

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة المسيلة

UNIVERSITE DE M'SILA



FACULTEDES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

MEMOIRE: MASTER ACADEMIQUE

DOMAINE: SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE: BIOLOGIE

OPTION:ANALYSES BIOCHIMIQUES

Présenté par

SALMI Soumaia

Thème:

Evaluation biochimique de deux nouvelles molécules de la classe de sulfonamides chez les souris *mus musculus* diabétiques induites par la Streptozotocine.

DEVANT LE JURY:

KHENICHE A

M.A.A

Président

RÉGGAMI Y

M.A.A

Encadreur

BOUDJELAL A

M.C.B

Examinatrice

BOUAOUICHE A

M.C.B

Examineur

Promotion: 2013-2014

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة المسيلة

UNIVERSITE DE M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

MEMOIRE: MASTER ACADEMIQUE

DOMAINE: SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE: BIOLOGIE

OPTION: ANALYSES BIOCHIMIQUES

Présenté par

SALMI Soumaia

Thème:

Evaluation biochimique de deux nouvelles molécules de la classe de sulfonamides chez les souris *mus musculus* diabétiques induites par la Streptozotocine.

Soutenu le : 24/06/2014

DEVANT LE JURY:

KHENICHE A

M.A.A

Président

RÉGGAMI Y

M.A.A

Encadreur

BOUDJELAL A

M.C.B

Examinatrice

BOUAOUICHE A

M.C.B

Examineur

Promotion: 2013-2014

Remerciement

Avant toute chose, je remercie Allah, le clément et le miséricordieux de m'avoir donné la force et le courage et la patience.

Aux joyaux de ma vie "mes parents" qui sont la source de ma réussite.

J'exprime mes sincères remerciements et ma vive reconnaissance à monsieur RÉGGAMI Yassine, Maître assistant classe «A» à l'université de M'sila, Faculté des Sciences, Département de Microbiologie et Biochimie, pour le grand honneur en acceptant de m'encadrer et de me guider mes premiers pas dans cette initiation en recherche scientifique, ainsi que pour son soutien moral et matériel.

Ma reconnaissance va tout spécialement à monsieur KHENICHE Abdelhakim, Maître assistant classe «A» à l'université de M'sila, Faculté des Sciences, Département de Microbiologie et Biochimie d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de mon mémoire de master.

Je tiens à exprimer ma grande considération à madame BOUDJELAL Amel, Maître de conférence «B» à l'université de M'sila, Faculté des Sciences, Département de Microbiologie et Biochimie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire de master.

J'exprime ma profonde reconnaissance à monsieur BOUAOUICHE Abderrahmane, Maître de conférence «B» à l'université de M'sila, Faculté des Sciences, Département de Microbiologie et Biochimie pour l'acceptation d'examiner ce travail.

Je remercie infiniment monsieur BENKHALED Abderahim chef de Département de Microbiologie et Biochimie

Mes remerciements vont également à monsieur SEGHIRI kamel le chef des laboatoires

J'adresse mes profonds remerciements à tous les enseignants et laborantins du département pour leurs aides et conseils scientifiques, ainsi que pour leurs accueils chaleureux au niveau des laboratoires pendant la partie expérimentale de cette recherche surtout baali faiza.

Pour terminer, Je tiens également à remercier mes collègues et amies de m'avoir assisté pendant ces moments inoubliables de ma vie, pour leur soutien, leurs encouragements ainsi que la solidarité dont elles ont fait preuve.

DEDICACE

*A mes Chers parents,
Pour vos mains qui ont tant travaillées,
Pour votre cœur qui m'a tant donné
Pour votre sourire qui m'a tant réchauffé,
Pour vous qui m'avez tant aimé.
A mes frères: Salah Eddine ,Saad Eddine.
À Tous Mes Collègues et Amies .*



Résumé

Les sulfonamides hypoglycémisants ou les sulfonylurées est la première et une des plus importantes classes d'antidiabétiques oraux, utilisée pour le traitement de diabète sucré de type 2 depuis plus de 50 ans.

L'objectif de la présente étude a été l'évaluation, *in vivo*, des effets antidiabétiques de deux sulfonamides nouvellement synthétisés, le N, N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7) et le N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13).

Le diabète sucré expérimental a été induit chez les souris *mus musculus* mâles, par administration intra-péritonéale d'une dose unique de Streptozotocine (150 mg/kg de poids corporel). Les souris qui ont présenté une glycémie ≥ 300 mg/dl, après 5 jours, ont été considérés comme diabétiques. Ces animaux ont été repartis en cinq lots égaux ; dont trois lots Diabétiques ont été traités, respectivement, par le glibenclamide à 5 mg/kg, les nouveaux sulfonamides (HSP7) et (HSP13) à 0.6 mg/kg. Ces traitements ont été administrés quotidiennement aux souris par gavage oral (*per os*) pendant 15jours. Durant la période de traitement, nous avons suivi les variations de la glycémie et le gain du poids corporel. Après le sacrifice des souris, nous avons réalisé un dosage des paramètres biochimiques (glycémie, protéines totales, lipides totaux, triglycérides, cholestérol total, urée, créatinine) et évaluer les activités enzymatiques sériques (ASAT, ALAT).

Le N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide (HSP13) a diminué les perturbations physiopathologiques du syndrome diabétique (polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids), il a montré une activité anti-hyperglycémisante et une action hypolipidémisante, en outre, il a amélioré les fonctions rénale et hépatique perturbées par le diabète. Le N, N'- Bis (propyl) sulfamide (HSP 7) n'a pas montré aucune activité anti-hyperglycémisante, l'augmentation de la glycémie est à l'ordre de (39.31%).

Au regard des résultats obtenus, on peut conclure que ce nouveau sulfonamide, le N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13) est doué d'une activité anti-diabétique intéressante.

Mots clés :

Diabète, N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide, N, N'- Bis (propyl) sulfonamide, Streptozotocine.

Abstract:

Hypoglycemic sulfonamides or sulfonylureas are the first and one of the largest oral antidiabetic classes, used for the treatment of type 2 diabetes mellitus for over 50 years.

The objective of this study was the, in vivo, evaluation of the antidiabetic effects of two newly synthesized sulfonamides, N, N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7) and N, N' - Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13).

The experimental diabetes mellitus was induced in male mice *mus musculus*, by intraperitoneal administration of a one dose of streptozotocin (150 mg / kg body weight). Mice showed a blood glucose ≥ 300 mg / dl, after 5 days were considered as diabetic. These animals were divided into five equal groups; three diabetics groups were treated, respectively, with glibenclamide at 5 mg / kg, and the new sulfonamides (HSP 7) and (HSP13) at 0.6 mg / kg. These treatments were administered orally to animals for 15 days. Throughout treatment period, we followed the changes in body weight, and blood glucose levels. after the sacrifice, we determined the biochemical parameters (glucose, total protein, total lipids, triglycerides, total cholesterol, urea, creatinine) and evaluated serum enzymes (AST, ALT).

The N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13) decreased the pathophysiological disturbances of diabetic syndrome (polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss), it showed a anti-hyperglycemic activity and lipid-lowering action, in addition, it improved renal and hepatic functions disrupted by diabetes. The N, N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7) not showed an antihyperglycemic activity ,the increase of hyperglycemia is with the order of (39.31%).

Considering the obtained results, we can conclude that the new sulfonamide, N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13) is endowed with an interesting anti-diabetic activity.

Keywords:

Diabetes, N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13), N, N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7), Streptozotocin.

ملخص :

السلفوناميدات الخافضة لتركيز الجلوكوز الدموي (السلفونيلبيوريا) تعتبر من بين أهم وأول الأقسام العلاجية المضادة لداء السكري التي تؤخذ عن طريق الفم ، مستخدمة لعلاج مرض السكري من النوع 2 لأكثر من 50 عاما.

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم ، في الجسم الحي، للنشاط المضاد لمرض السكري لجزئتي سلفوناميد ركبت حديثا N, N'-Bis (benzyl) sulfonamide (HSP13) و N, N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP7)

تم إحداث مرض السكري التجريبي في فئران ذكور، من خلال الحقن داخل الصفاق لجرعة من بالستربتوزوتوسين (150 ملغ / كغ من وزن الجسم). الحيوانات التي أظهرت نسبة جلوكوز في الدم ≤ 300 ملغ / دل بعد 5 أيام اعتبرت فئران مصابة بالسكري وقد قسمت إلى خمسة مجموعات متساوية؛ تم علاج ثلاثة مجموعات من الفئران المصابة بالسكري على التوالي، بغليبينكلاميد 5 ملغ / كغ، والسلفوناميد الجديدين بتركيز 0.6 ملغ / كغ؛ كانت تعطى هذه العلاجات اليومية للفئران عن طريق الفم لمدة 15 يوما. خلال مدة العلاج، تمت متابعة التغييرات في وزن الجسم، ومستويات السكر في الدم، بعد التضحية بالفئران تم قياس المعايير البيوكيميائية (الجلوكوز والبروتين الكلي والدهون الكلية والدهون الثلاثية والكوليسترول الكلي واليوريا والكرياتينين) وتقدير الانشطة الإنزيمات في الدم (AST، ALT).

N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13) قد خفض الاضطرابات الفسيولوجية الامراضية المصاحبة لمتلازمة مرض السكري (كثرة التبول ، كثرة الشرب شراهة الأكل وفقدان الوزن)، وقد أظهر نشاطا خافضا لتركيز الجلوكوز الدموي ، كما عمل على خفض الدهون وتحسين وظائف الكلى والكبد التي اضطرت بسبب مرض السكري. N,N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7) لم يظهر أي نشاط خافض لتركيز جلوكوز الدم. وقد قدرت نسبة الارتفاع في جلوكوز الدم ب.(39.31%).

مما سبق يمكننا أن نستنتج أن السلفوناميد الجديد N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13) لديه نشاط مضاد لمرض السكري مثير للاهتمام .

الكلمات المفتاحية

N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide (HSP 13), N,N'-Bis (propyl) sulfonamide (HSP 7)

الستربتوزوتوسين، السكري.

Sommaire

1^{ère} Partie : Synthèse bibliographique.

Introduction.....	1
But du travail.....	1
Chapitre I : Le diabète de type 2	
1. Généralités.....	3
1.1. Définition et description du diabète sucré.....	3
1.2. Classification étiologique du diabète.....	4
2. Définition du diabète de typ2.....	4
3. Critères diagnostiques.....	5
4. Histoire naturelle et évolution de la maladie.....	5
5. Traitement préventif.....	6
6. Traitement curatif.....	6
6. 1. Traitement non médicamenteux (intervention sur le mode de vie).....	6
6. 2. Traitement médicamenteux.....	6
6. 2.1. Traitement hypoglycémiant.....	7
6. 2.1.1. Les sulfamides hypoglycémiant/ Les sulfonylurées.....	7
6.2.1.2. Les glinides.....	7
6.2.1.3. La metformine.....	8
6.2.1.4. Les glitazones/ thiazolidinediones.....	9
6.2.1.5. Les inhibiteurs des α -glucosidases.....	9
6.2.1.6. Les« gliptines » les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4).....	9
6.2.1.7. Les analogues du GLP1.....	9
6.2.1.8. Les analogues d'Amyline (pramlintide).....	10
6.2.1.9. L'insuline.....	10
6.2.2. Le traitement non hypoglycémiant.....	12
6.2.2.1. Les Hypolipidémiant.....	12
6.2.2.3. Les Antihypertenseurs.....	12
6.2.2.4. Les Antiagrégants plaquettaires.....	12
Chapitre II. Les sulfamides hypoglycémiant (les sulfonylurées)	
1. Historique.....	13
2. Définition.....	14
3. Structure chimique.....	14
4. Propriétés physicochimiques.....	14
5. Classification.....	15
6. Caractéristiques pharmacocinétiques générales.....	15

7. Mécanisme d'action	15
7.1 Effet insulinosécréteur.....	15
7.2. Effets additionnelles.....	17
7.2.1. Effets extra-pancréatiques.....	17
7.2.2. Potentialisation d'action de l'insuline.....	18
7.2.3. Effets sur les lipides.....	18
8. Site d'action « Les canaux potassiques K_{ATP} ».....	18
8.1. Composition moléculaire.....	18
8.2. Fonctionnement.....	19
8.3. Différents types de canaux k_{ATP} présents dans l'organisme.....	19
9. Spécificité vis-à-vis les récepteurs SUR1 pancréatiques.....	20
10. «Puissance»	20
11. Action sur les différentes phases de l'insulinosécrétion.....	21
12. Effets indésirables.....	21
12.1. Hypoglycémie.....	21
12.2. Gain du poids.....	21
12.3. Effets cardiovasculaires.....	22
12.4. Hypersensibilité	22
13. Place des sulfamides hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2.....	23
2^{ème} Partie : Matériel et Méthodes.	
1. Nouvelles molécules et médicament antidiabétique.....	25
1.1. Les nouvelles molécules.....	25
1.2. Le glibenclamide (DIABENIL [®]).	25
2. Animaux.....	26
3. Induction du diabète expérimental.....	26
4. Protocole expérimental.....	27
5. Suivi des animaux pendant l'expérimentation	28
5.1. Poids corporel.....	28
5.2 Glycémie.....	28
6. Sacrifice et prélèvement des échantillons sanguins.....	28
7. Dosage des paramètres biochimiques après sacrifice.....	28
7.2. Dosage de Triglycérides.....	29
7.3. Dosage du Cholestérol total.....	29
7.4. Dosage des HDL/LDL.....	29
7.5. Dosage des lipides totaux.	29
7.6. Dosage des protéines totales.....	30

7.7. Dosage de l'urée..	30
7.8. Dosage de la créatinine.	30
7.9. Dosage de l'Aspartate aminotransférase (ASAT / TGO).....	30
7.10. Dosage de l'Alanine aminotransférase (ALAT/TGP).....	31
8.Explorations statistique des résultats.....	31
3^{ème} Partie : Résultats et Discussion	
1.Effets des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur la glycémie.....	32
2.Effets des nouvelles molécules sur le poids corporel.....	33
3.Effet des nouvelles molécules sur les différents paramètres biochimiques.....	34
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.	
Annexes.	

Liste des abréviations

AA : Acides aminées.

ACD : Acidocétose diabétique.

ACL : Acidose lactique.

ADA : American Diabetes Association.

ADO : Antidiabétiques oraux.

AG : Acides gras.

ALAT/TGP: Alanine aminotransférase. / Transaminase glutamo-pyruvique.

AMP : adénosine monophosphate .

ASAT/TGO : Aspartate aminotransférase. / Transaminase glutamo-oxaloacétique.

ATP : adénosine triphosphates .

Ca²⁺ : Calcium.

DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4.

DSG : Diabète sucré gestationnel.

DT1 : Diabète de type 1.

DqT1 : Diabétiques de type 1.

DT2 : Diabète de type 2.

DqT2 : Diabétiques de type 2.

EASD: European Association for the Study of Diabetes.

GGT: Gamma-glutamyl transférase.

GIP: glucose-dependent insulin releasing polypeptide.

GL: Glinides.

GLP-1: glucagon-like peptide-1.

GWA: Genome Wide Association.

HbA1c: Hémoglobine glyquée.

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale.

HMJ : Hyperglycémie modérée à jeun.

HTA : Hypertension artérielle.

IDF : International Diabetes Federation.

IG : Intolérance au glucose.

IMC : Indice de masse corporelle.

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale.

IAPP: Islet Amyloid Polypeptide ou Amyline

LDH: Lactate déshydrogénase.

NHS: Nurses' Health study.

OMS: Organisation mondiale de la sante.

K_{ATP} : Canal potassique dépendant de l'ATP.

SHH : Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire.

SH : Sulfamides hypoglycémiant.

STZ : streptozotosine .

SU : Sulfonylurées.

SUR : Récepteurs aux Sulfonylurées.

$T_{1/2}$: Demi-vie d'élimination.

TECDICDM : The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VLDL: Very low density lipoprotein.

Liste des figures

Figure 1 : la structure chimique commune des sulfamides hypoglycémiantes.....	14
Figure 2 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K^+ Sensibles à l'ATP	16
Figure 3: Stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfonylurées et les glinides.....	17
Figure 4 : Canal potassique sensible à l'ATP : sites de fixation de l'ATP, des sulfonylurées et des glinides.....	19
Figure 5 : Structures chimiques des deux nouvelles molécules.....	25
Figure 6 : Structure chimique du glibenclamid.....	25
Figure 7: Protocole expérimental	27
Figure 8 : Effet des traitements sur la glycémie.....	35
Figure 9 : Effet des traitements sur la concentration sérique des triglycérides.....	35
Figure 10 : Effet des traitements sur la concentration sérique des lipides	36
Figure 11 : Effet des traitements sur la concentration sérique des LDL.....	36
Figure 12 : Effet des traitements sur la concentration sérique des HDL.....	36
Figure 13 : Effet des traitements sur la concentration sérique du Cholestérol total...	37
Figure 14 : Effet des traitements sur la concentration sérique de l'Urée.....	37
Figure 15 : Effet des traitements sur la concentration sérique de la Créatinine des différents groupes	38
Figure 16: Effet des traitements sur la concentration sérique des protéines totales.....	38
Figure 17 : Effet des traitements sur la concentration sérique de TGO des différents groupes.	39
Figure 18 : Effet des traitements sur la concentration sérique de TGP des différents groupes.....	39

Liste des tableaux

Tableau 1 : la classification Étiologique du diabète sucré.....	4
Tableau 2 : Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2	11
Tableau 3 : Classification et Caractéristiques pharmacocinétiques générales des sulfamides hypoglycémiants.....	15
Tableau 4 : les différents types de canaux k_{ATP} présents dans l'organisme.....	20
Tableau 5 Composition de la nourriture.....	26
Tableau 6 : Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur la glycémie.....	32
Tableau 7 : Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur le poids corporel...	33
Tableau 8: Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur les paramètres biochimiques après le sacrifice des souris.....	34

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) représente un problème majeur de santé publique. En effet, il s'agit d'une maladie chronique, hétérogène, au moins bipolaire, combinant un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance, ces deux composantes contribuant à l'hyperglycémie dans une proportion variable selon les patients et le stade de la maladie. Le DT2 est évolutive au cours du temps, essentiellement en raison du tarissement progressif de l'insulinosécrétion, ce qui impose une stratégie thérapeutique dynamique en fonction de la progression de l'affection ; dont le traitement peut causer diverses manifestations indésirables iatrogènes, dont les plus connues sont un risque hypoglycémique, parfois grave, et une prise de poids, souvent mal vécue et potentiellement délétère. Le DT2 est aussi une maladie complexe, puisque non strictement limitée à l'hyperglycémie, mais généralement associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.), ce qui requiert une prise en charge globale de type multirisques (Scheen & Paquot, 2009), comportant des mesures hygiéno-diététiques, des Antidiabétiques oraux (ADO) et de l'insuline dans certains cas cliniques pour contrôler seule la dérive glycémique, associés à des traitements non anti-hyperglycémiant à visée vasculaire.

