

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

***Apport de la berbérine dans le
traitement du diabète de type 2.***

**Auteur : Vanhoebost Elise
Promoteur : Thissen Jean-Paul
Année académique 2019-2020
Master en Sciences Pharmaceutiques, à finalité spécialisée.**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon promoteur, le professeur Jean-Paul Thissen, de m'avoir encadré et supervisé tout au long de ce travail.

Je remercie également le pharmacien Luc Kleynjans de m'avoir aidé dans l'analyse critique des études cliniques.

Je remercie ensuite ma co-étudiante Yousra Bahbah d'avoir relu mon travail et de toujours avoir été de mes côtés pendant mon parcours d'étudiant.

Finalement je remercie aussi mes parents de m'avoir soutenu durant ces cinq années universitaires.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Table des matières

1. Introduction	11
2. Le diabète de type 2	12
2.1 Définition.....	12
2.2 Physiopathologie du DT2	13
2.3 Complications	15
2.4 Diagnostic du DT2	17
2.5 Traitement du DT2	19
3. La berbérine	21
3.1 Généralités	21
3.2 Mécanisme d'action.....	22
3.3 Indications	29
3.4 Pharmacocinétique	31
4. Études cliniques et efficacité.....	36
5. Extraction et dosage.....	40
6. Interactions, toxicologie et effets indésirables	43
6.1 Généralités	43
6.2 Interactions médicamenteuses	43
6.3 Toxicologie.....	44
6.4 Effets indésirables.....	45
6.5 Contre-indications.....	46
7. Coût et remboursement.....	47
8. Conclusion et avis personnel.....	49
9. Démarche de recherche	51
10. Bibliographie	53
11. Annexes.....	57

Liste des abréviations

Classement par ordre alphabétique

AMP-ADP-	Adénosine monophosphate - Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPK	5'-adénosine monophosphate-activated protein kinase
ALAT/ASAT	Alanine aminotransférase/ Aspartate aminotransférase
AUC	Aire sous la courbe
Cmax	Concentration maximale
CYP450	Cytochrome P450
G6PDH	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
MCV	Maladies cardiovasculaires
DDP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DT2M	Diabète sucré de type 2
HDL	High density lipoprotein
IH / IR	Insuffisance hépatique / insuffisance rénale
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
LD50	Dose létale chez 50% de la population
LDL	Low density lipoprotein
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NOAEL	No adverse effects level
OHA	Agents oraux hypoglycémiants
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PgP	P glycoprotéine
PG	Prostaglandine
RCT	Randomised clinical trial
ROS	Reactive oxygen species
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale- α
TMAO	Triméthylamine-N-oxyde
TLR	Toll-like receptors

1. Introduction

Le diabète touche un grand nombre de personnes. En effet, l'OMS estime que plus de 420 millions de personnes sont atteints par cette maladie dans le monde. Elle serait également responsable du décès de 1,6 million de patients depuis 2015, faisant du diabète la cinquième cause de décès rencontrée chez l'homme .

L'apparition de cette maladie métabolique est influencée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. L'âge, l'obésité, les mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité peuvent favoriser un diabète de type 2.

Malgré les nombreux progrès réalisés ces vingt dernières années dans la prévention et dans le traitement du diabète, cette maladie n'est toujours pas entièrement sous contrôle et l'administration des molécules de synthèse s'accompagne souvent d'effets indésirables plus ou moins sévères. Ceux-ci peuvent être à l'origine d'hypoglycémies, d'acidose lactique, de la prise ou perte de poids, de perturbations gastro-intestinales, d'hépatotoxicité, de toxicité cardiaque etc...

Aujourd'hui, les gens qui ont besoin d'un traitement, quel que soit la pathologie, se tournent de plus en plus vers des remèdes naturels. Et cette demande est aussi présente dans la prise en charge thérapeutique du diabète.

Des dérivés naturels tel que la berbérine, le resvératrol, ou encore la curcumine auraient selon la médecine traditionnelle chinoise des propriétés hypoglycémiantes significatives sans être accompagnés d'effets secondaires majeurs.

La berbérine serait ainsi utile. L'objectif de ce mémoire est d'évaluer si elle pourrait être utilisée en tant qu'adjuvant ou en tant que traitement alternatif pour lutter contre le diabète de type 2.

2. Le diabète de type 2

2.1 Définition

Le diabète est une maladie chronique, métabolique et non transmissible qui connaît trois types distincts.

Le diabète de type 1 est caractérisé par un pancréas ne parvenant plus à produire suffisamment d'insuline suite à la destruction auto-immune de ses cellules β . Par conséquent, le glucose ne peut plus entrer dans les cellules ce qui provoque une hyperglycémie constante. Cette destruction est irréversible, le seul remède permettant de stabiliser la glycémie est donc l'injection quotidienne d'insuline.

L'insuline permettra alors

- L'entrée du glucose
- L'inhibition de la néoglucogenèse hépatique
- L'inhibition de la lipolyse

Le diabète de type 2 est caractérisé par une insulino-résistance des cellules qui ne répondent plus au signal de l'insuline sécrétée. Cette résistance s'installe progressivement suite à une association de facteurs génétiques et environnementaux. Le corps tente tout d'abord de baisser la glycémie en sécrétant de l'insuline jusqu'à ce que les tissus deviennent résistants et ne donnent plus de réponse lorsque l'hormone est sécrétée.

Dans 90 à 95% des cas, les patients diabétiques sont atteints par ce type 2.

À partir de la 3^{ème} décennie d'âge, l'incidence de ce désordre métabolique augmente.

Le troisième type de diabète est le diabète gestationnel où une intolérance au glucose se détecte au cours de la deuxième moitié de la grossesse. La glycémie mesurée est alors trop élevée mais elle demeure inférieure aux limites établies pour le diagnostic d'un diabète. Cette pathologie risque d'évoluer chez la mère vers un diabète de type 2. Un risque de complications existe également pour le fœtus si l'hyperglycémie n'est pas détectée et traitée. Les enfants ont alors de plus grandes probabilités d'être en surpoids ou de faire un diabète sucré plus tard.

2.2 Physiopathologie du DT2

Le mécanisme moléculaire exacte de la pathogénèse du diabète n'a pas encore été élucidé mais les causes principales sont, premièrement, le mauvais fonctionnement dans la sécrétion de l'insuline et, deuxièmement, le mauvais fonctionnement dans l'action de l'insuline.

En effet, des autopsies de pancréas de patients atteint de DT2 ont permis de mettre en évidence une perte de plus ou moins 50% des cellules β . Cette perte n'est pas due à une destruction auto-immune mais est la conséquence de trois événements :

Premièrement le pancréas est de moins en moins sensible aux variations de la glycémie. Ceci s'installe progressivement jusqu'à ce que l'organe devienne tolérant.

Ensuite, le pancréas ne sécrète plus l'insuline de façon adéquate.

Finalement un déséquilibre entre le renouvellement et l'apoptose des cellules β s'installe ce qui diminuera la masse totale de ces cellules endocrines.

Le pancréas perd donc une partie de sa capacité fonctionnelle, il ne parvient plus à contrôler la glycémie.

Plusieurs mécanismes permettraient d'expliquer l'installation de cette résistance à l'insuline. Elle pourrait être la conséquence de deux phénomènes : le stress oxydatif et l'inflammation.

D'un côté, le stress oxydatif libère des ROS, Reactive Oxygen Species, tel que l'anion superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène, qui vont interférer avec les cellules β du pancréas et les voies de signalisation de l'insuline. De l'autre côté, l'inflammation au niveau des adipocytes libère des interleukines, l'IL 1, IL 6 et du TNF- α qui sont des cytokines pro-inflammatoires intervenant aussi dans la pathogénèse du DT2.

Il existe plusieurs facteurs de risque pouvant induire des dysfonctionnements au niveau de la sécrétion ou de l'action de l'insuline :

1) Obésité

Il y a une corrélation entre le diabète et l'obésité. En effet, 50% des personnes diabétiques sont obèses, c.à.d. qu'elles ont un IMC, Indice de Masse Corporelle, supérieur à 30kg/m². Et 90% des personnes diabétiques sont en surpoids, c.à.d. qu'elles ont un IMC supérieur à 25kg/m².

Les personnes en surpoids ont un taux d'adipocytes, d'IL1, IL6 et TNF- α augmenté. Cela crée une légère inflammation chronique au niveau du tissu adipeux qui peut engendrer une

résistance à l'insuline. L'excès de masse grasse est le principal facteur de risque, une perte de poids a donc bien un effet positif sur le contrôle du diabète.

2) Sédentarité

Le manque d'activité physique augmente l'IMC qui lui est corrélé avec l'apparition d'une résistance à l'insuline.

3) Vieillesse

Le développement d'un DT2 augmente proportionnellement avec l'âge car le corps devient moins sensible à l'insuline avec le temps. De plus, une altération des cellules β apparaît aussi avec le vieillissement.

4) Sexe

Les hommes sont en général plus touchés par le diabète que les femmes. Jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'explication permettant de justifier cette différence.

5) Hypertension

Le diabète et l'hypertension ont un grand facteur de risque en commun qui est l'obésité. Les deux font parties du syndrome métabolique et sont, par conséquent, souvent liés.

6) Tabagisme

La cigarette contient de la nicotine. Cette molécule diminue l'expression du facteur PPAR γ . Ce facteur améliore la sensibilité à l'insuline via une régulation des gènes intervenant dans le métabolisme glucidique et lipidique. Le tabagisme actif va donc entraîner une diminution de cette sensibilité à l'insuline mais il va aussi diminuer sa sécrétion suite à une apoptose des cellules β .

7) Génétique

Plus de 60% des diabétiques dans le monde sont d'origine asiatique. Les asiatiques seraient prédisposés génétiquement à développer un diabète. L'âge moyen du développement de la maladie est aussi plus précoce dans ce continent.

Même si on est prédisposé génétiquement au développement de cette maladie, il ne faut oublier que ce seront les facteurs environnementaux qui décideront si oui ou non la maladie se déclenchera.

On parle du « pré-diabète » pour faire référence au stade qui précède le diabète. La glycémie sera plus élevée que la normale mais elle restera inférieure à la limite établie pour le diagnostic de la maladie. Dans la majorité des cas, un pré-diabète aboutit à l'apparition d'un diabète.

Actuellement il n'existe pas de traitement parvenant à contrôler entièrement le diabète mais on peut éviter qu'un pré-diabète évolue. Pour cela on impose au patient un changement de son mode de vie. Il suivra un régime alimentaire sain et fera de l'exercice physique régulièrement. Il sera également encouragé à arrêter de fumer et des contrôles réguliers de sa tension et de son bilan lipidique seront effectués.

De nombreuses études présument que l'incidence du diabète de type 2 ne cesse d'augmenter. Pourtant cela n'est valable que dans certaines populations car depuis 2006, dans plus d'un tiers des populations mondiales, on observe une baisse de l'incidence. Cette diminution pourrait être la conséquence des programmes d'éducation et de prévention établis depuis l'année 2000.

2.3 Complications

Les deux types de diabète mènent donc à une hyperglycémie persistante qui risque de provoquer de nombreuses complications tant aiguës que chroniques. Ces complications vont altérer la qualité de vie du patient et hausser les coûts de soins de santé.

En ce qui concerne les complications aiguës, on y retrouve les acidocétoses diabétiques ou encore des états hyperosmolaires menant à des déshydratations sévères voire mortelles. Une hypoglycémie peut aussi apparaître et induire une crise d'épilepsie ou une perte de conscience du malade.

Un diabète non traité risque de mener à l'apparition de complications chroniques. On distingue les dommages micro-et macrovasculaires.

Macrovasculaire	Microvasculaire
<i>Hypertension artérielle</i>	<i>Rétinopathies- cécité</i>
<i>Accidents cardio-vasculaires- infarctus</i>	<i>Néphropathies- insuffisance rénale</i>
<i>Accidents vasculaires cérébraux- AVC</i>	<i>Neuropathies périphériques- polynévrite</i>

Tableau 1: Complications chroniques vasculaires du diabète.

Pendant la période de grossesse, un mauvais contrôle de la glycémie chez la femme diabétique, accroît la survenue de mortalités intra-utérines.

Autres complications sont représentées sur l'image ci-dessous :

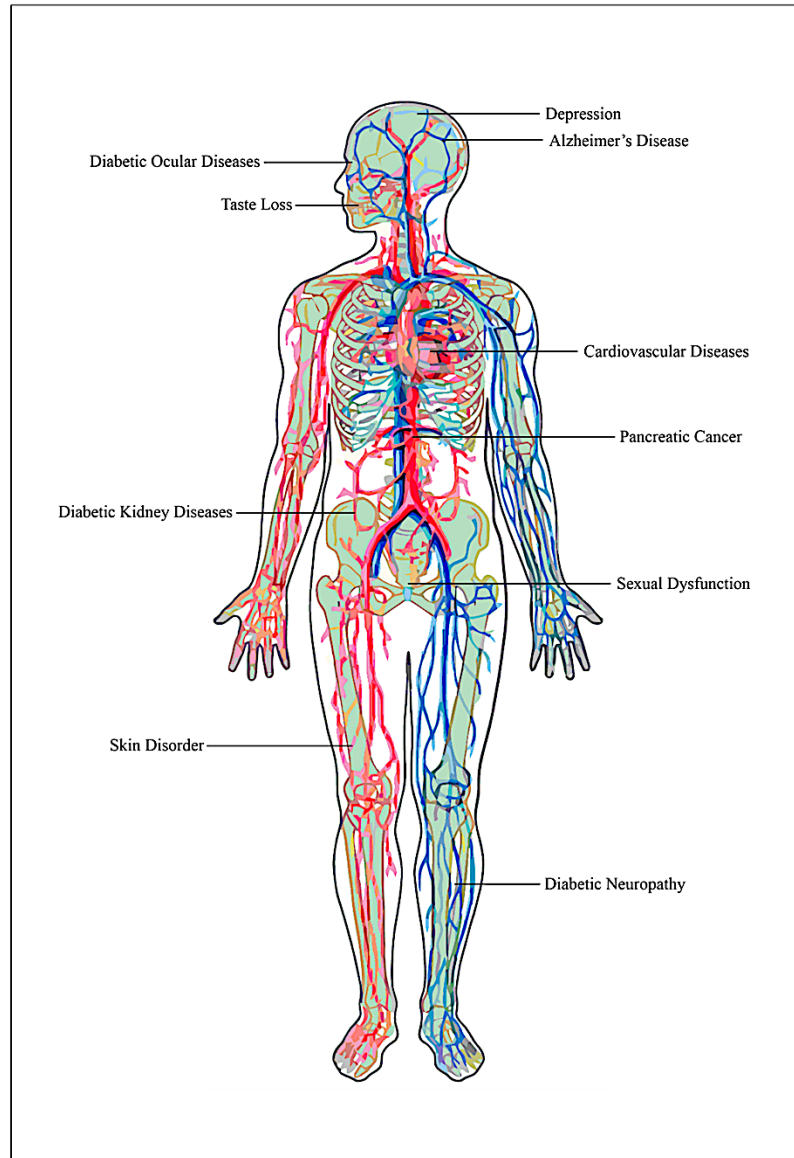


Figure 1: Complications diabétiques (Medicina 2019)

Précédemment le terme « *syndrome métabolique* » a été mentionné.

