

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Place de la Metformine et son iatrogénie dans la prise en charge des diabétiques de type 2 à l'EPSP Bousmail

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en

Pharmacie

Session : Mars 2021

Réalisé par :

Aid Loubna

Belghiti Nadjat

Messioud Besma

Sous la direction de :

Dr ADDA ABOU Leila

Encadrant

Maitre assistante en pharmacologie

Dr TAHRAOUI Abdelkayoum

Coencadrant

Assistant en pharmacologie

REMERCIEMENTS

*Nous remercions **dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Nous profitons de cette occasion pour adresser nos remerciements au **Pr Benaziz Ouarda**, chef de département de pharmacie de l'université Blida pour l'ouverture de cette session et d'avoir accepté notre candidature en vue de l'obtention de titre de docteur en pharmacie.*

*Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr ADDA ABBOU Leila** et **Dr TAHRAOUI Abdelkayoum** (coencadrant) qui nous ont fait bénéficier de leurs conseils et leurs compétences, nous les remercions pour la qualité de leur encadrement, leur rigueur et leur disponibilité.*

*Nous tenons à remercier le personnel de la polyclinique de Fouka (unité de l'EPSP Bousmail) : **Dr Choukri**, **Dr Mohammedi**, médecins de la consultation spécialisée des diabétiques, **Dr Bennaki**, coordinatrice, **Mr Habbachi**, coordinateur paramédical, pour son accueil dans cette structure ce qui nous a permis de réaliser notre enquête.*

Enfin, nous tenons à adresser nos sincères remerciements à toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de cette étude.

Dédicace

*Du profond de mon cœur, je tiens à dédier ce modeste travail à
tous ceux qui me sont chers :*

*A mes parents qui ont souffert sans me laisser souffrir, qui n'ont
épargné aucun effort pour me rendre heureuse j'espère que cette
réussite soit le meilleur cadeau que je puisse vous offrir. Puisse
dieu, le plus haut, vous accorder santé et longue vie.*

*A mon mari **Toufik** qui m'a aidé et soutenu dans les moments
difficiles.*

*A mes précieux offes de dieu, mes petits **enfants** :
Abderrahmane, Khadidja et Youcef que dieu les protège*

*A ma sœur **Quatar ennada** pour son soutien moral et ses
conseils précieux tout au long de mon étude.*

*A mes frères **Mohamed Amir, Bessem** et sa famille pour leur
soutien moral et motivation.*

A mes beaux parents dont je souhaite une bonne santé.

*A ma chère amie **Amina** pour son amour et encouragement.*

Besma

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce travail :

A mes très chers parents qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir, et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs que dieu les préserve.

A mon cher mari Ryad qui m'a encouragé et soutenu dans les moments difficiles.

A mes petits enfants : Amir, Adem et Nouh source de joie et de bonheur que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A ma sœur Farida et mes frères Amine, Hamza et Ali et tous les membres de la famille et toute personne qui porte le nom Belghiti qui n'ont cessé apporter leur assistance.

A tous mes collègues du boulot Zakia, Salima et Souad qui m'ont soutenu d'une façon ou une autre durant cette formation.

Nadjet

Dédicace

Il me tient à cœur de dédier ce projet :

A mes chers parents qui se sont sacrifié pour mon éducation et mon bien être et qui sont l'origine de ma réussite que dieu les garde et les protège de tout mal.

A mes frères Nasreddine, Housseem eddine, ma sœur Bouthaina et son mari Ahmed pour leur soutien moral et leur présence à mes cotés.

A mes adorables nièces Djouhaina et Roudaina, qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A mes grand parents, mes tantes et mes oncles que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A mes amies et toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

Loubna

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION.....	01
CHAPITRE 1 : généralités sur le diabète.....	03
I. Historique	03
II. Définition	03
III. Épidémiologie	03
IV. Classification et symptomatologie	05
IV.1. Diabète de type 1	05
IV.2. Diabète de type 2	05
IV.3. Diabète gestationnel	06
IV.4. Autres types de diabète sucré	06
a. Diabète insipide	06
b. Diabète MODY	06
c. Le diabète mitochondrial.....	07
d. Diabète hémochromatosique	07
e. Diabètes endocriniens	07
f. Le diabète lipoatrophique	07
g. Diabète pancréatique	07
h. Diabètes africain	08
i. Diabètes iatrogènes.....	08
V. Physiopathologie.....	08
V.1. Physiopathologie du diabète type1	08
V.2. Physiopathologie du diabète type 2	09
VI. Diagnostic.....	09
VII. Complications de diabète	10
VII.1. Complications métabolique.....	10
a. L'acidocétose.....	10

b. Le coma hyperosmolaire.....	10
c. L'acidose lactique.....	11
d. L'hypoglycémie	11
VII.2.Complications dégénératives	11
a. Rétinopathie diabétique.....	11
b. Néphropathie diabétique.....	11
c. Neuropathie diabétique.....	12
d. Complications vasculaires coronariennes.....	12
e. Complications vasculaires cérébrale.....	12
f. Complications vasculaires périphériques.....	12
CHAPITRE 2 : Traitement du diabète.....	13
I. Objectifs de la prise en charge du diabétique.....	13
I.1.Traitement des facteurs de risque associés à l'hyperglycémie.....	13
I.2.Objectifs glycémique.....	13
II.Les moyens thérapeutiques.....	15
II.1.Mesures hygiéno-diététique.....	15
II.2.Traitement médicamenteux de diabète	16
a.Les antidiabétiques par voie orale.....	16
1. Médicaments qui améliorent la sensibilité à l'insuline.....	16
2. Médicaments qui stimulent la production d'insuline.....	17
3. Substances qui agissent par le biais des incrétinines.....	18
4. Médicament qui réduisent l'absorption de sucres.....	19
b.Les antidiabétiques par voie parentérale.....	20
III. Stratégie thérapeutique.....	23
III.1.Stratégie thérapeutique du diabète type 1	23
III.2.Stratégie thérapeutique du diabète type 2	24
IV. Surveillance du malade.....	26
IV.1. Suivi et surveillance	26
IV.2.Auto-surveillance	26
IV.3. Education thérapeutique	27
CHAPITRE 3 : Pharmacologie de la Metformine.	30
I. Origine et historique.....	30
I.1.Galéga officinalis	30

I.2.Essais sur la galéguine.	30
I.3.Essais sur la guanidine	31
I.4.Fabrication d'une nouvelle molécule « paludrine »	31
I.5.Les premières années de la métformine.	31
II. Structure et Propriétés physico-chimique.....	32
II.1.Structure chimique.	32
II.2.Propriétés physico-chimique.	32
III. Propriétés pharmacologiques	33
III.1.Propriétés pharmacocinétiques	33
a. Absorption.....	33
b. Distribution.	33
c.Métabolisme.	33
d.Excrétion.....	34
III.2.Propriétés pharmacodynamiques	34
a .Mécanisme d'action.....	34
b.Effets pharmacodynamiques.....	37
1. Effet sur la glycémie.....	37
2. Effet préventif du diabète de type 2.....	38
3. Effet sur le poids.....	38
4. Effet protecteur contre la lipotoxicité	38
5. Effet sur les facteurs de risque cardio-vasculaires.....	39
IV. Propriétés thérapeutiques :.....	40
IV.1.Indications thérapeutiques.....	40
a. Le diabète de type 2.....	40
b. Le diabète de type 1.....	41
c. Metformine et le syndrome des ovaires polykystiques.	41
IV.2.Effets indésirables :.....	41
a. Troubles digestifs.....	41
b. Carence en vitamine B12.....	42
c. Réactions allergiques.....	42
d. Hépatotoxicité.....	42
e. Acidose lactique.....	42
1.Définition.....	42
2.Mécanisme.....	43

3. Etiologie.....	43
4.Epidémiologie	44
5. Diagnostic.....	45
6. Prise en charge.....	45
IV.3.Contre indications	47
a. En cas d'insuffisance rénale.	47
b. En cas d'insuffisance cardiaque	48
c. Au cours de grossesse.....	48
d. Au cours d'allaitement.....	48
e.Autres	48
IV.4.Interactions médicamenteuses :	49
a. Associations déconseillées	49
b. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi.....	49
V. Modalités de prescription.....	50
V.1.Posologie	50
a. Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 mL/min).....	50
b. Insuffisant rénal.....	50
c. Population pédiatrique.....	50
V.2.Recommandations.....	51
VI. Données pharmacogénétiques.....	52
VII. Les promesses.....	52

PARTIE PRATIQUE

I.Problématique.....	53
II. Principes et objectifs.....	53
III. Matériels et méthodes.....	53
1. Type de l'enquête.....	53
2. Période de l'enquête.....	53
3. Terrain de l'étude.....	53
4 .Population étudiée.....	54
5 .Support de l'enquête.....	54
*Conception.....	54
*Composition.....	54
a. Rubrique 1 « informations sur le patient »	58
b. Rubrique 2 « antécédents, facteurs de risques et pathologie associées ».....	58

c. Rubrique 3 « suivi et surveillance du patient diabétique »	58
d. Rubrique 4 « prise en charge du patient diabétique traite par la metformine et iatrogénie ».....	59
e. Rubrique 5 « évolution de la maladie ».....	59
6. Réalisation de l'enquête.....	59
7. Analyse des données	59
IV. Résultats et interprétation.....	60
1. première rubrique « informations sur le patient »	60
2. deuxième rubrique « antécédents, facteurs de risques et pathologie associées ».....	63
3. troisième rubrique « suivi et surveillance du patient diabétique ».....	70
4. quatrième rubrique « prise en charge du patient diabétique traite par la metformine et iatrogénie ».....	77
5. cinquième rubrique « évolution de la maladie ».....	94
DICUSSION.....	97
CONCLUSION.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	104
ANNEXES	
RESUME	

Liste des tableaux

Tableau 01 : caractéristiques du diabète type 1 et type 2.....	06
Tableau 02 : objectifs glycémiques recommandés par le HAS selon le profil du patient.....	14
Tableau 03 : les antidiabétiques.....	20
Tableau 04 : les types d'insulines.....	22
Tableau 05 : stratégie thérapeutique du diabète type 1.....	24
Tableau 06 : escalade thérapeutique.....	25
Tableau 07 : schéma posologique adapte selon la fonction rénale du patient.....	47
Tableau 08 : répartition par tranche d'âge de notre échantillon.....	60
Tableau 09 : répartition par sexe de notre échantillon.....	60
Tableau 10 : répartition par poids de notre échantillon.....	61
Tableau 11 : répartition par profession de notre échantillon.....	61
Tableau 12 : répartition selon la durée de la maladie de notre échantillon.....	62
Tableau 13 : répartition selon les antécédents familiaux de notre échantillon.....	63
Tableau 14 : répartition selon la prise de tabac de notre échantillon.....	63
Tableau 15 : répartition selon l'antécédent d'une hypertension artérielle.....	64
Tableau 16 : répartition selon la mise en route du traitement de l'HTA.....	64
Tableau 17 : répartition selon l'antécédent d'une maladie cardiaque.....	65
Tableau 18 : répartition selon l'antécédent d'une maladie hormonale.....	66
Tableau 19 : répartition selon l'antécédent d'une intervention chirurgicale.....	66
Tableau 20 : répartition selon le motif de l'intervention chirurgicale.....	66
Tableau 21 : répartition selon l'antécédent d'une hyperlipidémie.....	67
Tableau 22 : répartition selon la mise en route D'un traitement hypolipémiant.....	67
Tableau 23 : état récapitulatif des antécédents médicaux et chirurgicaux de notre échantillon.....	68
Tableau 24 : répartition selon la présence d'autres pathologies associées.....	68
Tableau 25 : répartition selon les pathologies associées.....	69
Tableau 26 : répartition selon la prise d'un traitement hyperglycémiant.....	70
Tableau 27 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun.....	71
Tableau 28 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie post-prandiale.....	71
Tableau 29 : répartition selon la régularité du contrôle de l'HbA1c.....	72

