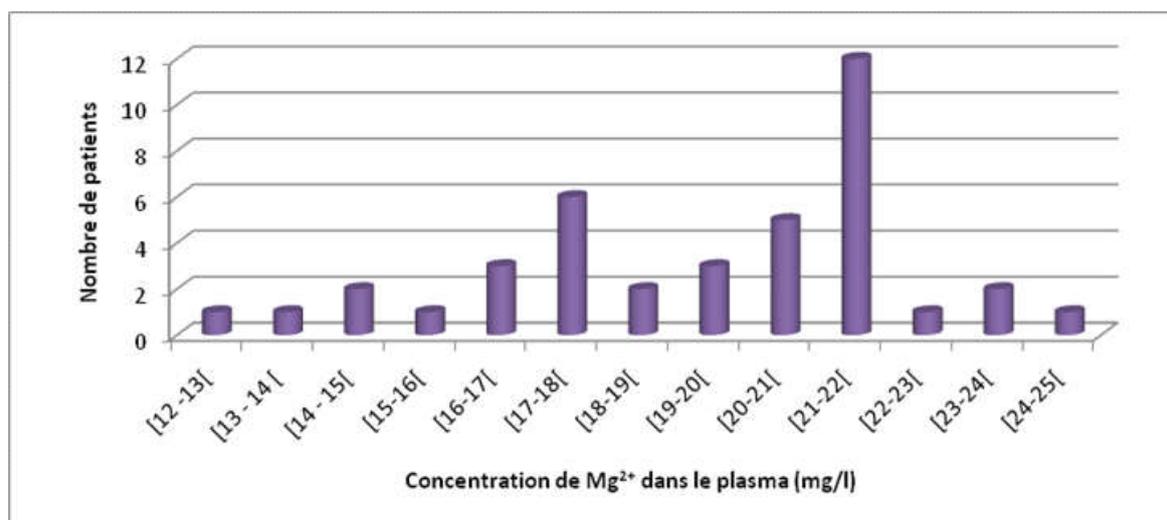


Figure IV-1 : Hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2.

Tableau IV-2: États de magnésémie et magnésurie chez les diabétiques de type 2.

État	N (%)
Hypomagnésémie	8 (20%)
Hypermagnésémie	2 (5%)
Magnésémie normal	30 (75%)
Hypomagnésurie	7 (17,5%)
Hypermagnésurie	0 (0%)
Magnésurie normal	33 (82,5%)

IV.1.3 Fraction d'excrétion de magnésium chez les diabétiques de type 2

Pour évaluer l'état de l'élimination urinaire de magnésium, la fraction urinaire de magnésium (FEMg) a été calculée. Dans notre étude, seuls 4 diabétiques (10%) ont été trouvés avec une perte excessive de magnésium dans les urines (**Tableau IV-3**). En outre, la FEMg (%) chez les diabétiques normomagnésémiques (2.057 ± 0.26) n'était pas significativement différente de celle des diabétiques hypomagnésémiques (2.77 ± 0.50).