Il s'agit d'une association de conditions médicales qui se présentent simultanément chez une personne.

Le diagnostic peut être prononcé lorsque le patient présente 3 des 5 critères:

1. Circonférence de la taille de plus de 88cm chez la femme et 102cm chez l'homme.
2. Glycémie à jeun supérieure à 100mg/dl.
3. Taux de triglycérides supérieur à 150mg/dl.

4. Taux de HDL inférieur à 50 chez la femme et à 40 mg/dl chez l'homme.
5. Pression artérielle supérieur à 130/85 mm Hg (systolique-diastolique).

Le développement de ce type de syndrome augmente le risque de complications telles que des accidents cardiovasculaires, de l'athérosclérose, des dyslipidémies, de l'obésité ou encore de la résistance à l'insuline.

Un diabète de type 2 peut donc se développer suite à un syndrome métabolique.

2.4 Diagnostic du DT2

Un patient DT1, qui présente une insulino-dépendance, verra sa diurèse et sa soif augmenter de façon accrue, ressentira une fatigue et une faim anormale, accompagnée par une perte de poids soudaine. Le DT2 est soumis, contrairement au DT1, à un grand souci concernant le dépistage car les symptômes d'alarme sont moins marqués voire inexistants dans certains cas. L'hyperglycémie s'installe progressivement au fil des années et les patients découvrent les symptômes seulement lorsque la maladie est à un stade avancé. Afin d'empêcher la survenue des complications citées précédemment, un dépistage précoce est primordial.

Il existe plusieurs types de tests diagnostiques. Les 3 ci-dessous sont les plus couramment utilisés :

1) FPG : fasting plasma glucose test

On va pour cela mesurer le taux de glucose circulant chez le patient à jeun, c.à.d. qui n'a plus mangé ou bu depuis au moins 8heures.

2) PBG : postprandial blood glucose

Le patient consomme alors 75g de glucose et sa glycémie est mesuré 2 heures après cette ingestion.

3) HbA1c : hémoglobine glyquée

Cette valeur donne une idée du taux moyen de glucose ayant circulé dans le sang sur une durée de deux mois suite à une liaison de ce dernier avec l'hémoglobine. Il s'agit donc d'un marqueur glycémique à long terme.

Cette valeur peut être utilisée pour le dépistage, mais c'est aussi un outil intéressant pour le monitoring et le suivi des patients traités. Une variation dans ce paramètre est corrélée à des complications macro-et micro vasculaires. Les fluctuations de ce paramètre permettent donc de prédire l'apparition d'éventuelles complications.

Lorsqu'on analyse des études cliniques, il faut garder à l'esprit que ce dernier paramètre n'est fiable que si la durée de l'étude est suffisante. Il faut donc un suivi de minimum 2 mois, idéalement 3mois.

	FPG	PG in OGTT	A1C
Normal	<100 mg/dL or 5.5 mmol/L	<140 mg/dL or 7.8 mmol/L	<5.7% or 39 mmol/mol
Pre-Diabetes	≥100 mg/dL or 5.5 mmol/L	≥140 mg/dL or 7.8 mmol/L	≥5.7% or 39 mmol/mol
Diabetes	≥126 mg/dL or 7.0 mmol/L	≥200 mg/dL or 11.1 mmol/L	≥6.5% or 48 mmol/mol

Figure 2: Comparaison des trois méthodes de diagnostic (Medicina 2019)

Le tableau ci-dessus nous montre les valeurs que l'on obtient lors de ces 3 tests effectués chez un patient en bonne santé, un patient pré-diabétique et un patient diabétique.

2.5 Traitement du DT2

En premier lieu, il est important de préciser que pour la prise en charge d'un patient atteint de DT2, la première étape sera axée sur des modifications du mode de vie du patient, et ce, avant d'envisager une prise en charge pharmacologique.

Ces modifications concerneront les habitudes alimentaires, l'installation de programmes d'exercice physique, mais aussi d'autres approches permettant de retarder, voire d'empêcher, la transition vers une approche pharmacologique.

En deuxième ligne, pour les patients ne parvenant pas à atteindre leur objectif glycémique malgré les adaptations de leur mode de vie, on aura recours aux différentes classes d'agents oraux hypoglycémisants, les OHA : on y retrouve des médicaments insulinosensibilisants, insulinosécréteurs ou encore l'insuline.

<u>Classe</u> + Exemple de substance active	<u>Apports</u>	<u>Inconvénients</u>
Biguanides → metformine	Potentialise l'effet de l'insuline Diminue la mortalité cardio-vasculaire.	Inconfort gastro-intestinal. Acidoses lactiques.
Glitazones → pioglitazone	Potentialise l'effet de l'insuline (via stimulation du PPAR- γ).	Prise de poids. Risques cardio-vasculaires. Ne peut être associé à l'insuline.
Sulfonylurés → gliclazide	Active la sécrétion d'insuline (Via la pompe K ⁺).	Hypoglycémies. Prise de poids. Risques cardio-vasculaires.
Glinides → repaglinide	Active la sécrétion d'insuline (Via la pompe K ⁺)	Hypoglycémies. Prise de poids.
Incrétino-mimétiques → liraglutide	Active la sécrétion d'insuline. Pas de risque d'hypoglycémie.	Perte de poids. Inconfort gastro-intestinal. Administration en sous-cutané.
Inhibiteurs DDP-4 → sitagliptine	Active la sécrétion d'insuline. Poids stable. Pas de risque d'hypoglycémies.	
Inhibiteurs α-glucosidase → acarbose	Inhibe aussi l' α -amylase, la sucrase et la maltase.	Inconfort gastro-intestinal. Efficacité médiocre.

	Diminue le pic de glucose post prandiale.	
<i>Inhibiteurs SGLT2</i> → canaglifozine	Favorise la glycosurie. Pas d'hypoglycémies. Baisse de la tension artérielle.	Infections du tractus uro-génital. Risque de cancer du sein et de la vessie. Risque de déshydratations suite à une polyurie.
<i>Insuline</i> → Lente, rapide, ...	L'unique traitement pour le DT1.	Risque d'hypoglycémies. Prise de poids. Lipodystrophies. Anticorps anti-insuline. Administration en sous-cutanée.

Tableau 2: Apports et inconvénients des antidiabétiques sur le marché.

Ces médicaments antidiabétiques conventionnels ont obtenus leur autorisation de mise sur le marché (AMM) donc, en théorie, ils ont fait preuve de leur efficacité. Néanmoins, l'efficacité de ces agents reste souvent insuffisante et ils sont accompagnés de nombreux effets indésirables.

Seuls 41% des patients traités par les OHA parviennent à atteindre la cible glycémique souhaitée tout en obtenant un bon contrôle de leur glycémie.

Il n'est par conséquent pas rare que les patients se font traiter par plusieurs OHA simultanément lorsque la monothérapie n'est pas suffisante.

Ces arguments suffisent pour démontrer l'intérêt de l'arrivée de nouveaux composés dans le traitement du diabète de type2.

3. La berbérine

3.1 Généralités

La berbérine est une des substances phytothérapeutiques citées précédemment. Celle-ci attire de plus en plus l'attention dans le cadre du traitement de pathologies métaboliques vu son bon profil clinique d'efficacité et de sécurité.

Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle asiatique, principalement en Chine, en Malaisie, au Japon et au Singapour. Son usage n'y est pas récent, elle est isolée depuis 2500 ans et est utilisée depuis dans le traitement des maladies inflammatoires, la diarrhée infectieuse, l'eczéma ...

Elle peut être isolée à partir de la racine, de la tige ou de la feuille mais on en trouve surtout dans l'écorce et le rhizome de nombreuses herbes chinoises dont celles citées ci-dessous :

- Coptis Chinensis (nom chinois : huanglian-coptidis rhizoma)
- Phellodendron amurense (nom chinois : huangbai)
- Berberis vulgaris (nom chinois : san ke zhen)
- Hydrastis canadensis (goldenseal)

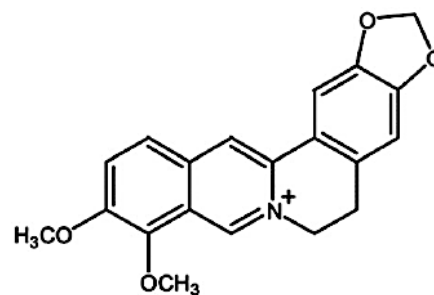


Figure 3: Structure de la berbérine
(ChemSpider database)

La molécule se retrouve donc telle quelle dans la nature mais dans le cadre d'un usage clinique, on l'obtient principalement par synthèse chimique totale.

La berbérine est un alcaloïde de de type isoquinoléique. Ces herbes chinoises citées contiennent aussi une trentaine d'autres alcaloïdes isoquinoléiques comme nous le montre l'annexe 1, mais la berbérine est la plus abondante.

Par exemple, dans l'écorce de la plante *Berberis vulgaris*, on retrouve plus de 8% d'alcaloïdes dont 5% de ces alcaloïdes sont de la berbérine.

Caractéristiques du produit:

Formule moléculaire $C_{20}H_{18}NO_4$

Poids moléculaire 336,36 g/mol.

Poudre jaune et intense, inodore, saveur amère.

Faiblement soluble dans l'eau, l'éthanol et le méthanol.

Sous forme de sel, sa solubilité aqueuse s'améliore : berbérine hydrochloride, sulfate, citrate ou phosphate.

3.2 Mécanisme d'action

3.2.1 Généralités

La berbérine améliore le métabolisme glucidique, la résistance à l'insuline et favorise également la sécrétion d'insuline. Cela justifie son intérêt dans le traitement du diabète de type 2.

Les autres antidiabétiques ont aussi ces propriétés mais sont accompagnés de nombreux effets indésirables, contrairement à ce qui est observé avec un composé naturel tel que la berbérine. La molécule exerce ses propriétés antidiabétiques grâce à différents mécanismes. L'un d'entre eux cible la voie de l'AMPK.

3.2.2 L'AMPK

L'AMPK, abréviation pour 5'adénosine monophosphate-activated protein kinase, est une enzyme intervenant dans le métabolisme énergétique.

3.2.3 Structure de l'AMPK

L'AMPK est une protéine hétérotrimérique. Les 3 sous-unités dont elle se compose, α , β et γ , sont encodées par différents gènes. Ainsi l'enzyme existe sous plusieurs isoformes menant au final à 12 combinaisons possible de cet hétérotrimère.

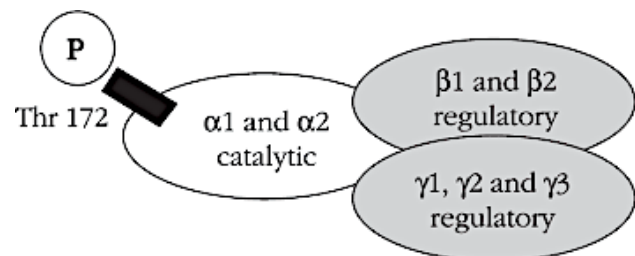


Figure 3: Structure de l'AMPK. (Pimentel D. 2009).

C'est la sous-unité alpha qui confère la fonction catalytique à l'enzyme lorsque son résidu Thr172 (thréonine 172) se fait phosphoryler.

3.2.4 Mécanisme de l'AMPK

L'activation de l'enzyme se fait dans 2 situations précises :

1) La première voie est dépendante de l'AMP, l'adénosine monophosphate.

Lorsque cette enzyme détecte une déplétion en ATP, adénosine triphosphate, autrement dit lorsque le ratio AMP/ATP augmente, l'AMP va se fixer au niveau de la sous-unité α de l'enzyme. Il s'en suit une cascade de phosphorylation d'autres enzymes.

Différents évènements peuvent mener à cette déplétion en ATP telle qu'une baisse du taux de glucose, une hypoxie, un exercice intense ou encore une inhibition de l'oxydation mitochondriale par la berbérine.

A l'inverse, lorsque l'ATP est présente en grande quantité, elle s'oppose à l'activation de cette cascade.

On peut donc considérer que l'AMPK est un senseur énergétique de la cellule.

2) Lors de la phosphorylation enzymatique de la sous unité α

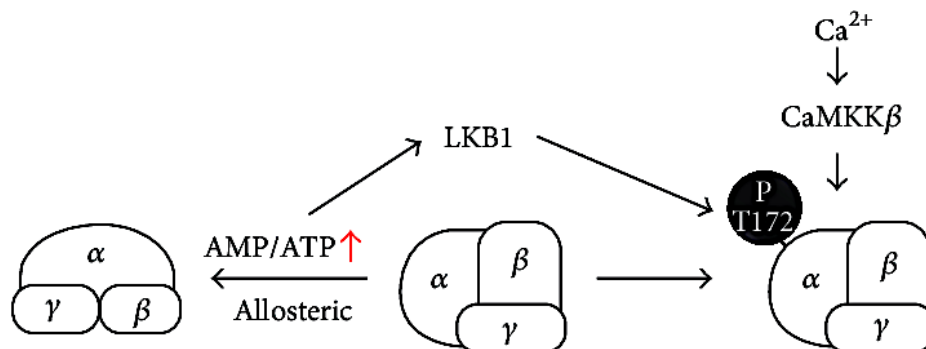


Figure 4: Phosphorylation enzymatique de l'AMPK.
(My Khanh Q. Huynh et al. 2016)

L'image ci-dessus nous montre la phosphorylation du complexe enzymatique lors d'une déplétion en ATP. L'augmentation du ration AMP/ATP ira dans ce cas-ci activer une enzyme: la LKB₁ = liver kinase beta1, qui ira à son tour phosphoryler la sous-unité α . Cette phosphorylation peut aussi se faire par un mécanisme calcium dépendant passant par une autre enzyme, la CaMKK β = calcium/calmoduline protéine kinase beta. Dans ce deuxième scénario, une hausse de la concentration intra cellulaire en calcium provoque le signal de phosphorylation.