Les ADO actuellement disponibles ont fait la preuve d'une efficacité métabolique et de prévention des complications organiques résultantes de l'hyperglycémie chronique, cependant, ils peuvent éventuellement avoir un certain nombre de contre-indications et d'effets indésirables. Parmi les ADO, les Sulfonamides hypoglycémiant constituent un élément principal des thérapies bien validées du DT2. Le pouvoir hypoglycémiant de ces insulinosécrétagogues est puissant et démontré, leur usage thérapeutique résulte en une baisse absolue moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 1,1% à 1,9 % (Nathan et al., 2009).

Malgré les progrès accomplis dans le traitement du DT2 et la rigueur des nouvelles recommandations, il reste des objectifs non atteints, ainsi, la découverte de nouveaux antidiabétiques pourrait contribuer à compléter avantageusement l'arsenal thérapeutique.

Dans ce contexte de thérapie antidiabétique, nous voudrions étudier l'activité anti-hyperglycémiant de deux molécules nouvellement synthétisée de la classe de sulfonamides chez un modèle animal de diabète expérimental.

Pour atteindre cet objectif, notre travail consistera :

- Ø Dans une première partie, à effectuer une synthèse bibliographique à partir des données récentes, principalement, sur le diabète de type 2.

Ø Dans une deuxième partie expérimentale, à évaluer, in vivo chez les souris de souches *mus musculus*, les effets antidiabétiques des sulfonamides néosynthétisés, en réalisant ;

- Un suivi glycémique et poids corporel.
- Une évaluation biochimique (bilans rénal et hépatique, paramètres métaboliques).

1^{ère} partie :

Synthèse

Bibliographique

Chapitre I :

Le diabète de type2

1. Généralités.

1.1. Définition et description du diabète sucré.

Le diabète sucré est un syndrome clinique hétérogène caractérisé par des désordres du métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Ce terme couvre une large variété de conditions liées à des signes ou symptômes induits par des niveaux élevés et chroniques de glucose sanguin résultants d'une altération de l'insulinosécrétion, d'une insulino-résistance ou la présence de ces deux altérations. Les symptômes liés à cette hyperglycémie incluent la polyurie, la polydipsie, la perte de poids, la polyphagie dans certains cas ainsi qu'une vision trouble. À long terme, elle est associée aux atteintes, dysfonctionnements et insuffisances de divers organes et peut également accompagner par une dépréciation de la croissance et une susceptibilité à certaines infections. En outre, le diabète non ou mal contrôlé peut entraîner des conséquences aiguës tels que l'acidose diabétique (cétosique) ou le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire non-cétosique (ADA, 2014).

1.2. Classification étiologique du diabète.

La classification actuelle du diabète (Tab.1) distingue quatre grandes catégories (ADA, 2014). Elle repose sur les critères étiologiques et physiopathologiques selon la dernière révision de la classification du diabète en 1997 (TECDCDM, 1997).

2. Définition du diabète de type 2.

Le diabète de type 2, représente 90-95% des personnes diabétiques, précédemment dénommé diabète non-insulinodépendant, diabète de type II, ou diabète de la maturité (diabète de l'âge mûre).

Il s'agit d'une maladie :

- 1) chronique hétérogène, au moins bipolaire, combinant un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance, ces deux composantes contribuant à l'hyperglycémie dans une proportion variable selon les patients et le stade de la maladie.
- 2) évolutive au cours du temps, essentiellement en raison du tarissement progressif de l'insulinosécrétion, ce qui impose une stratégie thérapeutique dynamique en fonction de la progression de l'affection.
- 3) dont le traitement peut entraîner diverses manifestations indésirables iatrogènes, les plus connues sont un risque hypoglycémique, parfois grave, et une prise de poids, souvent mal vécue et potentiellement délétère.
- 4) complexe, puisque non strictement limitée à l'hyperglycémie, mais généralement associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.), ce qui requiert une prise en charge globale de type multirisques (Scheen et Paquot, 2009).

Tableau 1 : la classification étiologique du diabète sucré (ADA, 2014).

<p>I. Le diabète de type 1 (destruction des cellulaires, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)</p> <ol style="list-style-type: none"> A. D'origine immunologique B. Idiopathique <p>II. Le diabète de type 2 (pouvant aller de l'insulino-résistance prédominante avec une carence relative de l'insuline à un déficit sécrétoire prédominant avec l'insulino-résistance)</p> <p>III. D'autres types particuliers</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Défauts génétiques de la fonction des cellules <ol style="list-style-type: none"> 1. MODY 3 (Chromosome 12, HNF-1) 2. MODY 1 (Chromosome 20, HNF-4) 3. MODY 2 (chromosome 7, la glucokinase) 4. D'autres formes très rares de MODY (par exemple, MODY 4: le chromosome 13, le facteur-1 de promoteur de l'insuline; MODY 6: Chromosome 2, NeuroD1 ; MODY 7: Chromosome 9, la carboxyl ester lipase) 5. Diabète néonatal transitoire (le plus souvent ZAC / HYAMI empreinte défaut sur 6q24) 6. Diabète néonatal permanent (le plus souvent KCNJ11 gène codant pour Kir6.2 la sous-unité de canal K ATP de la cellule) 7. L'ADN mitochondrial 8. Autres B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline <ol style="list-style-type: none"> 1. Insulinorésistance de type A 2. Léprechaunisme 3. Syndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabète lipoatrophique 5. Autres C. Diabètes pancréatiques <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancréatite 2. Traumatisme / pancréatectomie 3. Cancer du pancréas 4. Mucoviscidose 5. Hémochromatose 6. Pancréatite fibrocalculeuse 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Autres <ol style="list-style-type: none"> A. Endocrinopathies <ol style="list-style-type: none"> 1. Acromégalie 2. Syndrome de Cushing 3. Glucagonome 4. Phéochromocytome 5. Hyperthyroïdie 6. Somatostatine 7. Hyperaldostéronisme primaire 8. Autres B. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidine 3. Acide nicotinique 4. Glucocorticoïdes 5. Hormone thyroïdienne 6. Diazoxide 7. Agonistes α-adrénergiques 8. Diurétiques thiazidiques 9. Diphenylhydantoïne 10. Interféron- 11. Autres C. Infections <ol style="list-style-type: none"> 1. Rubéole congénitale 2. Cytomégalovirus 3. Autres D. Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire <ol style="list-style-type: none"> 1. « Stiff-man » syndrome (syndrome de « l'homme raide ») 2. Les anticorps anti-récepteur de l'insuline 3. Autres E. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète <ol style="list-style-type: none"> 1. Syndrome de Down 2. Syndrome de Klinefelter 3. Syndrome de Turner 4. Syndrome de Wolfram 5. Ataxie de Friedreich 6. Chorée de Huntington 7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl 8. Dystrophie myotonique 9. Porphyries 10. Syndrome de Prader-Willi 11. Autres <p>VI. Diabète gestationnel</p>
---	---

3. Critères diagnostiques.

L'Organisation mondiale de la sante (OMS) et l'IDF (International Diabetes Federation), dans la dernière révision des critères diagnostiques indiquent que le diagnostic de diabète peut être retenu devant :

- 1) HbA1c (seuil 6,5%) .
- 2) une glycémie (sur plasma veineux) à jeun $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) sans apports caloriques depuis au moins 8 heures.
- 3) une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose « test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) ».
- 4) la présence des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, et amaigrissement inexplicable) avec une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) quel que soit le moment dans la journée.

En l'absence d'une hyperglycémie claire , les critères 1–3 doivent être confirmés par une 2^{ème} mesure glycémique avant de retenir le diagnostic de diabète(ADA, 2014).

En pratique clinique, l'HGPO n'est que très peu utilisée et seule la glycémie à jeun est effectuée habituellement (Simon, 2008).

Le diagnostic de DT2 est porté sur son début après 40 ans, avec excès pondéral ou obésité, des antécédents familiaux, une hyperglycémie modérée (souvent < 2 g/l à jeun), une absence de cétose, la présence d'une hypertension et (ou) d'une Dyslipoprotéïnémie, et a posteriori sur la non-nécessité de recourir à l'insuline durant l'année qui suit le diagnostic (Guillausseau, 2003).

4. Histoire naturelle et évolution de la maladie.

Le DT2 est précédé par des anomalies de la glycorégulation tels que l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) (glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l) ou l'intolérance au glucose (IG) si l'on réalise le test (HGPO) (glycémie 2 h après une charge orale de 75 g de glucose $\geq 1,40$ < 2 g/l). Ces situations sont dépourvues de signes cliniques. Mais, elles comportent un double risque : évolution vers un DT2 dans 50 % des cas avec un recul de 5 ans et augmentation du risque cardiovasculaire, intermédiaire entre celui du diabète et des sujets normoglycémiques. En outre, Une fois installé, le DT2 a une tendance à l'aggravation, expliquée par une diminution progressive de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité reste stable. Cette réduction est secondaire aux phénomènes de gluco-et de lipotoxicité vis à vis de la cellule (Guillausseau, 2003).

La glycorégulation normale est définie par une glycémie à jeun $< 1,10$ g/l (6 mmol/l) et 2 h après une charge orale 75 g de glucose $< 1,40$ g/l (7,8 mmol/l).

5. Traitement préventif.

La prévention du DT2, fait appel essentiellement à une meilleure hygiène de vie (régime alimentaire et activité physique), en particulier pour prévenir ou corriger une surcharge pondérale (Scheen et Giet, 2005). La pratique régulière d'une activité physique supplémentaire d'intensité modérée (1/2 h/j) associée à un contrôle de l'alimentation permettait de réduire de près de 60 % l'évolution de l'IG vers un DT2 avéré (Guillausseau, 2003). En revanche, chez les sujets à très haut risque, le recours à une approche pharmacologique pourra être envisagé. Divers médicaments tels que la metformine, l'acarbose, les glitazones, l'orlistat et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont prouvé leur efficacité pour réduire l'incidence du DT2, en particulier chez les sujets intolérants au glucose, obèses et/ou avec HTA (Scheen et Giet, 2005).

6. Traitement curatif.

Le traitement curatif du DT2 Comporte une intervention sur le mode de vie du patient associé à un traitement médicamenteux hypoglycémiant et non-hypoglycémiant.

6.1. Traitement non médicamenteux (intervention sur le mode de vie).

L'intervention sur le mode de vie est une mesure thérapeutique essentielle chez tout DqT2. Elle doit être initiée dès le diagnostic du diabète et ne pas être abandonnée au cours du suivi. Elle inclut un apport calorique réduit dans le cadre d'une alimentation saine et équilibrée ainsi qu'un exercice physique régulier (au moins 150 minutes par semaine), pour atteindre une réduction d'au moins 5 à 10% du poids corporel initial (ACCRDSG, 2008 ; Sigal et al., 2006). Ces mesures permettent initialement une nette amélioration de la glycémie et des facteurs de risque cardio-vasculaires souvent présents chez les DqT2 (hypertension, dyslipidémie), ainsi qu'une réduction de l'HbA1c de 1à 2% (Nathan et al., 2009). Cependant, La mise en œuvre pratique étant souvent difficile, en outre elles ne permettent que chez 10 à 20% de tous les DqT2 un contrôle adéquat durable de la glycémie. Par conséquent, il faut y ajouter suffisamment tôt un traitement médicamenteux (Klein et al., 2004).

6.2. Traitement médicamenteux.

La stratégie du traitement médicamenteux comporte deux volets (Charbonnel, 2008) :

- 1) Hypoglycémiant (Tab.2) a pour objectif la normoglycémie.
- 2) Non hypoglycémiant vise à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires (Hypertension, Dyslipidémie).

6.2.1. Traitement hypoglycémiant.

L'objectif de cette stratégie est de normaliser la glycémie, ce qui prévient au moins les complications microvasculaires de la maladie (Charbonnel, 2008). L'objectif glycémique recommandée par Le dernier consensus ADA-EASD (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes) est un taux d' l'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7 % pour la plus part des patients (Nathan et al., 2009).

6.2.1.1. Les sulfamides hypoglycémians/ Les sulfonylurées.

Les sulfonylurées (SU) ont été les premiers antidiabétiques oraux (ADO) disponibles depuis plus de 50 ans (Tielmans et al., 2007p1). Ils agissent exclusivement en stimulant l'insulinosécrétion prandiale et plus modérément à distance des repas. Leur pouvoir hypoglycémiant est puissant et démontré (Halimi et al., 2008). La baisse attendue de l'HbA1c est de l'ordre de 1 à 2 % (Nathan et al., 2009). Ces molécules stimulent l'insulinosécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique (SUR1), exprimé sur la membrane plasmique des cellules des îlots de Langerhans. Ce récepteur est associé à un canal potassique dépendant de l'ATP (K_{ATP}), la fixation aux récepteurs SUR des SU ferme les canaux K_{ATP} et entraîne la dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'intrusion du calcium Ca^{2+} , et enfin, l'exocytose des vésicules et la libération d'insuline (Tielmans et al., 2007p1). Leur effet sur la sécrétion d'insuline s'exerçant quel que soit le niveau glycémique, ainsi, leur principal risque est l'hypoglycémie (Halimi et al., 2008), Il s'agit le plus souvent d'accidents mineurs survenant en fin d'après-midi, favorisés par une activité physique inhabituelle, le jeûne et la polymédication. Ils surviennent préférentiellement chez les sujets âgés, et/ou ayant une insuffisance rénale (Tielmans et al., 2007p1). En outre, les SU sont responsables d'une discrète prise de poids et peuvent constituer un obstacle à l'amaigrissement (Halimi et al., 2008). En revanche, les autres effets indésirables sont extrêmement rares : ictère choléstatique et hépatite cytolytique (glibenclamide) ; prurit, urticaire, érythème réversibles à l'arrêt du traitement; exceptionnels vascularites et syndrome de Lyell ; thrombopénie, agranulocytose, leucopénie ou anémie ; hyponatrémie de dilution, effet antabuse (Tielmans et al., 2007p1).

6.2.1.2. Les glinides (GL).

Les glinides (répaglinide, natéglinide) sont des insulinosécrétagogues non sulfamidés, disponibles depuis la fin des années 1990. Les glinides ont les mêmes modes d'action que les SU, mais les sites de fixation semblent différents (Tielmans et al., 2007p1). Ils agissent plus rapidement et plus brièvement sur la sécrétion d'insuline et ciblent plus spécifiquement la phase

d'hyperglycémie postprandiale. Leur action plus courte réduit le risque hypo-glycémique mais oblige à plusieurs prises quotidiennes (une avant chaque repas) (Halimi et al., 2008).

6.2.1.3. LA metformine.

La metformine, molécule de la classe des biguanides, est utilisée depuis 30 ans pour traiter l'hyperglycémie du DqT2 (Kirpichnikov et al., 2002). Elle abaisse le taux d'HbA1c de 1 à 2% (Nathan et al., 2009). Elle est considérée comme un traitement de l'insulinorésistance ; en réalité, son principal effet démontré est sa capacité à réduire l'excès de production hépatique de glucose (par inhibition de la néoglucogenèse) (Halimi et al., 2008). Elle augmente le captage musculaire du glucose et la synthèse musculaire de glycogène, inhibe la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la production de VLDL (lipoprotéines de très faible densité) par le foie (Kirpichnikov et al., 2002). Son action à l'échelon moléculaire pourrait s'exercer via une protéine kinase activée par l'AMP, l'AMPK (AMP-activated protein kinase), par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et à l'augmentation d'AMP (Zhou et al., 2001 ; Guillausseau, 2003). La metformine est neutre ou favorable au plan pondéral ainsi qu'elle n'entraîne aucune stimulation de la sécrétion d'insuline (pas de risque hypo-glycémique) (Halimi et al., 2008). Les effets secondaires sont des troubles digestifs (bénins mais fréquents: anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) et l'acidose lactique, par accumulation d'acide lactique due à l'inhibition de la néoglucogenèse. Cette complication est rare avec la metformine mais grave: la mortalité est de 30 à 50 % (Guillausseau, 2003). La durabilité de son effet ainsi que son efficacité sur le contrôle glycémique et la courbe pondérale ont été globalement en faveur de la metformine comme monothérapie de première intention pour le traitement du DT2 (Halimi et al., 2008).