Tableau 30 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de l’HbA1c.....	72
Tableau 31 : répartition selon le contrôle de bilan lipidique.....	73
Tableau 32 : répartition selon la réalisation de l’examen fond d’œil.....	73
Tableau 33 : répartition selon le résultat de l’examen fond d’œil.....	74
Tableau 34 : répartition selon l’anomalie de l’examen fond d’œil.....	74
Tableau 35 : répartition selon la réalisation du contrôle de la tension artérielle.....	74
Tableau 36 : répartition selon le résultat du contrôle de la tension artérielle.....	75
Tableau 37 : répartition selon la réalisation de l’ECG.....	75
Tableau 38 : répartition selon le résultat de l’ECG.....	76
Tableau 39 : répartition selon la réalisation de suivi de la cavité buccale.....	76
Tableau 40 : répartition selon la réalisation de la chimie des urines.....	76
Tableau 41 : répartition selon le résultat de la chimie des urines.....	77
Tableau 42 : répartition selon la recommandation d’une surveillance diététique par écrit....	77
Tableau 43 :répartition selon le conseil par écrit sur l’activité physique.....	78
Tableau 44 :répartition selon le conseil par écrit sur le pied diabétique.....	78
Tableau 45 :répartition selon le conseil par écrit sur l’auto-surveillance glycémique.....	79
Tableau 46 : répartition selon les modalités de prise de la metformine.	80
Tableau 47 :répartition selon la date de début de traitement par la metformine en monothérapie.....	80
Tableau 48 : répartition selon la posologie de la metformine prise en monothérapie.....	81
Tableau 49 : répartition selon la date début de traitement par la metformine en bithérapie..	81
Tableau 50 : répartition selon la posologie de la metformine prise en bithérapie.....	82
Tableau 51 : répartition selon la classe d’antidiabétique associée à la metformine en bithérapie.....	83
Tableau 52 : répartition selon l’antidiabétique associé à la metformine en bithérapie.....	83
Tableau 53 : répartition selon la date de début de traitement par la metformine en trithérapie.....	84
Tableau 54 : répartition selon la posologie de la metformine prise en trithérapie.....	85
Tableau 55 : répartition selon l’antidiabétique associé à la metformine et à l’insuline en trithérapie.	85
Tableau 56 : répartition selon l’association de la metformine avec l’insuline (en bi et trithérapie).	86
Tableau 57 : répartition selon la date de début de l’insuline.....	87
Tableau 58 : répartition selon le type d’insuline.....	87

Tableau 59: répartition selon la durée du traitement par la metformine.....	88
Tableau 60: répartition selon la régularité de prise de la metformine.....	88
Tableau 61 : répartition selon l'observance du traitement.....	89
Tableau 62: répartition selon la modification du traitement antidiabétique	89
Tableau 63: répartition selon la cause du changement du traitement.....	90
Tableau 64: répartition selon les causes d'arrêt du traitement par la metformine.....	91
Tableau 65 : répartition selon la survenue d'hypoglycémies.....	91
Tableau 66 : répartition selon l'existence d'interactions médicamenteuses avec la metformine.....	92
Tableau 67: répartition selon le médicament entrant en interactions avec la metformine	93
Tableau 68 : répartition selon les effets secondaires.....	94
Tableau 69: répartition selon la stabilité du diabète.....	94
Tableau 70 : répartition selon la présence de complications.....	95
Tableau 71 : répartition selon le type de complications.....	95
Tableau 72 : répartition selon l'incidence de décès.....	96

Listes des figures

Figure 01 : le diabète dans le monde.....	04
Figure 02 : physiopathologie de diabète type 1.....	08
Figure 03 : stratégie thérapeutique.....	25
Figure 04 : les objectifs de l'éducation thérapeutique.....	28
Figure 05 : rôle du pharmacien dans la prise en charge des diabétique type2.....	29
Figure 06 : Galega officinalis à fleurs pourrée.....	30
Figure 07 : Galega officinalis à fleurs blanches.....	30
Figure 08 : les dérivés de la guanidine.....	31
Figure 09 : structure et formule chimique de la metformine.....	32
Figure 10 : mécanisme d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie.....	36
Figure 11 : mécanisme d'action de la metformine via une voie secondaire de la diminution de la néoglucogénèse.....	37
Figure12 : Effet de la metformine sur la diminution de la lipidémie.....	39
Figure 13 : acidose lactique induite par la metformine.....	43
Figure 14 : démarche clinique pour la prise en charge de patient avec une acidose lactique sévère.	46
Figure 15 : fiche de suivie de patient diabétique.....	58
Figure 16 : répartition par tranche d'âge de notre échantillon.....	60
Figure 17 : répartition par sexe de notre échantillon.....	60
Figure 18 : répartition par poids de notre échantillon.....	61
Figure 19 : répartition par profession de notre échantillon.....	62
Figure 20 : répartition selon la durée de la maladie de notre échantillon.....	62
Figure 21 : répartition selon les antécédents familiaux de notre échantillon.....	63
Figure 22 : répartition selon la prise de tabac de notre échantillon.....	64
Figure 23 : répartition selon l'antécédent d'une hypertension artérielle.....	64
Figure 24 : répartition selon la mise en route du traitement de l'HTA.....	65
Figure 25 : répartition selon l'antécédent d'une maladie cardiaque.....	65
Figure 26 : répartition selon l'antécédent d'une maladie hormonale.....	66
Figure 27 : répartition selon l'antécédent d'une intervention chirurgicale.....	66
Figure 28 : répartition selon l'antécédent d'une hyperlipidémie.....	67
Figure 29 : répartition selon la mise en route d'un traitement hypolipémiant.....	67

Figure 30: état récapitulatif des antécédents médicaux et chirurgicaux de notre échantillon.	68
Figure 31: répartition selon la présence d'autres pathologies associées.....	69
Figure 32 : répartition selon la prise d'un traitement hyperglycémiant.....	70
Figure 33 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun.....	71
Figure 34: répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie post-prandiale....	71
Figure 35: répartition selon la régularité du contrôle de l'HbA1c	72
Figure 36 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de l'HbA1c.....	72
Figure 37: répartition selon le contrôle de bilan lipidique.....	73
Figure 38: répartition selon la réalisation de l'examen fond d'œil	73
Figure 39: répartition selon le résultats de l'examen fond d'œil.....	74
Figure 40 : répartition selon l'anomalie de l'examen fond d'œil.....	74
Figure 41: répartition selon la réalisation du contrôle de la tension artérielle.....	75
Figure 42: répartition selon le résultat du contrôle de la tension artérielle.....	75
Figure 43: répartition selon la réalisation de l'ECG.....	75
Figure 44: répartition selon le résultat de l'ECG.....	76
Figure 45: répartition selon la réalisation de suivi de la cavité buccale.....	76
Figure 46 : répartition selon la réalisation de la chimie des urines.....	76
Figure 47: répartition selon le résultat de la chimie des urines.....	77
Figure 48: répartition selon la recommandation d'une surveillance diététique par écrit.....	78
Figure 49: répartition selon le conseil par écrit sur l'activité physique.....	78
Figure 50: répartition selon le conseil par écrit sur le pied diabétique.....	79
Figure 51 : répartition selon le conseil par écrit sur l'auto-surveillance glycémique.....	79
Figure 52: répartition selon les modalités de prise de la metformine.	80
Figure 53: répartition selon la date de début de traitement par la metformine en monothérapie.....	80
Figure 54: répartition selon la posologie de la metformine prise en monothérapie.....	81
Figure 55: répartition selon la date début de traitement par la metformine en bithérapie....	82
Figure 56: répartition selon la posologie de la metformine prise en bithérapie.....	82
Figure 57: répartition selon la classe d'antidiabétique associée à la metformine en bithérapie.....	83
Figure 58 : répartition selon d'antidiabétique associé à la metformine en bithérapie.....	84
Figure 59: répartition selon la date de début de traitement par la metformine en trithérapie.....	84
Figure 60: répartition selon la posologie de la metformine prise en trithérapie.....	85

Figure 61: répartition selon l'antidiabétique associé à la metformine et à l'insuline en trithérapie.	86
Figure 62: répartition selon l'association de la metformine avec l'insuline (en bi et trithérapie).	86
Figure 63 : répartition selon la date de début de l'insuline.....	87
Figure 64: répartition selon le type d'insuline.....	87
Figure 65 : répartition selon la durée du traitement par la metformine.....	88
Figure 66: répartition selon la régularité de prise de la metformine.....	89
Figure 67 : répartition selon l'observance du traitement.....	89
Figure 68: répartition selon la modification du traitement antidiabétique	90
Figure 69: répartition selon la cause du changement du traitement.....	90
Figure 70 : répartition selon les causes d'arrêt du traitement par la metformine.....	91
Figure 71: répartition selon la survenue d'hypoglycémies.....	91
Figure 72 : répartition selon l'existence d'interactions médicamenteuses avec la metformine.....	92
Figure 73: répartition selon le médicament entrant en interactions avec la metformine.....	93
Figure 74: répartition selon la stabilité du diabète.....	94
Figure 75: répartition selon la présence de complications.....	95
Figure 76 : répartition selon le type de complications.....	96
Figure 77: répartition selon l'incidence de décès.....	96

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
FID : Fédération Internationale de Diabète
DT2 : Diabète Type 2
DT1: Diabète Type 1
DID: Diabètes Insulino-Dépendant
DNID: Diabète Non Insulino-Dépendant
MODY:Maturity Onset Diabete of the Yong
MIDD:Maternally Inherited Diabetes and Deafnes
AND: Acide Desoxyribonucleique
ATP: Adenosine Triphosphate
CPA: Cellule Présentatrice d' Antigène
GLP1:Glucagon Like Peptide -1
ADA: Association Américaine de Diabète
AVC: Accident Vasculaire Cérébral
IH : Insuffisance Hépatique
HBA1c : Hémoglobine Glyquée
ATCD : Antécédents
FDA : Food and Drug Administration
NASH : stéatohépatite non alcoolique.
TZD : thiazolidinediones.
KATP : ATP sensitive potassium channel
GIP : Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide
DPP4 :DepeptidylPeptidase-4
NPH : Neutral Protamine Hagedorn
MHD : Mesure Hygièno –Diététiques
ADO : Anti Diabétiques Oraux
CI : Contre Indications
IAG : Inhibiteurs des Alpha-Glucosidase
SU : Sulfamides
ASG : Auto Surveillance Glycémique
HAS : Haute Autorité de Sante
ETP : Education Thérapeutique du Patient

NO: Oxyde d'azote.

OCT: Transporteurs de Cations Organiques.

MATE : Multidrug And Toxic compound Extrusion.

NADH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

ATP : Adénosine Tri Phosphate.

AMP : Adénosine Mono Phosphate.

GTP : Guanosine Tti Phosphate.

PEPCK: Phospho Enol Pyruvate CarboxyKinase.

G6Pase: Glucose -6- Phosphatase.

AMPc: AMP cyclique.

PKA : Protéine Kinase A.

mGPD : isoforme mitochondriale de la GlycéroPhosphate Déshydrogénase.

DHAP : DiHydroxy Acétone Phosphate.

DPP : Diabetes Prevention Program.

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study..

PCOS: Syndrome des Ovaires Polykystiques.

LH : Hormone Lutéinisante.

pH : Potentiel Hydrogène.

MALA : Acidose Lactique Associée à la Metformine.

INR : International Normalized Ratio.

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.

COX : Cyclo-Oxygénase.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

SGLT-2 : Sodium /glucose cotransporteur 2

IR : Insuffisance rénale

EPSP : Etablissement Public de Santé De Proximité

INTRODUCTION

Le diabète sucré, également appelé diabète mellitus signifiant « sucre comme le miel » en Latin, est une affection chronique qui résulte de la perte progressive de la sécrétion d'insuline et/ou d'une augmentation de la résistance périphérique à l'utilisation de l'insuline. Il s'en suit des troubles de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Ces troubles métaboliques sont caractérisés par une hyperglycémie chronique c'est-à-dire une concentration élevée de glucose dans le sang.

Le diabète englobe un ensemble de maladies métaboliques hétérogènes, encore associé de nos jours à des mécanismes mal définis. On peut cependant différencier, en fonction de la sévérité de la carence insulinaire et de l'origine de la pathologie, deux formes majeures de diabète.

Le Diabète de Type I (DTI), auparavant appelé diabète insulino-dépendant, est caractérisé par une carence insulinaire absolue par destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Son seul traitement est l'insulinothérapie.

Le Diabète de Type II (DTII), auparavant appelé diabète non insulino-dépendant, correspond à une carence insulinaire relative liée à une insulino-résistance périphérique associée à un défaut de l'insulino-sécrétion. ...).

Les complications de diabète type 2 font toute la gravité de cette maladie car il y a atteinte possible du cœur, du rein, de l'œil, des artères et des nerfs dont les complications dégénératives (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et les complications vasculaires).

On distingue aussi les complications métaboliques (l'acidocétose, le coma hyperosmolaire, l'acidose lactique et l'hypoglycémie).

Malgré l'existence des traitements mais ils présentent beaucoup d'iatrogénie et d'effet indésirable. La metformine est le traitement de première intention de diabète type 2, avec une bonne tolérance mais peut présenter des effets indésirables très graves (voir fatal) comme l'acidose lactique. D'où l'objectif de notre travail qui est de montrer la place de la metformine et son iatrogénie chez des patients diabétiques type 2 suivis dans la polyclinique de Fouka EPSP Bouismail. Ainsi que de montrer le rôle très important du pharmacien dans la prise en charge et le conseil des malades diabétiques type 2.