3.2.5 Conséquences de l'activation de l'AMPK

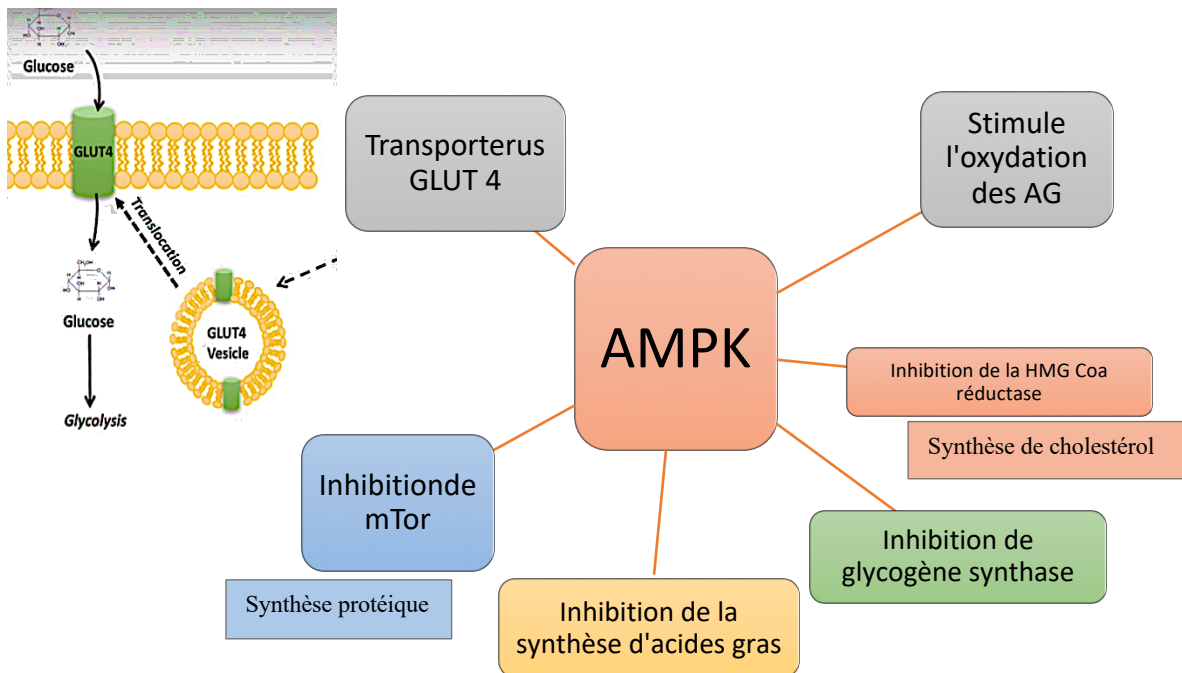


Figure 5: Voies activées lors de la stimulation de l'AMPK. (JJ Medicine. 2017)

Comme l'indique l'image ci-dessus, la stimulation de l'enzyme va engendrer plusieurs conséquences via l'activation de différentes voies.

On voit que la translocation des transporteurs GLUT4 permet l'entrée de glucose dans les cellules adipeuses et musculaires de façon insulino-indépendante.

On voit aussi que la synthèse protéique, d'acides gras, de glycogène et de cholestérol est inhibée par le moyen de différents mécanismes.

Parallèlement à cette inhibition de l'activité anabolique, le catabolisme, lui, est stimulé : il y a une entrée de glucose suivie de son utilisation ainsi qu'une oxydation des acides gras.

L'AMPK est donc un régulateur majeur du métabolisme énergétique, il va restaurer le taux d'ATP en favorisant les processus créateur d'énergie et en inhibant les processus consommateur d'énergie.

Cette voie de signalisation serait déficiente chez les patients atteints de diabète de type 2 et la berbérine aurait la capacité d'aller la stimuler.

Ce mécanisme d'action n'est pas surprenant car d'autres antidiabétiques tels que la metformine et les glitazones agissent aussi de façon indirecte sur la voie de l'AMPK, la première au niveau du foie et les secondes au niveau du muscle.

La berbérine va activer l'enzyme de façon directe et indirecte.

Directe, c'est-à-dire, qu'elle a la capacité de se lier à la sous-unité α de l'AMPK et de phosphoryler la Thr172. De plus elle sait aussi agir via les enzymes LKB₁ et CaMKK β .

Indirecte : Elle agira alors en venant inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela entraîne une déplétion en ATP, augmentant le rapport AMP/ATP ce qui provoque le signal nécessaire à l'activation de l'enzyme.

3.2.6 Rôles bénéfiques de l'AMPK dans le DT2M

<i>Organe concerné</i>	<i>Effet métabolique suite à l'activation de l'AMPK</i>
Muscle	- Entrée de glucose via translocation de GLUT4. - Oxydation des acides gras. - Inhibition de la synthèse protéique.
Cœur	- Entrée et utilisation du glucose. - Oxydation des acides gras.
Foie	- Entrée de glucose. - Oxydation des acides gras. - Inhibition de la synthèse protéique, de la néoglucogenèse et de la synthèse du cholestérol.
Tissus adipeux	- Oxydation des acides gras. - Inhibition de la synthèse d'acides gras.

Tableau 3: Effet de l'activation de l'AMPK au niveau des organes.
(JOSHI et al.2019)

3.2.7 Autres mécanismes de la berbérine

La voie de l'AMPK joue un grand rôle dans l'action antidiabétique de la berbérine mais d'autres voies indépendantes de cette enzyme contribuent également à cette action.

- Au niveau du pancréas, la berbérine va inhiber la sécrétion d'insuline via la voie de l'AMPK mais elle va stimuler sa sécrétion par un autre moyen, via une up-régulation du GLP-1, glucagon-like peptide-1.
- Le facteur PPAR γ , peroxyome proliferator-activated receptor γ , est un senseur qui va réguler le métabolisme lipidique et glucidique. La berbérine va réduire l'expression de ce facteur et ainsi empêcher son activité de transcription. Cette down régulation a un effet positif sur le profil lipidique car cela entraîne une suppression de l'adipogénèse. Concernant les deux autres facteurs PPAR δ et PPAR α , la berbérine va non pas réduire leur expression, mais bien les activer. L'activation du PPAR α stimule le catabolisme des acides gras et l'activation du PPAR δ régule l'homéostasie du glucose, le stockage des lipides et la différenciation des adipocytes. Au final, le PPAR δ exerce donc un effet hypo-lipidique.
- La berbérine va inhiber l' α -glucosidase, enzyme scindant les oligo-et disaccharides en glucose et autres monosaccharides qui se feront ensuite absorber au niveau intestinal. Cette inhibition diminue donc l'absorption de glucose au niveau intestinal et diminue par conséquent la glycémie postprandiale du patient diabétique.
- La berbérine inhibe la néoglucogénèse hépatique par une augmentation des mRNA (acides ribonucléiques messagers), du HNF-4 α , le facteur hépatique nucléaire-4-alpha.
- La berbérine améliore la résistance à l'insuline, le problème métabolique majeur du DT2, par une augmentation des mRNA des récepteurs à l'insuline. Plus ces récepteurs sont exprimés, plus l'insuline peut exercer son effet hypoglycémiant.
- La berbérine inhibe la DDP, dipetidyl peptidase 4, une protéase impliquée dans le clivage des incrélines tel que la GLP1. L'inhibition de cette enzyme allonge donc le temps de demie vie des incrélines qui peuvent alors exercer leur rôle et rehausser les taux d'insuline.

- La berbérine agit aussi sur le microbiote intestinal qui regroupe une grande population de microorganismes. Parmi ces différents microorganismes, on retrouve plus de 10^{14} bactéries. Certains scientifiques sont convaincus que la berbérine exerce ses propriétés antidiabétiques en modulant également le microbiote du patient.

Un déséquilibre dans la flore, appelé une dysbiose, ou une perturbation de ses métabolites, est associée à l'apparition et à la progression de maladies métaboliques tel que le DT2, l'obésité ou les maladies cardio-vasculaires.

Des études ont mis en évidence que les patients obèses ont une composition de leur flore intestinale différente de celle des patients ayant un IMC moyen.

La berbérine rééquilibrera ces taux. Elle exercera des propriétés semblables à celles des prébiotiques.

De façon générale, les bactéries intestinales vont récolter certains nutriments complexes de l'hôte, les digérer, et former des métabolites.

Des métabolites du microbiote tel que le TMAO (Triméthylamine-N-oxyde), des acides biliaries, des acides gras à chaîne courte et des métabolites du tryptophane interviennent dans les phénomènes inflammatoires.

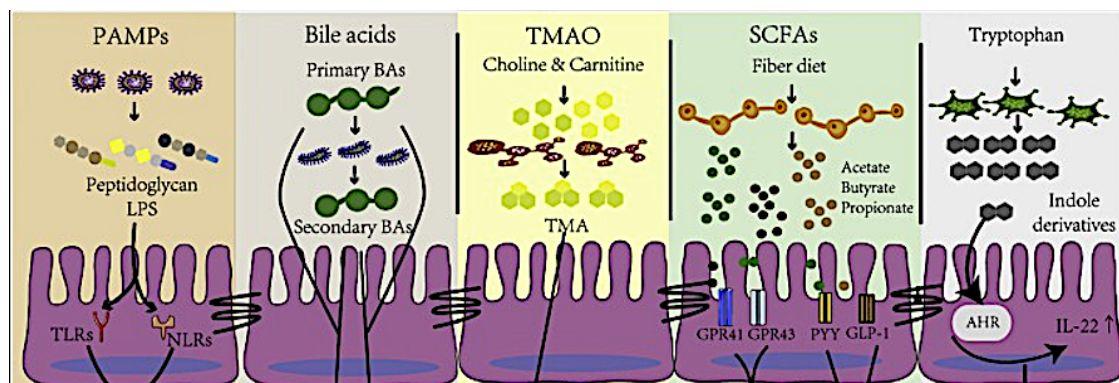


Figure 6: Rôle potentiel des métabolites du microbiote sur l'inflammation et les dysfonctionnements métaboliques.
(W.Anlu, et al. 2019)

- PAMPS :activent le système immunitaire via les récepteurs Toll Like.
- Acides biliaries : sont métabolisés par la flore et leur métabolites interviennent dans l'inflammation.
- TMAO :la flore synthétise le TMA, transformé alors en TMAO qui lui intervient aussi dans l'inflammation.
- Acides gras à chaîne courte : sont formés par la flore, ont une action anti-inflammatoire et améliorent le métabolisme glucidique.

- Métabolites du tryptophane : ses étapes de métabolisation sont corrélées avec des maladies cardio-vasculaires.

La berbérine se fait faiblement absorbée lors de sa prise orale, l'avantage de cela est qu'une grande partie sera mis en contact avec la flore microbienne au niveau intestinale.

Les évènements se produisant au niveau de la flore n'ont pas encore été entièrement élucidé, des recherches sont actuellement en cours dans de nombreux domaines afin de tenter de comprendre la complexité de ce microbiote vivant en nous.

Jusqu'à présent, on estime que la berbérine :

- Va diminuer la cascade des TLRs et donc diminuer l'inflammation de la paroi.
- Va stimuler la sécrétion de GLP-1 au niveau intestinal et donc stimuler la libération de l'insuline.
- Va augmenter le nombre de bactéries produisant du butyrate tel que les Faecalibactéries. Ce shift vers des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte va améliorer l'intégrité intestinale.
- Pourrait augmenter les bifidobactéries et lactobacilles, diminuer les E.coli et enterocoques. Mais il n'est pas évident de prédire ce réarrangement ou de prédire quels seront les effets chez un individu en particulier. Chaque microbiote est individuel.
- ...

En résumé, les différentes manières du contrôle glycémique par la berbérine :

Activation de l'AMPK → Uprégulation du GLUT4, inhibition de l'anabolisme, ...
Uprégulation du GLP-1.
Downrégulation du PPARγ, uprégulation du PPARα et PPARδ.
Inhibition de l'α-glucosidase.
Augmentation des mRNA des récepteurs à l'insuline.
Modification du microbiote intestinal.

Tableau 4 : Résumé du contrôle glycémique par la berbérine

3.3 Indications

La berbérine pourrait être indiquée dans le traitement du DT2.

Mais en plus de ses propriétés hypoglycémiantes, son usage s'étend aussi dans les domaines neurologiques, cardiovasculaires et inflammatoires.

La berbérine permettrait :

- Une diminution du taux de LDL (Low density lipoproteins).
- Une diminution du taux de triglycérides.
- De contrôler les arythmies.
- De calmer l'inflammation.
- D'exercer des effets antioxydants.
- D'exercer des effets antibactériens, antimycosiques et antiviraux.
- D'exercer des effets anti-cancéreux.
- ...

Mais en ce moment, les trois indications principales sont le traitement adjuvant dans :

1. le DT2
2. l'hypertension
3. l'hyperlipidémie et l'athérosclérose

Ces pathologies sont aussi liées : le diabète est souvent associé à un profil lipidique altéré et à de l'hypertension. Il s'agit de ce fameux syndrome métabolique.

Comme mentionné ci-dessus, la berbérine exerce des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Elle va inhiber l'expression des cytokines inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL6, les prostaglandines, ... Il faut noter que la berbérine se distribue largement après son administration, on la retrouve ainsi au niveau hépatique et rénal où elle pourra exercer ces deux propriétés là.

- Hépatique : un traitement à la berbérine chez un patient en insuffisance hépatique (IH) est préféré à un traitement par OHA conventionnel . Le premier va calmer tandis que le deuxième risque d'empirer l'inflammation.
- Rénal : les néphropathies diabétiques sont aussi améliorées par un traitement à la berbérine via l'activation de la voie de l'AMPK qui engendre une diminution du stress oxydatif. Des études sur des rats ont mis en évidence une diminution de la sécrétion d'albumine dans les urines et une amélioration du débit de filtration glomérulaire. (DFG)

- Endothélial : la réduction du stress oxydatif est aussi bénéfique au niveau de la paroi endothéliale car cela va diminuer les affections vasculaires telle que l'athérosclérose.
- Neuronal : la berbérine améliore ainsi les neuropathies diabétiques.

3.3.1 Posologie

Dans les études effectuées, qui seront détaillées par la suite, les dosages se situent dans un range de 0,6 à 2,7g de berbérine par jour. Cette grande variation dans le dosage complique l'évaluation de la fiabilité de ces études. Selon la médecine traditionnelle chinoise, la dose adaptée pour le traitement du DT2 serait entre 200mg et 1g par jour durant 3mois.