6.2.1.4. Les glitazones/ thiazolidinediones.

Les glitazones (pioglitazone, rosiglitazone) ou thiazolidinediones représentent une nouvelle classe thérapeutique. Insulinosensibilisateurs purs agissent en activant des récepteurs nucléaires, les PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) principalement exprimés dans le tissu adipeux, et expriment leurs effets métaboliques par leur intermédiaire (Girard, 2001 ; Guillausseau, 2003). Les glitazones entraînent la différenciation de jeunes adipocytes, ce qui conduit à une baisse des acides gras libres circulants, à une diminution de l'insulinorésistance musculaire et de la production hépatique de glucose, ainsi qu'à la baisse de certaines cytokines pro-inflammatoires (Yki-Järvinen, 2004). En monothérapie, leur activité hypoglycémiante est plus faible que celle des sulfonylurées et de la metformine. Les effets secondaires sont une rétention hydrosodée responsable de prise de poids, d'œdèmes et d'anémie par hémodilution, avec risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (Guillausseau, 2003).

6.2.1.5. Les inhibiteurs des α -glucosidases.

Deux molécules de cette classe thérapeutique sont actuellement disponibles : l'Acarbose et le Miglitol. Se sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des α -glucosidases intestinales : enzymes hydrolysant les poly-, oligo- et disaccharides en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Ces pseudotétracosaccharides d'origine bactérienne jouent un rôle de faux substrat, retardant ainsi l'hydrolyse des glucides complexes et réduisant l'hyperglycémie postprandiale. Le traitement de première intention en monothérapie par l'acarbose ou le miglitol provoque une diminution de l'HbA1c de 0,2 à 1 %, Ils sont donc moins efficaces dans cette indication que la metformine et les insulinosécrétagogues (Tielmans et al., 2007p2). Certains auteurs suggèrent de les réserver aux patients dont l'hyperglycémie postprandiale est prédominante (Monnier et al., 2003). Ainsi, dans des situations d'échec secondaire des insulinosécrétagogues ou de la metformine, l'ajout d'acarbose ou de miglitol améliore le contrôle glycémique (Salman et al., 2001).Leurs effets secondaires sont digestifs (jusqu'à 50 % des cas) : flatulence, météorisme, diarrhée (Guillausseau, 2003). Ces troubles sont minimisés par une posologie progressive qui permet à la flore bactérienne de s'adapter au traitement. Elles s'améliorent généralement au cours du temps mais peuvent nécessiter la réduction des doses (Tielmans et al., 2007p2).

6.2.1.6. « Les Gliptines » les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4).

Constituent la première approche visant à restaurer l'effet incrétine chez le DqT2. Deux inhibiteurs compétitifs puissants et sélectifs de la DPP4, aussi nommées « gliptines », sont actuellement disponibles: la sitagliptine et la vildagliptine. La baisse attendue de l'HbA1c est de 0,6 à 1,1 %, et plus si l'HbA1c de départ est supérieure à 9 ou 10%. Ils offrent deux avantages : l'absence de tout risque d'hypoglycémie (grâce à leur effet glucodépendant sur les cellules β et des îlots) et la neutralité pondérale (ou parfois une discrète perte de poids). Enfin, les inhibiteurs des DPP4 sont d'un maniement particulièrement simple, leur utilisation ne nécessitant aucune adaptation posologique avec une tolérance remarquable par rapport aux sulfamides et aux glinides, Ainsi ils entrent en concurrence avec ces médicaments au stade de l'échec de la monothérapie initiale par metformine (Halimi et al., 2008).

6.2.1.7. Les analogues du GLP1.

Le recours à des analogues du GLP1 résistant à l'action des DPP 4 et reproduisant les effets de l'hormone, constitue une seconde approche visant à restaurer l'effet incrétine chez le DqT2. À ce jour, le seul analogue disponible est l'exenatide, une forme synthétique de l'exendine-4, peptide isolé à partir de la salive d'un lézard venimeux d'Arizona, qui offre une analogie de structure de 52% avec le GLP1. Il ne peut s'administrer que par voie sous-cutanée (Halimi et al., 2008). la

réduction d'HbA1c est de 0,8% à 1,7% associée à une perte de poids de 1,75 à 3,8 kilos à la dose de deux fois 10µg par jour en injection sous-cutanée (DeFronzo et al., 2005 ; Zinman et al., 2007). Le risque d'hypoglycémie est faible et même nul, cependant, ils peuvent entraîner des effets indésirables, principalement d'ordre digestif, en particulier des nausées et des vomissements survenant chez 10 à 30% des patients en début de traitement. Des anticorps antiexenatide apparaissent chez environ 40% des patients traités mais sans effet délétère connu à ce jour (Halimi et al., 2008).

6.2.1.8. Les analogues d'Amyline (Le Pramlintide).

Le pramlintide est un analogue synthétique de l'amyline une hormone sécrétée par la Cellule . Il est administré par voie sous-cutané avant le repas, ralentit la vidange gastrique, inhibe la production du glucagon dans un mode glucodépendant et, d'une manière prédominante, diminue l'hyperglycémie postprandiale (Schmitz et al., 2004). Dans les études cliniques, l' HbA1c a été diminué de 0.5 à 0.7 % (Riddle et al., 2007). L'effet secondaire clinique majeur de ce médicament est de nature gastro-intestinale. Environ 30% de participants traités dans les essais cliniques ont développé des nausées, cet effet secondaire a tendance à diminuer avec le temps pendant la thérapie. La perte du poids associée avec ce médicament est environ de 1 à 1.5 kg après 6 mois de traitement; comparable à l'exenatide (Nathan et al., 2009).

6.2.1.9. L'insuline.

Les patients DqT2 peuvent avoir recours à une insulinothérapie transitoire ou nécessiter une insulinothérapie définitive. L'insulinothérapie transitoire est nécessaire dans les situations de stress ou certaines situations aiguës tel est le cas d'une infection grave, d'un accident sévère cardiovasculaire, d'un séjour en réanimation ou en période chirurgicale. Qui contre-indiquent la poursuite des ADO et rendent le traitement par insuline obligatoire afin de contrôler rapidement l'hyperglycémie pour diminuer la morbi-mortalité. En revanche, L'insulinothérapie définitive est un « concept thérapeutique » assez récent mais souvent nécessaire à moyen terme chez les patients DqT2 (Virally et al., 2005), elle doit être débutée lorsque l'HbA1c dépasse 7 % malgré une utilisation optimale des ADO (Hartemann-Heurtier, 2007).

Tableau 2 : Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (Nathan et al., 2009 ; Halimi et al., 2008).

Traitement : Mécanisme d'action	Diminution de l'HbA1c (%)	Avantages	Inconvénients
Traitement non médicamenteux : Hygiène de vie (diminuer le poids et augmenter l'activité physique)	1,0–2,0	Nombreux bénéfices Coût faible	Effets de courte durée souvent <1 an
Metformine : Réduction de la production hépatique de glucose	1,0–2,0	Absence d'hypoglycémies, Neutralité pondérale, Coût faible.	Troubles gastro-intestinaux, contre indiqué si insuffisance rénale, Rarement: acidose lactique (1–3/100 000 patients/année)
Sulfonylurées : Stimulation de la sécrétion endogène d'insuline	1,0–2,0	Rapidement efficace. Coût faible	Prise de poids modérée, hypoglycémie particulièrement par le (glibenclamide ou chlorpropamide) +++.
Insuline : Substitution de l'insuline endogène	1,5–3,5	Le plus efficace, Pas de limite de dose, Coût faible, Amélioration du profil lipidique	1 à 4 Injections /jour, autocontrôles, hypoglycémies + + +, prise de poids, (les analogues ont un prix élevé)
Thiazolidinediones : Modulation du PPAR γ . Réduction de l'insulinorésistance	0,5–1,4	Effets bénéfiques sur le profil lipidique, diminution potentiel de l'infarctus du myocarde (pioglitazone)	Rétention hydrosodée, prise de poids, prix élevé, fracture osseuse, augmentation potentiel de l'infarctus du myocarde (roziglitazone).
Analogues du GLP-1 : Stimulation de la sécrétion d'insuline lors d'une augmentation de la glycémie	0,5–1,0	Perte de poids, Absence d'hypoglycémies	2 Injections/ jour, effets gastro-intestinaux fréquents, rares cas de pancréatite, peu d'expérience à long terme, prix élevé.
Inhibiteurs des α-glucosidases. Retardement de l'absorption de glucose. Réduction de l'hyperglycémie post-prandiale. Contrôle de l'appétit. Réduction de l'apport calorique	0,5–0,8	Neutralité pondérale, Absence d'hypoglycémies.	Effets gastro-intestinaux fréquents, administration 3 fois / jour, prix élevé.
Glinides. Stimulation de la sécrétion endogène d'insuline	1–1,5	Rapidement efficace	Prise de poids, hypoglycémie +, effets gastro-intestinaux fréquents, administration 3 fois / jour, prix élevé.
Gliptines. Inhibition de la DPP-IV, ainsi dégradation réduite du GLP-1 et du GIP, donc stimulation indirecte de la sécrétion d'insuline	0,5–0,8	Effets neutres sur le poids, absence d'hypoglycémies	Administration 2 à 3 fois / jour, peu d'expérience à long terme, prix élevé
Pramlintide. inhibe la production du glucagon dans un mode glucose-dépendant, et d'une manière prédominante diminue les excursions du glucose postprandial	0,5–1,0	Perte de poids	3 Injections/ jour, effets gastro-intestinaux fréquents, peu d'expérience à long terme, prix élevé.

6.2.2. Le traitement non hypoglycémiant.

Ce traitement est aussi indispensable que celui de l'hyperglycémie pour prévenir les complications micro- et surtout macrovasculaires (Guillausseau, 2003).

6.2.2.1. Les Hypolipidémiant.

Le Traitement des dyslipoprotéïnémies comporte les objectifs thérapeutiques suivants : concentration de LDL-cholestérol fixée entre < 160 et < 100 mg/dl en fonction de différents paramètres (âge, sexe, facteurs de risque cardiovasculaire associés, antécédents familiaux d'athérome précoce, HDL-cholestérol) (Guillausseau, 2003), mais il est probable que « le plus bas est le mieux » (idéalement < 75 mg/dl ou $1,9$ mmol/l) (Scheen et Paquot, 2009). Taux de triglycérides < 150 mg/dl chez l'homme et < 100 chez la femme. En première intention, les Statines sont indiquées lorsque le LDL-cholestérol seul est augmenté, un Fibrate est indiqué en présence d'une augmentation des triglycérides et d'une diminution du HDL-cholestérol (Guillausseau, 2003). La prescription d'une statine est maintenant unanimement recommandée en présence d'un DT2, indépendamment de la présence d'une dyslipidémie (Rydén et al., 2007).

6.2.2.3. Les Antihypertenseurs.

Le contrôle de la pression artérielle doit être très strict chez tout patient DqT2 (Scheen et Paquot, 2009). Les valeurs cibles sont $< 130/80$ mm Hg (ADA, 2008), et même, si possible, $< 125/75$ mm Hg en présence d'une néphropathie débutante (dont témoigne la présence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie) (Rydén et al., 2007). Le traitement de l'HTA souvent associée au DT2 comporte initialement un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ou un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2 ou Sartan) titré jusqu'à la dose maximale tolérée ou recommandée. Associé dans un deuxième temps, selon les résultats, à d'autres classes : bloqueurs des canaux calciques, -bloquants, diurétiques, hypotenseurs centraux (Guillausseau, 2003 ; Scheen et Paquot, 2009).

6.2.2.4. Les Antiagrégants plaquettaires.

Tout patient coronarien et/ou DqT2 doit bénéficier d'un antiagrégant plaquettaire, pour la prévention des complications cardiovasculaires, en première intention une faible dose d'acide acétylsalicylique (Aspirine) en raison de la balance « coût /efficacité /sécurité ». Indépendamment de l'existence d'antécédents cardiovasculaires (Scheen et Paquot, 2009 ; Rydén et al., 2007).

Chapitre II.
Les sulfamides
hypoglycémiants
(Les sulfonylurées)

1. Historique.

Les sulfamides ou les sulphonamides ou plus précisément les sulfonamides constituent une classe médicamenteuse importante, ils ont une place particulière dans l'histoire de l'antibiothérapie, et des antidiabétiques oraux (Supuran et al., 2003).

Le développement des sulfamides a débuté par les travaux du chimiste allemands Paul Gelmo qui a synthétisé la sulfanilamide en 1906 (Kaempffert, 1950 ; Jarrott, 2004; Julius et Comroe 1976). Les propriétés antibactériennes des sulfamides en particulier le prontosil, premier sulfamide antibiotique, ont été découvertes en 1932 par le médecin allemand Gerhard Domagk (Domagk, 1957). Peu après La publication de cette découverte en 1935, des chercheurs français (J Tréfouël, MT Tréfouël, F Nitti et D Bovet) à l'Institut Pasteur de Paris ont montré que L'activité thérapeutique du prontosil, qui est inactif in vitro, s'exprime in vivo, après scission de la molécule et libération du para-amino-benzène-sulfonamide (la sulfanilamide) (Schwartz, 2007), qui servira dans les années suivantes comme structure de base à la synthèse de différents sulfamides antimicrobiens (Montanaro, 1998). Ces médicaments ont été les premiers agents efficaces utilisés comme antibiotiques chez l'homme en 1935. Ils ont ouvert l'ère moderne des traitements anti-infectieux, 6 ans avant la première utilisation de la pénicilline en 1941 (Bastides, 1998), ils ont également engendré des médicaments importants pour le traitement de diabète. (Smith et Jones, 2008) après que Marcel Janbon et al, en 1942, à Montpellier ont observé que un nouveau sulfamide appelé (VK 57 ou 2254 RP), destinée à traiter la fièvre typhoïde et la brucellose, a provoqué des accidents hypoglycémiques inattendues parmi une trentaine de patients traités avec des doses élevées (Janbon et al., 1942) Rapidement, les expérimentations animales ont permis à Auguste Loubatières de suspecter que cet effet hypoglycémiant était dû à une stimulation de l'insulinosécrétion (Loubatières, 1944) Cependant, ce n'est qu'une quinzaine d'années plus tard, après la redécouverte fortuite de l'action hypoglycémiant des sulfamides antibactériens, en Allemagne que l'application au traitement du diabète sucré a pu être développée (Radermecker, 2005). Au printemps 1954 devaient se produire à Berlin des événements similaires à ceux qui s'étaient produits une décennie plus tôt à Montpellier. Franke et Fuchs observèrent qu'un nouveau sulfamide, le BZ 55 ou carbutamide, testé dans le traitement de diverses infections bactériennes, provoquait une hypoglycémie chez les sujets normaux (Loubatières-Mariani, 2007), il est devenu Le premier médicament sulfonylurée antidiabétique utilisée d'une manière clinique (Smith et Jones, 2008 ; Zimmerman, 1997) Cette activité plus loin a été exploitée dans le développement de la classe de médicaments connu génériquement comme les sulfonylurées antidiabétiques, ou les sulfamides hypoglycémiantes oraux (Smith et Jones, 2008 ; Radermecker, 2005).

2. Définition.

Les sulfamides hypoglycémiantes (SH) ou Les sulfonylurées (SU) est La première classe d'agents antidiabétiques oraux (ADO) (Virally et al., 2007), Disponibles depuis plus 50 ans pour la prise en charge du DT2 (Silverberg et Ligaray, 2008). Ce sont des aryl-sulfonylurées substituées présentant une grande homogénéité structurale. La structure chimique de base responsable de l'effet hypoglycémiant est l'aryl-sulfonylurée (Fig.1). Les groupements (R_1 et R_2) interviennent sur la lipophilie de la molécule, déterminent sa puissance et sa durée d'action (Blicklé, 1999). Ces médicaments augmentent l'insulinosécrétion en se lient à un récepteur (SUR-1) associé à des sous-unités protéiques (Kir 6.2) d'un canal potassique K^+ Sensible à l'ATP au niveau de la cellule pancréatique, cette liaison bloque les canaux potassiques (K^+) et ainsi provoque une séquence d'événements qui mènent à l'exocytose des granules d'insuline (Virally et al., 2007 ; Smith et Jones, 2008). Cet effet est induit physiologiquement, par l'augmentation du rapport ATP/ADP qui résulte du métabolisme de glucose dans la cellule () et ainsi, les SU n'interviennent pas dans la synthèse de la proinsuline. Mais elles potentialisent l'effet physiologique de glucose (Virally et al., 2007). L'usage de ces insulinosécrétagogues résulte en une baisse absolue moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 1.1% à 1.9 % (Miser, 2007).

3. Structure chimique.

Les sulfamides hypoglycémiantes (SH) possèdent tous une structure chimique commune.

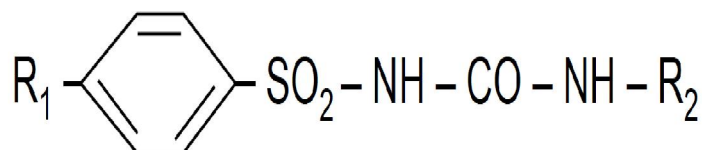


Figure 1: la structure chimique commune des sulfamides hypoglycémiantes (Blicklé, 1999).