Notre travail est rédigé de la façon suivante :

*Dans une première partie, on explique ce qu'est le diabète de sa définition à ses complications en passant par ses différents types, sa physiopathologie et son diagnostic. Cela nous permettant de mieux comprendre la pathologie.

*Ensuite, dans la deuxième partie nous avons abordé les mesures hygiéno-diététique et les différents traitements antidiabétiques et leur stratégie thérapeutiques ainsi que la prise en charge des patients diabétiques.

*Après cela dans la troisième partie, nous avons parlés en détail de la metformine en passant par l'historique de la molécule, ses propriétés thérapeutiques, son mécanisme d'action, ses effets indésirables et ses interactions médicamenteuses on finissant par les modalités de sa prescription.

*Enfin, dans la quatrième et la dernière partie, une étude *descriptive* sur des dossiers de contrôle de **62** malades diabétiques de type 2 traités par la metformine. Celle-ci a été réalisée à travers une fiche d'enquête (questionnaire) validée dans le but de connaître la place de la metformine dans le traitement du diabète type 2 et son iatrogénie.

Chapitre I : Généralités sur le diabète.

I. Historique

Le terme diabète vient du grec « dia-baino » qui signifie traverser. Brièvement résumé, l'histoire du diabète commence au XVIIème siècle notamment avec Thomas Willis qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques. Il distingue alors la maladie diabétique en 2 classes : le diabète sucré dit « mellitus » et le diabète insipide dit « insipidus » (1).

En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. À partir de ce moment, le chercheur canadien Sir Frederick Grant Banting et son équipe de l'Université de Toronto, effectuaient des recherches qui allaient conduire à la découverte de cette molécule appelée "Insuline" en 1920 qui était responsable de la régularisation du sucre au niveau sanguin (2).

II. Définition

Selon l'article publié par l'OMS (organisation mondiale de la santé) en juin 2020 le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang il s'agit d'une hormone hyperglycémiant. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins.

III. Épidémiologie

En 2013, la population diabétique mondiale était de 382 millions, ce chiffre passera à 592 millions en 2035. Cette épidémie qui concerne surtout le diabète type 2 est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, les régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité. Il existe une extrême hétérogénéité de la prévalence du diabète d'un pays à l'autre.

III.1 Dans le monde

La fédération internationale de diabète (FID) déclare le diabète comme une pathologie pandémique qui menace la santé mondiale. Tous les indicateurs sont au rouge. Dans sa dernière livraison, l'atlas de la FID mentionne que la prévalence de cette maladie chronique

dans le monde est passée à 9,3%, soit 463 millions de diabétiques en 2019. Le taux est passé de simple au double par rapport à l'an 2000 qui était de l'ordre de 4,9% soit 151 millions de patients. (3)

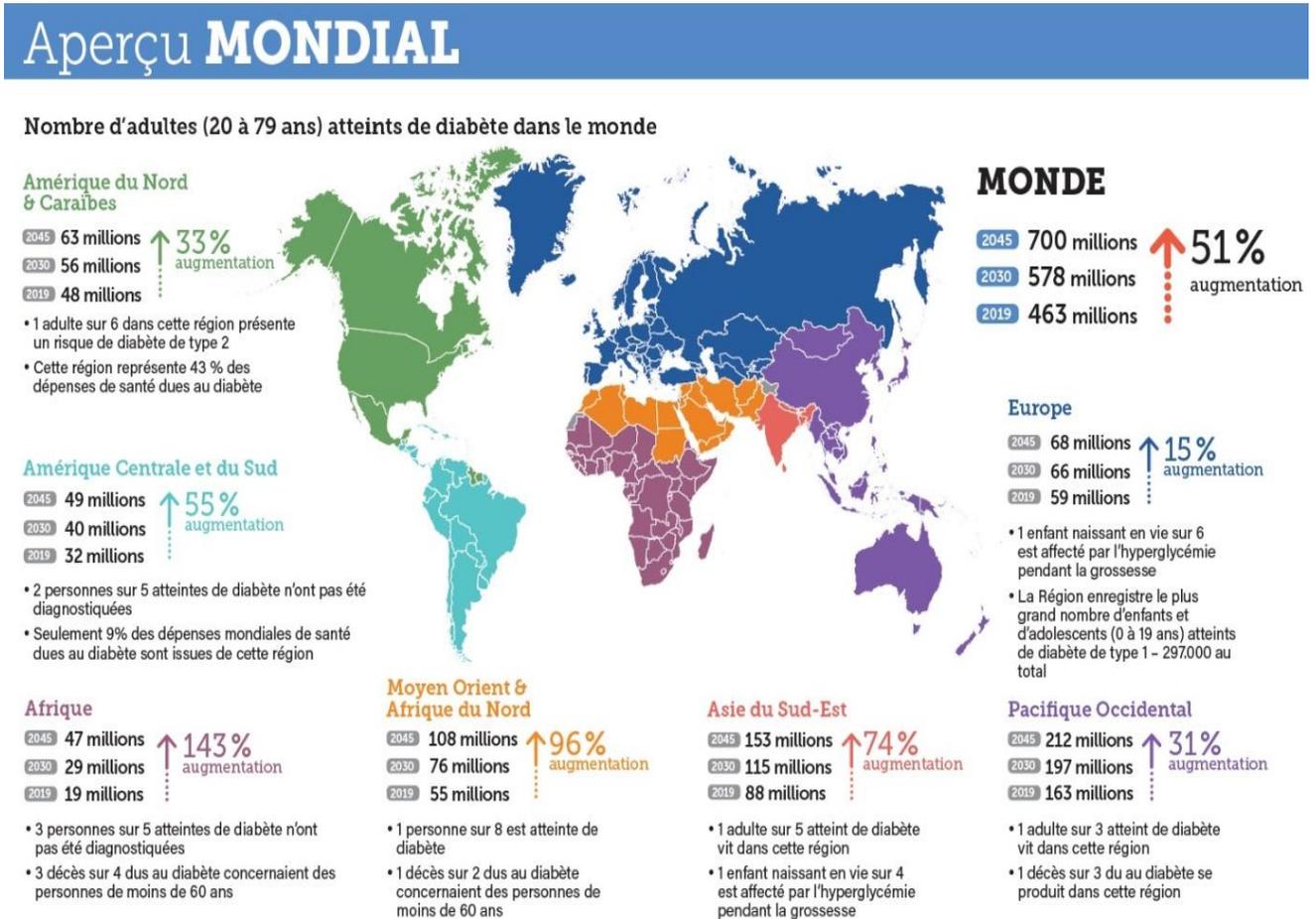


Figure 01 : le diabète dans le monde (38)

III.2. En Algérie

Selon les résultats de l'enquête du ministère de la santé menée selon l'approche de l'OMS, dite "stepwise", La prévalence de l'hyperglycémie en Algérie à jeun égale ou supérieure à 1,26 g/l est estimée à 14,4%, soit au total plus de 4,5 millions de diabétiques. Si l'on tient compte de la marge de progression annoncée par la FID et qui est de 96%, ce taux risque de passer de simple au double en 2045. Il y aura près de 9 millions de diabétiques d'ici à 20 ans. (3)

Avant les années 2000, les enquêtes réalisées à l'Est et à l'Ouest du pays montraient une prévalence du diabète type 2 située entre 6,4 et 8,2% chez les sujets âgés de 30 à 64 ans. Chez les Touaregs du sud algérien dans la même tranche d'âge, elle n'est que de 1,3% ce qui conforte l'influence du mode de vie et de l'activité physique sur le développement de la maladie. L'étude STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem)

chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%. En 2006, une étude réalisée à Sidi Belabbes note une prévalence de 10,5%. L'enquête nationale TAHINA signale une prévalence de 12,2%. Selon les registres du diabète de type 1, chez les jeunes de moins de 15 ans, l'incidence à Constantine en 2010 était de 17,44 /100 000 et à Oran en 2011 de 26/100 000 et à Alger de 22.8/100 000 enfants (4)

L'Algérie a alors enregistré, de 2003 à 2017, une augmentation de 80%, alors que la prévalence était de 8,9% de la population ciblée. Selon les statistiques de la FID, 4,2 millions de personnes diabétiques sont décédées en 2019. (3)

IV. Classification

IV.1. Diabète de type 1

Le diabète insulinoindépendant ou le diabète de type 1 représente environ 15 % des cas de diabète. Cette forme de la maladie peut se manifester à tout âge, mais le plus souvent elle apparaît durant l'enfance ou au début de l'âge adulte, d'où son appellation de « diabète juvénile ». Le déclenchement de processus auto-immun de destruction des cellules β est contrôlé par des facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs arguments démontrent l'existence d'une susceptibilité génétique au type 1. Les cas familiaux représentent 10 % de diabète de type 1 et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 35% (5) (6).

Les symptômes de ce type de diabète surviennent en général très brutalement. Apparaissent ainsi un besoin d'uriner fréquemment, une soif intense, une sensation de faim intense, une perte de poids, une fatigue intense ou des pertes de connaissance à répétition.

IV.2. Diabète de type 2

La majorité des cas de diabète sont de type 2 (DT2) également appelés diabètes non insulinoindépendants ou diabètes de la maturité. Ce type de diabète touche généralement les personnes après 50 ans, même si on observe de nos jours une augmentation de l'incidence chez l'enfant. Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués, d'où son évolution à bas bruit et le retard de diagnostic qui se fait souvent plusieurs années après son apparition, ou lors de complications déjà présentes (7) (8) (9).

Plusieurs caractéristiques nous permettent de distinguer le diabète de type 1 de celui de type 2, telle que la fréquence, l'âge, les causes, les signes révélateurs et autres qui sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 01 : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2. (39)

Type de diabète	D.I.D (type 1)	D.N.I.D (type2)
Fréquence	15%	85%
Age de début	<20ans	>35 ans
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Insulino-sécrétion	Nulle	Carence relative
Insulino-résistance	non	Oui

IV.3. Diabète gestationnel

L'OMS définit le diabète gestationnel comme un trouble de tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable débutant au diagnostic et pour la première fois pendant la grossesse quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum, cette définition admise par tout; regroupe sous un même terme 2 situations :

Certains ont aussi différencié le diabète gestationnel et l'hyperglycémie modérée de la grossesse en fonction du niveau d'anomalie au test de diagnostic

Dans les deux cas le niveau d'anomalie de la tolérance au glucose et en relation avec un déficit de l'insulino-sécrétion. (10)

IV.4. Autres types de diabète sucré

Ils sont secondaires à une autre maladie: maladie pancréatique, endocrinopathie ou peuvent être secondaires à la prise de certains médicaments.

a. Diabète insipide

C'est une maladie métabolique rare causée par une déficience en vasopressine; l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse qui contrôle la quantité d'urine éliminée par les reins. Il se caractérise par une soif intense et l'élimination d'une grande quantité d'urine de 4 à 10 litres/jour. (11)

b. Diabète MODY

Le diabète MODY (Maturité Osent Diabetes of the Young) est défini par sa survenue chez des sujets jeunes avant l'âge de 30 ans avec une prédisposition familiale. Il existe habituellement une transmission autosomique dominante, et plusieurs régions génétiques sont associées à la maladie. (11)

c. Diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial (MIDD) : est une forme de diabète à transmission exclusivement maternelle. C'est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 32-43 qui en est responsable. Les mitochondries sont impliquées dans le métabolisme oxydatif du glucose et des acides gras et fournissent de l'énergie à la cellule. Dans le diabète mitochondrial; il existe un déficit en ATP conduisant à une diminution de l'insulino-sécrétion. (12)

d. Diabète hémochromatosique

Hémochromatose elle peut également s'accompagner d'un diabète. Le dosage du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine permet le diagnostic confirmé par la mise en évidence de la mutation HFE (high fer : protéine d'hémochromatose humaine codée par le gène HFE situe sur le chromosome 6 humain). (13)

e. Diabète endocrinien

La majorité des endocrinopathie s'accompagnent d'anomalie de la tolérance glucidique. Parmi ces endocrinopathie on peut citer : l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéroïdie et l'hyperparathyroïdie. Cette intolérance glucidique rarement évoluée vers un diabète qui disparaît quand la maladie endocrinienne est traitée. (14)

f. Diabète lipoatrophique

Le diabète lipoatrophique, forme rare du diabète sucré, est caractérisé par une insulino-résistance majeure avec lipoatrophie et absence d'autoimmunité anti-pancréas. Il est exceptionnel en dehors du traitement par les antirétroviraux mais des cas secondaires à des pathologies néoplasiques, infectieuses ou auto-immunes ont été décrits. Nous rapportons ici l'association de ce type de diabète avec un lymphome cutané et une hépatite virale B chronique. (15)

g. Diabète pancréatique

Le diabète pancréatique se caractérise par une hyperglycémie chronique, toute affection qui touche le pancréas peut provoquer un diabète. La liste des affections comprend (16) :