Dépasser cette dose et/ou période ne provoque pas l'apparition d'hypoglycémies ou autres effets secondaires sévères, mais le manque d'études à long terme nous invite à suivre les recommandations de la médecine chinoise.

La posologie varie aussi selon la forme galénique :

- Sur le marché on trouve des gélules de berbérine HCl de différents dosages et de différentes posologies.

200mg 3x/j = 600mg/j	300mg 3x/j =900mg/j	500mg 2x/j =1000mg/j	750mg 2x/j = 1500mg/j	500mg 3x/j =1500 mg/j
---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	--	--

Tableau 5: Différentes posologies de la berbérine.

Firme Biovéa: suppléments de berbérine, capsules 500mg 1 ou 2 fois par jour.

Firme Therascience: 500mg 1 fois par jour pendant 2 mois.

Il faut néanmoins distinguer les compléments qui contiennent le principe actif pure « berbérine » et les préparations qui contiennent la plante entière de « *Berberis vulgaris* ».

En effet, le broyage de la plante et l'extraction du principe actif ne doivent pas être confondus. Car dans la plante on retrouve aussi des coumarines, des quinones, des lignanes et de nombreuses autres composantes autre que l'alcaloïde berbérine.

- Il existe aussi des jus contenant de la berbérine, de l'eau, du fructose, du sel et de l'acide citrique. La dose recommandée est de plus ou moins 200mL/jour.
- Une solution buvable en gouttes homéopathique a reçu son AMM en Belgique. La solution, nommé *Berberis Homaccord*, est indiquée pour améliorer la filtration rénale. La posologie est de 10 gouttes 3fois par jour.

3.4 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la berbérine a d'abord été évaluée chez le rat et par la suite chez l'homme.

Absorption

La berbérine est peu soluble dans l'eau, suite à cette mauvaise dissolution, elle est faiblement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal.

Elle connaît par la suite un grand effet de premier passage hépatique (50%).

Ces deux éléments additionnés entraînent une biodisponibilité réduite de la substance administrée qui serait de seulement 1%.

La concentration maximale plasmatique après une administration orale chez le rat par une dose de 50mg/kg est en moyenne de seulement 11ng/ml.

Chez l'homme, la Cmax plasmatique après une administration orale de 400mg est de 0,4 ng/ml.

Elle serait aussi un substrat de la pompe d'efflux P glycoprotéine (PgP) présente dans les cellules épithéliales de l'intestin. En effet, lors de la co-administration de Verapamil, un substrat bien connu de cette pompe, l'efflux de la berbérine est inhibé et sa biodisponibilité est par conséquent améliorée. Le fait d'être substrat de cette pompe est un facteur supplémentaire qui explique la faible biodisponibilité de la molécule.

Ce problème peut être résolu en administrant la berbérine avec un inhibiteur de cette pompe d'efflux tel que le D-tocopheryl polyéthylène glycol 1000 succinate.

Malgré son profil qui semble prometteur en théorie, l'obstacle majeur de la berbérine reste sa faible biodisponibilité orale. Il y a néanmoins plusieurs stratégies qui permettent de l'améliorer.

- 1) La co-administration d'un inhibiteur de la PgP.
- 2) Une autre méthode consiste à co-administrer de la berbérine avec du sodium caprate. Il s'agit d'un acide gras à chaîne moyennement longue, capable d'élargir les jonctions étanches de la paroi intestinale. Cela facilite le passage de la berbérine par voie paracellulaire. Un deuxième avantage conféré par cette combinaison est que l'acide gras

empêche aussi l'auto-agrégation de la berbérine qui est une cause supplémentaire contribuant à sa faible biodisponibilité. Troisièmement, il a la capacité d'inhiber la fonction d'efflux de la pompe PgP.

- 3) L'administration pourrait se faire sous forme d'un système de délivrance lipidique tel que des micelles, des micro/nano-émulsions, des liposomes ou encore des nanoparticules solides. Ces formulations pourraient améliorer le passage de la berbérine et par conséquent son efficacité. L'administration sous forme de microémulsion double la biodisponibilité de la berbérine par rapport à l'administration d'une émulsion standard.
- Cette biodisponibilité est même multipliée par 6 par rapport à l'administration d'une capsule conventionnelle.

Nanoparticules : avantages et inconvénients par rapport aux formulations conventionnelles

Avantages	Inconvénients
- Meilleure biodisponibilité - Meilleure solubilité - Moindre toxicité systémique - Accumulation au niveau de la cible - Ratio surface/volume majeur - Libération contrôlée	- Durée de conservation moindre - Stabilité imprévisible - Pharmacocinétique imprévisible - Toxicité imprévisible - Prix

Tableau 6: Avantages et inconvénients des nanoparticules.

Une étude a analysé l'effet de la berbérine administrée sous forme de nanoparticules solides biodégradables à des souris diabétiques.

Cette administration nécessitait une dose 20 fois inférieure que l'administration de la berbérine sous forme conventionnelle.

D'autres études de coût-efficacité devraient évaluer si oui ou non ces nanoparticules pourraient être des bons candidats dans le futur.

- 4) Les formes salées, tel que la forme hydrochloride ou sulfate, améliorent la solubilité aqueuse et donc son absorption in vivo.

- 5) Un dérivé chimiquement modifié tel que la pseudoberbérine pourrait diminuer l'affinité pour la PgP.
- 6) Une meilleure efficacité thérapeutique est observée lors de l'administration de doses plus importante. Néanmoins, une augmentation de dose est aussi corrélée à une augmentation de la toxicité. Ainsi, des études sont actuellement en cours afin de trouver des dérivés chimiquement modifiés de meilleure biodisponibilité. La dihydroberbérine et son analogue diméthylé, le diméthyldihydroberbérine, ont déjà été synthétisés et testés. Ces dérivés exerceraient les mêmes propriétés pharmacologiques à dose inférieure que la berbérine naturelle. Les rats traités obtiennent les mêmes effets hypoglycémiant avec une dose de 100mg/kg d'un de ces dérivés qu'avec 560mg/kg de berbérine.
- 7) Après administration, la berbérine se retrouve sous sa forme ionique car elle possède un ammonium quaternaire chargé à pH physiologique. Cela lui confère un caractère hydrophile qui réduit son absorption. Si on l'administre avec une autre substance chargée négativement, cela aboutira à la formation d'un complexe neutre. L'augmentation de sa lipophilie améliore alors l'absorption du composé. Un exemple de ce genre de complexe formé est le berberrubine-magnolol.

Distribution

La faible quantité de berbérine qui atteint finalement la circulation sanguine va largement se distribuer dans le corps au niveau du cerveau, du cœur, du pancréas, de foie, des reins, des muscles, des tissus adipeux, des poumons...

C'est le foie qui au final contiendra la plus haute concentration de berbérine et de ses métabolites.

De manière générale, la concentration au niveau tissulaire sera supérieur au taux plasmatique. C'est ce taux tissulaire qui serait responsable de l'effet pharmacologique.

La berbérine parvient à traverser la barrière hématoencéphalique et s'accumule au niveau de l'hippocampe.

Métabolisation

Lors de la métabolisation, la réaction de phase I résulte essentiellement en une déméthylation oxydative. Elle est suivie d'une réaction de phase II qui aboutit à l'obtention de métabolites sulfo- et glucurunoconjugués.

Ces transformations se font majoritairement au niveau du foie. Par la suite, les dérivés rendus hydrosolubles sont alors aisément éliminés par le rein.

Les cytochromes P450 exercent un rôle majeur au niveau hépatique, c'est le CYP2D6 qui est le métaboliseur principal de la berbérine. Mais d'autres cytochromes tel que le CYP1A2, 3A4, 2E1 et 2C19 interviennent également.

Un cycle entérohépatique est observé pour la berbérine. La flore microbienne génère un métabolite qui sera réabsorbé au niveau intestinal et qui repassera une fois de plus par le foie. C'est pour cela qu'on observe une pharmacocinétique avec plusieurs pics d'absorption.

La berbérine génère quatre métabolites principaux :

- M1= Berberrubine,
- M2= Thalifendine
- M3= Deméthylenberberine
- M4= Jatrorrhizine

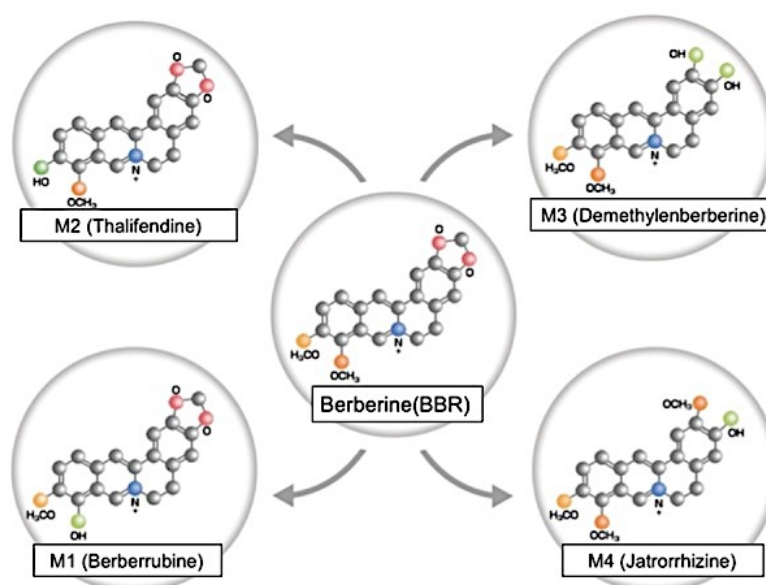


Figure 7: Structures chimiques de la berbérine et de ses principaux métabolites. (Am J Transl. 2018).

Si la berbérine est tant métabolisée après son administration, et qu'on se retrouve avec des taux plasmatiques si faibles, on présume que ses métabolites seraient également responsable de l'effet pharmacologique de la molécule mère.

Élimination

Les composés s'accumulent au niveau tissulaire, ainsi leur taux d'élimination est plus lent que ceux circulant au niveau sanguin.

Un faible pourcentage de la berbérine administrée est immédiatement excrété dans l'urine et la bile. Un grand pourcentage de la dose est métabolisé et ensuite éliminé par voie urinaire.

Pharmacocinétique chez les patients DT2

Il faut noter que dans certaines conditions pathologiques, tel qu'un patient atteint de DT2, le processus pharmacocinétique peut être altéré. Certains paramètres tel que la clairance, le volume de distribution, l'AUC, le temps de demie vie, ... peuvent varier.

Une étude démontre qu'après l'administration orale de berbérine hydrochloride chez des rats diabétiques à une dose de 20mg/kg, on mesure un AUC, une $C_{\max}$ et un temps de demie vie amplifié. L'élimination de la berbérine chez les patients diabétiques est donc moindre.

Par conséquent, une adaptation de la dose administrée chez les patients diabétiques est nécessaire afin d'éviter l'apparition d'effets toxiques.

Une altération au niveau des PgP intestinales pourrait expliquer l'augmentation de l'AUC, et l'insuffisance rénale diabétique pourrait expliquer la baisse de la clairance totale.

Le graphique et le tableau reprennent les valeurs obtenues lors de cette étude :

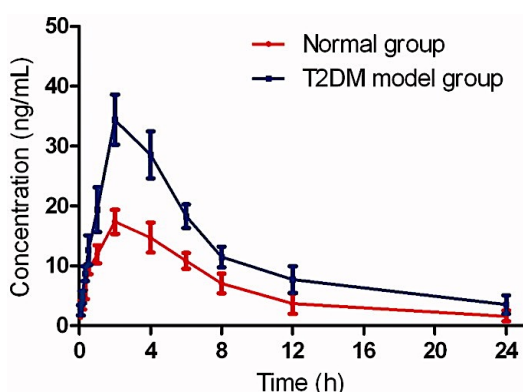


Figure 8: Pharmacocinétique de la berbérine dans les 2 groupes. (Jia et al 2017).

Parameter	Normal group	T2DM group
$T_{\max}(h)$	2.04 ± 0.16	2.24 ± 0.21
$C_{\max}(\mu g/L)$	17.35 ± 3.24	34.41 ± 4.25
$t_{1/2}(h)$	3.95 ± 1.27	9.29 ± 2.75
$AUC(0-t)(\mu g/h/L)$	151.21 ± 23.96	283.81 ± 53.92
$AUMC(0-t)(\mu g/h/L)$	1067.21 ± 224.84	2097.21 ± 543.57
$CL(L/h/kg)$	134.73 ± 32.15	62.55 ± 16.34
$MRT(h)$	6.94 ± 1.15	7.32 ± 1.47

Figure 9: Paramètres pharmacocinétiques en fonction du groupe (Jia et al 2017).

4. Études cliniques et efficacité

Il existe de nombreux composés naturels capable d'agir sur la voie de l'AMPK permettant ainsi d'améliorer la glycémie du patient diabétique. Néanmoins, pour la majorité de ces composés, les recherches se limitent aux tests in vitro. La berbérine au contraire, a déjà été étudié en phases cliniques.

Avant de se lancer dans la lecture d'une étude clinique, il faut vérifier certains points afin de valider sa qualité et sa fiabilité :

- Qualité méthodologique : est-ce que les biais de sélection, d'attrition, de détection... sont mentionnés?
- La description de la méthode de randomisation est-elle mentionnée ?
- S'agit-il d'une étude en double placebo ?
- Comparaison d'un placebo versus berbérine ou d'un OHA versus berbérine ?
- Étude à outcome faible (FPG, HbA_{1c}) ou outcome fort (mortalité, effets cardiovasculaires) ?
- Une durée de l'étude suffisante ?
- Étude en « intention to treat » ou étude « per protocole » ?
- Les résultats sont-ils statistiquement et cliniquement significatifs ?
- L'étude s'est déroulée dans un seul centre ou est-elle multicentrique ?

En vérifiant tout cela, on peut sélectionner les études les plus fiables et les classer de façon chronologique :

1986 : Première découverte des actions hypoglycémiantes de la berbérine.

2008 : Étude où l'on administre 500mg de berbérine 3 fois par jour durant 3mois chez 84 patients récemment diagnostiqués de DT2. Le but était de comparer l'efficacité de la berbérine en monothérapie avec l'efficacité de la metformine en monothérapie. Les résultats étaient comparables, c.à.d. que les valeurs mesurées après 3 mois de l'HbA_{1c}, le FPG, et le PBG étaient similaires dans les 2 groupes, postulant que la berbérine est non inférieure en termes d'efficacité à la metformine. Les détails des résultats sont repris dans l'annexe 2.