4. Propriétés physicochimiques.

La plupart des SH se présentent sous forme d'une poudre blanche ou très légèrement colorée, cristalline, inodore, peu ou pas soluble dans l'eau. La solubilité des sulfamides est influencée par le caractère lipophile du groupement phényle et de ses substituants, ainsi que par les propriétés hydrophiles du groupement $\text{SO}_2\text{-NH-CO-N}$ (Blicklé, 1999).

5. Classification.

Elles sont classées en trois groupes (Tab.3), sulfamides de première, deuxième et troisième génération (Tielmans et al., 2007p1).

Tableau 3 : Classification et Caractéristiques pharmacocinétiques générales des sulfamides hypoglycémiants (Blicklé, 1999 ; Tielmans et al., 2007p1).

Sulfamides Hypoglycémiants	Nb de prises (jour)	Dose (mg/24 heure)	Demi-vie d'élimination (heure)	Durée d'action (heure)	Liaison Protéines (%)	Métabolites	Voie élimination
1^{ère} génération							
Carbutamide	1	500-3 000	45	-	75	Actifs + inactifs	Rein
Tolazamide	-	100-1000	7	-	-	Inactifs	Rein
Tolbutamide	2-3	500-2 000	3-12	12	95-97	inactifs	Rein (100 %)
2^{ème} génération							
Glibenclamide	1-3	1,25-15	10-16	24	99	Actifs + inactifs	Rein (50 %) + foie
Gliclazide 80	1-2	40-320	12	24	94	Inactifs	Rein (60-70 %) + foie
Glipizide	2-3	2,5-40	3-7	24	92-99	Inactifs	Rein (80%) + foie
Glibornuride	1-2	25-75	5-12	24	95	Inactifs	Rein (65 %) + foie
3^{ème} génération							
Glimépiride	1	1-8	> 24 heures	> 24 heures	99	Actifs + inactifs	Rein (60 %) + foie
Gliclazide 30MR	1	30-120	Libération prolongée	> 24 heures	94	inactifs	Rein (60-70%) + foie
Glipizide GITS	1	5-20	Libération prolongée	> 24 heures	92-99	inactifs	Rein (80%) + bile

6. Caractéristiques pharmacocinétiques générales.

Les SH sont des acides faibles, totalement ionisés au pH physiologique. Pour la majorité d'entre eux, l'absorption digestive est presque complète, Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, ce qui explique leur faible volume de distribution. La plus part des SH sont fortement biotransformés au niveau hépatique en métabolites le plus souvent inactifs, à l'exception de ceux du carbutamide, glibenclamide et glimépiride. Les métabolites actifs éventuellement générés ne participent pas à l'effet hypoglycémiant, sauf si une insuffisance rénale conduit à leur accumulation. Enfin, leur élimination est principalement urinaire, mais la voie biliaire joue un rôle non négligeable pour certains d'entre eux (Blicklé, 1999 ; Tielmans et al., 2007p1).

7. Mécanisme d'action.

7.1. Effet insulinosécréteur.

Pour comprendre le mécanisme d'action des SH, il convient de rappeler brièvement la physiologie de la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques (Fig.2). Le glucose sanguin, stimulus principal de l'insulinosécrétion, pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (GLUT-2). Le glucose intra-cellulaire est alors métabolisé, après différentes

étapes (glycolyse, cycle de Krebs), en pyruvate avec génération d'ATP. L'augmentation du rapport ATP/ADP entraîne la fermeture d'un canal potassique ATP-dépendant spécifique (kir 6.2). Cette fermeture permet la dépolarisation de la membrane cytoplasmique, engendrant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'afflux intracytoplasmique massif de calcium. L'augmentation intracellulaire de la concentration en calcium (Ca^{2+}) déclenche l'exocytose des granules d'insuline (Scheen, 2004).

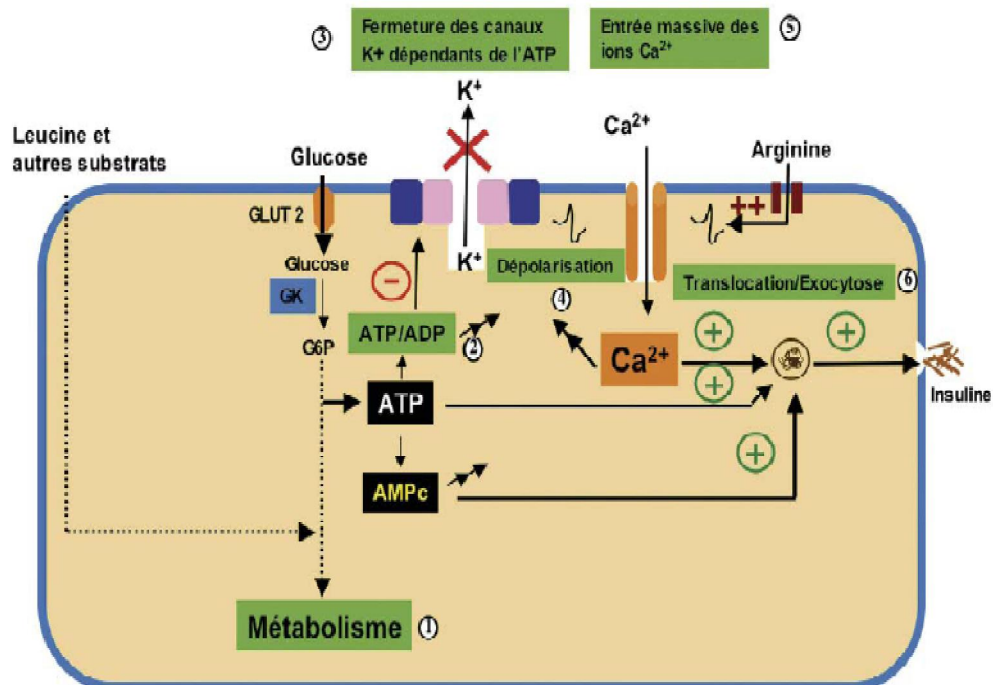


Figure 2 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP (Magnan et Ktorza, 2005).

GK : glucokinase, GLUT 2 : glucose transporter 2, 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion.

Les SU exercent leur effet hypoglycémiant en augmentant la libération d'insuline par les cellules β du pancréas (Loubatières, 1944). Plus récemment, le mécanisme moléculaire exact par lequel les SU entraînent la sécrétion de l'insuline (Fig.3) a été élucidé (Aguilar-Bryon, 1995). Ces molécules stimulent l'insulinosécrétion en se liant à des récepteurs membranaires spécifiques (SUR1), exprimé sur la membrane plasmique des cellules β . Ces récepteurs avec les canaux potassiques ATP-dépendant (k_{ATP}) faisant partie d'un complexe transmembranaire constitué de 4 sousunités Kir (Kir 6.2 dans les cellules β), associées chacune à un récepteur SUR régulateur, quelque fois connu sous le nom de récepteur aux SU (SUR-1). Cette liaison spécifique conduit à la fermeture des canaux potassiques, et ainsi, à la réduction de l'efflux potassique K^+ , qui provoque

une dépolarisation membranaire et une activation des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx secondaire d'ions Ca^{2+} dans la cellule entraîne une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique libre, qui déclenche l'exocytose des granules sécrétoires contenant l'insuline (Scheen, 2004 ; Zimmerman, 1997 ; Loubatières-Mariani, 2007 ; Blicklé et Brogard, 1998 ; Virally et al., 2007; Cheng et Fantus, 2005). Contrairement à la stimulation physiologique par le glucose, l'insulinosécrétion déclenchée par les SU n'est pas régulée par la glycémie, ce qui explique le risque hypo-glycémique observé en clinique (Radermecker, 2005).

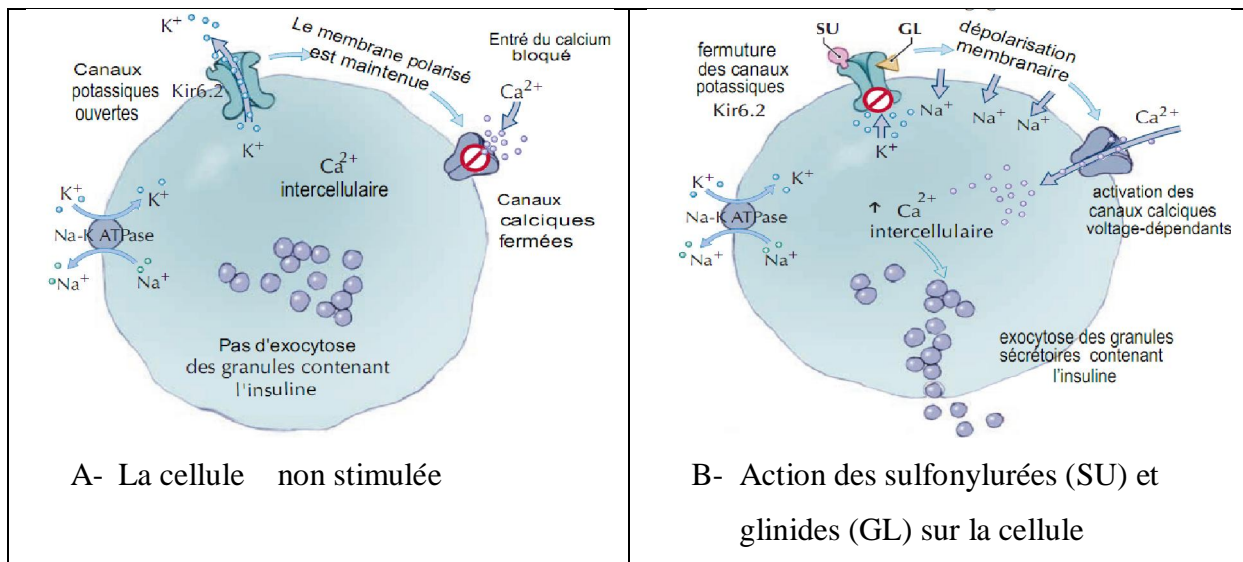


Figure 3: Stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfonurées et les glinides (Cheng et Fantus, 2005).

7.2. Effets additionnelles.

7.2.1. Effets extra-pancréatiques.

Certains effets extra-pancréatiques ont été mis en évidence *in vitro* avec des concentrations de SH excédant souvent largement celles atteintes en thérapeutique pour bloquer les canaux K^+ de la cellule (Blicklé et Brogard, 1998). La contribution de ces effets extra-pancréatiques directs (c.-à-d. dans le foie et les muscles) à l'action hypoglycémiant reste incertaine mais généralement est pensé pour être d'une signification clinique mineur (Andrew, 2003). *In vivo*, sur le model animal et dans les études cliniques, il est difficile de distinguer entre les effets directs sur les tissus et les effets indirects produit par le renversement de la gluco- et lipotoxicité liée à l'amélioration du contrôle glycémique et/ou à un effet propre de SH. En outre, chez l'animal pancréatectomisé ou chez le sujet diabétique insulindépendant aucun effet significatif du traitement par les SH n'a été démontré (Blicklé et Brogard, 1998 ; Andrew, 2003). D'autre part, il est de plus grande signification clinique la reconnaissance que quelques SH pourrait exercer aussi des effets sur les cellules du muscle lisses cardiaques et vasculaires (Andrew, 2003).

7.2.2. Potentialisation d'action de l'insuline.

La potentialisation d'action de l'insuline par les SH au niveau musculaire et adipocytaire semble démontrée. L'un des effets le mieux documenté est l'augmentation de l'activité de la glycogène-synthase musculaire en présence de gliclazide. Sa participation à l'effet thérapeutique reste néanmoins hypothétique (Bak et al., 1989).

Au niveau hépatique, le glipizide et le glibenclamide pourraient réduire l'extraction hépatique de l'insuline et ainsi augmenter sa disponibilité en périphérie. Inversement, cette réduction de l'extraction hépatique de l'insuline pourrait diminuer leur influence sur la suppression de la production hépatique de glucose et ainsi majorer l'hyperglycémie à jeun, apportant une explication à certains effets paradoxaux observés lors des traitements par de fortes doses de SH (Wählin-Boll et al., 1982).

7.2.3. Effets sur les lipides.

La Dyslipidémie est extrêmement un phénomène commun au cours du DT2. Le modèle le plus fréquent est une concentration haute de triglycérides et une concentration basse de lipoprotéine de haute densité (HDL) cholestérol. Le degré de dyslipidémie est lié, en partie, au contrôle glycémique, ainsi, toute thérapie qui améliore le contrôle améliorera aussi le profil lipidique. Les études ont montré des effets variables du traitement par les SU sur les lipides, mais il est très difficile de séparer les effets du contrôle glycémique de ceux des SU. Généralement, les malades qui subissent une thérapie par des SU ont une tendance à prendre du poids (Zimmerman, 1997).

8. Site d'action « Les canaux potassiques K_{ATP} ».

8.1. Composition moléculaire.

Les études qui ont mené à la caractérisation moléculaire des canaux K_{ATP} (Eliasson et al., 1996 ; Wajchenberg et al., 1992) ont permis de mettre en évidence qu'ils étaient formés de 2 types de sous-unités, nommées respectivement Kir6.2 et SUR1. La sous-unité Kir fait partie d'une famille de canaux potassiques (K) à "rectification entrante", en anglais "inwardly rectifying" (ir), dont il existe une grande variété dans tout le règne animal. La variante 6.2 est celle présente dans les cellules β . Quatre de ces sous-unités, arrangées (Fig.4), forment le pore du canal. Cet ensemble est entouré de 4 sous-unités régulatrices appelées SUR1. "SUR" signifie "Sulfonylurea Receptor", car cette protéine a été isolée comme étant le "récepteur" des SU (Seltzer, 1965). Ce récepteur est, en fait, destiné à une molécule endogène qu'a été mise en évidence par Virsolvy-Vergine et al en 1992 et qu'ils ont appelée "endosulfine" (Groop, 1992). Le récepteur (SUR) appartenait à une famille de protéines aptes à lier l'ATP, appelées protéines ABC (ATP binding cassette) dont on connaît à ce jour une centaine de représentants, transporteurs d'ions, de glucides, d'acides aminés

ou de peptides. Ces protéines possèdent 2 sites intracellulaires hydrophiles de liaison à l'ATP et plusieurs segments transmembranaires hydrophobes ayant la capacité de reconnaître et de lier des substrats spécifiques (Blicklé et Brogard, 1998).

8.2. Fonctionnement.

Le fonctionnement du canal KATP, à savoir son ouverture ou sa fermeture, donc la possibilité de l'ion potassium K^+ de s'échapper de la cellule, est régulé par le rapport ATP/ADP qui dépend du métabolisme du glucose mais dont la fermeture peut également être obtenue indépendamment par liaison d'une SU dans un contexte pharmacologique (ou de l'endosulfine dans un contexte physiologique) sur la sous-unité SUR. On comprend, dès lors, que les SU peuvent, dans une certaine mesure, remplacer le glucose dans sa capacité à stimuler la sécrétion d'insuline, capacité qui est diminuée dans le DT2 (Bataille, 2002).

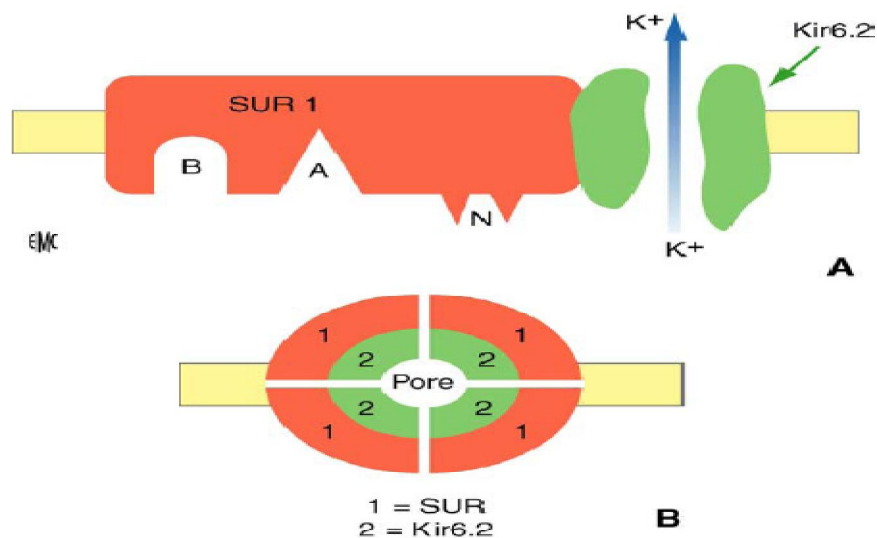


Figure 4 : Canal potassique sensible à l'ATP : sites de fixation de l'ATP, des sulfonylurées et des glinides (Magnan et Ktorza 2005).

A. Représentation schématique de l'insertion du canal potassique sensible à l'ATP dans la membrane de la cellule . B : site de fixation des glinides ; A : site de fixation des sulfonylurées (gliclazide) ; N : site de fixation de l'ATP.

B. Coupe transversale du canal montrant le complexe octamérique dans la membrane constitué de quatre sous-unités SUR 1 entourant quatre sous-unités Kir 6.2. L'ensemble ménage un pore dans la membrane qui permet le passage du potassium.