- Les pancréatites, quelle qu'en soit la cause
- Les traumatismes du pancréas.
- Les pancréatectomies.
- Les cancers du pancréas.

h. Diabète africain

Il doit être suspecté chez les africains et les indiens. Ce diabète apparaît entre 30 et 40 ans, son début est aigu, généralement avec cétose. L'évolution se fait secondairement vers un mode non insulino-dépendant. Il n'y a pas de marqueur d'auto-immunité, pas d'insulinorésistance. (17)

i. Diabète iatrogène

Ils correspondent aux hyperglycémies provoquées par certains médicaments tels que, les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, ou encore, les interférons α . (16)

V. Physiopathologie

V.1. Physiopathologie du diabète type 1

Dans l'histoire de la maladie, la perméabilité intestinale serait augmentée et pourrait favoriser les infections. Cette hyperperméabilité pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules beta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des nœuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules beta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines qui vont activer les macrophages et détruire les cellules beta, induisant ainsi l'insulite. (18)

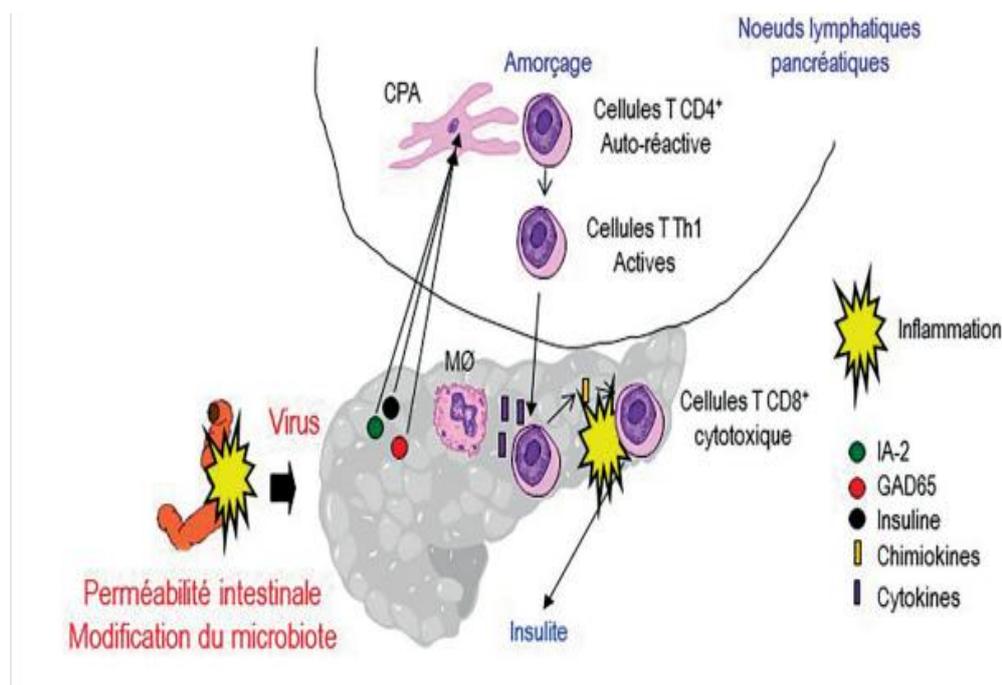


Figure 02 : physiopathologie de diabète type 1 (40)

V.2. Physiopathologie du diabète type 2

L'étude des mécanismes physiopathologiques du diabète type 2 a largement évolué ces dernières années : ce n'est pas le « petit diabète » que l'on pensait autrefois, ni même sans doute le résultat des seuls excès alimentaires. Il s'agit en effet d'une pathologie responsable de complications graves notamment cardiovasculaires, impliquant des mécanismes physiopathologiques complexes. Le diabète type 2 résulte de la conjonction d'une insulino-résistance (définie comme une moindre sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline) et d'un défaut de la sécrétion du pancréas endocrine lequel conduit à un déficit sécrétoire en insuline et à une hypersécrétion de glucagon (hormone hyperglycémisante responsable notamment de la production de glucose par le foie); L'insulino-résistance, marqueur de surcharge pondérale et de la sédentarité apparaît comme un processus préalable à la survenue du diabète type 2, la normoglycémie étant maintenue dans un premier temps par une « hyperinsulinémie » compensatrice, puis dans un second temps le pancréas n'arrive plus à fournir l'insuline nécessaire à l'homéostasie glucidique (« épuisement » du pancréas). Mais en réalité, le déficit insulinosécrétoire de la cellule beta pancréatique est précoce et on pense qu'il préexiste même probablement à l'insulino-résistance et qu'il est aggravé par celle-ci. Il faut souligner que les 2 mécanismes majeurs que sont l'insulino-résistance et l'insulinopénie vont continuer d'évoluer tout au long de la vie du patient diabétique de type 2, conduisant à une aggravation constante des processus sous tendant la maladie. Néanmoins pour préciser notre propos, on peut dire ici qu'il s'agit de l'implication d'hormones intestinales dites incrétines (la plus importante étant le GLP1), lesquelles sont secrétées au cours des repas et dont l'action va potentialiser la sécrétion d'insuline et freiner celle du glucagon; il est maintenant clairement établi qu'il existe une altération de la sécrétion du GLP1 chez les patients diabétiques de type 2. (19)

VI. Diagnostic

Le diagnostic de tous les types de diabète est simple, il repose essentiellement sur la mesure de la glycémie sanguine à jeun et sur l'hyperglycémie provoquée. Les critères diagnostiques du diabète ont changé avec le temps, au fur et à mesure que les études montrent une relation entre l'apparition des complications et le taux de glycémie (20) (21).

Les critères établis par l'OMS sont :

- Deux glycémies à jeun $\geq 1,26$ g/l, soit 7 mmol/l ; le diagnostic de diabète est confirmé, seuil d'apparition de la micro-angiopathie diabétique.

- Ou une glycémie à jeun ≥ 2 g/l (11mmol/l), signes cliniques d'hyperglycémie. ou une glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose supérieure à 2 g/l. (20) (22)

En pratique clinique, en l'absence de symptômes, il convient d'obtenir une confirmation par une deuxième mesure glycémique avant de retenir le diagnostic de diabète La méthode de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) consiste en mesure de la glycémie veineuse 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose dissout dans 250 ml d'eau, à absorber en moins de 5 minutes. Les sujets dont la glycémie 2 heures après une charge orale en glucose est > 11.1 mmol/L sont considères comme diabétiques Le souci de simplifier les procédures diagnostic du diabète a amène à envisager le dosage de l'HbA1c (hémoglobine glyquée) pour la détection dès la fin de 1970 ; 30 ans plus tard la preuve de l'intérêt de dosage de l'HbA1c dans cette indication n'a toujours pas été apportés même si l'American Diabète Association (ADA) tente d'introduire leur diagnostic dans la pratique courante (20) (22) (23).

VII. Complications de diabète

VII.1. Complications métaboliques (aigues)

a. L'acidocétose

L'acidocétose diabétique est une grave complication métabolique mettant en jeu le pronostic vital. Elle survient dans plus de 90 % des cas chez des patients diabétiques de type I et représente même généralement le mode de révélation d'un DTI. L'acidocétose reste donc rare chez le patient diabétique de type 2.

L'acidocétose résulte d'une forte carence en insuline, qu'elle soit absolue ou relative, limitant fortement la pénétration intracellulaire du glucose qui est alors « piège » dans le sang. Cette carence entraîne donc une hyperglycémie par diminution de l'utilisation périphérique du glucose ; mais elle est aussi aggravée par la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la stimulation d'hormones de contre-régulation hyper-glycémiantes (glucagon, cortisol, catécholamines et hormones de croissance) pour pallier au déficit énergétique dans les tissus insulino-dépendants. L'hyperglycémie conduit à une polyurie avec perte électrolytique. La déshydratation extracellulaire engendrée déclenche des mécanismes d'adaptation avec une aggravation de la fuite potassique pour retenir le sodium. (24) (25)

b. Le coma hyperosmolaire

Plus rare que l'acidocétose mais présentant une plus forte mortalité (20 % contre 5 %), le Coma hyperosmolaire est une complication grave survenant principalement dans le cadre d'un DT2. Il s'agit le plus souvent d'une décompensation des sujets âgés diabétiques de type

2 non insulinotraités, peu autonomes et avec des troubles cognitifs. Cela témoigne d'une fragilité du terrain ou d'une prise en charge inadaptée. . (24) (25)

c. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais présentant une forte mortalité (> 30%). Elle peut aussi bien survenir chez le sujet diabétique que chez le sujet non diabétique, principalement en cas d'hypoxie tissulaire profonde consécutive à un état de choc (cardiogénique, hémorragique, septique). L'insuffisance hépatique (IH) joue également un rôle important dans la constitution d'une acidose lactique. Dans le cadre du DT2, l'acidose lactique peut être induite lors de l'accumulation de la metformine par inhibition de la néoglucogenèse. (24) (25)

d. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications diabétiques. Elle est actuellement définie par tout épisode de glycémie anormalement basse. L'hypoglycémie résulte d'une inadéquation de l'insulinémie par rapport à la glycémie. Elle s'explique soit par un surdosage en insuline ou insulino-sécréteurs, soit par une insuffisance d'apports glucidiques, soit par une activité physique intense sans adaptation de traitement ou collation. Des cas de déficience de la contre-régulation hormonale engendrant une hypoglycémie ont également été rapportés. (25) (26)

VII.2. Complications dégénératives (chroniques)

a. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique se manifeste par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. C'est la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète puisque plus de 75% des sujets présentent les symptômes après deux décennies d'ancienneté de diabète. Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles. Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Le suivi ophtalmologique, tel qu'il est recommandé, doit être au moins annuel pour pouvoir mettre en place l'intervention adaptée (27) (28) (29).

b. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale (27).

c. Neuropathie diabétique

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type A α et β (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres A α et β (responsables de la sensibilité thermoalgésique). La personne ressent alors des picotements, des douleurs et une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres. La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères intractables. Selon l'OMS, Le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques. Au Etats unies, plus de la moitié des amputations localisées au niveau des membres inférieurs sont la conséquence des ulcérations liée au diabète (27) (30) (31) (32) (35).

La dysautonomie diabétique a des répercussions multiples dont les plus évidentes concernent l'altération des systèmes cardiovasculaire, digestive et urogénital (30) (33) (34).

d. Complications vasculaires coronariennes

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus. Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC. Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne se situe entre 2 et 4 fois. Ce taux est plus élevé chez les femmes. La fragilisation de l'os suite à une mauvaise irrigation, prédispose 5 fois le diabétique aux fractures. (27) (36)

e. Complications vasculaires cérébrales

Le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de même ordre que l'infarctus cardiaque. Ces incidents surviennent suite à l'Obstruction d'une artère cervicale ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un accident vasculaire cérébral (27).

f. Complications vasculaires périphériques

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique. Dans les jambes, les pieds et les orteils, les artères durcissent et se rétrécissent. La circulation sanguine se trouve alors très réduite, ce qui prépare le terrain ischémique. Le risque relatif pour l'artérite des membres inférieurs se situe entre 5 et 10 avec une prédisposition masculine plus prononcée (37).

Chapitre 2 : Traitement du diabète.

I.Objectifs de la prise en charge du diabétique

I.1.Traitement des facteurs de risque associés à l'hyperglycémie

Le traitement de diabète impose d'avoir un régime alimentaire sain et de pratiquer une activité physique ainsi que de réduire la glycémie et les autres facteurs de risque de lésions des vaisseaux sanguins notamment les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémies, ...etc.). L'arrêt du tabac est également important pour éviter les complications. (41)

I.2.Objectif glycémique

a.Pour la plupart des patients diabétiques

L'hémoglobine glyquée cible doit être $\leq 7\%$, cependant la recommandation de la Haute autorité de santé insiste sur la nécessité d'adapter ce taux au profil des patients (selon le tableau ci-dessous). Quel que soit le niveau de contrôle glycémique, il est préconisé :

*de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas, etc.);

*de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.

b.Chez des diabétiques de découverte récente

-bonne espérance de vie sans affection cardiovasculaire.

- HbA1c: 6% à 6,5%.