Les deux graphiques ci-dessous illustrent les résultats de cette étude. On voit que 1500mg de berbérine en 3 prises est aussi efficace que 1500mg de metformine.

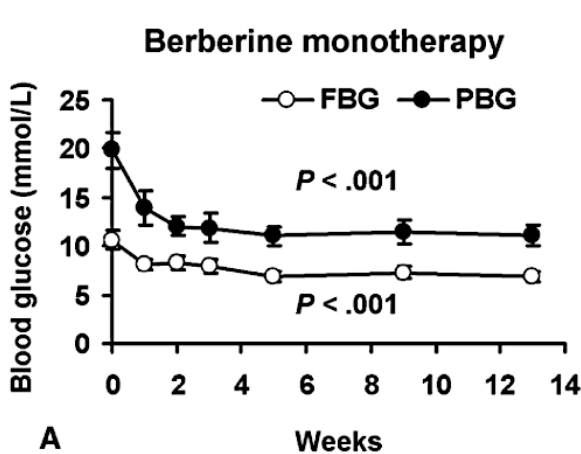


Figure 10: FBG et PBG en fonction du temps après administration de berbérine. (Yin et al. 2008)

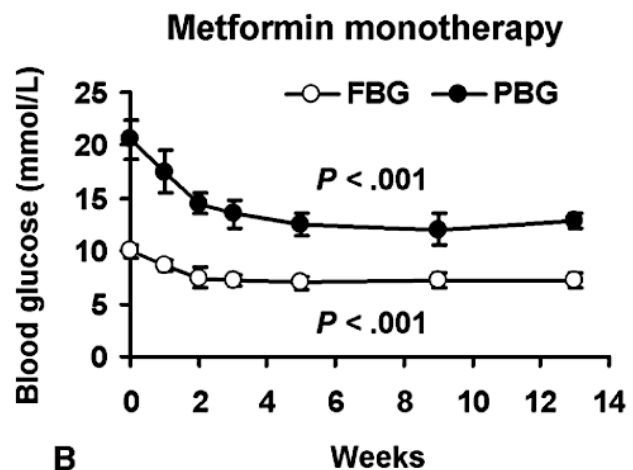


Figure 11: FBG et PBG en fonction du temps après administration de metformine. (Yin et al.2008)

La deuxième phase de l'étude se concentre sur 48 patients atteint d'un DT2 mal contrôlé. On leur administre également 3 fois par jour 500mg de ces deux principes actifs durant 3 mois. Chez cette population, les chercheurs observent aussi une baisse de l'HbA1c, du FPG, et du PBG significative. Vingt patients se sont plaint d'inconforts gastro-intestinaux.

Cette même année, une autre étude évalue l'efficacité de la berbérine associée à la metformine dans le traitement de patients diabétiques mal contrôlés. 60 patients suivent le traitement pendant 6 mois. Le but de ce genre d'études est de voir si la berbérine exerce des effets synergiques ou additifs lors de son association avec le traitement standard. Les résultats glycémiques étaient plus favorables lors de l'association que lors d'une monothérapie à la metformine. Cela démontre donc l'utilité de la berbérine en tant qu'adjuvant.

Les détails des résultats sont repris dans l'annexe 3.

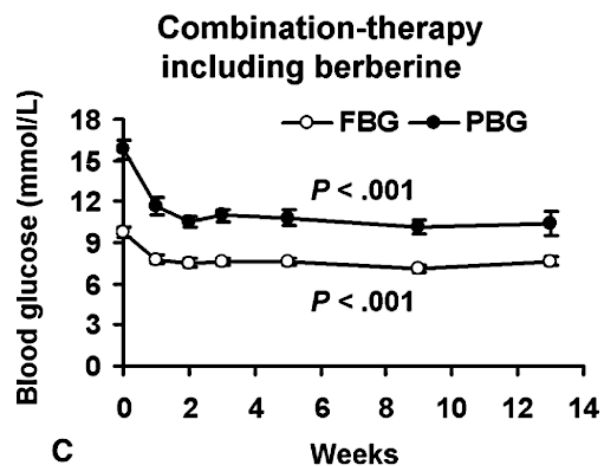


Figure 12: FBG et PBG fonction du temps après administration de Berbérine + Metformine (Yin et al.2008)

2010 : Étude comparant l'efficacité de la berbérine (1g/jour) à l'efficacité de la rosiglitazone (4mg/jour). Les patients reçoivent une dose journalière de 1000mg de berbérine sur une période de 2mois. Une fois de plus, les résultats hypoglycémians sont comparables mais en ce qui concerne les résultats lipidiques, c'est la berbérine qui prend le dessus.

L'hypoglycémiant conventionnel induit le récepteur PPAR γ ce qui améliore la sensibilité à l'insuline. Mais ce facteur stimule également l'adipogénèse, ce qui n'est pas favorable pour le patient. Contrairement à l'OHA conventionnel, la berbérine va inhiber ce même facteur et c'est de cette façon qu'elle va empêcher la prise de poids, d'où son intérêt dans le traitement de patients diabétiques en surpoids.

2015 : L'étude vise à évaluer l'efficacité d'une intervention du mode de vie durant 4 mois chez des patients avec un HbA1c de 5,6-7,5% également atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique. Un groupe reçoit le LSI (lifestyle intervention) seul, le deuxième groupe est sous traitement de la berbérine 1500 mg associé à un LSI, et le troisième groupe est sous traitement de pioglitazone 15 mg associé à un LSI. Le premier et le dernier groupe ont obtenus des résultats similaires tandis que le groupe recevant également de la berbérine a obtenu des résultats plus favorables au niveau de leur HbA1c et les autres paramètres glycémiques.

2016 : L'étude parvient à prouver que l'ajout de berbérine chez les rats DT2 traitée avec de la metformine, diminue l'apparition de MALA (metformine associated lactic acidosis). En effet, chez 2-9/100 000 patients traités par la metformine, une acidose lactique peut apparaître. Dans 50% des cas, cette MALA sera mortelle. Dans cette étude, l'administration de 100mg/kg de metformine en plus de 100mg/kg de berbérine protège les rats diabétiques contre le risque d'apparition de MALA.

Une étude récente a évalué la sécurité de la berbérine chez des patients atteints d'un DT2 mais souffrant également d'une dyslipidémie. 116 patients reçoivent de façon aléatoire la berbérine (1g/jour) ou un placebo pendant 3 mois. Une différence significative a été observée dans le groupe traité par la berbérine. On observe une baisse accrue du taux de LDL circulant, du cholestérol total, du taux de triglycérides, du FPG, et du PBG.

Une méta-analyse a regroupé 14 études cliniques randomisées (RCT). Au total, 1068 patients ont été traité par des doses de berbérine comprises entre 500mg et 1500mg par jour pendant des périodes allant de 8 à 24 semaines. La revue rassemble des études qui comparent la prise de berbérine + LSI avec la prise d'un placebo + LSI. Elle contient aussi des études qui

comparent la prise de berbérine seule à la prise de berbérine associée à un OHA. Deux chercheurs ont indépendamment évalué les résultats et ont conclu que la berbérine associée à un LSI ou à un OHA mène à des meilleurs résultats au niveau du contrôle de la glycémie.

Les résultats des dix dernières années cités ci-dessus sont tous très prometteur. Mais il faut garder un esprit critique car de façon générale, dans les études cliniques réalisées jusqu'à présent, trois problèmes majeurs sont rencontrés :

Le temps du suivi est souvent trop court. Il faut des études à plus long terme.

La méthodologie des études est soit non correcte, soit non suffisamment détaillée.

Les échantillons sont restreints et donc non représentatif de la réalité. Il faut des études à plus large échelle.

Exemples de critiques :

- 1) L'étude de 2008 a été évalué sur un nombre inférieur à 100 patients ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats obtenus à la population.
- 2) L'étude se déroule sur une période de 3 mois, ce qui est suffisant pour obtenir une mesure fiable de l'HbA1c, mais ce qui n'est pas suffisant pour garantir une vraie sécurité d'usage.
- 3) Les doses administrées sont aussi très variables, dans l'étude de 2008 on administre 1,5g/jour alors que les guidelines traditionnelles proposent 200mg à 1g par jour. Plus on augmente la dose, plus on observera des résultats hypoglycémiant significatifs, mais quels en seront les conséquences au niveau de la toxicité à long terme?
- 4) Certaines études ne mentionnent pas le facteur statistique P qui permet d'évaluer si l'obtention des résultats est dû au hasard ou non. Le P doit être inférieur à 0,05. En absence de cette mention, on ne peut pas conclure que les résultats sont significatifs.
- 5) Les revues scientifiques permettent d'avoir une vue globale de plusieurs études cliniques effectuées. Néanmoins, la majorité des revues sur les RCT de la berbérine ont été conduites en Chine et la qualité des études incluses est souvent faible.
- 6) Les études démontrent que les résultats sont plus favorables chez des patients DT2 récemment diagnostiqués que le sous-groupe de patients diagnostiqué depuis plusieurs années. Plus la maladie a évolué, moins la berbérine a d'effet. Il est donc important de vérifier sur quelle population l'étude a été effectuée.

Il faut donc attendre la réalisation d'autres études qui suivent une méthodologie exacte, ce qui permettra de conclure si oui ou non la berbérine est « evidence-based ».

5. Extraction et dosage

Choix de l'espèce

Le taux de berbérine que contient la plante varie selon l'espèce, la partie de la plante, l'altitude, la saison de récolte, les conditions climatiques ...

Ainsi, on peut dire que les espèces qui contiennent la plus grande concentration en berbérine sont les espèces *Berberis* et le *Coptidis chinensis*.

Pour ces espèces-là, la partie la plus concentrée est la racine.

Et les plantes qui poussent à haute altitude sont moins concentrées que celles qui poussent à basse altitude.

De nombreuses sources se contredisent en ce qui concerne les concentrations mesurées et cela est dû aux variations des résultats qu'on observe en fonction de la méthode analytique utilisée. Cela montre l'importance d'une standardisation de ces méthodes analytiques.

Extraction de la berbérine

De multiples techniques sont utilisées pour extraire la berbérine de sa matrice tel que la macération ou la percolation.

Ces processus se basent sur les différentes solubilités entre la forme salée et la forme basique de la berbérine. La forme salée est soluble en milieux aqueux alors que la forme basique est soluble en milieux organique.

On utilise différents solvants tel que le méthanol, le chloroforme, des solutions aqueuses etc.

Le choix du solvant est une étape critique. D'autres facteurs cruciaux durant l'extraction sont à contrôler tel que la sensibilité à la lumière et à la chaleur afin d'éviter les mécanismes de dégradation de la berbérine.

Ces paramètres doivent être vérifiés lors de l'extraction mais aussi lors du séchage et du stockage.

Le schéma ci-dessous résume ces différents processus d'extractions classiques et modernes et les aspects critiques qui sont à prendre en compte.

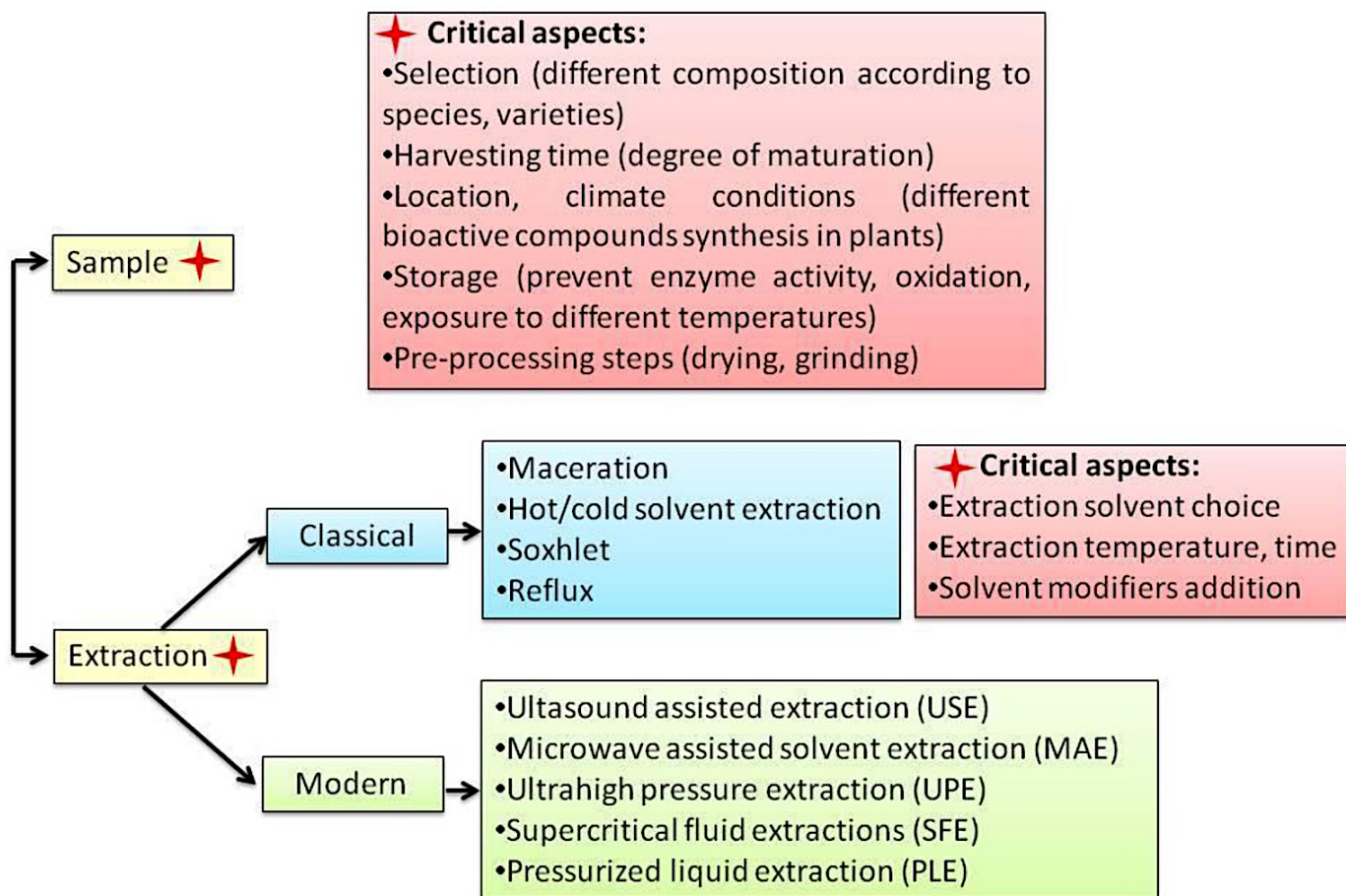


Figure 13: méthodes d'extraction de la berbérine (Neag, et al.2018).