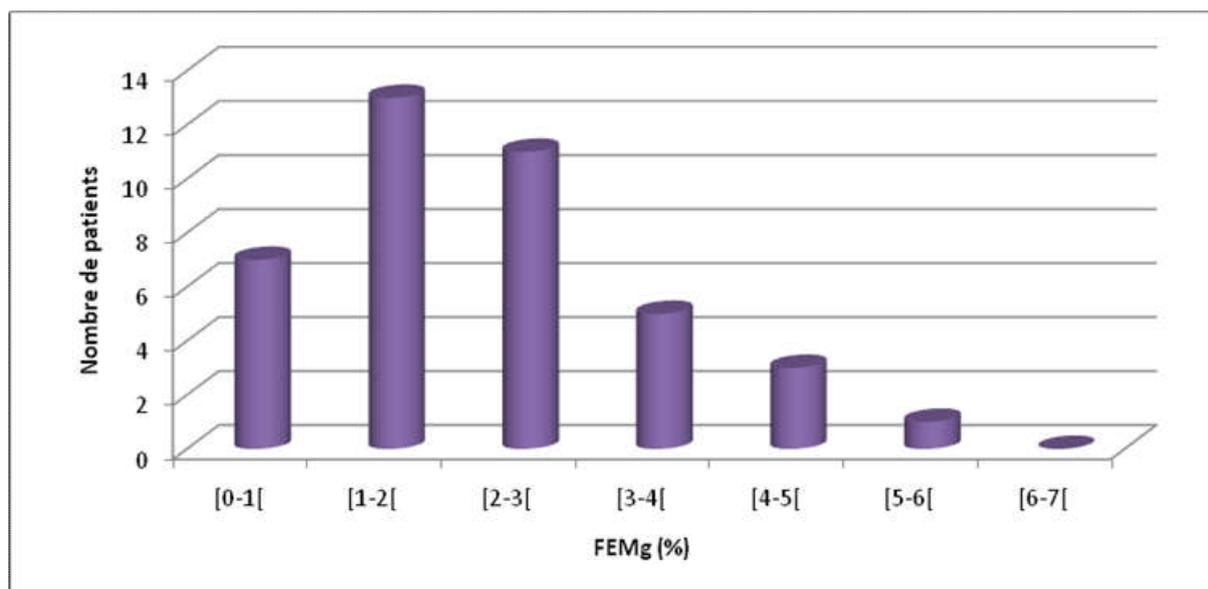


Figure IV-2 : FEMg chez les sujets diabétiques type 02.

Tableau IV-3 : Prévalence de FEMg dans notre population.

	N (%)
FEMg normale $\leq 4\%$	36 (90%)
FEMg $> 4\%$	4 (10%)

IV.1.4 La glycémie est associée négativement avec la magnésémie et avec la calcémie

Le trouble de l'homéostasie des ions est très fréquent dans le diabète de type 2. Pour confirmer la présence de ce trouble dans les diabétiques de notre étude, une analyse univariée a été effectuée. La glycémie était corrélée négativement avec la concentration sérique de magnésium ($r = -0.37$, $P = 0.02$) et avec la concentration sérique de calcium ($r = -0.36$, $P = 0.02$) (**Tableau IV-4**). Aucune corrélation linéaire et significative n'a été observée entre la glycémie et la concentration sérique des ions Na^+ ($r = -0.28$, $P = 0.08$), K^+ ($r = -0.01$, $P = 0.95$) et Cl^- ($r = -0.01$, $P = 0.95$) (Tableau 07). La corrélation entre la glycémie et les autres paramètres des diabétiques est décrite dans le tableau IV-4.

Tableau IV-4 : Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients avec la concentration plasmatique de glucose.

Paramètres	Coefficient de corrélation de Spearman	pvalue
Age (ans)	0.38	0.01
Urée (mg/l)	-0.09	0.57
Créatinine (mg/l)	0.08	0.61
Na ⁺ (meq/l)	-0.28	0.08
K ⁺ (meq/l)	-0.01	0.95
Cl ⁻ (meq/l)	-0.01	0.95
Ca ²⁺ (meq/l)	-0.36	0.02
Mg ²⁺ (mg/l)	-0.37	0.02
Créatinine urinaire (mg/l)	-0.01	0.95
Mg ²⁺ urinaire (mg/l)	0.09	0.59
FEMg (%)	0.13	0,44

IV.1.5 Déterminants de l'hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2

Différents facteurs peuvent moduler la concentration sérique de magnésium. Pour déterminer si un lien existe entre la concentration sérique de magnésium et les paramètres disponibles des diabétiques, une analyse univariée a été appliquée. Parmi tous les paramètres testés, seule la glycémie était significativement associée avec la concentration sérique de magnésium ($r = -0.37$, $P = 0.02$) (**Tableau IV-5**). La nature du lien avec les autres caractéristiques est détaillée dans le tableau IV-5.

Tableau IV-5 : Analyse univariée pour la corrélation des caractéristiques des patients avec la concentration sérique de Mg²⁺.