Si cet objectif peut être atteint sans effet secondaire et sans hypoglycémie

c.Chez des diabétiques compliqués, à risque hypoglycémie

-faible espérance de vie, avec des morbidités ou si les objectifs sont difficiles à atteindre.

-HbA1c : 7,5% à 8% et même un peu plus. (42) (43)

Tableau 02 : Objectifs glycémiques recommandés par la HAS selon le profil du patient (44)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	<7%
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est >15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	<6.5%
	DT2 : *avec comorbidité grave et/ou une espérance de vie limitée (<5ans) *ou avec des complications macro vasculaires évoluées *ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (>10ans) et pour lesquels la cible de 7 %s'avère difficile d'atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	<8%
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie et jugée satisfaisante	<7%
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et a risque de basculer dans la catégorie de malades	<8%
	Dite « malades » dépendantes en mauvaises état de santé en raison d'une poly pathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	<9%et ou glycémie capillaire préprandiale entre 1et 2 g/l
Patient avec antécédents cardio-vasculaires	Patients avec antécédent de complications macrovasculaires considéré non évolué	<7%
	Patients avec antécédent de complications macrovasculaires considérées évolué : *infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque *atteinte coronarienne sévère *atteinte poly artérielle *accident vasculaire cérébrale récent (<6 mois)	<8%
Patient avec insuffisance rénale chronique IRC	IRC modérée	<7%
	IRC sévère ou terminale	<8%
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	<6.5%
	Durant la grossesse	<6.5% et glycémie <0.95 g/l a jeun et<1.20 g/l post prandiale a 2 heures

II. Les moyens thérapeutiques

II.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Les Règles hygiéno-diététiques pour un diabétique sont les suivantes :

*Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle).

*Ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas.

*Contrôler la taille des portions (utiliser des assiettes de petit diamètre, ne pas se resservir), les légumes verts cuits ou crus : 2 fois par jour minimum, les fruits : 2 ou 3 fois par jour, les produits laitiers : 3 par jour.

*Glucides : 50-55%, Lipides : 30-35%, Protides : 20%

*Diminuer la consommation de matières grasses, de viandes dites grasses, de charcuterie, de fromages gras, de fruits oléagineux.

*Les aliments glucidiques ont une place indispensable pour leur effet sur le rassasiement et la prise alimentaire.

*La répartition glucidique optimale semble être de 10 % à 20 % des apports totaux au petit déjeuner, et de 40 % à 45 % des apports totaux au déjeuner et au dîner.

*Recommander un apport en sel de 8 g/jour, réduit à 6 g/jour en cas d'hypertension artérielle.

L'activité physique ne se réduit pas au sport, elle comprend aussi l'activité physique dans la vie de tous les jours, à la maison, au travail, et dans les transports.

En 2007, les recommandations de santé publique définies au plan international étaient les suivantes :

Pour les adultes âgés de 18 à 65 ans, pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes, 3 jours par semaine, d'activité physique d'intensité élevée (ex : jogging).

Pour les sujets âgés de plus de 65 ans, la marche rapide était considérée comme une activité physique d'intensité élevée et la marche normale d'intensité modérée, le volume d'activité pouvant être fractionné en périodes d'au moins 10 minutes.

On peut être sédentaire en faisant du sport 3 fois par semaine. Il est donc important de bouger régulièrement dans les activités de la vie quotidienne. **(45)**

II.2. Traitement médicamenteux de diabète

Les deux principales anomalies conduisant à l'apparition et à l'aggravation du diabète sont l'insulinorésistance d'une part et le déficit insulinosécrétoire d'autre part. Plusieurs classes pharmacologiques visant à corriger l'une ou l'autre de ces anomalies; on distingue classiquement les médicaments insulinosensibilisateurs et les médicaments insulinosécrétagogues.

a. Les antidiabétiques par voie orale

1 .Les médicaments qui améliorent la sensibilité a l'insuline

Ces familles de médicaments agissent en améliorant l'efficacité de l'insuline présente dans le sang. (46)

➤ **Biguanides:**

Les biguanides abaissent la glycémie en diminuant la production hépatique de glucose (gluconéogenèse et glycolyse). Ils sont considérés comme des sensibilisants périphériques à l'insuline, mais la stimulation de l'assimilation périphérique du glucose pourrait résulter de la seule diminution de la production hépatique de glucose. Les biguanides diminuent également le taux des lipides et l'absorption digestive de certains nutriments, augmentent la sensibilité des cellules bêta au glucose circulant et réduisent le taux de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène, exerçant ainsi une action antithrombotique. La metformine est le seul biguanide actuellement disponible dans le commerce.

Son utilisation est donc privilégiée dans les situations d'insulinorésistance, notamment chez les sujets obèses ou en surpoids.

Contrairement aux sulfamides, son efficacité a été démontrée tant sur la réduction de la glycémie et de l'HbA1c, que sur la diminution des complications liées au diabète. (47) (48)

La pharmacologie de la metformine est détaillée dans le chapitre 3.

➤ **Les glitazones ou thiazolidinediones :**

L'utilisation de thiazolidinediones, également appelées «glitazones», dans la gestion du diabète de type 2, peut aider au contrôle glycémique et à la résistance à l'insuline. Il existe deux thiazolidinediones, la rosiglitazone et la pioglitazone, actuellement approuvées par la FDA en monothérapie ou en association avec la metformine ou les sulfonyles pour gérer le diabète sucré de type 2. L'utilisation de ces médicaments doit être associée à des modifications du mode de vie telles que le régime alimentaire, l'exercice et la perte de poids. Les thiazolidinediones peuvent également être utilisées dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, car ils peuvent entraîner l'amélioration de la fonction endothéliale,

amélioration de l'ovulation et réduction de la résistance à l'insuline. La pioglitazone réduit spécifiquement la graisse hépatique et peut améliorer la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (NASH); cependant, des variables et des risques supplémentaires nécessitent

Une évaluation chez les patients NASH. L'avantage le plus significatif des TZD est qu'ils ne provoquent pas d'hypoglycémie en monothérapie et ne sont pas contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale. (49)

2. les médicaments qui stimulent la production d'insuline

Ces médicaments stimulent la libération d'une plus grande quantité de l'insuline par le pancréas. Ils sont plus volontiers prescrits chez les patients qui ne présentent pas de surpoids. L'effet indésirable le plus sérieux de cette famille de médicaments est l'hypoglycémie, une baisse excessive de la glycémie provoquée le plus souvent par un apport alimentaire en sucres insuffisant ou par une activité physique inhabituelle, en particulier chez les patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale. L'abus d'alcool ou une automédication abusive avec des médicaments, des compléments alimentaires ou des plantes peut également déclencher un épisode d'hypoglycémie.

L'hypoglycémie peut se traduire par une perte de connaissance, qui peut se révéler dangereuse dans certaines circonstances comme la conduite ou la baignade. Il est nécessaire de connaître parfaitement les réactions de son corps au traitement et à une éventuelle hypoglycémie avant de pratiquer certaines activités. Il est également important de ne pas sauter de repas et de prendre des précautions lorsqu'on voyage. (46)

➤ Sulfonylurées (SU) :

Les sulfonylurées sont des antidiabétiques oraux recommandés en seconde intention chez les patients diabétiques de type 2, après la metformine. Malgré l'autorisation de mise sur le marché de plusieurs nouveaux antidiabétiques, les sulfonylurées restent les antidiabétiques oraux les plus fréquemment prescrits en seconde ligne, après échec de la metformine seule.

Les sulfonylurées sont des insulino-sécrétagogues. Elles diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques et peuvent améliorer secondairement la sensibilité à l'insuline périphérique et hépatique en réduisant la glucotoxicité.

Ils diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion insulinique endogène par fermeture des canaux potassiques KATP des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, essentiellement quand la glycémie s'élève.

De ce fait, ils ne présentent aucun intérêt pour traiter le diabète de type 1 ou insulinodépendant (DID), puisque dans ce cas les cellules β ont été détruites. (47) (48) (50)

➤ **les glinides:**

Ils agissent, comme les sulfamides hypoglycémiantes, en forçant les cellules β du pancréas sécréter de l'insuline ; on les appelle des insulinosécréteurs.

Leur mode d'action est pratiquement le même que celui des sulfamides hypoglycémiantes, fermeture des canaux potassiques KATP des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas en se fixant sur la protéine SUR localisée sur les canaux potassiques ATP- dépendants, induisant la fermeture de ces canaux, elle-même à l'origine d'une dépolarisation de la cellule et donc d'une entrée d'ions calciques dans la cellule. L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium qui en résulte engendre alors une libération d'insuline.

Ainsi, l'insulinémie augmente et permet une baisse de la glycémie. Une petite différence, ils agissent même si la glycémie n'augmente pas ; il convient donc de ne pas sauter un repas si l'on a pris le remède, afin d'éviter l'hypoglycémie.

Ils sont particulièrement efficaces pour réduire l'hyperglycémie postprandiale et semblent présenter un moindre risque d'hypoglycémie. Ils peuvent entraîner une prise de poids, mais apparemment moins que les sulfonurées. Les malades qui n'ont pas répondu aux autres classes médicamenteuses (p. ex., sulfonurées, metformine) sont moins susceptibles de répondre à ces médicaments. (47) (48) (50)

3. les substances qui agissent par le biais des incrétines

La sécrétion d'insuline par le pancréas après un repas est en partie contrôlée par deux hormones intestinales appelées incrétines, qui sont le GLP-1 (glucagon like peptide-1) et le GIP (glucose- dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines entraînent la libération d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé. Elles inhibent également la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange de l'estomac et diminuent l'absorption du glucose par l'intestin. Ces hormones sont rapidement inactivées par une enzyme, la dipeptidylpeptidase.

Deux familles d'antidiabétiques récents agissent pas le biais des incrétines : les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4(ou gliptines) qui ralentissent la dégradation de glucagon like peptide-1 par la dipeptidylpeptidase et les analogues de la glucagon-like peptide (GLP-1), des substances proches de la GLP-1 qui résistent à l'action de la dipeptidylpeptidase. (46)

➤ **Les incrétino mimétiques:**

Les gluco-incrétones sont des hormones intestinales libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage de nutriments. Elles sont au nombre de deux : GLP-1 (pour glucagon-like peptide-1 ou peptide-1 semblable au glucagon) et GIP (pour gastric inhibitory peptide ou peptide inhibiteur gastrique).

Les effets des incrétones sont glucodépendants: ils ne sont observés que lorsque le glucose augmente au delà des concentrations normales. Chez le diabétique de type II, la sécrétion des incrétones est diminuée environ de 25%. Ces molécules n'entraînent pas d'hypoglycémie et présentent l'intérêt de ne pas engendrer de prise de poids.

Elles provoquent même une perte de poids chez certains patients (parfois jusqu'à 5 à 7kg, voire plus). La molécule provoque une certaine satiété.

Ces molécules sont intéressantes du fait que leur prise est indépendante des repas et du faible risque hypoglycémiant, mais nécessitent encore du recul pour juger de leur véritable balance bénéfice/risques. (50) (48) (51)

➤ **Les gliptines :**

Ces molécules inhibent l'enzyme DPP4 qui dégrade les gluco-incrétones endogènes. Ce faisant elles permettent à celles-ci de remplir leur rôle qui est de potentialiser l'effet du glucose sur les cellules β du pancréas et donc d'augmenter la production d'insuline. Elles participent donc à la régulation de la glycémie. (50) (48)

4. les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres

Ces médicaments, de la famille des inhibiteurs des alpha-glucosidases, ralentissent l'absorption des sucres après les repas. Ils doivent être pris avant ou pendant les repas et peuvent provoquer des effets indésirables de type digestif comme des gaz, des douleurs abdominales, etc. Ils ne provoquent pas d'hypoglycémie et n'entraînent pas de prise de poids.

➤ **Les inhibiteurs des α -glucosidase :**

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase inhibent de façon compétitive les enzymes intestinales qui hydrolysent les glucides complexes d'origine alimentaire; ces glucides sont digérés et absorbés plus lentement, réduisant ainsi la glycémie postprandiale. Les inhibiteurs de la glucosidase sont moins efficaces que les autres antidiabétiques oraux, d'autant que certains patients interrompent ce traitement du fait de la survenue de dyspepsie, de flatulence et de diarrhées. Mais ces médicaments sont des médicaments par ailleurs sûrs pouvant être utilisés en association avec tous les autres antidiabétiques oraux et avec l'insuline. (48) (52) (53)

b. Les antidiabétiques par voie parentérale

1. Les analogues du récepteur du GLP1

Ce sont des peptides agonistes du récepteur GLP-1 (glucagon like peptide) et résistants à l'action de la DDP4. Ces molécules sont injectables en sous cutanée (présentée en stylo pré rempli) représente une alternative avant le passage à l'insulinothérapie.