On utilise différentes méthodes d'extraction en fonction du type de plante. Par exemple, pour extraire la berbérine de 1g de rhizome de *Coptis Chinensis*, on va utiliser la méthode SFE alors que pour extraire la berbérine de 2g d'écorce de *Phellodendron*, on va utiliser la méthode UPE.

Pour les études pharmacocinétiques, il faut savoir extraire la berbérine et ses métabolites de milieux biologiques tel que le plasma, l'urine ou autres tissus de rats. On repasse alors par une de ces méthodes d'extraction.

Séparation et analyse quantitative

Pourquoi est-il intéressant de s'attarder sur les méthodes analytiques de la berbérine ?

Ces tests sont primordiaux afin d'évaluer la qualité des échantillons. L'idéal serait de standardiser les méthodes afin de pouvoir les comparer entre différents laboratoires, d'assurer une reproductibilité et de faire des contrôles de qualité.

De plus, ces processus permettent de préciser le mécanisme d'action de la berbérine et de mieux comprendre ce qu'il se passe après son administration, c'est-à-dire sa pharmacocinétique.

Une revue de 2019 a permis de résumer les différentes techniques analytiques utilisées pour la séparation et la quantification de la berbérine et de ses métabolites.

La chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse est rarement utilisée car il faut dériver l'échantillon. C'est pour cette raison qu'on préfère la chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse.

Un problème rencontré peut être lié à l'interaction de la matrice, c'est pourquoi un couplage à une chromatographie sur couche mince améliore la stabilité et la reproductibilité de la méthode.

Le tableau ci-dessous reprend les pour et les contre des techniques telles que la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (LC-MS), la chromatographie gazeuse (GC-MS) et l'électrophorèse capillaire (CE).

Méthode analytique	Avantages	Inconvénients
CCM	Stable et facile. Séparation des impuretés.	Faible sensibilité
HPLC	Efficience, sensibilité Rapidité, robuste Moins cher que l'UHPLC.	Impuretés absorbant dans l'ultraviolet. Limite de détection pas assez basse. (LOD)
LC-MS	Spécificité, sensibilité LOD faible Domaine d'application large. Informations structurales. Quantification en milieu biologique.	Coût du MS Effets de la matrice
GC-MS	Très sensible et efficient pour les composés volatils.	Dérivatisation de l'échantillon nécessaire.
CE	Plus rapide que l'HPLC.	Faible reproductibilité.

Tableau 7: Avantages et inconvénients des méthodes analytiques. (WANG et al. 2018).

Marqueur

Il y a une différence significative entre le taux circulant et le taux tissulaire de la berbérine.

Actuellement, les chercheurs tentent de trouver un marqueur, c'est un véritable challenge.

6. Interactions, toxicologie et effets indésirables

6.1 Généralités

L'hypoglycémie est un risque mortel qui survient lors de l'administration d'une dose trop importante d'insuline. A partir du moment où la glycémie diminue en dessous du seuil de 50mg/dl, des symptômes tel que pâleur, sueur, faim et tremblements apparaissent. Les glinides et les sulfamidés hypoglycémians peuvent aussi engendrer cet effet indésirable. En ce qui concerne la berbérine, elle est considérée comme une molécule provoquant peu d'effets indésirables, elle aurait un profil de sécurité très positif.

6.2 Interactions médicamenteuses

Certaines interactions entre la berbérine et d'autres substances peuvent mener à un effet synergique ou antagoniste entre elles.

1) Exemples d'effets synergiques

Berbérine + fluconazole :activité accrue du fluconazole contre Candida Albicans.

Berbérine + antibiotiques β lactames : meilleur effet de l'antibiotiques envers les MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus).

Berbérine + doxorubicine: meilleur effet anticancéreux de la doxorubicine.

Berbérine + terantadine :meilleur effet antidiabétique de la berbérine par inhibition de la PgP.

2) Exemples d'effet antagoniste

La prise de berbérine et de L-Dopa peut mener à une dégénération des cellules neuronales dopaminergiques de la substance noire.

3) Exemples de variation du taux plasmatique

La berbérine à haute concentration peut inhiber le CYP 3A11 et 3A25.

Elle peut également, lors de son administration répétée (300mg 3 fois par jour) réduire l'activité des CYP 2D6, 2C9, 3A4. Par conséquent, elle va diminuer la métabolisation de leurs substrats ce qui peut augmenter leur toxicité.

Exemples illustratifs: la cyclosporine est métabolisée par le CYP3A4. Lors de l'administration prolongée de la berbérine, ce cytochrome voit son activité diminuer, ce qui mène à une élévation du taux de l'immunosuppresseur et de sa toxicité.

La warfarine se lie aux protéines plasmatiques. Lors de la co-administration de berbérine, il y a une compétition possible pour le site de liaison à l'albumine. Cela va provoquer une augmentation du taux circulant de la warfarine pouvant mener à des saignements excessifs.

6.3 Toxicologie

Études cliniques

Les études toxicologiques menées jusqu'à présent nous confirment que la berbérine est non seulement la substance active majeure dans le rhizome, mais aussi que c'est la substance la plus toxique du rhizome. Il est donc impératif de trouver une bonne balance entre son action pharmacologique et ses effets potentiellement toxiques.

Lors des études cliniques, la dose est souvent exprimée en milligrammes par kilogramme. Une étude toxicologique récente a permis de déterminer le NOAEL (No adverse effects level) et le LD₅₀ (dose létale chez 50% de la population) après une administration orale du rhizome de Coptidis chez une souris durant 13 semaines. Ils administrent donc l'ensemble des alcaloïdes et des autres substances.

LD₅₀: 7000mg/kg

NOAEL: 1880mg/kg

Et à partir de l'administration d'une dose de 3760mg/kg ils ont pu observer une toxicité hépatique et pulmonaire.

Une autre étude teste la toxicité de la berbérine en absence des autres substances présentes dans le rhizome. L'étude indique que l'administration de berbérine HCl donne un LD₅₀ de 713mg/kg.

Une administration de 300mg de berbérine HCl durant 3mois n'a pas modifié le taux des transaminases ALAT et ASAT. Un taux élevé de transaminases est le reflet d'une lésion cellulaire de type hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.

Critiques

Il faut noter que dans la première étude, un extrait riche en alcaloïdes a été utilisé menant par conséquent à une toxicité plus sévère.

Pour la deuxième étude, les doses prescrites dans le cadre du DT2 sont de plus ou moins 20mg/kg. On est donc très loin des doses administrées dans les études cliniques ci-dessus.

Note

La berbérine a été banni du Singapour les 30 dernières années jusqu'en 2016 suite à des soupçons de toxicité chez le nourrisson lors de la consommation de berbérine par la mère. Le nouveau-né risquerait une déficience en G6PDH, glucose 6 phosphate déshydrogénase, responsable de l'apparition d'une jaunisse chez le nourrisson. Une étude a récemment prouvé la non toxicité de la berbérine dans cet effet, dès lors le ban a été retiré.

Conclusion sur la toxicité

De façon générale, il y a un réel manque de données toxicologiques, par conséquent, il n'est pas possible d'affirmer quoique ce soit concernant la toxicité de la berbérine.

Pourquoi il y a-t-il si peu d'études réalisées à long terme alors que ses effets à court terme sont si prometteurs ? Pourquoi les industries pharmaceutiques ne se lancent pas dans la commercialisation de cet nouvel hypoglycémiant ayant déjà fait preuve de non-infériorité ? Une explication serait que ce genre de substances naturelles sont largement disponibles pour tous les producteurs et donc la production ne serait pas exclusive. Alors que dans le cas d'une molécule de synthèse, leur marge de profit serait supérieure vu qu'ils reçoivent l'obtention d'un brevet, et donc la commercialisation est alors exclusive. Les industries préfèrent donc investir dans d'autres études toxicologiques que celle-ci.

6.4 Effets indésirables

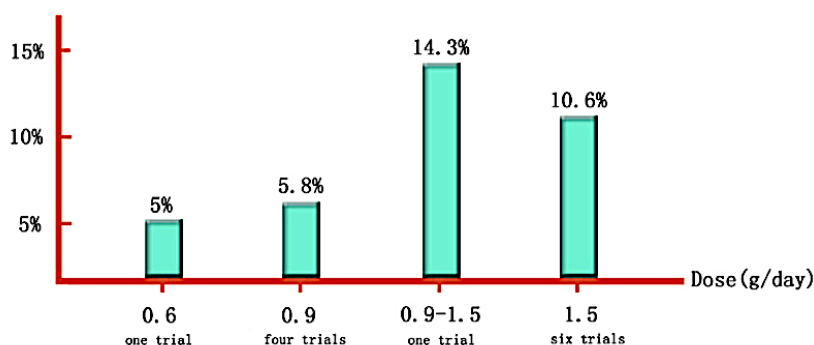


Figure 14: Incidence des effets secondaires en fonction de la dose. (Lan et al. 2015)

Graphique : incidence des effets secondaires en fonction des doses croissantes administrées. On voit que l'incidence des effets indésirables est proportionnelle à la dose administrée.

La berbérine provoque généralement très peu d'effets secondaires mis à part quelques petits effets indésirables touchant principalement le système digestif tel que :

- Des nausées
- De la diarrhée
- De la constipation
- De la flatulence
- Des crampes abdominales
- Des maux de tête

L'incidence de ce genre d'effets gastro-intestinaux est en moyenne de 34,5% lors d'un traitement de 3mois. Des effets plus sévères tel que l'apparition d'hypoglycémies sont rares. En général, les effets qui apparaissent sont tolérés par le patients et ne causent pas l'arrêt du traitement à la berbérine. La diminution de la dose administrée permet dans la majorité des cas aussi de se débarrasser de ces plaintes.

On peut donc conclure que la berbérine a une sécurité plus que satisfaisante.

La dose efficace provoquant le moins d'effets indésirables serait l'administration de 300mg de berbérine trois fois par jour.

Dans la plupart des études réalisées, on remarque que suite à la faible biodisponibilité de la berbérine, il est tentant d'augmenter la dose administrée au patient afin d'augmenter l'efficacité du traitement. Malheureusement, l'amélioration des effets thérapeutique suite à une augmentation de dose, entraîne aussi une augmentation de la survenue des effets indésirables.

6.5 Contre-indications

L'administration de berbérine chez une femme enceinte est contre-indiquée.

Elle traverse le placenta et peut perturber le développement du fœtus.

L'administration de berbérine chez une femme allaitant est contre-indiquée.

Elle peut passer dans le lait maternel.

L'administration de berbérine chez les déficitaires en G6PDG est contre-indiquée.

La berbérine se lie à l'albumine et empêche ainsi la liaison de la bilirubine à cette protéine plasmatique.

L'administration de berbérine lors d'un traitement de macrolide est contre-indiquée

Elle peut provoquer des arythmies sévères.

7. Coût et remboursement

Le coût à long terme d'un traitement de berbérine est relativement faible comparé à celui des autres traitements antidiabétiques de première ligne car il s'agit d'un traitement traditionnel peu coûteux.

Il s'agit surtout d'une bonne alternative à la metformine pour les pays en développement et les régions isolées car les agents naturels sont facilement accessibles.

De plus, les personnes habitant dans ces régions-là ont en général plus confiance aux dérivés naturels qu'aux dérivés synthétiques.

De façon générale, le diabète et ses complications ont non seulement un grand impact sur le budget des patients traités, mais aussi sur les finances de la sécurité sociale.

L'OMS estime que 5 à 10 % du budget des soins de santé au niveau mondial est utilisé pour le traitement du DT2.

Cela est dû au fait que les patients atteints de la maladie doivent régulièrement consulter les médecins pour assurer un bon suivi de leur traitement et de leurs complications. Ils se font aussi davantage hospitaliser. De plus, la maladie peut entraîner une incapacité du patient qui peut alors mener à la perte de son emploi.

Ce pourcentage peut être réduit en favorisant la prescription d'une alternative naturelle telle que la berbérine, efficace et surtout abordable pour tous.

Une autre façon de réduire les coûts des soins de santé serait de porter encore plus d'importance aux programmes de préventions. Ces derniers ont déjà fait preuve de leur coût efficacité. Il a été démontré de nombreuses fois qu'un changement du style de vie du patient permet de réduire l'incidence des complications et donc des coûts de soins.

Les politiques nationales doivent continuer à investir dans l'éducation des patients diabétiques afin qu'ils comprennent l'importance et l'efficacité de ces programmes.

Des analyse coût-efficacité sur la berbérine n'ont pas encore été effectuées.

La berbérine n'est pas remboursée car elle n'est pas enregistrée en tant que médicament.

8. Conclusion et avis personnel

Le diabète de type deux pose deux problèmes majeurs, premièrement au niveau de la qualité de vie du patient, et deuxièmement au niveau des coûts pour la sécurité sociale. Cette maladie métabolique demeure donc un grand défi pour la santé publique.

Les recherches des dix dernières années ont rapporté une quantité de données appréciables sur les propriétés pharmacologiques, cinétiques, toxicologiques et analytiques de la berbérine.

Mais quel serait l'avantage de la berbérine sur les OHA actuellement prescrits ?

Les pays en développement ont rarement une politique nationale qui donne accès aux soins de santé de façon équitable. Le prix abordable de la berbérine pourrait résoudre ce problème.

Ensuite, dans notre médecine, on utilise souvent des molécules de synthèse spécifiques à une cible particulière. La berbérine va agir de façon plus large et va exercer ses effets au niveau de multiples cibles. C'est entre autre pour cette raison qu'elle est dotée de propriétés bénéfiques pour la prise en charge des désordres métaboliques.

La berbérine est non inférieure en terme d'efficacité à la metformine ou au rosiglitazone.

Mais il y a d'autres facteurs intervenant dans la balance bénéfique-risk. La metformine est contre-indiquée pour les patients en insuffisance rénale sévère ou en insuffisance hépatique, alors que la berbérine permettra, à l'inverse, d'améliorer ces affections inflammatoires.

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires pourraient également tirer profit d'un traitement à la berbérine grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

La prochaine question qui se pose est « Est-ce que la berbérine mérite réellement sa place dans l'arsenal thérapeutique du DT2 et si oui, devrait-elle être prescrite en tant que traitement alternatif ou en tant qu'adjuvant ? »

Pour répondre à cette question, il faut peser les pour et les contre des preuves actuellement disponibles, après les avoir jugées de façon critique.