Paramètres	Coefficient de corrélation de Spearman	pValue
Age (ans)	-0.20	0.21
Glycémie (mg/l)	-0.37	0.02
Urée (mg/l)	0.19	0.26
Créatinine (mg/l)	-0.01	0.94
Na ⁺ (meq/l)	0.03	0.85
K ⁺ (meq/l)	0.08	0.64
Cl ⁻ (meq/l)	-0.03	0.88
Ca ²⁺ (meq/l)	-0.02	0.89
Créatine urinaire (mg/l)	-0.13	0.43
Mg ²⁺ urinaire (mg/l)	-0.03	0.86
FEMg (%)	-0.12	0.46

IV.1.6 L'hypocalcémie est fréquente chez les diabétiques de type 2

Comme les résultats de l'analyse univariée ont montré une corrélation négative entre la glycémie et la calcémie, on voulait estimer la prévalence de l'hypocalcémie chez les diabétiques de notre étude. 12 patients (30%) avaient l'hypocalcémie (**Tableau IV-6**). L'hypercalcémie a été également identifiée mais chez 2 patients (5%) seulement (**Tableau IV-6**). Les états de la magnésurie ont été aussi étudiés et les résultats sont rapportés dans le tableau IV-6.

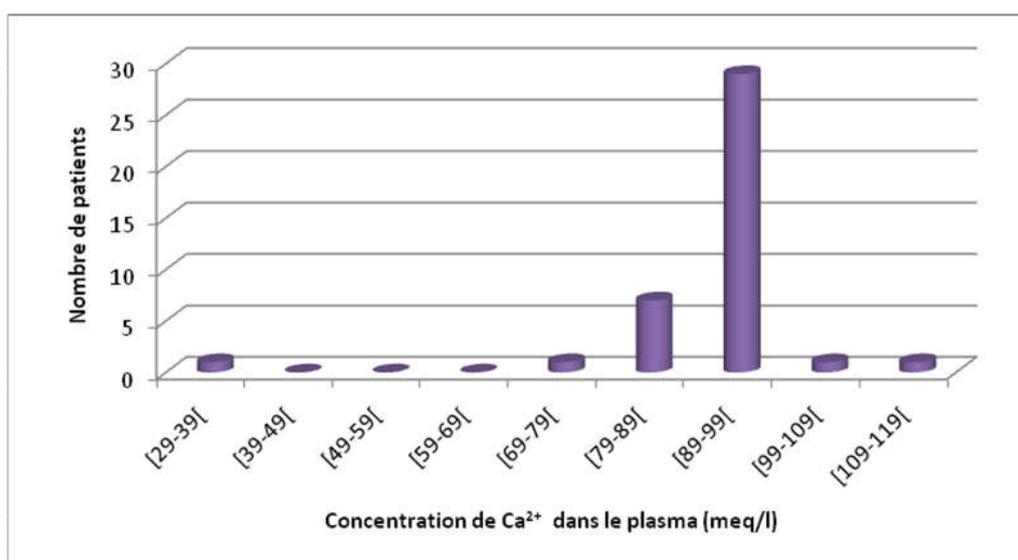


Figure IV-3 : Concentration sérique de Ca²⁺ chez les patients diabétiques de type 2.

Tableau IV-6: Etats de la calcémie et calciurie chez les diabétiques de type 2.

Etat	N (%)
Hypocalcémie	12 (30%)
Hypercalcémie	2 (5 %)
Calcium normal	26 (65%)
Hypocalciurie	17 (42,5%)
Hypercalciurie	4 (10%)
Calciurie normal	19 (47 ,5%)

IV.2 Discussion :

Le trouble dans l'homéostasie de magnésium est décrite dans le diabète de type 2. Effectivement, l'hypomagnésémie a été également constatée dans les sujets diabétiques de notre étude. Sa prévalence chez ces patients était de 20%. En outre, une corrélation négative a été observée entre la glycémie et la concentration sérique de magnésium. De même, la glycémie était associée négativement avec la calcémie. La proportion de patients présentant une perte excessive de magnésium dans les urines n'était que de 10%.