8.3. Différents types de canaux k_{ATP} présents dans l'organisme.

Il existe, dans divers tissus (essentiellement le système nerveux central, les cellules des îlots de Langerhans, le cœur, les muscles squelettiques et les muscles lisses) plusieurs variants de canaux K_{ATP} , variants moléculaires qui dérivent de la combinaison de 2 sous-types possibles de protéine

Kir (Kir6.1 ou Kir6.2) et de 3 sous-types possibles de protéine SUR (SUR1, SUR2A ou SUR2B). Comme indiqué dans le (Tab. 4). Bien entendu, une combinaison différente de protéines peut avoir une pharmacologie différente, c'est-à-dire réagir différemment à des molécules-ligands. Le site de liaison des SU étant présent sur la protéine SUR, il était légitime d'attendre des différences éventuelles dans l'affinité de diverses molécules en fonction du sous-type de protéine SUR. C'est effectivement ce qui a été observé (Bataille, 2002).

Tableau 4 : les différents types de canaux k_{ATP} présents dans l'organisme (Bataille, 2002).

Sous-unités	Localisation	Fonction
SUR-1/kir 6.2	Pancréas cerveau	Sécrétion d'insuline ?
SUR-2A/kir 6.1	?	?
SUR-2A/kir 6.2	Cœur Muscle squelettique	Cardioprotection Anti-ischémie
SUR-2B/kir 6.1	Muscle lisse vasculaire	Relaxation
SUR-2B/kir 6.2	Muscle lisse non vasculaire	Relaxation

9. Spécificité vis-à-vis Les récepteurs SUR1 pancréatiques.

Des travaux *in vitro* (Nagashima et al., 2004 ; Dabrowski et al., 2001) ont montré que les SU n'avaient pas, aux concentrations thérapeutiques, une affinité de liaison aux récepteurs SUR1 et SUR2 identique. Pouvaient être ainsi classées en 2 groupes. Les SU du 1^{ier} groupe (tolbutamide, gliclazide) sont appelés -sélectifs car ils ne ferment aux concentrations thérapeutiques que les canaux pancréatiques (Kir 6.2/SUR1). En revanche, Les molécules du 2^{ième} groupe (glibenclamide, glimépiride) sont non -sélectives car, aux concentrations thérapeutiques, elles bloquent également les récepteurs vasculaires et coronaires (Kir 6.2/SUR2). Cette action sur le myocarde peut être délétère car susceptible de supprimer le préconditionnement myocardique à l'ischémie, mécanisme physiologique efficace de protection tissulaire contre l'ischémie (Tielmans et al., 2007p1).

10. «Puissance».

La puissance hypoglycémiant des différents SU est étroitement corrélée à la constante d'affinité de chacune des molécules au récepteur SUR. Plus cette constante est forte, moins la dose (quantité exprimée en mg) de la SU considérée doit être élevée pour exercer le même pouvoir hypoglycémiant. Ce concept explique les différences posologiques par comprimé (par exemple, 2,5 mg de glibenclamide ou 80 mg de gliclazide) (Radermecker, 2005).

11. Action sur les différentes phases de l'insulinosécrétion.

En réponse au glucose intraveineux, la sécrétion d'insuline normale revêt un aspect diphasique. Une première phase ou phase précoce est immédiate, correspond à de l'insuline préformée et dure 10 min. Lui fait suite une deuxième phase ou phase tardive, d'augmentation progressive et durant aussi longtemps que le stimulus glucose est appliqué. Le tolbutamide, le glipizide, et le gliclazide ont un effet physiologique (effet "tolbutamide-like"), stimulent préférentiellement la phase précoce. Cependant, d'autres SU, comme le glibenclamide et le glimépiride, ne stimulent que la deuxième phase (effet "glibenclamide-like"). Cette action sur les différentes phases de l'insulinosécrétion peut être bénéfique ou problématique. Dont, l'amélioration de la première phase permet de corriger la glycémie post-prandiale, alors que, la stimulation de la phase tardive seule expose probablement à un risque hypoglycémique plus élevé (Tielmans et al., 2007p1).

12. Effets indésirables.

Les effets secondaires principaux des sulfonylurées sont l'hypoglycémie et le gain de poids. Habituellement, ce sont des médicaments bien tolérés, et il est rare que les malades rapportent des réactions allergiques ou des intolérances gastro-intestinal contre ces médicament (Virally et al., 2007).

12.1. Hypoglycémie.

Vu leur mécanisme d'action fondamental. L'Hypoglycémie est l'effet adverse majeur des sulfonylurées. Cette complication est liée au fait que les SU n'augmentent pas réellement la sensibilité de la cellule au glucose, mais majorent d'un facteur constant (la fermeture des canaux potassiques) la sécrétion d'insuline pour les différentes concentrations sanguines de glucose (Blicklé et Brogard, 1998). Ce risque d'hypoglycémie est associé à tous les sulfonylurée (Cheng et Fantus 2005), il dépend des caractéristiques pharmacocinétiques (temps de l'élimination, activité de métabolites), de la réversibilité et de la puissance de la liaison du médicament au récepteur (Virally et al., 2007).

12.2. Gain du poids.

Une augmentation du poids corporel a été attribuée communément à la thérapie par les SU, mais cela est également vrai pour la plupart de médicaments utilisés pour la prise en charge du diabète. Le gain de poids associé à la thérapie par les TZD ou l'insuline est généralement plus signifiant que celui associé à l'utilisation de SU. Seuls la metformine et l'exénatide semblent être épargnés de cet effet secondaire (Green et Feinglos, 2006). Dans l'UKPDS (United Kingdom

Prospective Diabetes Study), après 10 ans de suivi, la moyenne de gain poids a varié entre un minimum de 1,7 kg pour le glibenclamide pour un maximum de 2,6 kg pour le chlorpropamide (UKPDS 33,1998). La prise de poids corporel observée avec les SU, est vraisemblablement en rapport avec l'augmentation des taux de l'insulinémie (Lebovitz, 2001), et peut-être due en partie à l'amélioration de l'utilisation du glucose administré et d'une réduction de la glycosurie (Krentz et Bailey, 2005).

12.3. Effets cardiovasculaires.

Contrairement aux canaux potassiques (SUR1/Kir6.2) au niveau des cellules , Les canaux myocardiques (SUR2A/Kir6.2) sont fermés dans les conditions physiologiques en raison du rapport ATP/ADP élevé (phénomène de préconditionnement myocardique). Cependant, dans le cas d'une ischémie (diminution ou arrêt temporaire de la vascularisation) ou d'une anoxie (un infarctus), la réduction de l'oxygénation et ainsi la diminution de la concentration intracellulaire d'ATP conduit à leur ouverture, permettant une fuite de potassium K^+ et une repolarisation de la membrane, ce qui remet le système dans un état initial. Egalement, il en résulte une réduction de la concentration du calcium Ca^{2+} cytosolique à l'origine d'une diminution de la contractilité et de la demande myocardique d'oxygène. En revanche, Si le patient est sous glibenclamide ou une SU équivalente en termes de spécificité tissulaire, il existe un risque que les canaux myocardiques (SUR2A/Kir6.2) ne puissent s'ouvrir, supprimant ainsi le caractère bénéfique de ce système que l'on peut comparer à une soupape de sécurité, et majorer les conséquences de l'ischémie sur le myocarde. Les mêmes phénomènes ont été décrits au niveau des cellules musculaires lisses des coronaires (SUR2B/Kir6.2), dont la vasodilatation au cours de l'ischémie pourrait être entravée par les SU (Blicklé, 1999 ; Bataille, 2002).

12.4. Hypersensibilité.

Une réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité à un médicament peut être définie comme toute réponse immunologique à un médicament ou un de ses métabolites qui se traduit par une réaction indésirable (Hemstreet et Page, 2006). Plusieurs médicaments ont le potentiel de produire des réactions d'hypersensibilité. Après les -Lactames (pénicillines et céphalosporines), les sulfamides antibiotiques sont parmi les causes les plus fréquentes (Dibbern et Montanaro, 2008). L'apparition de réactions allergiques aux sulfamides dans la population générale a été estimée à 3%. Classiquement caractérisée par une fièvre, une éruption maculo-papuleuse généralisée, et la toxicité d'un ou plusieurs organes internes (qui peut être asymptomatique). Cette réaction se développe généralement entre 7 à 14 jours après l'initiation du traitement et de même résoudre entre 7 à 14 jours après l'arrêt de l'agent causal, D'autres symptômes plus grave peuvent se produire

aussi telles que les réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique mais sont beaucoup moins fréquentes (Slatore et Tilles, 2004). Outre les sulfamides antibiotiques, plusieurs médicaments ont l'entité sulfonamide ($\text{SO}_2\text{-NH}_2$), y compris certains médicaments les plus prescrits, comme les diurétiques, les sulfonurées et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Une différence fondamentale entre ces sulfonamides est la présence d'un groupe arylamine ($-\text{NH}_2$) à la position N4 du cycle benzène uniquement dans les sulfamides antibiotiques (Slatore et Tilles, 2004). Ce groupe est pensé pour être critique dans le développement des réactions d'hypersensibilité (Hemstreet et Page, 2006). L'absence du groupe arylamine alors devrait réduire ou éliminer le risque de réactivité croisée avec les sulfamides non-antibiotiques [Strom et al., 2003]. Toutefois, cette question est devenue controversée et continue de compliquer la pharmacothérapie par ces médicaments (Brackett, 2007), d'autre part, Les sulfonurées (les sulfamides antidiabétiques) elles-mêmes peuvent occasionnellement entraîner des effets indésirables présumés avec des mécanismes immunologiques, les plus souvent différentes éruptions dermatologiques telles que l'urticaire, le rash photosensible, et la vascularite leucocytoclasique. Les symptômes généralement associés à ces médicaments sont assez différents de ceux qui sont souvent vus avec les sulfonarylamines (les sulfamides antibiotiques) (Dibbern et Montanaro, 2008).

13. Place des sulfamides hypoglycémiantes dans le traitement du diabète de type 2.

Les SU ont été l'un des piliers de la thérapie du diabète pendant des décennies. En général, cette classe de médicaments représente une option abordable, bien tolérée, et rapidement efficace pour la prise en charge du DT2. Cependant, les données de l'UKPDS, ainsi que le corps de l'expérience clinique, suggèrent que les SH en monothérapie n'entraînent pas un contrôle glycémique suffisant à long terme. En outre, la variété et le nombre d'autres médicaments antidiabétiques a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières années. Compte tenu de cette information, ainsi que des préoccupations concernant la sécurité cardiovasculaire de la classe, le rôle de la thérapie par les SH dans la prise en charge actuelle du diabète est devenu moins clair (Green et Feinglos, 2006).

Les recommandations actuelles du traitement pharmacologique « bien validé » du DT2 selon Le document de consensus de l'ADA-EASD ont considérée la metformine comme le 1^{er} choix médicamenteux, à instaurer d'emblée chez tout patient Dqt2 (sauf en présence de contre-indications), obèses ou non. D'autre part, dans une 2^{ème} étape, ont recommandé soit d'ajouter un SH en cas d'échec de la dose maximale tolérée de metformine à abaisser et à maintenir le taux d'HbA1c < 7 % au bout de 2 à 3 mois, ou l'insuline basale si le taux d'HbA1c >8,5 % pour

diminuer rapidement l'hyperglycémie. Alors que, les autres traitements antidiabétiques ont été considérés comme des thérapies moins bien validées (Nathan et al., 2009).

L'utilisation de la metformine comme thérapie de première intention est basé sur les nombreuses études qui ont montré la présence d'une insulino-résistance bien avant l'existence d'un déficit insulinosécrétoire au cours de l'histoire naturelle du DT2 (la théorie de la décompensation de la cellule). Ces études ont amené à proposer, logiquement, de débiter le traitement oral par un médicament ciblant d'abord le versant insulino-résistance de la problématique (Radermecker, 2005). Cependant ces études n'ont pas pris en compte la cinétique de l'insulinosécrétion et ont donc ignoré l'abolition du pic précoce, anomalie apparaissant très tôt dès les premiers troubles de la glycorégulation (IG, HMJ). Si cette anomalie est prise en compte, l'introduction rapide dans le schéma thérapeutique d'un SH rétablissant la première phase d'insulinosécrétion rencontre une certaine logique (Radermecker, 2005 ; Guillausseau et al., 2008). Quoiqu'il en soit, la plupart des patients ont rapidement besoin de plusieurs antidiabétiques de classes différentes afin d'atteindre l'objectif glycémique (Radermecker, 2005). En outre, La thérapie de combinaison traitant les deux défauts pathogénétiques est susceptible d'assurer et maintenir un meilleur contrôle glycémique aux doses inférieures et avec peu d'événements défavorables (Del Prato et Pulizzi, 2006).

D'autre part, l'appréciation du rôle important des défauts des cellules dans le développement et la progression de l'hyperglycémie au cours du DT2 a mis en évidence la nécessité de traitements qui peuvent stimuler la sécrétion d'insuline et préserver la masse de ces cellules. L'introduction récente de l'exénatide, un mimétique des incrétines et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 pourrait offrir de telles opportunités, en élargissant les possibilités thérapeutiques pour le traitement du DT2 (Ahren et Schmitz, 2004 ; Buse et al., 2004). En outre, l'utilisation concomitante de SH et de l'exénatide a entraîné d'importantes améliorations du contrôle glycémique, ce qui a été associée à la réduction du poids corporel. Ainsi que, le ratio pro-insuline à insuline a été amélioré, suggérant une amélioration de la fonction des cellules (Del Prato et Pulizzi, 2006).

En conclusion, l'avancement dans la formulation et les propriétés non-hypoglycémiantes établi de certains SH continuent de fournir une opportunité pour un traitement efficace du DT2. Outre cette forme classique de thérapie, de nombreuses autres sont disponibles et beaucoup plus sont en cours de développement, de sorte que notre arsenal va croître. Avec l'augmentation des options thérapeutiques, il sera le devoir du diabétologue de prendre le plus d'avantage en assurant le contrôle glycémique et en réduisant le risque de complications diabétiques par la pleine compréhension des mécanismes d'action et des caractéristiques des agents antidiabétiques (Del Prato et Pulizzi, 2006).

2^{ème} Partie :

Matériel et Méthodes

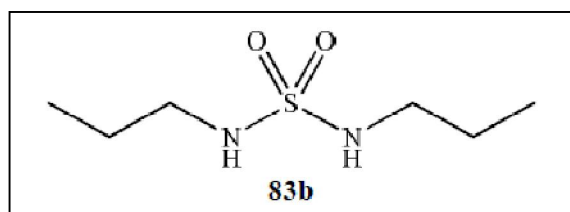
1. Nouvelles molécules et médicament antidiabétique.

Dans la présente étude, nous avons évalué, in vivo, les effets de deux nouvelles molécules de la classe de sulfonamides et comparé avec un médicament antidiabétique commercialisé, le Glibenclamide sur les paramètres physiologiques, biochimiques chez des souris rendues diabétiques par la STZ .

1.1. Les nouvelles molécules.

Les nouvelles molécules de la classe de sulfonamides ont été récemment synthétisées par le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Groupe de Chimie Bioorganique, de l'Université Badji Mokhtar, Annaba.

La première molécule est le N, N'- Bis (propyl) sulfonamide 83b (HSP 7)



Et la deuxième est le N, N'- Bis (benzyl) sulfonamide 83a (HSP 13)

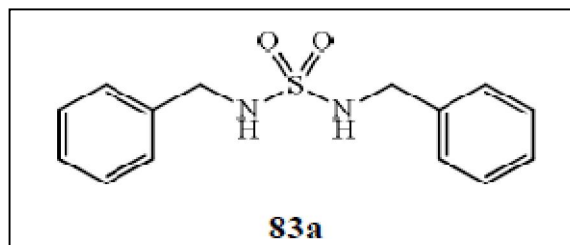


Figure 5 : Structures chimiques des deux nouvelles molécules.

1. 2. Le glibenclamide (DIABENIL®).

Un Sulfonamide hypoglycémiant (sulfonylurée) de 2^{ème} génération (Fig.6).

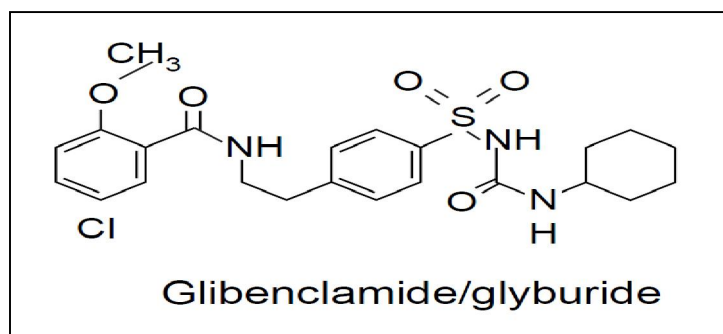


Figure 6: Structure chimique du glibenclamide (Blicklé, 1999).

Cet antidiabétique oral (DIABENIL®, SAIDAL. Algérie) Se présente sous forme d'un comprimé sécable à 2,5 mg de glibenclamide, dans une boîte de 60.

2. Animaux.

Des souris *mus musculus* mâles pesant entre 27 et 35 g ont été ramenées de l'institut Pasteur d'Alger (Centre d'élevage, Kouba, Alger). Ces animaux ont été regroupés par six dans des cages collectives, maintenues à une température ambiante et une photopériode naturel .Ils ont été nourris ad libitum avec un régime standard de croquette (Office Nationale de l'Alimentation du Bétail, Bejaia) dont la composition est citée au tableau 5, l'eau étant quotidiennement renouvelée.

Tableau 5 : Composition du régime croquette (ONAB Bejaia) (Boudjelal, 2013).

Composants	%
Mais	52.80
Son	10.80
Soja	32.10
Calcaire	01.50
Phosphate	00.80
Complément vitaminique	02.00

Avant le début de l'expérimentation, les souris ont été acclimatées pendant une semaine aux conditions climatiques de l'animalerie .