Il a été démontré qu'une thérapie combinant la metformine et la berbérine occasionnerait une interaction additive bénéfique. En effet, l'association permet de diminuer les doses, les fréquences d'administration et les effets indésirables de chaque drogue tout en améliorant le profil glucidique. Des meilleurs résultats hypoglycémiants sont également observés lors de l'association de berbérine à une adaptation du mode de vie du patient.

La berbérine en tant qu'adjuvant est ainsi jugée bénéfique et serait donc envisageable.

Évaluer la place de la berbérine en tant qu'alternative n'est pas encore possible. Trop de lacunes subsistent. Par exemple, il n'y a aucune certitude concernant la dose optimale, c'est-à-dire la dose qui permettrait d'obtenir la meilleure efficacité avec le moins d'effets indésirables. D'autres recherches doivent être réalisées afin de tirer des conclusions et des affirmations robustes.

Imaginons que dans le future, des études supplémentaires de bonne qualité méthodologique soient réalisées par une firme qui décide d'investir dans la berbérine. Cette firme devrait se focaliser tout d'abord sur l'obtention d'une procédure standardisée afin de garantir une reproductibilité et une sécurité d'utilisation de la molécule. Si elle parvient à répondre aux questions actuelles et à prouver que la berbérine n'engendre pas de toxicité au long terme, la molécule pourrait être un beau pas en avant dans le traitement du diabète.

En attendant, il est important d'insister sur l'éducation du patient avant toute prise en charge pharmacologique. Le patient diagnostiqué d'un DT2 doit comprendre quels sont les risques associés à son état hyperglycémique, et doit également comprendre le rôle primordiale d'une intervention de son mode de vie.

9. Démarche de recherche

En septembre 2018, j'ai entamé mes recherches sur la berbérine. Je me suis intéressée à sa structure, à la plante à partir de laquelle on l'isole, à la forme galénique sous laquelle elle est vendue, ses principales indications ... Cela m'a permis d'avoir une idée globale.

La deuxième étape était alors de trouver des informations fiables dans la littérature. Pour cela j'ai consulté les bases de données suivantes : Pubmed, Cochrane, Science direct, HAS, EMA, CBIP, WHO et IDF.

Pour trouver des articles dans le cadre de mon sujet j'ai recherché les termes et les MeSH tel que : diabetes mellitus, berberis, berberine, efficacy, complications, chinese medecine, clinical trials, ... En introduisant ces termes j'obtenais des centaines d'articles. J'ai donc centralisé mes recherches sur les revues et les méta-analyses disponibles. Premièrement car cela m'a donné une vision globale des RCT effectués jusqu'à présent, et deuxièmement car elles sont fiables.

De nombreuses revues ont été développées ces 2 dernières années, donc j'ai rapidement constaté qu'il y avait une bonne littérature mise à jour sur mon sujet.

Ainsi, dans mes filtres j'ai ciblé les études les plus récentes, la plupart de mes sources sont donc de l'année 2018-2019.

Dans le point « 4. Études cliniques », j'ai développés mes critères d'inclusions. Ce n'était néanmoins pas évident de trouver des études de méthodologie exacte et suffisamment détaillées.

Petit à petit mes recherches ont avancé et vers le mois de septembre 2019 j'ai à nouveau eu un rendez-vous avec mon promoteur, le professeur Jean-Paul Thissen. Ce rendez-vous m'a permis de savoir si j'étais sur la bonne voie. Je me suis alors lancée dans la rédaction.

En novembre 2019, après avoir rédigé une quarantaine de pages, j'ai relu mes articles afin de vérifier le contenu de mon mémoire. Cela m'a permis de corriger certaines erreurs d'interprétation ou d'ajouter des détails qui au début, me paraissaient moins importants.

Le mois de janvier 2020 les dernières modifications ont été effectuées avec l'aide du Professeur Thissen.

Ce mémoire a été clôturé et rendu le 30 janvier 2020.

10. Bibliographie

1. Almani, S. A., I. A. Memon, T. Z. Shaikh, H. K. Khoharo, and I. Ujjan. "Berberine Protects against Metformin-Associated Lactic Acidosis in Induced Diabetes Mellitus." *Iran J Basic Med Sci* 20, no. 5 (May 2017): 511-15.
2. Anlu, W., C. Dongcheng, Z. He, L. Qiuyi, Z. Yan, Q. Yu, X. Hao, and C. Keji. "Using Herbal Medicine to Target the "Microbiota-Metabolism-Immunity" Axis as Possible Therapy for Cardiovascular Disease." *Pharmacol Res* 142 (Apr 2019): 205-22.
3. Beba, M., K. Djafarian, and S. Shab-Bidar. "Effect of Berberine on C-Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Complement Ther Med* 46 (Oct 2019): 81-86.
4. Dubois, V., J. Eeckhoutte, P. Lefebvre, and B. Staels. "Distinct but Complementary Contributions of Ppar Isotypes to Energy Homeostasis." *J Clin Invest* 127, no. 4 (Apr 3 2017): 1202-14.
5. Feng, X., A. Suredda, S. Jafari, Z. Memariani, D. Tewari, G. Annunziata, L. Barrea, S. T. S. Hassan, K. Smejkal, M. Malanik, A. Sychrova, D. Barreca, L. Ziberna, M. F. Mahomoodally, G. Zengin, S. Xu, S. M. Nabavi, and A. Z. Shen. "Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics." *Theranostics* 9, no. 7 (2019): 1923-51.
6. Firouzi, S., M. Malekahmadi, M. Ghayour-Mobarhan, G. Ferns, and H. R. Rahimi. "Barberry in the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome: Possible Mechanisms of Action." *Diabetes Metab Syndr Obes* 11 (2018): 699-705.
7. Funk, R. S., R. K. Singh, R. D. Winefield, S. E. Kandel, J. F. Ruisinger, P. M. Moriarty, and J. M. Backes. "Variability in Potency among Commercial Preparations of Berberine." *J Diet Suppl* 15, no. 3 (May 4 2018): 343-51.
8. Gao, Z., Q. Li, X. Wu, X. Zhao, L. Zhao, and X. Tong. "New Insights into the Mechanisms of Chinese Herbal Products on Diabetes: A Focus on the "Bacteria-Mucosal Immunity-Inflammation-Diabetes" Axis." *J Immunol Res* 2017 (2017): 1813086.
9. Herzig, S., and R. J. Shaw. "Ampk: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis." *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, no. 2 (Feb 2018): 121-35.
10. Hu, X., Y. Zhang, Y. Xue, Z. Zhang, and J. Wang. "Berberine Is a Potential Therapeutic Agent for Metabolic Syndrome Via Brown Adipose Tissue Activation and Metabolism Regulation." *Am J Transl Res* 10, no. 11 (2018): 3322-29.
11. Jeon, S. M. "Regulation and Function of Ampk in Physiology and Diseases." *Exp Mol Med* 48, no. 7 (Jul 15 2016): e245.

12. Jia, Y., B. Xu, and J. Xu. "Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics of Berberine in Rats." *Pharm Biol* 55, no. 1 (Dec 2017): 510-15.
13. Joshi, T., A. K. Singh, P. Haratipour, A. N. Sah, A. K. Pandey, R. Naseri, V. Juyal, and M. H. Farzaei. "Targeting Ampk Signaling Pathway by Natural Products for Treatment of Diabetes Mellitus and Its Complications." *J Cell Physiol* 234, no. 10 (Aug 2019): 17212-31.
14. Ju, J., J. Li, Q. Lin, and H. Xu. "Efficacy and Safety of Berberine for Dyslipidaemias: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Phytomedicine* 50 (Nov 15 2018): 25-34.
15. Khan, R. M. M., Z. J. Y. Chua, J. C. Tan, Y. Yang, Z. Liao, and Y. Zhao. "From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research." *Medicina (Kaunas)* 55, no. 9 (Aug 29 2019).
16. Lan, J., Y. Zhao, F. Dong, Z. Yan, W. Zheng, J. Fan, and G. Sun. "Meta-Analysis of the Effect and Safety of Berberine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Hyperlipemia and Hypertension." *J Ethnopharmacol* 161 (Feb 23 2015): 69-81.
17. Li, Z., Y. N. Geng, J. D. Jiang, and W. J. Kong. "Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Berberine in the Treatment of Diabetes Mellitus." *Evid Based Complement Alternat Med* 2014 (2014): 289264.
18. Liang, Y., X. Xu, M. Yin, Y. Zhang, L. Huang, R. Chen, and J. Ni. "Effects of Berberine on Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis." *Endocr J* 66, no. 1 (Jan 28 2019): 51-63.
19. Ma, X., Z. Chen, L. Wang, G. Wang, Z. Wang, X. Dong, B. Wen, and Z. Zhang. "The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine." *Front Pharmacol* 9 (2018): 782.
20. Magliano, D. J., R. M. Islam, E. L. M. Barr, E. W. Gregg, M. E. Pavkov, J. L. Harding, M. Tabesh, D. N. Koye, and J. E. Shaw. "Trends in Incidence of Total or Type 2 Diabetes: Systematic Review." *BMJ* 366 (Sep 11 2019): l5003.
21. Pang, B., L. H. Zhao, Q. Zhou, T. Y. Zhao, H. Wang, C. J. Gu, and X. L. Tong. "Application of Berberine on Treating Type 2 Diabetes Mellitus." *Int J Endocrinol* 2015 (2015): 905749.
22. Pei, C., Y. Zhang, P. Wang, B. Zhang, L. Fang, B. Liu, and S. Meng. "Berberine Alleviates Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Macrophage Activation by Downregulating Galectin-3 Via the Nf-Kappab and Ampk Signaling Pathways." *Phytother Res* 33, no. 2 (Feb 2019): 294-308.
23. Rezaeiamiri, E., R. Bahramsoltani, and R. Rahimi. "Plant-Derived Natural Agents as Dietary Supplements for the Regulation of Glycosylated Hemoglobin: A Review of Clinical Trials." *Clin Nutr* (Feb 10 2019).

24. Rios, J. L., F. Francini, and G. R. Schinella. "Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Planta Med* 81, no. 12-13 (Aug 2015): 975-94.
25. Sun, Y., M. Xia, H. Yan, Y. Han, F. Zhang, Z. Hu, A. Cui, F. Ma, Z. Liu, Q. Gong, X. Chen, J. Gao, H. Bian, Y. Tan, Y. Li, and X. Gao. "Berberine Attenuates Hepatic Steatosis and Enhances Energy Expenditure in Mice by Inducing Autophagy and Fibroblast Growth Factor 21." *Br J Pharmacol* 175, no. 2 (Jan 2018): 374-87.
26. Taghipour, Y. D., M. Hajialyani, R. Naseri, M. Hesari, P. Mohammadi, A. Stefanucci, A. Mollica, M. H. Farzaei, and M. Abdollahi. "Nanoformulations of Natural Products for Management of Metabolic Syndrome." *Int J Nanomedicine* 14 (2019): 5303-21.
27. Wang, J., Y. Jiang, B. Wang, and N. Zhang. "A Review on Analytical Methods for Natural Berberine Alkaloids." *J Sep Sci* 42, no. 9 (May 2019): 1794-815.
28. Wang, Y., A. Yan, S. Li, B. Liu, H. Li, and Y. Yan. "Efficacy and Safety of Berberine in the Treatment of Type 2 Diabetes with Insulin Resistance: Protocol for a Systematic Review." *Medicine (Baltimore)* 98, no. 35 (Aug 2019): e16947.
29. Wang, Y., and J. A. Zidichouski. "Update on the Benefits and Mechanisms of Action of the Bioactive Vegetal Alkaloid Berberine on Lipid Metabolism and Homeostasis." *Cholesterol* 2018 (2018): 7173920.
30. Yao, J., W. Kong, and J. Jiang. "Learning from Berberine: Treating Chronic Diseases through Multiple Targets." *Sci China Life Sci* 58, no. 9 (Sep 2015): 854-9.
31. Yin, J., H. Xing, and J. Ye. "Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *Metabolism* 57, no. 5 (May 2008): 712-7.
32. Zhao, L., L. N. Sun, H. B. Nie, X. L. Wang, and G. J. Guan. "Berberine Improves Kidney Function in Diabetic Mice Via Ampk Activation." *PLoS One* 9, no. 11 (2014): e113398.

Sites internet consultés

1. CBIP 2019 berberis hommacord
https://www.cbip.be/fr/chapters/21?frag=18671&trade_family=37499
(page consultée le 16 septembre 2019)
2. Clinical Trials. Gov 2017 diabetes mellitus berberis
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03299153?term=berberis&cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&draw=2&rank=1>
(page consultée le 13 décembre 2019)
3. Journal of clinical investigation 2019 β cell dysfunction
<https://www.jci.org/articles/view/129188>
(page consultée le 12 novembre 2019)
4. Hindawi Publishing Corporation 2016 AMPK regulation
https://www.researchgate.net/publication/305743061_Hypothalamic_AMPK_as_a_Regulator_of_Energy_Homeostasis
(page consultée le 24 novembre 2019)
5. UNIFESP 2009 AMPK illustration
https://pdfs.semanticscholar.org/01fa/9e8343f0a8cdf8d04bab76eb1ea8a54cd96b.pdf?_ga=2.61821484.183822385.1578950383-1421381599.1578950383
(page consultée le 24 novembre 2019)
6. World Health organisation 2016 Rapport sur le diabète
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf;jsessionid=62F0D2B8A90FE270B0F2CA00D9B2271F?sequence=1>
(page consultée le 7 septembre 2019)

11. Annexes

Annexe 1 : Composés isolés a.p.d. Rhizoma Coptidis

Table 3. Partial list of chemical compounds isolated from CR.