L'hypomagnésémie est très fréquente dans le diabète de type 2. La prévalence de l'hypomagnésémie varie de 14 à 48% chez les patients diabétiques de type 2 et de 2,5 à 15% chez les sujets non diabétiques (**Pham et al, 2007**). La prévalence de 20% observée dans notre étude tombe bien dans l'intervalle cité précédemment. L'existence de l'hypomagnésémie chez des patients diabétiques d'origine algérienne démontre bien que la fréquence de l'hypomagnésémie dans le diabète de type 2 n'a pas de limite géographique. Cela doit attirer l'attention des cliniciens sur l'importance de surveiller la concentration sérique de magnésium vu de nombreuses réactions biochimiques nécessitent le magnésium et vu l'hypomagnésémie est rapportée responsable de plusieurs pathologies (**De Baaij et al, 2015**).

La cause exacte de l'hypomagnésémie dans le diabète de type 2 n'est pas encore clairement définie. Pourtant, des études précédentes ont trouvé que la concentration de glucose est associée positivement avec la concentration sérique de magnésium (**Peters et al, 2013 ; Kurstjens et al, 2017**). Cette positive corrélation a été aussi constatée dans notre étude entre la glycémie et la magnésémie. Toutefois, les résultats de la corrélation ne peuvent pas déterminer lequel des deux variables est dépendant et lequel est indépendant. En d'autres termes, il n'est pas possible de savoir lequel est la cause et lequel est l'effet. Suite à l'analyse détaillée des caractéristiques, des paramètres biochimique et la médication d'une cohorte de 398 diabétiques de type 2, une étude a suggéré que l'hypomagnésémie est intrinsèque à la maladie de diabète (**Kurstjens et al, 2017**). Une autre étude sur des souris diabétiques et non diabétique a conclu que le diabète de type 2 est la cause de l'hypomagnésémie (**Kurstjens et al, 2019**).

Des études précédentes ont décrit que les médicaments peuvent induire l'hypomagnésémie (**Lameris et al, 2012**). Comme on n'a pas analysé l'effet de la médication sur la concentration sérique de magnésium de nos patients diabétiques, il serait très difficile

de savoir si les médicaments ont influé ou non sur la magnésémie. Toutefois, l'étude citée ci-dessous a rapporté que la polypharmacie ne pourrait pas être la principale cause de l'hypomagnésémie vu que la contribution de la médication à l'incidence de l'hypomagnésémie était inférieure à 10% (**Kurstjens et al, 2017**).

Des perturbations dans l'élimination urinaire de magnésium pourraient affecter la magnésémie. Or dans notre étude, on n'a pas observé une corrélation entre la concentration de magnésium dans le sérum et la FEMg. De plus, la proportion de diabétiques ayant une perte excessive de magnésium dans les urines (FEMg > 4%) paraît faible (10 %). Une étude a trouvé 40% de diabétiques avec une perte rénale excessive de magnésium (**Kurstjens et al, 2017**), et une autre a rapporté l'existence d'une association négative entre la concentration de magnésium dans le sérum et la FEMg (Peters et al, 2013). Une première différence peut être due au nombre de patients, 402 dans la première étude et 940 dans la deuxième étude. Une deuxième peut résider dans les facteurs qui modifient la magnésémie comme la médication, le régime alimentaire, les autres pathologies associées au diabète surtout l'insuffisance rénale (**De Baaij et al, 2015**). Par conséquent, la comparaison de nos résultats avec ces études est difficile.

Chez les diabétiques, l'hypomagnésémie est une cause potentielle de l'hypocalcémie (**Liamis et al., 2014**). Des déficits en magnésium responsables de la diminution de libération de PTH (**Liamis et al., 2009**) pourraient réduire les taux de calcium dans le sérum. L'observation dans cette étude de l'existence d'une même association entre la glycémie et la magnésémie et entre la glycémie et la calcémie pourrait supporter cette association entre l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie. Une corrélation négative entre la concentration de glucose dans le sérum et la concentration sérique de calcium a été aussi constatée dans une étude sur des diabétiques de type 2 (**Kanchana et Saikumar, 2014**). Il est donc de grande importance pour les cliniciens de surveiller la concentration de calcium chez les diabétiques ayant des déficiences en magnésium.