3. Induction du diabète expérimental.

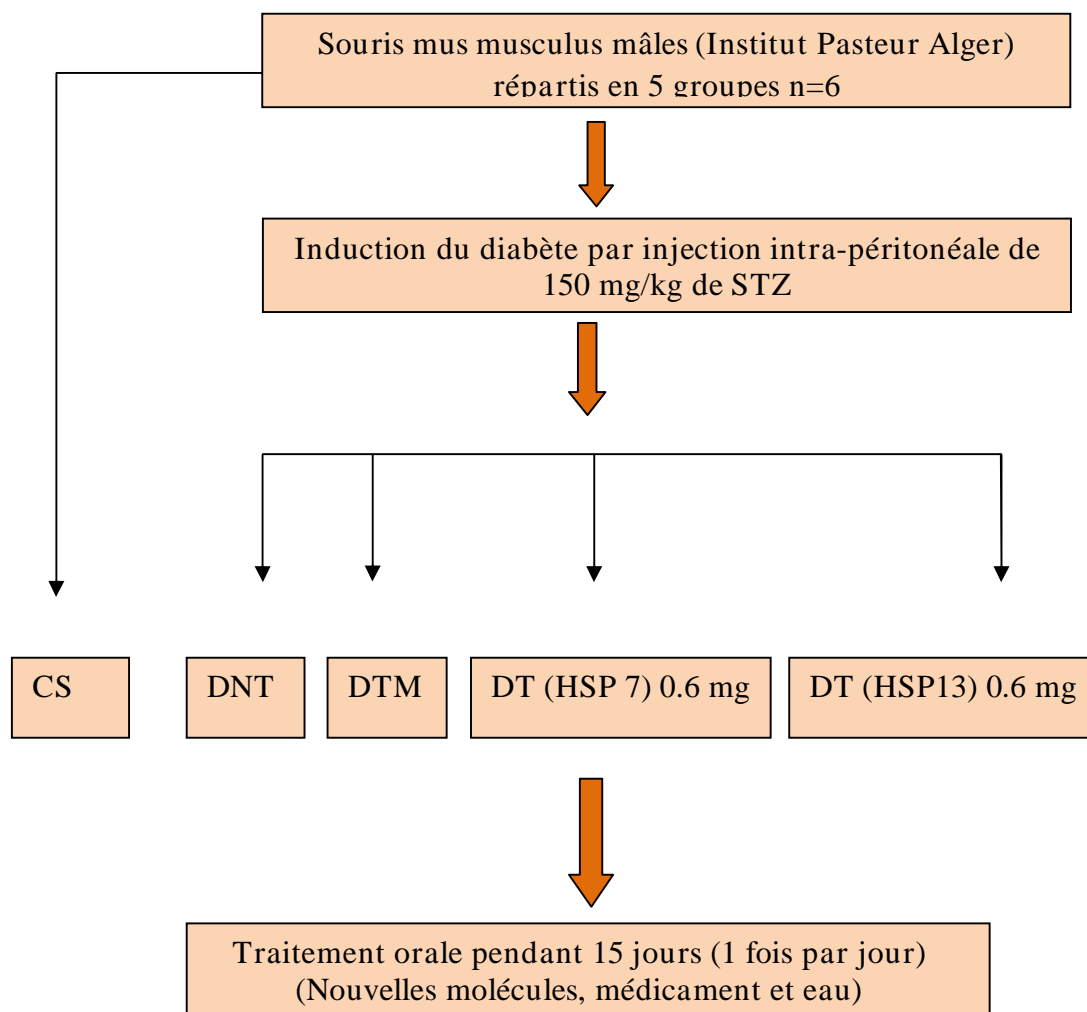
Après une nuit à jeun (avec accès libre à l'eau), les souris ont été injectées par voie intrapéritonéale avec la Streptozotocine (Sigma-Aldrich, USA) à une dose de 150 mg/kg de poids corporel dissoute dans un tampon citrate 0.1 M de pH = 4.4 fraîchement préparée (Liu et al., 2013).

Pour protéger les souris contre hypoglycémies sévères produites par la Streptozotocine ; On les administrées des solutions de 10 % de glucose ou (20 % de saccharose) pendant au minimum 2 jours après l'injection de la Streptozotocine,

Après 5 jours de l'injection de la Streptozotocine l'hyperglycémie a été confirmée en utilisant un glucomètre Actif Accu-Chek (Roche Diagnostic, Allemagne). Seuls les souris avec des taux de glucose sanguin supérieur à 300 mg/dl ont été choisies et utilisés dans cette étude (Naresh Kumara et al., 2013).

4. Protocole expérimental.

Les souris ont été aléatoirement réparties en cinq groupes, chaque groupe est composé de six animaux, selon la figure 7.



CS : Contrôle Sain ; DNT : Diabétique Non Traité ; DTM : Diabétique Traité par 0.6 mg/kg p.c. de glibenclamide ; DT (HSP 7) 0.6 mg : Diabétiques traités par 0.6 mg/kg p.c. de la nouvelle molécule HSP7 ; DT (HSP13) 0.6 mg : Diabétique Traité par 0.6 mg/kg p.c. de la nouvelle molécule HSP13.

Figure 7 : Protocole expérimental.

Les préparations (nouvelles molécules, médicament) ont été solubilisées dans l'eau distillée et ont été administrée aux animaux par gavage oral (per os) pendant 15 jours.

5. Suivi des animaux pendant l'expérimentation.

5.1. Poids corporel.

Les souris ont été pesées chaque 3 jour en utilisant une balance (KERN).

5.2 Glycémie.

La glycémie a été mesurée à jeun chaque 3 jour à l'aide d'un glucomètre Accu-Chek active. La prise de sang se fait par incision au niveau de la queue. Les résultats ont été exprimés en termes de milligramme par décilitre de sang. Le pourcentage de diminution de la glycémie a été calculé de la manière suivante :

$$\% \text{ de diminution de la glycémie} = [(glycémie finale - glycémie initiale) / glycémie initiale] \times 100.$$

- (+) : indique une augmentation de la glycémie.
- (-) : indique une diminution de la glycémie

6. Sacrifice et prélèvement des échantillons sanguins.

A la fin des 15 jours du traitement, les souris sont sacrifiées le matin pour éviter l'effet du stress et à jeun pour éviter la perturbation des paramètres biochimiques par la composition de la nourriture.

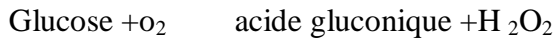
Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes héparinés pour le dosage des différents paramètres biochimiques. Le taux des triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, lipides totaux, protéines totales, urée, créatinine, , ASAT, ALAT et ont été mesurés.

7. Dosage des paramètres biochimiques après sacrifice.

Les différents paramètres biochimiques ont été évalués à la fin de l'expérimentation, sur des échantillons de plasma à l'aide d'un analyseur automatique de biochimie de type (COBAS INTEGRA 400 plus).

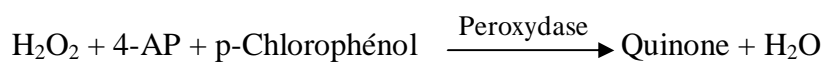
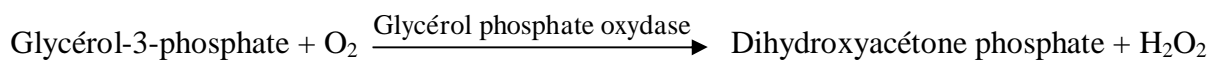
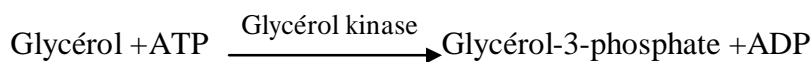
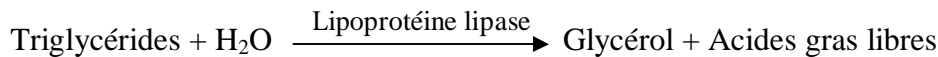
7.1. Dosage du glucose

Le glucose est mesuré après une oxydation enzymatique en présence du glucose oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit grâce à l'action catalytique d'une peroxydase, avec un phénol et la 4- amino-phénazone pour former un composé rouge violet de quinonéimine qui sert d'indicateur coloré, selon les réactions suivantes (Trinder, 1969) :



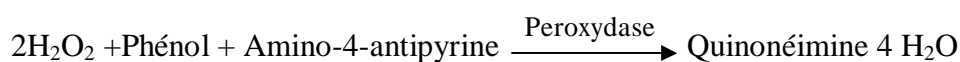
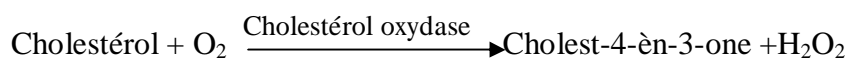
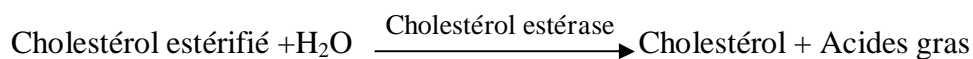
7.2. Dosage de Triglycérides.

Les triglycérides sont déterminés après une hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est une quinone formée après les 4 réactions suivantes (Buccolo et David, 1973 ; Fossati et Prencipe, 1982).



7.3. Dosage du Cholestérol total.

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon les réactions suivantes (Allain et al., 1974):



7.4. Dosage des HDL/LDL.

La méthode est directe et sans prétraitement de l'échantillon. Au cours de la première phase, les particules LDL, VLDL et Chylomicrons libèrent du cholestérol libre qui, soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec la POD et le DSBmt. Aucun dérivé coloré n'est formé (Beutler, 1984).

7.5. Dosage des lipides totaux.

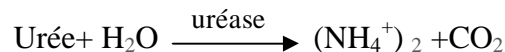
Les lipides totaux forment avec le phosphovanilline et en présence de l'acide sulfurique un complexe coloré en rose, l'intensité de sa couleur est proportionnelle à la concentration des lipides totaux dans l'échantillon (Cottet et al., 1965).

7.6. Dosage des protéines totales.

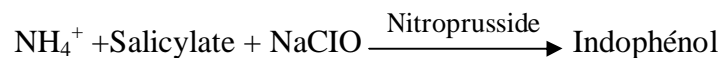
La réaction entre les protéines totales du sérum et l'ion de cuivre dans un milieu alcalin donne un complexe coloré en bleu-violet. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des protéines présentées dans l'échantillon (Koller et al., 1984).

7.7. Dosage de l'urée.

La technique utilisée pour la détermination du taux de l'urée est la méthode enzymatique colorimétrique (Tabacco et al., 1979 ; Fawcett et Scott, 1960) utilisant l'uréase selon la réaction suivante :



Les ions d'ammoniac (NH_4^+) formés peuvent réagir avec le Salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence d'un catalyseur (Nitroprusside), pour donner un complexe (Indophénol) coloré en vert.



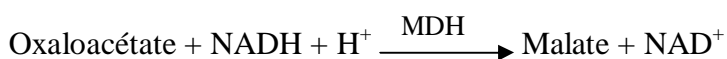
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée présente dans le sérum.

7.8. Dosage de la créatinine.

La technique utilisée pour la détermination du taux de la créatinine est basée sur la mesure de la formation d'un complexe colorimétrique entre la créatinine et le picrate alcalin. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la créatinine présente dans l'échantillon. A l'aide de cette méthode cinétique, les effets des substances interférentes sont réduits (Butler, 1975 ; Vasiliades, 1976).

7.9. Dosage de l'Aspartate aminotransférase (ASAT / TGO).

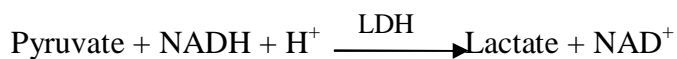
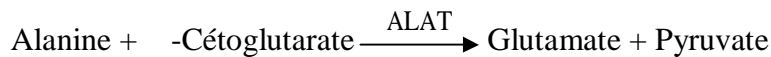
L'aspartate aminotransférase (ASAT) précédemment appelée Glutamate oxaloacétate catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé de l'aspartate au -cétoglutarate en formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate formé est en suite réduit en Malate par le Malate déshydrogénase (MDH) et le NADH (Murray, 1984a).



Le taux de la diminution de la concentration de NADH, mesuré par photométrie, est proportionnel à la concentration catalytique de l'ASAT présente dans l'échantillon.

7.10. Dosage de l'Alanine aminotransférase (ALAT/TGP).

L'alanine Aminotransférase (ALAT) ou la transaminase glutamate pyruvate (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé de l'alanine au α -cétoglutarate en formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate formé est en suite réduit en lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH (Murray, 1984b).



Le taux de la diminution de la concentration de NADH, mesuré par photométrie, est proportionnel à la concentration catalytique de l'ASAT présente dans l'échantillon.

8.Explorations statistique des résultats.

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne \pm erreur standard (Moy \pm SD). La valeur de $p < 0,05$ est considéré comme significative. A l'aide du test « t » de Student, nous avons comparé les résultats du lot diabétique non traité par rapport au lot contrôle sain, ainsi que, en utilisant l'analyse de variance ANOVA suivie d'un test de Dunnett, nous avons comparé les résultats des lots diabétiques traités par rapport au lot diabétique témoin (non traité), ces explorations statistiques ont été réalisés grâce au logiciel (Graph Pad Prism, Ver.6.03).

3^{ème} partie :

Résultats

et

Discussion

1. Effets des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur la glycémie.

L'effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur la glycémie des souris diabétiques est présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur la glycémie

Lots	Glycémie (moyenne \pm SD) (mg / dl)					% Variation de la glycémie
	Nombre de jours					
	1	4	7	10	13	
CS	134.50 \pm 7.23	137.83 \pm 7.17	138.67 \pm 4.50	131.00 \pm 7.67	134.67 \pm 8.52	–
DNT	360.70 ^a \pm 35.8	403.30 ^a \pm 45.6	442.17 ^a \pm 20.20	436.50 ^a \pm 42.9	440.20 ^a \pm 43.5	(+) 22.04
DTM	384.50 \pm 22.26	273.30 ^b \pm 84.9	232.33 ^b \pm 41.5	162.80 ^b \pm 28.2	133.20 ^b \pm 29.4	(–) 65.35
DT (HSP 13)	343.20 \pm 29.7	229.00 ^b \pm 36.0	164.50 ^b \pm 19.94	137.67 ^b \pm 22.15	138.80 ^b \pm 30.8	(–) 59.55
DT (HSP 7)	355.30 \pm 27.0	323.80 \pm 47.5	429.67 \pm 31.5	460.50 \pm 48.4	495.00 \pm 57.8	(+) 39.31

^a $p < 0,0001$ Lorsque le lot des sains est comparé au lot diabétique contrôle.

^b $p < 0,001$ Lorsque les différents groupes diabétiques traités sont comparés au groupe diabétique contrôle.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que la STZ provoquait après 5 jours son injection une augmentation significative de la glycémie chez les groupes de souris diabétiques (témoin) par rapport au groupe de souris sains témoins.

après du 4ème jour de traitement des souris diabétiques, l'administration par voie orale de 0.6mg/kg de HSP13et 5mg/kg de glibenclamide a provoquée une baisse significative($p < 0,001$) de la glycémie par rapport au groupe diabétique témoin. Cependant la dose de 0.6mg/kg HSP7 administrée a aucun effet sur la diminution de la glycémie et la glycémie a augmentée + 39.31%. Ces résultats montrent une efficacité de HSP13 dans la diminution du taux de glucose sanguin proche à celle de glibenclamide, ce qui confirme que cette molécule peut être considérée comme un nouvelle efficace agent dans le traitement du diabète.

cette efficacité est due a la structure de cette molécule sulfonylurée qui est responsable de la mécanisme stimulante de l'insulinosécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique (SUR1), exprimé sur la membrane plasmique des cellules des îlots de Langerhan ,Cette action

emprunte une voie métabolique identique à celle du glucose (Tielmans et al., 2007p1). au contraire à la HSP7 qui a aucun effet hypoglycémiant mais au cours la période de traitement on a observée que les souris traitées par HSP7 a été plus active que les autre souris surtout les diabétiques non traitées .

2.Effets des nouvelles molécules sur le poids corporel.

L'effet des nouvelles molécules sur le poids corporel des souris diabétiques est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur le poids corporel.

Lots	Poids corporel (moyenne \pm SD) (g)						% Variation du poids
	Nombre de jours						
	1	4	7	10	13	15	
CS	30,83 \pm 1,72	33,83 \pm 3,19	34,50 \pm 3,27	35,83 \pm 3,31	36,17 \pm 3,43	36,83 \pm 3,19	(+) 19,46
DNT	31,67 \pm 2,25	29,83 \pm 2,64	29,17 \pm 2,71	28,50 \pm 2,88	28,50 \pm 2,51	27,83 \pm 2,64	(-) 12,12
DTM	28,17 \pm 5,19	29,00 \pm 4,86	28,83 \pm 5,98	29,50 \pm 6,28	30,67 \pm 6,12	31,00 \pm 7,16	(+) 10,04
DT 13	33,00 \pm 3,03	32,50 \pm 2,66	32,00 \pm 2,90	32,50 \pm 4,46	31,50 \pm 3,02	31,00 \pm 4,20	(-) 6,06
DT 7	31,67 \pm 2,16	32,33 \pm 1,96	31,67 \pm 2,25	31,33 \pm 2,16	30,00 \pm 2,36	30,33 \pm 3,01	(-) 4,23

Un gain de poids corporel normal a été observé dans les groupes CS, DTM .Cependant, l'injection de la STZ induisait un diabète caractérisé par une perte du poids corporel significative ($p < 0,05$)chez les souris diabétiques témoins(non traitées) (– 12,12%).