Classification	Number	Ingredient name	Reference
Alkaloids	1	Berberine	(Noguchi et al. 1978)
	2	Berberubine	(Li ZF et al. 2012)
	3	Coptisine	(Wang et al. 2014)
	4	Palmatine	
	5	Epiberberine	(Mizuno et al. 1992)
	6	Columbamine	(Ikuta and Itokawa 1989)
	7	Tetrahydroscoulerine	(Chen et al. 2008)
	8	Jatrorrhizine	(Li ZF et al. 2012)
	9	Groenlandicine	
	10	Berberastine	(Li ZF et al. 2012)
	11	Worenine	
	12	8-Oxyberberine	(Wang et al. 2014)
	13	8-Oxycoptisine	
	14	3-Hydroxy-2-methoxy-9,10-methylenedioxy-8-oxyprotoberberine	(Zhao et al. 2010)
	15	8-Oxyepiberberine	(Yang et al. 2014)
	16	8-Oxyberberubine	
	17	(-)-5-Hydroxyl-8-oxyberberine	(Wang et al. 2014)
	18	(+)-5-Hydroxyl-8-oxyberberine	
	19	Tetrahydroberberine	(Wang et al. 2014)
	20	8,13-Dioxocoptisine hydroxide	(Yang et al. 2014)
	21	1,3-Dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-one	(Wang et al. 2007)
	22	Noroxyhydrastinine	
	23	Corydaldine	(Ma et al. 2013)
	24	Thalifoline	(Li ZF et al. 2012)
	25	6-[(1,3)Dioxolo[4,5-g]isoquinoline-5-carbonyl]-2,3-dimethoxy benzoic acid methyl ester	(Wang et al. 2014)
	26	Berblithine	
	27	Coptisonine	(Yang et al. 2014)
	28	Tetrandrine	
	29	Obamegine	
	30	Magnoflorine	(Tomita and Kura 1956)
	31	Sanguinarine	(Mizuno et al. 1988)
	32	Norsanguinarine	
	33	Oxysanguinarine	
	34	6-Acetonyl-5,6-dihydrosanguinarine	
	35	Chilenine	(Yang et al. 2014)
	36	Z-N-Ferulytyramine	(Li ZF et al. 2012)
	37	E-N-Ferulytyramine	(Ma H et al. 2013)
	38	3-Hydroxy-1-(4-hydroxyphenethyl) pyrrolidine-2,5-dione	(Li ZF et al. 2013)
	39	4'-(Formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl) butanoate	(Ma H et al. 2013)
	40	8,9-Dihydroxy-1,5,6,10-β-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,1-α]-isoquinolin-5-one	(Li, et al. 2012)
	41	Ethyl-2-pyrrolidinone-5(5S)-carboxylate	
	42	Methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate	
	43	1H-Indole-3-carboxaldehyde	
Lignans	44	Choline	(Chen L et al. 2012)
	45	Woorenogenin	(Chen et al. 2016)
	46	Woorenoside I	(Yoshikawa et al. 1995)
	47	Longifolioside A	(Meng et al. 2013)
	48	Woorenoside II	(Yoshikawa et al. 1995)
	49	Woorenoside V	
	50	Woorenoside III	
	51	Woorenoside IV	
	52	(+)-Pinoresinol	
	53	(+)-Medioresinol	
	54	(+)-Pinoresinol glucoside	
	55	(+)-Pinoresinol-4,4'-O-β-D-glucopyranoside	(Yoshikawa et al. 1997)
	56	(+)-Syringaresinol glucoside	(Meng et al. 2013)
	57	(+)-Laricresinol	(Hirano et al. 1997)
	58	(±)-5,5'-Dimethoxylaricresinol	(Li XG et al. 2012)
	59	(+)-5'-Methoxylaricresinol	(Chen L et al. 2012)
	60	(+)-Laricresinol glucoside	(Chen et al. 2016)
	61	7S, 8R, 8'R-(+)-Laricresinol-4,4'-O-β-D-glucopyranoside	(Yoshikawa et al. 1997)
	62	Lancepside A	(Chen et al. 2016)
	63	9-Acetyl lancepside B	
	64	(+)-Isolaricresinol	
	65	Isolaricresinol-9-O-β-D-glucopyranoside	(Li XG et al. 2012)
	66	Woorenoside XI	(Yoshikawa et al. 1997)
	67	Cleomiscosin A	(Mizuno et al. 1992)
	68	Aquillochin	(Min et al. 1987)
	69	2,3-bis[(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-methyl]-1,4-butanediol	
	70	secoisolaricresinol	(Li XG et al. 2012)
	71	Erythro-galacylglycerol-8-O-4'-(coniferylalcohol) ether	(Chen L et al. 2012)
	72	Threo-galacylglycerol-8-O-4'-(coniferyl alcohol) ether	
	73	Woorenoside X	(Yoshikawa et al. 1997)

(continued)

Table 3. Continued.

Classification	Number	Ingredient name	Reference
Simple phenylpropanoids	74	Dihydrodehydrodiconiferyl alcohol	(Li XG et al. 2012)
	75	Wooreno	(Yoshikawa et al.1997)
	76	Z-Octadecyl cafeate	(Yang et al. 2014)
	77	E-3-Methoxycinnamic acid	(Ma H et al. 2013)
	78	Ferulic acid	(Li XG et al. 2012)
	79	Ethyl ferulate	(Yoshikawa et al. 1995)
	80	N-Butyl ferulate	(Ma H et al. 2013)
	81	p-Hydroxyphenethyl E-ferulate	(Hirano et al. 1997)
	82	E-3,4-Dimethoxycinnamic acid	(Ma H et al. 2013)
	83	4-O-Feruloylquinic acid	(Li XG et al. 2012)
	84	Methyl 4-O-feruloylquinic acid	(Li XG et al. 2012)
	85	Ethyl 4-O-feruloylquinic acid	(Ma H et al. 2013)
	86	4-O-Feruloylquinic acid butyl ester	(Li XG et al. 2012)
	87	5-O-Feruloylquinic acid	(Li XG et al. 2012)
	88	Methyl 5-O-feruloylquinic acid	
	89	Ethyl 5-O-feruloylquinic acid	
	90	5-O-Feruloylquinic acid butyl ester	(Ma H et al. 2013)
	91	Chlorogenic acid	(Chen L et al. 2012)
	92	Methyl 3-O-feruloylquinic acid	(Li XG et al. 2012)
	93	N-Butyl 3-O-feruloylquinic acid	(Ma H et al. 2013)
	94	3-(4'-Hydroxyphenyl)-(2R)-lactic acid	(Li XG et al. 2012)
	95	3-(3',4'-Hydroxyphenyl)-(2R)-lactic acid	(Yahara et al. 1985)
	96	3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-(2R)-lactic acid-4'-O-β-D-glucopyranoside	
	97	Methyl-3-(4'-O-β-D-glucopyranosyl-3',4'-dihydroxyphenyl)-lactate	(Yoshikawa et al.1997)
	98	Methyl-3,4-dihydroxyphenyl lactate	(Li XG et al. 2012)
	99	Ethyl-3,4-dihydroxyphenyl lactate	(Ma H et al. 2013)
Flavonoids	100	N-Butyl-3,4-dihydroxyphenyl lactate	
	101	3-(2,3,4-Trihydroxyphenyl) propanoic acid	(Li XG et al. 2012)
	102	6,8-Dimethyl-3,5,7-trihydroxyfavanone	(Meng et al. 2013)
	103	Rhamnetin	(Chen L et al. 2012)
	104	Wogonin	
	105	7,4'-Dihydroxy-5-methoxyfavanone	(Min et al. 1987)
	106	2',4,4'-Trihydroxy-6'-methoxydihydrochalcone	
	107	Coptiside I	(Fujiwara et al. 1976)
Other compounds	108	Coptiside II	
	109	Woorenoside XII	(Yoshikawa et al.1997)
	110	Limonin	(Wang et al. 2007)
	111	3,4-Dihydroxyphenylethyl alcohol	(Li XG et al. 2012)
	112	3',4'-Dihydroxyphenethyl alcohol 1-O-β-D-glucopyranoside	(Yahara et al. 1985)
	113	3,5-Dihydroxyphenethyl alcohol-3-O-β-D-glucopyranoside	(Meng et al. 2013)
	114	Protocatechuic aldehyde	(Ma H et al. 2013)
	115	Gentisic acid-5-O-β-D-glucopyranoside	(Yahara et al. 1985)
	116	Apocynol	(Ma H et al. 2013)
	117	1,2-Dihydroxy-benzene	(Li ZF et al. 2012)
	118	Protocatechuic acid	(Meng et al. 2013)
	119	Vanillic acid	(Li ZF et al. 2012)
	120	Vanillic acid-4-O-β-D-glucopyranoside	
	121	Protocatechuic acid methyl ester	(Ma H et al. 2013)
	122	Protocatechuic acid ethyl ester	(Wang et al. 2012)
	123	Woorenoside VI	(Yoshikawa et al.1997)
	124	Woorenoside VII	
	125	Woorenoside VIII	
	126	Woorenoside IX	
	127	cyclo-(Phe-Val)	(Li ZF et al. 2012)
	128	cyclo-(Phe-Leu)	
	129	β-Sitosterol	(Yang et al. 2014)

Tableau annexe 1: (J.Wang et al. 2019).

Annexe 2 : effets mono thérapeutiques MET Vs BBR

	Metformin (n=16)		Berberine (n=15)	
	Baseline	End point	Baseline	End point
HbA _{1c} (%)	9.15 ± 0.57	7.72 ± 0.43 **	9.47 ± 0.65	7.48 ± 0.40 **
FBG (mmol/L)	9.96 ± 0.64	7.16 ± 0.71 **	10.63 ± 0.88	6.85 ± 0.53 **
PBG (mmol/L)	20.53 ± 1.87	12.86 ± 0.77 **	19.83 ± 1.66	11.05 ± 0.92 **
Fasting insulin (μU/ml)	27.3 ± 4.4	22.9 ± 5.2	29.1 ± 5.3	24.0 ± 5.5
Postprandial insulin (μU/ml)	125.3 ± 29.8	110.5 ± 21.4	120.4 ± 31.4	116.0 ± 26.9
Triglyceride (mmol/L)	1.19 ± 0.12	1.17 ± 0.13	1.13 ± 0.13	0.89 ± 0.03 *
Total cholesterol (mmol/L)	4.31 ± 0.28	4.27 ± 0.15	4.40 ± 0.21	3.83 ± 0.09 *
HDL-C (mmol/L)	1.25 ± 0.06	1.31 ± 0.08	1.33 ± 0.10	1.22 ± 0.04
LDL-C (mmol/L)	2.55 ± 0.38	2.43 ± 0.11	2.47 ± 0.13	2.36 ± 0.06

Data are means ± SEM. Compared with baseline:

* $P < 0.05$,

** $P < 0.01$

Tableau annexe 2: Effets mono-thérapeutiques de la berbérine et de la metformine. (Yin et al. 2008)

Annexe 3 : la BBR en combinaison avec MET

	Week 0	Week 5	Week 13
BMI	26.0 ± 0.6	26.1 ± 0.8	26.0 ± 0.8
Waist (cm)	89.0 ± 1.5	86.9 ± 1.8 **	87.0 ± 1.7 **
Waist/hip	0.89 ± 0.01	0.86 ± 0.01 *	0.86 ± 0.01
HbA _{1c} (%)	8.1 ± 0.2	7.3 ± 0.2 ***	7.3 ± 0.3 ***
FBG (mmol/L)	9.6 ± 0.4	7.6 ± 0.3 ***	7.6 ± 0.3 ***
PBG (mmol/L)	14.8 ± 0.7	10.8 ± 0.6 ***	9.7 ± 0.9 ***
Fasting insulin (μU/ml)	35.2 ± 3.3	25.0 ± 2.6 **	25.3 ± 5.3 **
Postprandial insulin (μU/ml)	104.1 ± 9.5	88.0 ± 11.4 ***	76.5 ± 15.6 ***
HOMA-IR	15.2 ± 1.6	8.1 ± 1.0	8.4 ± 1.8
HOMA-β cell	128.6 ± 12.2	164.2 ± 27.3	151.7 ± 28.6
Fasting C-peptide (ng/ml)	0.96 ± 0.28	0.85 ± 0.24	1.12 ± 0.12 ***
Postprandial C-peptide (ng/ml)	2.27 ± 0.72	2.28 ± 0.80	3.87 ± 0.14
Triglyceride (mmol/L)	1.73 ± 0.17	1.39 ± 0.18 *	1.49 ± 0.49
Total cholesterol (mmol/L)	4.97 ± 0.13	4.20 ± 0.13 ***	4.38 ± 0.40 *
HDL-C (mmol/L)	1.37 ± 0.04	1.31 ± 0.05	1.32 ± 0.05
LDL-C (mmol/L)	3.00 ± 0.10	2.50 ± 0.10 ***	2.59 ± 0.27 **
ALT (U/L)	31.5 ± 4.1	26.5 ± 2.6	25.2 ± 7.0
γ-GT (U/L)	41.8 ± 7.8	41.5 ± 8.4	41.4 ± 1.2
Creatinine (mmol/L)	88.5 ± 3.1	90.8 ± 3.7	90.8 ± 8.1

Data are means ± SEM of the patients with combination-therapy including berberine. Values of fasting insulin, postprandial insulin, HOMA-IR and HOMA-β cell were obtained from 33 patients treated only with oral hypoglycemic agents. Values of fasting c-peptide and postprandial c-peptide were obtained from the other 10 patients treated including insulin. The rest parameters were obtained from all the 43 patients with combination-therapy. Compared with Week 0:

* $P < 0.05$.

Tableau annexe 3: berbérine en thérapie combinatoire. (Yin et al. 2008)

Résumé

Le diabète de type 2 demeure actuellement un défi au niveau mondiale. De nombreux traitements sont disponibles visant le contrôle de la glycémie et la minimalisation des complications. Pourtant, les multiples effets indésirables et leur manque d'efficacité font que l'on montre de plus en plus d'intérêt envers les composés naturels tel que la berbérine. Cette molécule est utilisée en Asie depuis 2500 ans et les vingt dernières années nos régions s'y intéressent également. Des études ont démontré une non-infériorité en terme d'efficacité en comparaison avec la metformine. L'avantage de la berbérine serait son coût réduit et sa sécurité d'emploi. Elle aurait moins d'effets secondaires que les autres hypoglycémiantes. Néanmoins la méthodologie des études effectuées jusqu'à présent est médiocre, la population étudiée est trop faible et le temps de suivi est trop court. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires afin de garantir une sécurité d'usage et l'absence de toxicité au long terme.

Summary

Type 2 diabetes currently remains a global challenge. The many available treatments aim to lower blood sugar and minimize complications. However, their multiple undesirable effects and their lack of efficacy have led to an increasing interest in natural compounds such as berberine. This molecule has been used in Asia for over 2500 years and since the last twenty years our regions are also showing more interest. Studies have shown non-inferiority in term of efficacy compared to metformin. The advantage of berberine would be its reduced cost and its security. It would have fewer side effects than other oral glycemic lowering agents. However, the methodology of the studies carried out so far is poor, the population studied is too small and the follow-up time is too short. Thus, additional studies are needed in order to guarantee the safety of use and the absence of toxicity in long term use.