CONCLUSION

GENERALE

Conclusion générale

Cette étude démontre bien que l'hypomagnésémie est très fréquente dans notre population diabétique, donc elle est une caractéristique importante du diabète de type 2. L'hypomagnésémie est associée à un risque accru de complications, y compris la rétinopathie, la néphropathie et les ulcères du pied. La supplémentation en Mg^{2+} a amélioré la sensibilité à l'insuline et le contrôle métabolique, ce qui suggère que le Mg^{2+} est un facteur important dans l'étiologie et la gestion de T2DM. La carence de réserve de magnésium sérique dans les différentes parties du corps peut augmenter la probabilité de contracter l'hypomagnésémie. Donc, il est d'une grande importance aux cliniciens de surveiller la concentration sérique de magnésium et de l'ajouter dans les bilans d'analyse demandés aux diabétiques.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Alfrey AC, Miller NL.** Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 1973; 52: 3019–3027
- Aikawa JK.** Magnesium: Its Biological Significance. Boca Raton, FL: CRC Press; 1981
- Belmin J.,** Gériatrie. Ed : Masson Elsevier. Paris.) . (2009); P : 298/ 835.
- Badran AM, Crenn P.** Les sels de magnésium oraux. 20 mars 2009 .
- Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM.** Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012; :i15–i24
- Berthelot A, Arnaud M, Reba A.** Le magnésium. John Libbey Eurotext. 2004. (Pathologie science formation).
- Blanchard A, Vargas-Poussou R.** Désordres de la magnésémie. 6 août 2010
- Berthet É, Soubrier M, Tournadre A, Malochet-Guinamand S.** Une hypocalcémie réfractaire. 5 mars 2014
- Bauduceau B., Bordier L., Dupuy O., Mayaudon H.** Diabète du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, (2009) ;10: 10-366.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M.** Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257–1272,
- Barbagallo M, Dominguez LJ.** Magnesium and type 2 diabetes. *World journal of diabetes.* 2015;6(10):1152-1157
- Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ.** Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1-46
- DR .Martin Juneau ,M.D ,FRCP,** la résistance à l'insuline, une conséquence dangereuse de l'exès de poids ,19 mars,2018
- Duron F ;Heurtier A.** Complication du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine -Pierre et Marie Curie. Paris – Frans. factors. *Arch Ophthalmol* ;(2010) ;116 :297-303.
- Elin RJ.** Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194–198

- Elin RJ.** Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988; 34: 161–218
- Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC:** Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res* 1997 ;10: 315–320 .
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA.** Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302–320
- Grimaldi A .**Médecine science Flammarion (2005) ;271-276.
- Graham L, Caesar J, Burgen A.** Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁸ in man. *Metabolism* 1960; 9:646–659
- Grimaldi a et al.**traité de diabétologie.(ed) flammarion.(2005) ; 1-522.
- Geoffrey k.**role des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénale en réponse aux produits avancés de glycation (age) :implication dans le developement de la néphropathie diabétique.université paris vii.denis didero(2005) ;31-97
- Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH.** Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes* 2016; 65(1): 3-13
- Haute Autorité Sanitaire :** Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d’oeil. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
- Hoenderop JG, Bindels RJ.** Calcitropic and magnesiotropic TRP channels.*Physiology*. 2008;23:32-40.
- Jeanrenaud C, Dreyer G.** Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l’Université de Neuchâtel; 2012
- Joel Michels Topf1 and Patrick T. Murray2,**Hypomagnesemia and Hypermagnesemia, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* (2003);4:195–206
- Jeroen H. F. de Baaij JGJH.**Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1–46.
- Jennifer ROTH,**Thèse Le magnésium, minéral incontournable ?Enquête auprès des patients de l’officine, Le 21 juin 2017

Kotzki N., Akrouf M. Diabète et médecine physique. Ed : Masson Elsevier. Paris.(2001) P : 125/ 149.

Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. Clin Chem 1985; 31: 244–246

Kurstjens S, de Baaij JH, Bouras H, Bindels RJ, Tack CJ, Hoenderop JG. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology. 2017;176(1):11-19

Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. American journal of physiology Renal physiology. 2004;286(4):F599-605.

Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. American journal of physiology Renal physiology. 2004;286(4):F599-605.R2007.

Kurstjens S, de Baaij JH, Bouras H, Bindels RJ, Tack CJ, Hoenderop JG. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology. 2017;176(1):11-19.

Kurstjens S, Bouras H, Overmars-Bos C, et al. Diabetes-induced hypomagnesemia is not modulated by metformin treatment in mice. Scientific reports. 2019;9(1):1770.

Kanchana N, Saikumar P. Serum Calcium Levels In Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Dental and Medical Sciences. 2014; 13 (8) : 01-03.

Lansac J., Magnin G. Obstétrique. Ed : Masson Elsevier. Paris.(2008) ; P: 173/ 497

Labis P. Concours kiné biologie. Ed : Masson Elsevier. Paris.(2007) ; P : 57/ 177.

Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K & Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998 **21** 682–686

Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. Clinical science. 2012;123(1):1-14.

Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. Journal of bone and mineral metabolism. 2009;27(6):635-642.

Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World journal of clinical cases.* 2014;2(10):488-496.

Meltzer S., Leiter L., Daneman D. et al. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *J. Assocmedcan.* 02.(1998); P : 15.

MemoBio. Diabète de type 2 : physiopathologie [Internet]. Lyon: MemoBio.fr (France).

c n.a. [updated s.d.]. <URL>:http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html. Consulté le 22 Oct 2015.

Mooren FC. Magnesium and disturbance in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Mays 13. Epub 2015 May.

Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals* 2002; 15: 203–210

Montaigne D, Perimenis P, Douillard C, Wemeau J-L, Vantuyghem M-C. Les hypomagnésémies congénitales - Les hypomagnésémies congénitales. 1 mars 2008 .

Mathers TW, Beckstrand RL. Oral magnesium supplementation in adults with coronary heart disease or coronary heart disease risk. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21: 651–657

MENON, E., & RIBEIRO, C. Les comas diabétiques, (2011) ;1141-1146.

Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29: 368–372

Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, Poston GJ, Bland JM, Bailey PA & Pilkington TR. Hypomagnesaemia in diabetes. *Clinica Chimica Acta* 1979 **95** 235–242.

McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S & Transbol I. Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *European Journal of Clinical Investigation* 1982 **12** 81–85

Polkey M., Roberts P. *Cardiologie.* Ed : De Boek University. Bruxelles. 01.(2009) ; P : 105/224.

Pournaras C. *Pathologie vasculaire oculaire.* Ed : Masson Elsevier. Paris. P : (2008) 125/807.

Penquerc'h M, Picot D, Vigneau C. Le magnésium : un super cation méconnu ? Revue générale et enquête auprès des généralistes d'Ille-et-Vilaine. 29 janv 2014

Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM & Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007 **2** 366–373. (doi:10.2215/ CJN.02960906

Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine.* 2015;373(6):548-5

Pham, P. C., Pham, P. M., Pham, S., V Miller, J. M. & Pham, P. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2, 366-373, doi:10.2215/CJN.02960906(2007)

Pham PC, PhamPM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2007;2(2):366-373.

Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PloS one.* 2013;8(9):e74355

Quamme GA: Renal handling of magnesium. In: *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*, 4th Ed., edited by Massry SH, Glasscock RJ, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 344–350

Rude R. Magnesium disorders. In: Kokko J, Tannen R (eds). *Fluids and electrolytes.* Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1996, pp. 421–445.

Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 19-26. .

Raccah, D., Janand-Delenne, B., & Vague, P. (1999). Diabète non insulinodépendant. *La Revue du Praticien*, 49, 629-634.