Leur efficacité sur le contrôle glycémique est comparable à celle de l'insuline glargine ou de l'insuline aspartate biphasique. Ces molécules exercent un effet anorexigène central permettant de diminuer les prises alimentaires et induisant des pertes de poids. Elles sont indiquées en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu de contrôle glycémique suffisant. (48) (51) (50)

Tableau 03: les antidiabétiques (54)

Classe	Molécule	médicaments	Mode d'action	Contre indications	Effets indésirables
<i>Biguanides</i>	Metformine	Glucophage Stagid	La sensibilité à l'insuline (muscle, foie) baisse la production du glucose par le foie + l'utilisation périphérique du glucose	Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque et respiratoire grossesse allaitement phase per-opératoire.....	Troubles gastro-intestinale Carence en vit B12, Acidose lactique....
<i>Sulfonylurées</i>	Glibenclamide	Daonil	Augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas	Diabète type 1 Insuffisance hépatique sévère grossesse et allaitement phase per-opératoire phase aigue infarctus de myocarde	Hypoglycémie Prise de poids Trouble gastro-intestinale réaction cutanées
	Gliclazide	Diamicron			
	Glimeperide	Amarel	Augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas avec lien faible au récepteur Elimination biliaire		
<i>Glinides</i>	Repaglinide	Novonorm			
<i>Inhibiteurs de SGLT-2</i>	Dapagliflozine	Foxiga	Réabsorption rénale du glucose glucosurie	Diabète type 1 Insuffisance rénale modérée à sévère grossesse et allaitement	Infection urogénitales Déshydratation aggravation IR acidocétose
<i>Incretinomimétiques</i> <i>Agoniste du récepteur au GLP-1</i>	Liraglutide	Victoza	Agoniste du récepteur du GLP-1 Augmente la sécrétion inuline + baisse la sécrétion du glucagon + ralentissent vidange gastrique + augmente la satiété	Diabète type 1 Insuffisance rénale sévère	Trouble gastro-intestinale Pancréatite Rythme cardiaque
	Exenatide	Byetta			
	Pioglitazone	Actos	Utilisation du sucre par le tissu adipeux et les muscles	grossesse et allaitement Insuffisance	Rétention hydro sodée Insuffisance

<i>Glitazones</i>			production du glucose par le foie	rénale, hépatique et cardiaque sévère Cancer de la vessie existant ou antécédent	cardiaque, atteinte hépatique, prise de poids Risque accru de cancer de la vessie ...
<i>Inhibiteurs des alpha Glucosidases</i>	Acarbose	Glucobay	Ralentit l'absorption intestinale des glucoses	Insuffisance rénale sévère	Trouble gastro-intestinale réaction cutanées élévation des transaminases
<i>Gliptines</i> <i>Inhibiteur de la DPP-4</i>	Sitagliptine	Januvia	Bloque l'enzyme DDP-4 qui dégrade les incrétones natives Augmente la sécrétion inuline + baisse la sécrétion du glucagon	Diabète type 1 Insuffisance rénale modérée à sévère grossesse et allaitement, IH, IC	Pancréatite Nausées Trouble de la sphère ORL Réactions cutanées
	Alogliptine	Vipidia			

2. Insuline :

C'est une hormone peptidique hypoglycémisante, produite par les cellules β des îlots de Langerhans, un amas de cellules endocrines du pancréas.

Son rôle est de maintenir l'équilibre du taux de glucose dans le sang en le diminuant. Pour cela, l'insuline se fixe sur presque toutes les cellules de l'organisme à l'exception de certaines comme les cellules nerveuses. Elle provoque la consommation du glucose par les cellules au niveau des tissus musculaires (par formation de glycogène) et adipeux (par formation de lipides) ; au niveau du foie elle stimule aussi la formation de glycogène.

Pour une personne non diabétique, la glycémie peut augmenter légèrement, puis s'abaisser à un taux normal, et le glucose est converti en réserves et en énergie. Ce système ne fonctionne pas correctement chez les personnes qui développent un diabète.

Pour un diabétique de type 1, l'insuline doit être injectée dès la découverte du diabète. Pour un diabétique de type 2, l'insulinothérapie devient nécessaire après une certaine évolution de la maladie, lorsque l'insuline n'est plus produite en quantité suffisante par le pancréas (insulinopénie) malgré les traitements oraux et les mesures hygiéno-diététiques. (Voir stratégie).

L'insuline humaine (obtenue par génie génétique) peut être préparée en association avec du zinc à faible concentration (insuline ordinaire ou rapide) ou à forte concentration (insuline Zinc), ou avec une protéine, la protamine (insuline NPH). Ceci explique les différences de cinétique de résorption après injection sous-cutanée.

Il existe aussi des insulines modifiées (quelques acides aminés différents), élaborées pour être actives soit très rapidement, soit très lentement.

La classe cinétique d'une insuline est sa principale caractéristique pratique pour le traitement. Elle dépend de sa vitesse de résorption après injection sous-cutanée. Elle va déterminer si

l'insuline est plutôt rapide (propre à aider l'organisme à assimiler un repas) ou plutôt lente (pour constituer un plateau d'insulinémie à faible concentration tout au long du nyctémère)

On peut classer les insulines en :

- *Les insulines rapides.
- *Les analogues rapides de l'insuline.
- *Les insulines de durée d'action intermédiaire.
- *Les insulines prémélangées.
- *Les analogues lents de l'insuline.

➤ **Effets indésirables:**

Le traitement par l'insuline est associé à deux effets secondaires importants et fréquents : L'hypoglycémie et la prise de poids. La prise de poids est en contradiction avec l'effet central de l'insuline qui résulte d'une diminution de la prise alimentaire comme la leptine.

➤ **Précautions d'emploi :**

Il n'y a pas de contre-indications au traitement par l'insuline (48) (55) (50) (51) (56) (57) (58)

Tableau 04 : les types d'insuline et leurs caractéristiques (59)

Types d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Moment d'injection
Action rapide (analogues)¹				
Glulisine (ApidraMD)	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heure	3 à 5 heures	0 à 15 minutes avant les repas
Lispro 100 U/mL (HumalogMD)	10 à 15 minutes	1 à 2 heures	3,55 à 4,75 heures	
Lispro 200 U/mL (Humalog 200MD)	10 à 15 minutes	1 à 2 heures	3,5 à 4,75 heures	
Asparte (NovoRapidMD)	10 à 20 minutes	1 à 3 heures	3 à 5 heures	0 à 10 minutes avant les repas
Asparte rapide (Fiasp®)	04 minutes	1 à 2 heures	3 à 4 heures	0-2 minutes avant le repas. Peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas lorsque nécessaire
Courte durée d'action				
HumulinMD R	30 minutes	2 à 4 heures	6 à 8 heures	Environ 30 minutes avant les repas
NovolinMDgeToronto				
EntuzityMD500 U/mL	15 minutes	4 à 8 heures	17 à 24 heures	
Action intermédiaire				
HumulinMD N	1 à 2 heures	6 à 12 heures	18 à 24 heures	Le matin et/ou le soir, selon l'avis du médecin
NovolinMD ge NPH				
Action prolongée (analogues)				

Glargine2 (BasaglarMC)	1 à 1,5 heure	/	24 heures	Le matin et/ou le soir, selon l'avis du médecin
Glargine-100 U/mL (LantusMD)	1 à 1,5 heure	/	24 heures	
Détémir (LevemirMD)	1 à 2 heures	/	≤ 24 heures	
Glargine-300 U/mL (ToujeoMD)	Jusqu'à 6 heures	/	30 heures	
Degludec 100 U/mL (TresibaMD) 200 U/mL	1 heure	/	42heures	Pas moins de 8h entre 2 doses Une fois par jour à n'importe quel moment
Insulines prémélangées à action rapide et à action intermédiaire (analogues)				
HumalogMD Mix25	10 à 15 minutes	1 à 2 heures et 6 à 12 heures	18 à 24 heures	0 à 15 minutes avant les repas
HumalogMD Mix50	10 à 15 minutes	1 à 2 heures et 6 à 12 heures	18 à 24 heures	
NovoMixMD 30	10 à 20 minutes	1 à 4 heures	≤ 24 heures	0 à 10 minutes avant les repas
Insulines prémélangées à courte durée d'action et à action intermédiaire				
NovolinMDge 30/70	30 minutes	2 à 4 heures et 6 à 12 heures	18 à 24 heures	Environ 30 minutes Avant les repas
NovolinMD ge 40/60				
NovolinMD ge 50/50				
HumulinMD 30/70				

III.Stratégie thérapeutique

III.1.Stratégie thérapeutique du diabète type 1

Les injections d'insuline constituent le seul traitement du diabète de type 1. Elles sont nécessaires pour compenser l'insuffisance de production du pancréas. La dose quotidienne d'insuline dépend de nombreux facteurs : âge, poids, puberté, ancienneté du diabète, répartition des apports alimentaires au long de la journée, niveau d'activité physique, habitudes de vie, autres maladies, etc. L'insuline est administrée en plusieurs injections (le schéma de traitement ») et ce schéma doit être réévalué régulièrement.

L'injection d'insuline peut être pratiquée avec une seringue et une aiguille, un stylo injecteur jetable ou non, ou une pompe qui diffuse en permanence de l'insuline sous la peau. Les injections doivent être alternées entre plusieurs endroits du corps pour éviter les réactions locales de la peau (bosses ou creux) qui peuvent diminuer l'absorption de l'insuline après l'injection.

Tableau 05: stratégie thérapeutique du diabète type 1 (64)

5 injections	Insuline analogue lent (lantus ou levemir) ou NPH matin et soir Analogue rapide (humalog ou novorapid ou apidra) matin, midi et soir, avant chaque repas.
	Insuline NPH matin et soir et insuline rapide (actrapid ou rapide) matin, midi et soir
4 injections	Insuline analogue lent (lantus ou levemir) le soir au coucher Analogue rapide (humalog ou novorapid ou apidra) matin, midi et soir, avant chaque repas.
	Insuline NPH au coucher et insuline rapide (actrapid ou rapide) matin, midi et soir
	Insuline lente type NPH matin et soir+insuline rapide matin et soir
	Inuline mix (mélange de rapide et de lente) matin et midi et insuline rapide +insuline lente le soir
3 injections	Inuline mix (mélange de rapide et de lente) matin, midi et soir
	rapide (actrapid ou rapide) matin et midi et Inuline mix (mélange de rapide et de lente) le soir
	Inuline mix (mélange de rapide et de lente) le matin et le soir
2 injections	Insuline lente matin et soir
1 injection	Inuline lente au coucher, comprimés dans la journée
1 injection	Insuline mix avant le dîner, comprimé dans la journée

Ces schémas de traitement ont une efficacité similaire et chacun présente des avantages et des inconvénients. Le choix est fait en fonction des particularités et du mode de vie de chaque patient. Ces schémas à injections multiples préviennent les complications tardives de l'hyperglycémie mais sont réservés à des patients effectuant régulièrement leurs glycémies capillaires car il existe un risque accru d'hypoglycémie.

L'HbA1c doit être idéalement < 6 % sans hypoglycémie ou, en présence d'hypoglycémies, < 7 % tandis que la glycémie à jeun doit être < 0,95 g/l et la glycémie post-prandiale < 1,20-1,40 g/l, à individualiser pour éviter les hypoglycémies. (60) (61) (62) (63)

III.2.Stratégie thérapeutique du diabète type 2

Après la mise en place des MHD (mesures hygiéno-diététiques) chez le patient récemment diagnostiqué diabétique de type II, un dosage de l'HbA1c doit être effectué après 3 à 6 mois. Parfois, ces seules modifications du mode de vie permettent un contrôle de la glycémie correct. Une poursuite de ces mesures et un contrôle régulier de l'HbA1c pour détecter une possible aggravation du diabète sont alors recommandées.

Si HbA1c > objectif malgré l'instauration des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique lors du diagnostic initial, une **monothérapie** par **metformine** peut être envisagée d'emblée si le déséquilibre glycémique est important. Dans le cas contraire, si l'objectif de l'HbA1c n'est pas atteint, il est nécessaire de mettre le patient sous traitement par antidiabétiques oraux (ADO), en plus des mesures hygiéno-diététiques et d'une activité physique qu'il ne faut pas pour autant négliger. Un consensus international préconise l'utilisation de la metformine. Ce traitement convient à 80-90 % des patients diabétiques de

type II. D'autres ADO seront proposés aux patients présentant des contre-indications (CI) et/ou une intolérance, souvent digestive, à la **metformine**.