Les résultats ont montré un perte modéré de poids chez les souris traitées par HSP13et HSP7 car les sulfonylurées sont responsables d'une discrète prise de poids(Halimi et al., 2008) qui cachent la degré des processus cataboliques et permettent de corriger le perte de poids . la diminution du poids est due à des processus cataboliques tels que la glycogénolyse, la lipolyse et la protéolyse (Féry et Paquot, 2005) aussi la carence en insuline ou l'insulinorésistance peut être responsable d'une hyperlipidémie, car l'insuline, a une action inhibitrice vis à une enzyme clé pour la biosynthèse du cholestérol (Goodman et al., 1985).

3.Effet des nouvelles molécules sur les différents paramètres biochimiques

Le tableau 8 regroupe les résultats obtenus des différents paramètres biochimiques dosés après le sacrifice des souris

Tableau 8: Effet des nouvelles molécules (HSP 13) et (HSP 7) sur les paramètres biochimiques après le sacrifice des souris.

Paramètres	Lots				
	CS	DNT	DTM	DT 13	DT 7
Glycémie(mg/dl)	107,16 ± 4.66	445 ± 31,17	124,66 ± 11.09	130,66 ± 11.12	494,16 ± 6,24
Triglycérides (mg/dL)	63,33 7,63	180 ±12	80 ± 15	86 ±20	103 ±30
Cholestérol total (g/L)	103 .33±14	271 ±41	118 ±24	114 ±13	135.66 ±12.59
HDL (mg/dL)	68 ±7	98 ±11	83 ±14	75 ± 0,13	80 ±16
LDL (mg/dL)	8 ±4	61 ±7	14 ±0,10	17 ±15	24 ±8
Lipides totaux (g/L)	3,64 ± 0,16	5,84 ±0,52	4,18 ± 0,24	4,43 ± 0,37	4,93 ±0,76
Protéines totales (g/L)	55,40 ±3,49	45,42 ± 4,17	51,18 ±7,60	55,02 ±3,25	51,55 ±3,01
Urée (mg/dL)	36 ±3	45 ± 7	36 ±6	32 ±4	27 ±5
Créatinine (mg/dL)	0,408 ± 0,027	0,495 ±0,082	0,296 ±0,069	0,240 ± 0,037	0,306 ±0,070
TGO (UI/L)	123,33 ± 8,80	154,67 ±10,89	122,50 ± 9,46	121,33 ±9,50	135,00 ±14,2
TGP (UI/L)	86,17 ± 3,06	136,33 ±12,86	98,33 ±7,53	102,50 ± 9,65	119,00 ±12,90

Les valeurs sont la moyenne ± écart type (n= 6 rats).

Après le traitement des rats diabétiques par les sulfonamides HSP13 et HSP7 pendant deux semaines et après leur sacrifice; l'analyse des résultats a montré une diminution significative de la concentration sérique du glucose chez les souris traitées aux doses 0.6 mg, 5mg /kg du poids corporel de HSP13 et glibenclamide par rapport aux souris DNT au contraire à la HSP7 qui a aucun effet hypoglycémiant.

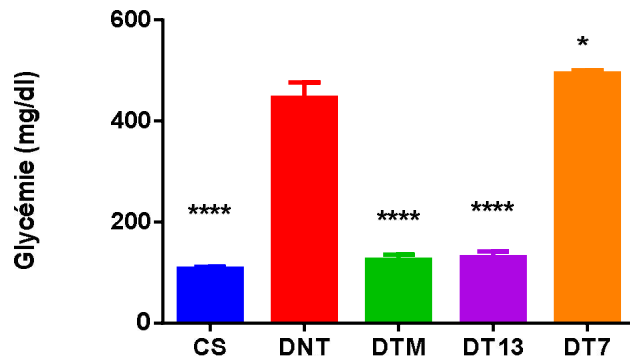


Figure 8 : Effet des traitements sur la glycémie . Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD ,n=6 , *P < 0.05 ;****P<0 .0001 .

Les résultats obtenus révèlent aussi une augmentation bien claire de la concentration sérique du profil lipidique chez les souris diabétiques non traités. Cette augmentation peut s'expliquer par la dégradation intense des tissus adipeux.

L'administration orale des HSP13 et HSP7 et glibenclamide aux doses 0.6 mg et 5 mg/kg de p.c. a diminué significativement la cholestérol total, LDL, la lipidémie et le taux sérique des triglycérides chez les souris diabétiques sauf que la diminution de la lipidémie est non significative pour la HSP7.

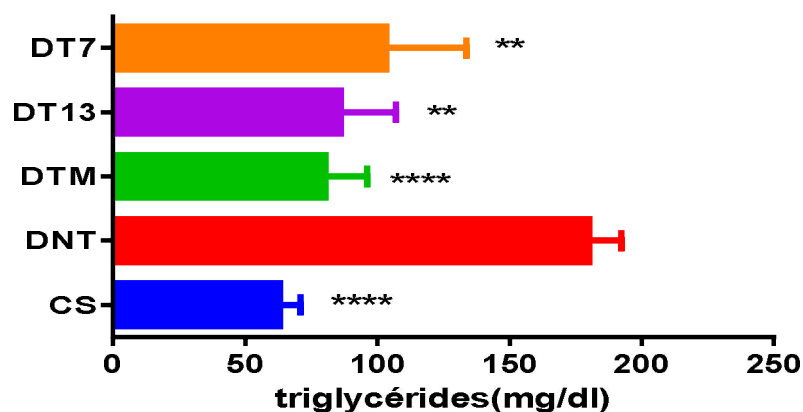


Figure 9 : Effet des traitements sur la concentration sérique des triglycérides. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD ,n=6 .**P < 0.01 ;****P<0 .0001 .

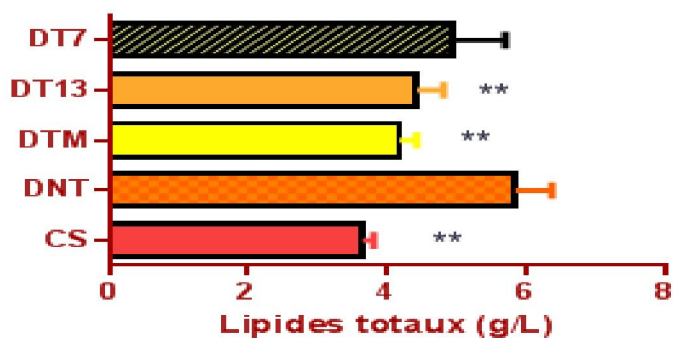


Figure 10 : Effet des traitements sur la concentration sérique des lipides totaux. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD ,n=6. **P < 0.01.

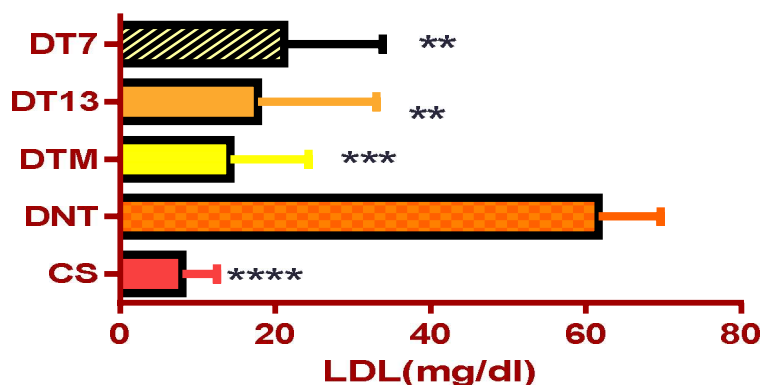


Figure 11 : Effet des traitements sur la concentration sérique des LDL. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD.

P < 0.01 ; *P < 0.001 ; *****P < 0.0001 .

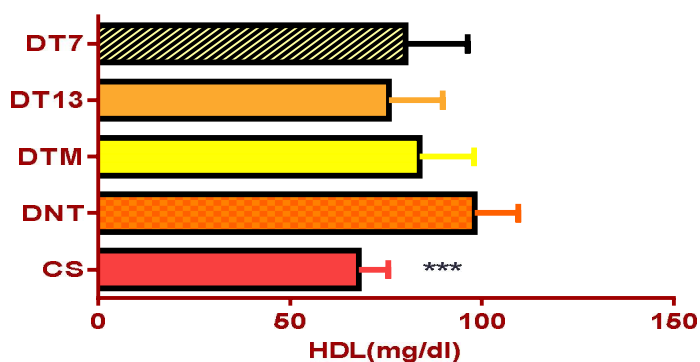


Figure 12 : Effet des traitements sur la concentration sérique des HDL. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. ***P < 0.001.

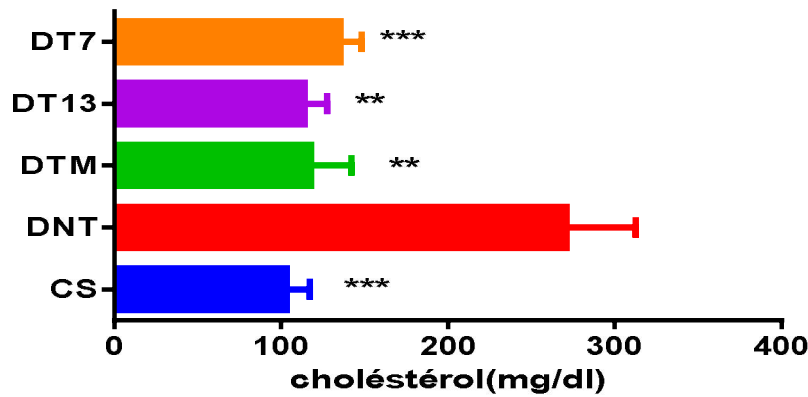


Figure 13 : Effet des traitements sur la concentration sérique du Cholestérol total. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. **P < 0.01 ; ***P < 0.001 .

chez le lot diabétique non traité une augmentation de la teneur sérique en urée et en créatinine a été remarquée et considérée comme marqueurs du néphropathie ou du dysfonctionnement rénal(Almdal et Vilstrup .,1988), L'administration orale des HSP13 et HSP7 et glibenclamide a diminué significativement les concentrations de la créatinine et d'urée causée par le diabète.

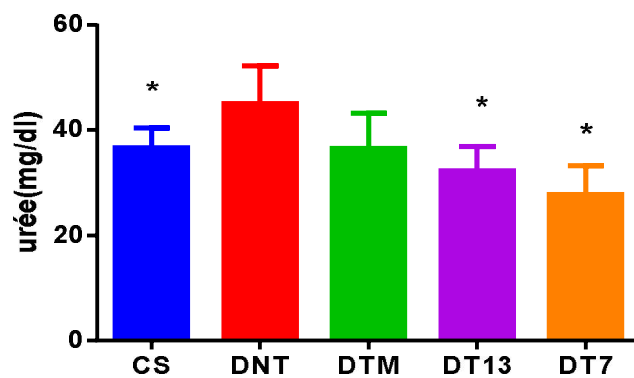


Figure 14 : Effet des traitements sur la concentration sérique de l'Urée .Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. *P < 0.05 .

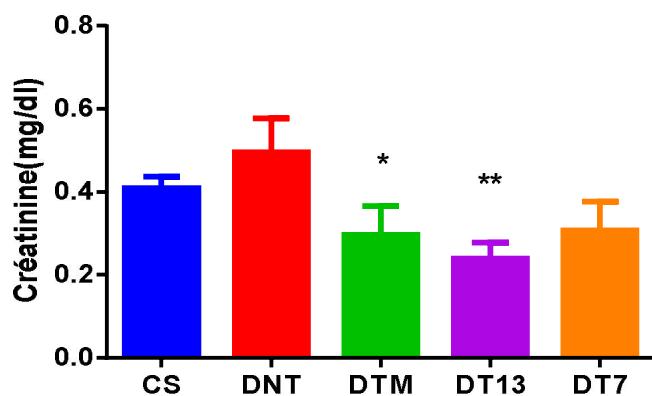


Figure 15 : Effet des traitements sur la concentration sérique de la Créatinine des différents groupes .Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. *P < 0.05; **P < 0.01 .

En revanche le taux sérique des protéines totales est diminué chez les souris diabétiques mais la diminution est modéré chez les souris traitées car la diminution des protéines totales est associé avec le perte de poids et la dégradation des protéines structurales en acides aminés (Al-Attar et Zari.,2010).

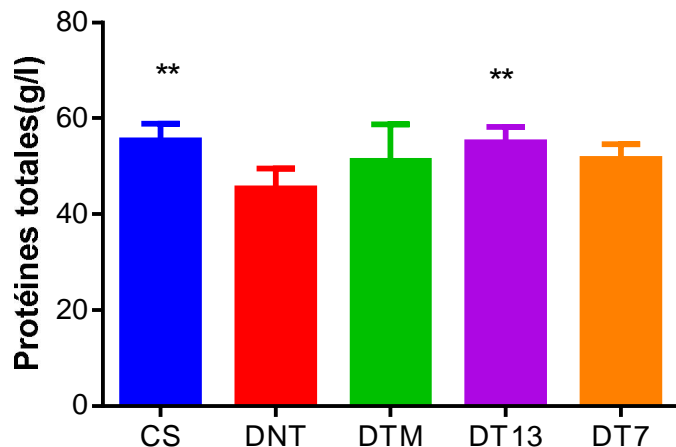


Figure 16: Effet des traitements sur la concentration sérique des protéines totales .Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. **P < 0.01 .

En ce qui concerne les paramètres enzymatiques, nous avons remarqué une augmentation de l'activité des transaminases (TGO et TGP) dans le sérum des souris diabétiques non traités par rapport à celle du control. Ce qui explique l'accumulation des acides aminés dans le sérum provenant de la dégradation des composés protéiques du corps. De ce fait, ces acides aminés comme l'alanine et le glutamate dans le sérum peuvent se transformer sous l'action des

transaminases sériques en composés carboxyliques tel que l' acétyl-CoA et le pyruvate. Ce qui implique alors une forte activité enzymatique de TGO et TGP .

le traitement des souris diabétiques par glibenclamide HSP13 et a rétablit les valeurs a la normale cependant la valeur de TGP du groupe HSP13ou la diminution est significative mais n' atteint pas la normal , aussi les résultats des valeurs des souris traitées par HSP7 ne montrent aucun diminution significative de TGO et TGP , L'augmentation du taux des TGP signe en effet une cytolyse hépatique(Valdiguié.,2000).

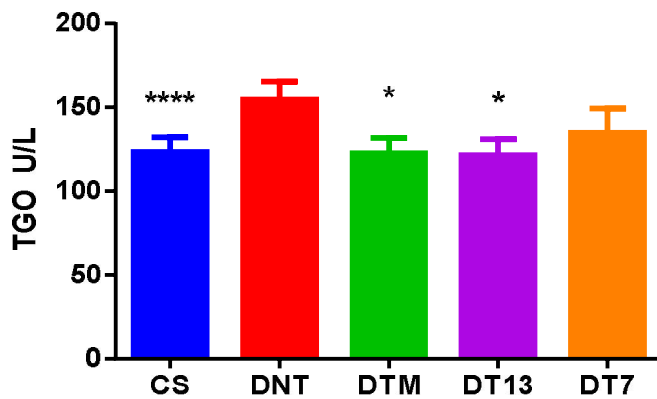


Figure 17 : Effet des traitements sur la concentration sérique de TGO des différents groupes .Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. *P < 0.05; ****P < 0.0001 .

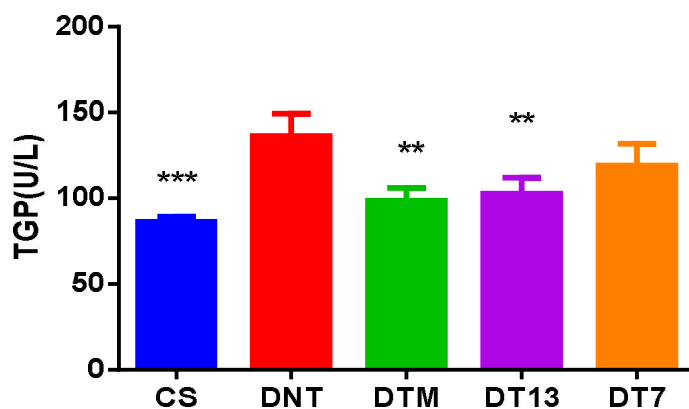


Figure 18 : Effet des traitements sur la concentration sérique de TGP des différents groupes .Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. **P < 0.01 ; ***P<0.001 .

Conclusion

À la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que le nouveau sulfamide, le N, N'- Bis (benzyl) sulfamide (HSP 13) à 0.6 mg/kg est doué d'une activité anti-hyperglycémiant, en outre, il a montré une action hypolipidémiant, il a diminué le catabolisme protéique et amélioré les fonctions rénale et hépatique perturbées par le diabète.

le N, N'- Bis (propyl) sulfamide (HSP 7) n'a pas montré aucun effet d'activité antidiabétique .

Ce travail reste préliminaire et peu indicatif sur la puissance et l'efficacité antidiabétique réelle de nouveau sulfamide HSP 13. Par conséquent, la réalisation des recherches ultérieures durant longue période qui comportent une étude toxicologique sur les souris une autre espèce animale ou même des cellules -pancréatiques humaines sera d'une importance cruciale afin d'évaluer l'efficacité de cette molécule sur le contrôle glycémique à long terme, rechercher des éventuelles effets indésirables tels que l'hypoglycémie sévère ou les altérations cardiovasculaires et enfin, déterminer la dose thérapeutique maximale.

le N, N'- Bis (propyl) sulfamide (HSP 7) n'a pas montré aucun effet d'activité antidiabétique mais la porte rest ouvert pour explorer des autres activités.