Rude RK, Singer FR . Magnesium deficiency and excess. *Annu Rev Med* 1981 32:245

Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, Kratz M, Haddad E, Ristoff E, Dinour D, Syrrou M, Nielsen S, Sassen M, Waldegger S, Seyberth

HW, Konrad M: Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 31: 166–170, 2002.

Schlingmann KP, Weber, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochowitz Z, Boettger MB, Beck GE, Englehardt RK, Carmi R, Sheffield VC: Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 31:171–174, 2002.

Stratton i.m;kohner e.m;aldington s.j;turner r.c. (2001).risk factors for incidence and progression of retinopathy in type ii diabetes over 6years from diagnosis.*diabetologia*;44:713-2 .

Savage D B., Petersen K F., Shulmn G L.(2007) .Disorderd lipid metabolim and

Sakaguchi, Y. et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes care* 35, 1591-1597, doi:10.2337/dc12-0226 (2012).

Touyz RM. Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci* 2004; 9: 1278–1293

Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG: TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem* 279: 19–25, 2004

Wang C C .; Goalstone ML . ; Draznin B.(2004). Molecular mechanisms of insuline resistance that impacte cardiovasculaire biology.*Diabetes* ;53 :2735-40

Wacker W. Magnesium and Man. Cambridge, MA: Havard University Press; 1980; 1–184

Wacker WEC, Parisi AF 1968 Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 278:772

Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385–e484

ANNEXES

Annexe

Analyses biochimiques (Femmes).

les malades	Sexe	l'Age	Glycémie	Urée	Créatinine	Na	K	Cl	Ca	Mg sanguin	Créaurinaire	Mg urinaire	FEMg	FEMg	la prise de metformine
1	F	50	1.55	0.17	5.78	131.7	4.22	108.1	89	17.1	778	45.03	6.083	1.369	oui
2	F	58	1.37	0.31	6.82	136	4.62	106.6	93	21.1	883	96.45	9.765	2.471	oui
3	F	65	1.51	0.3	5.91	135.3	4.43	108.8	29	21.5	455	48.63	15.325	2.057	oui
4	F	40	0.78	0.21	5.91	136.1	4.21	109.4	87	18.9	929	52.6	8.305	1.239	oui
5	f	59	0.79	0.37	5.9	135.9	4.04	101.1	93	21.7	684	83.93	8.778	2.335	oui
6	F	43	0.87	0.43	10.3	134	3.98	100.2	91	23.8	810	42.17	11.257	1.577	oui
7	F	43	1.33	0.27	6.53	130.7	4.12	107.2	94	19.4	421	58.93	4.363	3.298	oui
8	F	34	1.1	0.15	6	135.2	4.63	106.6	92	21.1	1349	84.37	7.297	1.245	oui
9	F	60	1.92	0.26	10.4	134.4	3.86	106.9	92	17.2	1089	39.64	12.525	1.541	oui
10	F	50	1.64	0.3	7.6	138.4	4.56	109.5	85	21.6	710	17.35	8.121	0.602	oui
11	F	65	1.54	0.26	5.2	136.5	4.44	104.2	92	17.7	625	106.53	6.985	3.505	oui
12	F	61	1.24	0.16	4.7	138	4.63	107.4	96	17.1	765	43.02	5.219	1.082	oui
13	F	40	1.32	0.43	6.9	136.4	4.97	105.5	93	18.6	846	59.94	14.721	1.840	oui
14	F	50	1.42	0.33	4.3	133.4	4.89	104	96	21.9	488	85.91	5.362	2.420	oui
15	F	65	1.78	0.26	8	130.2	4.12	100.3	88	16.3	853	106.11	10.823	4.274	oui
16	F	72	1.76	0.27	8.16	135.1	3.46	102.4	92	12.2	885	67.38	14.902	3.565	oui
17	F	49	0.59	0.37	5.9	135.9	4.04	101.1	93	21.7	115.5	38.78	1.482	6.390	oui
18	F	64	1.09	0.38	7.16	141	4.41	112.7	111	14.8	775	55.16	12.549	2.410	non
19	F	59	1.14	0.56	8.7	138.2	4.63	104.4	95	16.1	968	14.69	24.809	0.574	non
20	F	63	1.2	0.26	3.8	138.4	4.51	102.9	90	20.4	536	8.72	5.313	0.212	non
21	F	33	1.13	0.24	5.9	137.9	3.92	101.7	90	21.2	1822	20.3	16.043	0.217	non
22	F	30	0.77	0.33	9.6	130.5	7.8	109.8	95	20.9	1243	3.32	14.461	0.086	oui
		moy	1.265	0.301	6.794	135.418	4.477	105.491	89.818	19.195	819.523	53.589			
		var	0.131	0.009	3.272	7.985	0.681	12.375	209.108	8.071	125430.249	942.954			
		ecart	0.362	0.097	1.809	2.826	0.825	3.518	14.461	2.841	354.161	30.708			