Si HbA1c > objectif malgré une monothérapie par metformine et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique, on passe à la bithérapie (qui est à base de metformine + autre traitement en fonction du profil du patient) si encore pas réglé on passe à la trithérapie.

Après échec d'une polythérapie orale, le recours à l'insuline sera alors nécessaire. (65) (66) (67) (68) (69)

Tableau 06 : Escalade thérapeutique (54)

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	objectif
	Etape 1: mesure hygiéno-diététique(MHD)	HbA1c<6%
Si malgré étape 1: HbA1c>6% Si malgré étape 1: HbA1c>6.5%	Etape 2 : monothérapie +MHD : metformine voire IAG Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	Maintenir HbA1c<6.5%
Si malgré étape 2 HbA1c>6.5%	Etape 3 : bithérapie +MHD	Ramener HbA1c<6.5%
Si malgré étape 3 HbA1c>7%	Etape 4 : trithérapie+MHD ou insuline +_ADO +MHD	Ramener HbA1c<7%
Si malgré étape 3 HbA1c>8%	Etape 5 : insuline+MHD insuline fractionnée+MHD	Ramener HbA1c<7%

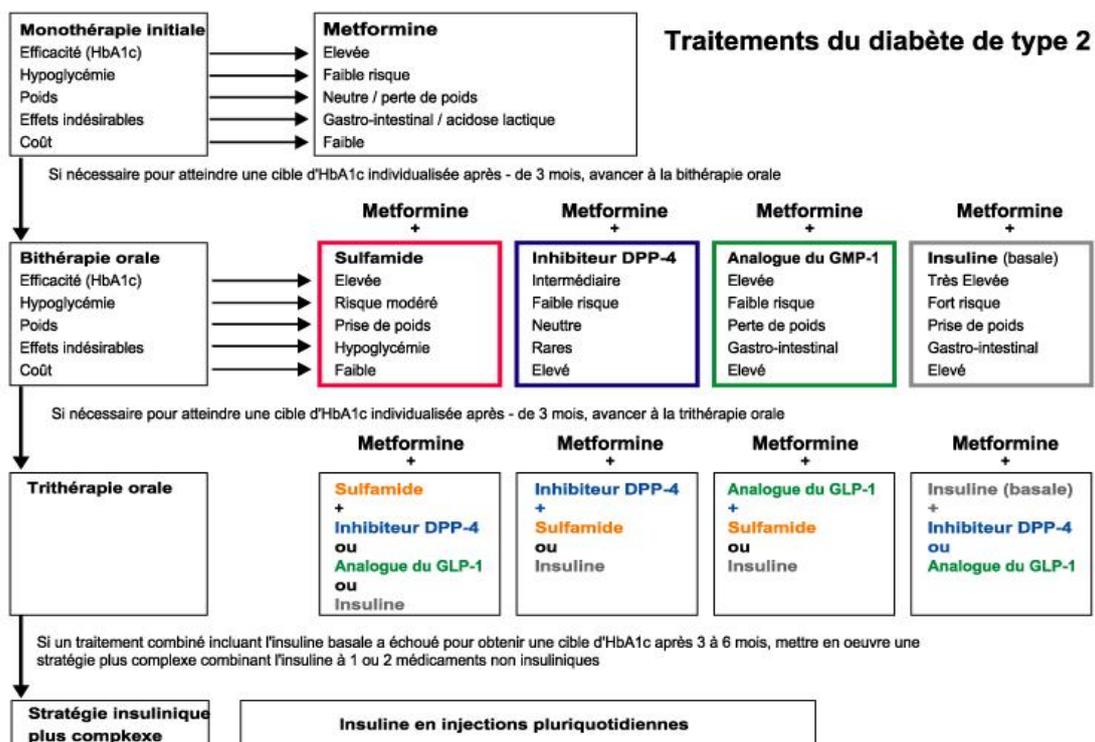


Figure 03: stratégie thérapeutique (54)

IV. Surveillance du malade

IV.1. Suivi et surveillance

A Chaque consultation le médecin traitant fait le point sur l'état de santé (tension artérielle, poids...) et les objectifs du traitement (alimentation, activité physique, valeurs glycémiques avant et après le repas, etc.).

L'HbA1c (une prise de sang qui consiste à mesurer la moyenne des glycémies sur une longue période) est à réaliser au moins tous les 3 mois.

Au moins 1 fois par an.

a.Evaluation de la fonction rénale

Mesure le taux de créatininémie et de microalbuminurie. Elle permet de vérifier l'absence de complications rénales.

b.Bilan lipidique

Par une mesure des graisses du sang (par un dosage du cholestérol et des triglycérides), ce bilan évalue le risque de complications cardio-vasculaires.

c.Bilan cardiologique

L'examen réalisé est un électrocardiogramme pratiqué au repos. Il dépiste d'éventuelles maladies cardiaques. Un bilan plus approfondi comme un test à l'effort peut être réalisé tous les 3 ans, en fonction des résultats des lipides sanguins et du tabagisme.

d.L'examen des yeux et de la rétine

L'ophtalmologue procède à un bilan de fond d'œil ou à une rétinographie.

e.Bilan dentaire

Même y a pas de problèmes dentaires. Objectif : dépister d'éventuelles lésions des dents et des gencives (gingivite, parodontite).

f.L'examen des pieds

La vérification de la sensibilité (test au mono-filament notamment) et l'état du pied pour dépister d'éventuelles lésions ou plaies (neuropathie diabétique, artérite...).

Des exceptions à ces règles en cas de nouveau traitement ou en cas de complications certains examens peuvent être pratiqués de façon plus fréquente. (70)

IV.2. Auto-surveillance

L'auto-surveillance de la glycémie est l'approche par laquelle la personne diabétique mesure elle-même son taux de sucre dans le sang (glycémie) à l'aide d'un lecteur de glycémie (glucomètre). Puis, à partir des résultats obtenus, elle peut ajuster ou vérifier l'effet de son

traitement (alimentation, activité physique, insuline, antidiabétiques, gestion du stress). Dans un contexte d'autogestion du diabète, l'auto-surveillance permet de maintenir ses glycémies le plus près possible des valeurs cibles.

Les buts de l'auto-surveillance sont :

- de suivre son diabète ;
- d'adapter ses doses ;
- d'avoir une idée de l'équilibre moyen ;
- de gérer les situations d'urgence. (62) (60) (71)

La place de l'auto-surveillance glycémique

L'auto-surveillance glycémique (ASG) fait partie intégrante du traitement moderne du diabète. Son efficacité est indéniable chez les malades insulinotraités, à la condition d'être intégrée dans une prise en charge éducative, visant à l'auto-adaptation des doses d'insuline. La fréquence des autocontrôles doit être adaptée en fonction du traitement reçu : diabète de type 1 (au moins 4/j) ou diabète de type 2 insulinotraité (2-4/j) et sous ADO (2/sem à 2/j) (71).

IV.3. Education thérapeutique

a. Définition

Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique est considérée comme faisant partie intégrante de la prise en charge de la maladie. Son objectif est d'améliorer l'observance du traitement par une meilleure compréhension de celui-ci par le patient. De plus, elle a pour but de permettre au patient de maintenir sa qualité de vie, et ce, malgré la maladie. (72)

b. Objectifs de l'ETP chez le diabétique

- Connaissances sur le diabète, son évolution et son traitement et changement du mode de vie.
- Auto-surveillance glycémique et son utilisation pour l'autogestion Utilisation efficace et sûre des médicaments.
- Savoir auprès de qui rechercher et obtenir des informations
- Gestion des imprévus, détection et traitement des situations de crise, des complications aiguës ou chroniques.
- Stratégies pour résoudre les problèmes psychosociaux.
- Interventions de soutien pour la famille et les proches. (73)

c.Place de l'éducation thérapeutique

Les principaux déterminants de l'observance du patient, au-delà des connaissances, sont le type de relation avec les soignants, les croyances sur la santé, la maladie, les traitements, la conscience de l'impact de la maladie sur l'aspect psychosocial, ainsi que la capacité à rebondir et vivre avec la maladie. L'altération de la qualité de vie est liée aux contraintes ressenties, notamment alimentaires. La pratique de l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) s'appuie sur des compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques ; elle nécessite une formation spécifique. (76)

L'éducation thérapeutique est une nécessité absolue dans la gestion des maladies chroniques, dont le diabète. Cette discipline favorise l'autonomie du patient pour vivre de manière optimale, afin de réaliser ses projets personnels et professionnels, malgré les contraintes de la maladie et du traitement.

Grâce à ces ETP, le malade devient acteur de sa santé, il peut participer à la gestion de sa maladie et de son traitement.

De mieux vivre sa pathologie au quotidien (vie intime, voyages, repas entre amis...) D'être mieux compris par son entourage (famille, amis, travail)

De sentir moins seul face à la maladie (rencontre avec des professionnels de santé mais aussi avec d'autres personnes vivant les mêmes problématiques que lui) (74) (75)

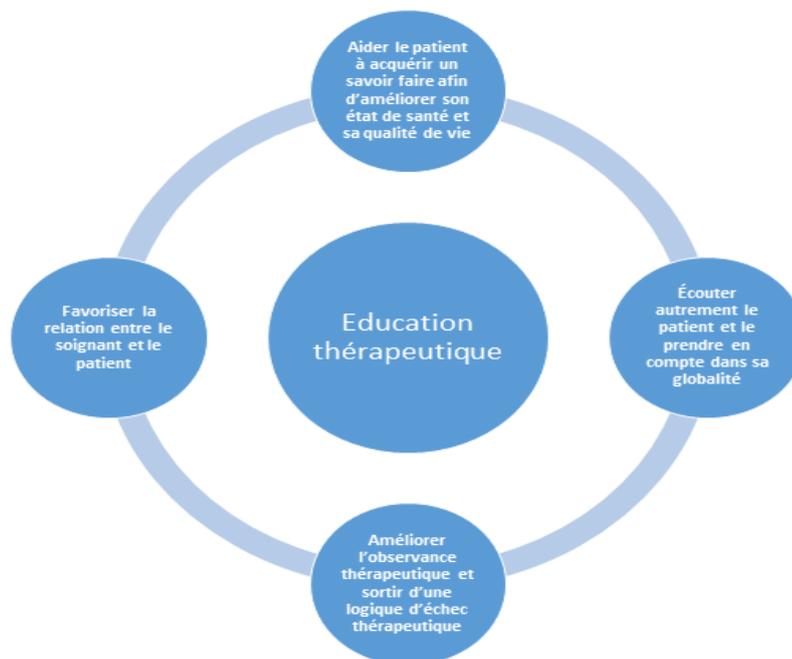


Figure 04 :les objectifs de l'éducation thérapeutique (77)

d. Rôle du pharmacien

Le pharmacien a un rôle dans le dépistage, la prévention et l'éducation du patient dès l'annonce de la maladie, durant l'accompagnement, et pendant le déroulement du programme d'éducation.

Le pharmacien occupe une place importante dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Il émet des recommandations hygiéno-diététiques, informe sur les modalités de surveillance glycémique en expliquant comment utiliser un lecteur de glycémie, les lancettes, les bandelettes, et donne les conseils ad hoc lors de la délivrance médicamenteuse. (78) (79)



Figure 05: rôle du pharmacien dans la prise en charge des diabétique type2 (80)

Chapitre 3 : Pharmacologie de la Metformine

I. Origine et historique

I.1. Galéga officinalis

L'histoire de la metformine remonte au Moyen Âge en Europe avec l'utilisation du galéga officinal (*Galega officinalis*), nommé aussi « lilas français » ou « rue-des-chèvres » ou « Lavanèse » ou « Capragine » ou « sanfoin d'Espagne » ou « faux indigo ». Son nom dérive du grec « gala » qui signifie lait et du mot « aigos » qui signifie chèvre. (81) (82)

Il s'agit d'une légumineuse herbacée de la famille des Papilionacées avec fleurs blanches, bleues ou pourprésées trouvées dans la plupart des régions tempérées. Elle est provenue de l'Europe du Sud et de l'Asie occidentale, mais pendant les deux derniers siècles elle s'est écartée à beaucoup de pays dans le monde entier. (82) (83)



Figure06: Galega officinalis à fleurs pourprésées(84) Figure07: Galega officinalis à fleurs blanches(84)

Cette plante médicinale est utilisée pour soigner, entre autres, les manifestations du diabète sucré chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail.

Dès le XIX^e siècle, les fleurs et les graines du galéga sont utilisées spécifiquement pour leurs effets antihyperglycémiant. Les principes actifs hypoglycémiant de la plante sont la guanidine et l'isoamylène guanidine (galégine) isolée par le pharmacien français Georges Tanret en 1914. (81)

I.2. Essais sur la galégine

La galégine est un alcaloïde très soluble dans l'eau et l'alcool et cristallise rapidement, elle répond à la formule suivante : $C_6H_{13}N_3$.