Références Bibliographiques

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:24:2545–2559.
- Aguilar-Bryon L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the β -cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science.* 1995;268:423–426.
- Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2004;36:867–76.
- Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20:470–75.
- Almdal TP, Vilstrup H. Strict insulin treatment normalizes the organic nitrogen contents and the capacity of urea–N synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologica.* 1988;31:114–8.
- AM Al-Attar, TA Zari . Influences of crude extract of tea leaves, *Camellia sinensis*, on streptozotocin diabetic male albino mice .*Saudi Journal of Biological Sciences.* .2010; 17:295–301.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31: S55–S60.
- American Diabetes Association..Diagnosis and classification of diabetes mellitus,*Diabetes Care.* 2014;37:S81–S90.
- Andrew JK. Sulfonylureas in the prevention of vascular complications: from UKPDS to the ADVANCE study. *International Congress Series.* 2003;1253:261–77.
- Annamalia PT, Augusti KT. Studies on the biochemical effects of glibenclamide on alloxan diabetic rabbits. *Experientia.* 1980;36:383–94.
- Bak JF, Schmitz O, Sørensen NS, Pedersen O. Postreceptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients. *Diabetes.* 1989;38:1342–50.
- Bastides F. Sulfamides et associations. EMC- AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998;5–0110.
- Bataille D. Mécanismes moléculaires de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab.* 2002;28:4S7–4S13.
- Blicklé JF, Brogard JM. Sulfamides hypoglycémiantes : nouvelles données pharmacologiques et implications pratiques. *Diabetes Metab.* 1998;24:276–80.
- Blicklé JF. Traitements oraux du diabète. EMC-Endocrinologie-Nutrition.1999;10–366–R–20.
- Boudjelal A. (2013). Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences. Option ; Biochimie Appliquée.
- Brackett CC. Sulfonamide Allergy and Cross-reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:41–8.
- Buccolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem.* 1973;19(5):476–82.
- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628–35.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102–10.
- Butler AR. The Jaffe reaction. Identification of the coloured species . *Clin Chim Acta.* 1975;59:227–32.

- Charbonnel B. Place des inhibiteurs DPP-4 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008;2:S53–S56.
- Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172 (2): 213–26.
- Cottet MJ, et al. Dosages des lipides sériques par la méthode sulfo-phospho-vanilique (1) de E Chabrol et R Charonnat. *Académie National de Médecine*. 1965;149:331–8.
- Dabrowski M, Wahl P, Holmes WE, Ashcroft FM. Effect of repaglinide on cloned beta-cell, cardiac and smooth muscle types of ATP sensitive potassium channels. *Diabetologia*. 2001;44:747–56.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092–100.
- Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin Exp*. 2006;55(Suppl 1):S20–S27.
- Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfurcontaining drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:91–100.
- Domagk G. Twenty-Five Years of Sulfonamide Therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1957;69:(Second conference on sulfonamide):380–4.
- El-Demerdash FM, Yousef MI, Abou El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2005;43:57–63.
- Eliasson L, Renström E, Ämmälä C, et al. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic b-cell. *Science*. 1996;271:813–5.
- Fawcett JK et Scott JE. A rapid and precise method for the determination of urea. *J Clin Path*. 1960; 13:156–69.
- Féry F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*. 2005;60:361–8.
- Fielding CJ, Fielding PE. Cellular cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1533:175–89.
- Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*. 1982;28:2077–80.
- Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Macmillan. New York, 1985. 1490 – 1510.
- Green JB, Feinglos MN. Are Sulfonylureas Passé? *Curr Diabetes Rep*. 2006;6:373–7.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:737–44.
- Guillausseau PJ. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte, 2e partie : Diabète sucré de type 2. *Rev Prat*. 2003;53:1462–71.
- Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Revue de médecine interne*. 2003;24:730–7.
- Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, et al. Insulinosécrétion et diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008;2:S21–S24.
- Girard J. Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab*. 2001;27:71–8.
- Girard J. Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008;2:S16–S20.
- Halimi S, Debaty I, Guedel D. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelles stratégies thérapeutiques pour demain ? *STV*. 2009;21(8):397–407.

- Halimi S, Debaty I, Villaret L, Muller M. Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents ? *Revue de médecine interne*. 2008;29: 881–90.
- Hartemann-Heurtier A. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2007;1:3:59–63.
- Hemstreet BA, Page RL. Sulfonamide Allergies and Outcomes Related to Use of Potentially Cross-Reactive Drugs in Hospitalized Patients. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):551–7.
- Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med*. 1942;21-22:441–4.
- Jarrott B. Contributions to drug design and development. *Chem Aust*. 2004;1:14–7.
- Julius H, Comroe JR. Retrospectroscope Missed Opportunities. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:1167–74.
- 110–5.
- Kaempffert W. News of Dr. Paul Gelmo, Discoverer of Sulfanilamide *J Hist Med Allied Sci*. 1950;V: 213–4.
- Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 98:97–103.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformine:An Update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25–33.
- Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004;27:2067–73
- Koller A . Total serum protein. Kaplan et al. *Clin Chem The C.V.Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984;1316–1324 and 418.
- Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. *Drugs*. 2005;65:385–411.
- Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*.2001;30:909–33.
- Liu Y, Sun J , Rao S , Su Y, Li J , Li C, Xu S, Yang Y. Antidiabetic activity of mycelia selenium-polysaccharide from *Catathelasma ventricosum* in STZ-induced diabetic mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 62:285–291.
- Loubatières A., Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiant du p-aminobenzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 RP). *C R Soc Biol. (Paris)* 1944;138:766–67.
- Loubatières-Mariani MM. La découverte des sulfamides hypoglycémiant. *J Soc Biol*. 2007;201(2):121–5.
- Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule pancréatique. *EMC-Endocrinologie*. 2005;2:241–64.
- Martin S, Kolb H, Beuth J et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2003;46:1611–7.
- Miser WF. The management of type 2 diabetes mellitus focus on quality. *Prim Care Clin Office Pract*. 2007;34:1–38.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:881–5.
- Montanaro A. Sulfonamide allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:843–50.

- Murray R (1). Aspartate aminotransferase. Kaplan, et al. Clin Chem. The C.V.Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton. 1984;1112–6.
- Murray R (2). Alanine aminotransferase. Kaplan, et al. Clin Chem. The C.V.Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton. 1984;1088–90.
- Naresh Kumara R, Sundarama R, Shanthi P , Sachdanandam P . Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. European Journal of Pharmacology.2013; 698: 489–498.
- Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycaemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. Diab Res Clin Pract. 2004;66S:S75–S78.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. .2009;52:17–30.
- O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes : the end of the beginning ? Science. 2005;307:370–3.
- Radermacher L, D'Orio V. Urgences médicales en diabétologie : L'acidocétose et le coma hyperosmolaire. Rev Med Liege. 2005; 60:5-6: 466–71.
- Radermecker RP. Le risque hypoglycémique : implications Thérapeutiques. Rev Med Liege. 2005;60:5-6: 461–5.
- Radermecker RP. Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. Rev Med Liege. 2005;60:5-6:402–8.
- Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004;64:1339–58.
- Riddle M, Frias J, Zhang B, et al. Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. Diabetes Care. 2007;30:2794–9.
- Salman S, Salman F, Satman I, et al. Comparison of acarbose and glicazide as first-line agents in patients with type 2 diabetes. Cur Med Res Opin. 2001;16:296–306.
- Scheen AJ, Giet D. Prévention du diabète de type 2: Un nouveau défi de santé publique. Rev Med Liege. 2005;60:5-6:383–90.
- Scheen AJ, Paquot N. Quelle est la nouvelle donne pour soigner les patients diabétiques de type 2 ? Médecine des maladies Métaboliques.2009;3:2:141–6.
- Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. Ann Endocrinol. (Paris) 2004;65:29–36.
- Schmitz O, Brock B, Rungby J: Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. Diabetes. 2004;53:(Suppl.3):S233–S238.
- Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest. 2004;34:535–42.
- Seltzer HS, Allen EW, Brennan MT. Failure of prolonged sulfonylurea administration to enhance insulinogenic response to glycemic stimulus. Diabetes. 1965;14:292–5.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/ exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006;29:1433–8.
- Silverberg AB, Ligaray KPL. Oral Diabetic Medications and the Geriatric Patient. Clin Geriatr Med. 2008;24:541–9.

- Simon D. Définition, dépistage et épidémiologie du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008;1:S5–S9.
- Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004;24:477–90.
- Smith DA, Jones RM .The sulfonamide group as a structural alert: A distorted story? *Curr Opin in Drug Discovery & Development*. 2008;11:1:72–9.
- Strevel EL, Kuper A, Gold WL. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(3):178–82.
- Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of Cross-Reactivity between Sulfonamide Antibiotics and Sulfonamide Nonantibiotics. *N Engl J Med*. 2003;349:1628–35.
- Supuran C T, Casini A, Scozzafava A. Protease Inhibitors of the SulfonamideType: Anticancer, Antiinflammatory, and Antiviral Agents. *Med Res Rev*. 2003;23:5:535–558.
- Schwartz M. The Institut Pasteur: 120 years of research in microbiology .*Research in Microbiology*.2007;xx: 1–10.
- Tabacco A, Meiattini F, Moda E, Tarli P. Simplified enzymic/colorimetric serum urea nitrogen determination. *Clin Chem* .1979;25:336–7.
- Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, et al. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Presse Med*. 2007;36:269–78.
- Tielmans A, Virally M, Coupaye M, et al. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (deuxième partie). *Presse Med*. 2007;36:467–74.
- The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of four enzymes in blood. *Scand J Clin Lab Invest* .1974;33: 287–306.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–97.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24–7.
- Udayakumar R, Kasthuriengan S, Mariashibu TS, et al. Hypoglycaemic and Hypolipidaemic Effects of Withania somnifera Root and Leaf Extracts on Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci*. 2009;10: 2367–82.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* .1998;352:837–53.
- Valdiguié P . *biochimie clinique* ,2éd . 2000 .340P.
- Vasiliades J. Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. *Clin Chem*. 1976;22:1664–71.
- Virally M, Blicklé JF , Girard J, et al. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab*. 2007;33:231–44.
- Virally M , Laloi-Michelin M, Coupaye M, et al.Diabète de type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives. *STV*. 2005;17:525–32.
- Virally M, Kevorkian JP, Guillausseau PJ. Incrétines, incrétiomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 :

homéostasie glucidique et diabète de type 2. *STV* .2008;20:453–61.

- Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Giannella-Neto D, et al. Short- and long-term gliclazide effects on pancreatic islet cell function and hepatic insulin extraction in non-insulindependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*. 1992;17:89–97.
- Wählin-Boll E, Sartor G, Melander A, Schersten B. Impaired effect of sulfonylurea following increased dosage. *Eur Clin Pharmacol*. 1982;22:21–5.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106–18.
- Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167–74.
- Zimmerman BR. Sulfonylureas . *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:511–22.
- Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinediones in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:477–85.

Annexe

1. Variations de la glycémie (mg/dL).

Lots	code	j1	j4	j7	j10	j13
CS	V	140	148	136	139	143
	VV	137	144	141	129	131
	RV	124	137	146	118	120
	BR	128	128	133	138	142
	B	143	136	139	129	134
	N	135	134	137	133	138
	MOY CS	134.50	137.83	138.67	131.00	134.67
DNT	B	388	396	454	443	434
	R	395	453	440	430	405
	RR	321	322	436	356	378
	V	391	426	447	481	495
	N	317	429	468	453	473
	VR	352	394	408	456	456
	MOY DNT	360.67	403.33	442.17	436.50	440.17
DTM	B	361	296	232	172	127
	V	425	308	247	181	186
	RN	387	360	293	198	147
	BR	372	315	232	126	114
	NRR	388	118	164	132	106
	VR	374	243	226	168	119
	MOY DTM	384.50	273.67	232.33	162.83	133.17
DT 13	B	395	204	194	124	108
	VR	314	232	145	161	195
	BR	318	210	182	127	146
	RVR	332	187	152	105	117
	R	346	259	166	147	139
	N	354	282	148	159	128
	MOY DT13	346.17	229.00	164.50	137.67	138.83
DT7	R	364	251	429	502	547
	N	385	398	482	466	562
	3R	310	314	418	527	527
	B	339	318	446	451	439
	V	374	320	391	414	468
	RV	360	342	412	403	427
	MOY DT7	355.33	323.83	429.67	460.50	495.00

2. Variations du poids corporel (g)

lots	code	J1	J4	J7	J10	J13	J15
CS	V	31	34	35	36	36	37
	VV	31	34	35	35	36	36
	RV	28	29	30	32	33	33
	BR	30	33	34	38	39	40
	B	33	39	40	41	41	41
	N	32	34	33	33	32	34
DNT	B	28	26	26	24	26	24
	R	32	29	28	29	29	29
	VR	33	29	28	28	27	28
	RR	33	30	30	28	29	27
	N	34	34	34	33	33	32
	VR	30	31	29	29	27	27
DTM	B	24	24	25	26	28	28
	V	25	28	25	27	26	26
	RN	28	26	26	24	26	24
	BR	23	26	24	25	27	28
	RNN	35	36	37	37	38	39
	VR	34	34	36	38	39	41
DT 13	B	37	36	35	36	33	32
	VR	30	30	29	28	30	27
	BR	35	34	34	36	34	36
	RVR	34	34	34	36	33	32
	R	29	29	28	26	26	25
	N	33	32	32	33	33	34
DT7	R	35	35	34	34	34	34
	N	32	34	34	33	31	34
	3R	30	31	31	30	29	30
	B	31	31	32	31	29	29
	V	33	33	31	32	30	28
	RV	29	30	28	28	27	27

3.Paramètres biochimiques

lots	IND	GLY mg/dl	TGg/l	Ch t g/l	HDL g/l	LDL g/l	L T g/l	Ur g/l	Cr mg/l	PT g/l	GTO U/L	GTP U/L
CS	1	101	0.68	1.18	0.68	0.06	3.84	0.38	4.5	54.2	135	85
	1	109	0.74	1.22	0.79	0.14	3.68	0.30	3.9	49.7	118	90
	1	106	0.62	0.89	0.56	0.01	3.40	0.39	3.7	55.3	124	82
	1	115	0.57	0.94	0.64	0.09	3.79	0.35	4.0	59.4	132	84
	1	105	0.66	1.05	0.72	0.07	3.52	0.41	4.2	58.7	119	87
	1	107	0.53	0.92	0.69	0.11	3.64	0.37	4.2	55.1	112	89
DNT	2	432	1.78	2.42	0.98	0.64	5.48	0.45	6,2	50.2	168	136
	2	481	1.94	3.22	1.09	0.72	6.20	0.31	4,1	38.2	151	120
	2	456	1.86	2.65	0.86	0.66	5.67	0.46	5.7	46.4	149	138
	2	406	1.61	2.10	0.88	0.49	5.10	0.52	4.6	48.5	167	124
	2	477	1.89	3.08	1.14	0.57	6.45	0.49	4.8	44.2	153	154
	2	418	1.73	2.79	0.94	0.62	6.22	0.47	4.3	45.0	140	146
DTM	3	145	0.85	1.58	1.06	0.22	4.64	0.43	2.0	65.9	122	110
	3	125	0.77	1.02	0.84	0.06	4.05	0.36	3.0	46.0	116	98
	3	123	0.94	1.27	0.82	0.18	4.24	0.43	4.0	50,8	134	104
	3	119	0,51	0.88	0.62	0.02	3.93	0.25	2.5	45.0	125	90
	3	112	0.92	1.24	0.89	0.28	4.15	0.38	3.4	48.6	108	92
	3	124	0.84	1.09	0.80	0.09	4.09	0.34	2.9	50.8	130	96
DT 13	4	132	0.84	1.30	0.71	0.42	4.28	0.27	2.0	54.9	125	98
	4	129	0.57	0.98	0.66	0.05	5.10	0.30	2.4	49.9	126	93
	4	137	1.00	1.14	1.02	0.08	4.28	0.28	3.0	55.9	105	109
	4	148	1,13	1.18	0.72	0.23	4.62	0.38	2.0	56.8	116	103
	4	118	0.95	1.26	0.80	0.26	4.30	0.35	2.6	53.2	124	94
	4	120	0.68	0.98	0.64	0.03	4.02	0.36	2.4	59.4	132	118
DT7	5	499	1.17	1.32	0.65	0.12	5.20	0,21	2.0	46.1	127	125
	5	502	1.59	1.57	1.07	0.32	6.32	0,36	4.2	52.7	135	123
	5	487	0.77	1.28	0.76	0.29	4.46	0,23	3.1	50.2	114	106
	5	489	0.85	1.37	0.72	0.34	4.15	0,27	3.0	53.6	156	112
	5	490	0.88	1.32	0.69	0.20	4.66	0.29	2.9	52.4	143	140
	5	498	0.94	1.40	0.92	0.18	4.82	0.31	3.2	54.3	135	108

Paramètres biochimiques :

Gly : Glycémie. Ur : Urée. Cr : Créatinine. PT : Protéine totale. ChT : Cholestérol total. TG : Triglycérides. LT : Lipides totaux. ASAT/TGO : Aspartate aminotransférase. / Transaminase glutamo-oxaloacétique. ALAT/TGP: Alanine aminotransférase. / Transaminase glutamo-pyruvique.