Analyses biochimiques (Hommes).

les malades	Sexe	Age	gly (0,6-1,1 g/l)	uréé (0,10- 0,45 g /l)	créatinine < 10 mg/l)	Na (135-155 meq/l)	K (3,5- 5,5 meq/l)	Cl (101-109 meq/l)	Ca (90-101mg/l)	Mg sang (16-23 mg/l)	Créa urinaire (300-2200 mg/l)	Mg Urine (24-244 mg)	FEMg	prise ou non de mitformine
1	M	53	0.58	0.31	10.27	136.1	3.46	103.4	103	22.9	763	52.48	7.020	oui
2	M	66	1.32	0.39	7.51	139.4	5.03	107.9	93	20	894	59.75	13.122	oui
3	M	43	1.58	0.34	7.59	139.9	4.57	108.1	97	19.7	1685	176.1	20.986	oui
4	M	50	0.96	0.31	10.8	139	5.13	107.1	94	24.4	1304	95.98	12.337	oui
5	M	72	1.91	0.35	7.2	132	4.6	103.6	90	19.3	1453	172.79	20.494	oui
6	M	49	0.91	0.34	6.3	136.3	3.95	102.4	94	20.1	1403	175.85	17.673	oui
7	M	88	1.34	0.47	12	134.6	5.37	107.1	91	23.4	1177	56.63	18.185	oui
8	M	40	1.26	0.26	10.5	135.8	4.14	103	98	14.7	2006	79.11	25.343	oui
9	M	51	1.87	0.36	8	133.2	4.18	101.5	87	17.9	906	53.06	14.661	oui
10	M	53	1.77	0.38	11.67	128	4.28	104.1	95	21	1422	139.51	18.960	oui
11	M	66	0.85	0.28	9.6	135.5	4.47	102.6	86	21.4	1741	111.26	18.541	oui
12	M	62	1.25	0.44	10.1	135.4	4.67	106.5	94	20.5	1016	124.21	16.239	oui
13	M	68	1.41		9	129.8	4.09	97.5	78	16.1	378	47.81	0.000	oui
14	M	61	1.33	0.45	9	138.1	3.8	107.8	93	21.2	1478	77.95	23.614	oui
15	M	66	2.33	0.27	8.16	135.4	4.83	106.7	86	15.5	937	45.74	13.285	oui
16	M	70	1.26	0.49	10.8	138.3	4.09	103	98	13.9	2006	97.11	30.511	oui
17	M	50	1.85	0.36	8	136.1	4.04	101.5	87	17.9	906	24	14.661	oui
18	M	77	1.63	0.29	7.8	137.9	3.93	100.4	93	21.5	658	8.78	6.680	oui
		moy	1.412	0.358	9.128	135.600	4.368	104.122	92.056	19.522	1229.611	88.784		
		var	0.191	0.005	2.743	10.327	0.253	9.042	33.232	8.958	210851.546	2678.073		
		ecart	0.437	0.071	1.656	3.214	0.503	3.007	5.765	2.993	459.186	51.750		