L'ingestion d'une dose suffisante de fleurs et de graines conduit chez les animaux à une mort par paralysie des centres nerveux, collapsus et asphyxie (les effets sont dose-dépendants). Par

contre l'ingestion de feuilles, de tiges et de racines n'a aucun effet toxique. En 1927, Georges Tanret et Henry Simonet administrent à des lapins puis à des chiens des différents extraits de galéguine, Les animaux succombent à des crises d'hypoglycémie suivie d'une réaction hyperglycémiant. Les chercheurs allemands Barger et Späth confirment ces données. Donc la galéguine fut rapidement délaissée à cause de sa toxicité. (82)

I.3.Essais sur la guanidine

La guanidine présente une structure très proche de celle de l'urée, son effet hypoglycémiant a été découvert en 1918. En raison de sa toxicité, des dérivés ont été recherchés activement dès 1920, mais l'intérêt s'est ensuite estompé avec la découverte et l'utilisation de l'insuline. (82)

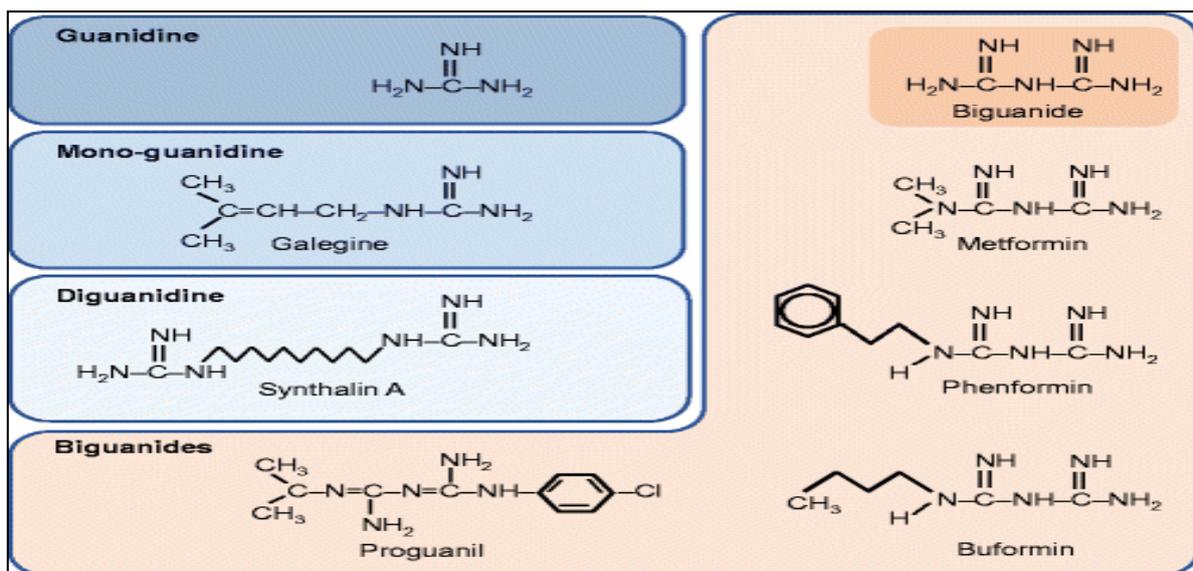


Figure 08 : les dérivés de la guanidine (85)

I.4.Fabrication d'une nouvelle molécule « paludrine »

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, et dont le but d'éradiquer le paludisme une nouvelle molécule est née Paludrine (chlorhydrate de chloguanidine). Cette molécule biguanidique développée par Davey, Curd et Rose possède les propriétés suivantes :

- Elle n'est pas toxique contrairement aux autres dérivés de groupe.
- Elle présente un effet glycémiant discret.

La metformine est obtenue par simplification de la Paludrine. (82)

I.5.Les premières années de la metformine

Des études pharmacologiques s'enrichissent notamment sur la toxicité de la famille des biguanides et sur ses effets métaboliques. Hollunger et Creutzfeldt précisent leur mode d'action sur la glycémie.

En 1957, Jean Sterne, un médecin français qui avait déjà travaillé sur la galéguine s'intéresse à cette molécule au sein du laboratoire Aron à Suresnes avec l'aide de sa collaboratrice Denise Duval. Leurs travaux portent sur les deux axes précédents : toxicité des différents composés biguanidiques et effets sur la glycémie. Ils étudient : La Phénformine (phénéthyl-biguanide), la metformine (diméthyl-biguanide). Cette équipe a démontré que la phénformine diminue l'absorption de l'oxygène dans les muscles et augmente le taux sanguin de lactate en induisant plusieurs cas d'acidoses lactiques qui sont parfois mortelles.

A cet effet, la phénformine a été retiré du marché dans de nombreux pays vers la fin des années 1970. Ces deux chercheurs concluent aux termes de plusieurs années de travaux que la metformine arrive en premier plan en termes d'efficacité et de moindre de toxicité et la Food and Drug Administration (FDA) autorise en 1995 l'introduction de la metformine aux Etats-Unis pour le traitement du diabète de type 2. **(81) (82) (86)**

II. Structure et propriétés physico-chimiques

La metformine est un agent appartenant à la classe des antidiabétiques biguanides. Elle est actuellement la seule représentante disponible de cette classe médicamenteuse **(82)**.

II.1. Structure chimique :

La metformine est un biguanide portant deux substituants méthyl en position 1 (1,1-diméthylbiguanide). Elle est nommée aussi Diméthylguanylguanidine. Elle répond à la formule suivante :



Figure 09 : structure et formule chimique de la metformine (87)

II.2. Propriétés physico-chimique

- Sa masse moléculaire est 129,16 g / mol.
- Elle est solide.
- En cas d'incendie, elle forme des produits dangereux : Oxydes de carbone, oxydes d'azote (NO_x), chlorure d'hydrogène gazeux.

- Lorsqu'elle est chauffée jusqu'à décomposition, elle émet des fumées toxiques (oxydes nitriques).
- Elle est librement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool. Pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone et le chlorure de méthylène. **(88)**

III. Propriétés pharmacologiques

III.1. Propriétés pharmacocinétiques

a. Absorption

La metformine est lentement et incomplètement absorbée par le tube digestif, principalement par l'intestin grêle. La concentration plasmatique (C_{max}) est atteinte avec une valeur médiane de 7 heures et une plage comprise entre 4 et 8 heures. La biodisponibilité orale absolue du médicament à jeun serait d'environ 50 à 60%.

La liaison du médicament à la paroi intestinale peut expliquer la différence entre la quantité du médicament absorbée (déterminée par l'excrétion urinaire et fécale du médicament inchangé) et la quantité biodisponible dans certaines études. Dans les études à dose unique avec la metformine : doses de comprimés classiques de 0,5 à 1,5 g ou de 0,85 à 2,55 g, les concentrations plasmatiques de metformine n'augmentaient pas proportionnellement à l'augmentation des doses (sans dépasser $4\mu\text{g/ml}$) même aux posologies maximales, suggérant un processus d'absorption saturable actif **(88)**.

b. Distribution

La metformine est une molécule très hydrophile et son passage à travers la membrane plasmique par diffusion passive est pratiquement nul, la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Les transporteurs de cations organiques OCT1, 2 et 3 sont les principaux transporteurs de cette molécule. Le transporteur OCT1 est fortement exprimé dans l'intestin, le foie et le rein et faiblement dans les autres tissus. L'expression importante de ce transporteur dans le foie entraîne une accumulation plus importante de la metformine dans cet organe que dans les autres tissus **(81)**.

Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le médicament se distribue également dans les glandes salivaires avec une demi-vie d'environ 9 heures. Les concentrations de la metformine dans la salive sont dix fois inférieures à celles du plasma et peuvent être responsables du goût métallique signalé chez certains patients recevant le médicament **(88)**.

c. Métabolisme

La metformine ne subit aucun métabolisme et elle reste sous forme inchangée **(88)**.

d.Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique de la metformine est en moyenne d'environ 6,2 heures (88).

La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure à la clairance de la créatinine ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine où elle est transportée par l'OCT2 dans la membrane basolatérale puis par le transporteur MATE1(Multidrug And Toxic compound Extrusion) à travers la membrane apicale vers les urines (88) (89).

Après administration orale, environ 90% du médicament absorbé est éliminé dans les urines dans les 24 premières heures chez les patients dont la fonction rénale est normale. Elle n'est pas excrétée dans la bile (88).

III.2.Propriétés pharmacodynamiques

a.Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action de la metformine sont uniques par rapport aux autres classes de médicaments antihyperglycémiantes oraux. La metformine diminue les taux de glucose sanguin en :

- diminuant la production hépatique de glucose (gluconéogenèse), Ceci s'effectue soit en réduisant l'activité des enzymes de cette voie soit en réduisant la disponibilité hépatique des substrats de cette voie.
- diminuant l'absorption intestinale de glucose.
- augmentant la sensibilité à l'insuline en favorisant l'absorption et l'utilisation de glucose périphérique (88) (86).

Après ingestion, le transporteur OCT1 est responsable de l'absorption de la metformine dans les hépatocytes. Comme ce médicament est chargé positivement et très hydrophile, il s'accumule dans les cellules et dans les mitochondries en raison des potentiels membranaires à travers la membrane plasmique ainsi que la membrane interne mitochondriale. L'augmentation de sa concentration dans la matrice inhibe partiellement et progressivement la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau de complexe I (NADH: Nicotinamide AdénineDinucléotide). L'inhibition de ce complexe entraîne dans la cellule une diminution du statut énergétique et modifie les flux métaboliques, ainsi que l'activité d'enzymes régulées par l'ATP(Adénosine Tri Phosphate), l'ADP (Adénosine Di Phosphate),et l'AMP (Adénosine Mono Phosphate):ces modifications se traduisent par une baisse des concentrations intracellulaires d'ATP et une augmentation concomitante des concentrations d'AMP.

Ce qui induit une activation de la protéine kinase AMPK qui est sensible aux variations d'énergie intracellulaire. **(81) (88)**

L'AMPK est une sérine/thréonine kinase ubiquitaire hautement conservée au cours de l'évolution dont la structure s'agit d'une hétéro-trimère composée d'une sous-unité catalytique α et de deux sous-unités régulatrices β et γ . C'est sur cette dernière que l'AMP est en compétition avec l'ATP. La liaison de l'AMP sur l'AMPK change la conformation spatiale de l'enzyme ce qui permet la phosphorylation de la sous-unité α sur un résidu thréonine en position 172 par d'autres kinases. Cette phosphorylation est reconnue comme primordiale pour l'activation du complexe AMPK. Son activation permettant d'ajuster en permanence la production et l'utilisation d'énergie dans la cellule ; elle inhibe les voies métaboliques anaboliques consommatrices d'ATP (comme la lipogenèse) et active les voies cataboliques productrices d'ATP (l'oxydation des lipides, la glycolyse) afin de rétablir le rapport ATP/AMP intracellulaire. Cette régulation implique la phosphorylation par l'AMPK d'enzymes métaboliques clés et de facteurs de transcription pour aboutir au final à une modification du métabolisme du glucose et des lipides, de la synthèse protéique et de la croissance cellulaire. **(81) (86)**

La gluconéogenèse est une voie métabolique énergivore qui nécessite 4 ATP et 2 GTP (Guanosine Tri Phosphate) par molécule de glucose produite. En conséquence, la diminution des concentrations intracellulaires en ATP par l'inhibition du complexe I mitochondrial réduit le flux gluconéogénique. M Foretz et collaborateurs ont ainsi montré que la réduction de la disponibilité en ATP cellulaire suite à l'inhibition du complexe 1 de la chaîne respiratoire dans les hépatocytes suffisait totalement à réduire la production hépatique de glucose sans qu'il soit besoin d'activer l'AMPK. **(81) (86)**

De plus, l'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMP inhibe de manière allostérique la fructose-1,6-biphosphatase qui catalyse une étape importante dans la synthèse de glucose hépatique. Par ailleurs, la même équipe a également montré que l'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine était indépendante de la modulation de l'expression des gènes codants pour les enzymes clefs de la gluconéogenèse, glucose-6-phosphatase (G6Pase) et phosphoénolpyruvatecarboxykinase (PEPCK). **(86)**

L'AMP possède une action inhibitrice sur l'activité de l'adénylatecyclase stimulée par le glucagon en se liant sur un site inhibiteur appelé site P au niveau de l'enzyme. Cette inhibition diminue les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique (AMPC) et l'activité de

la protéine kinase A (PKA), conduisant à une réduction de la production de glucose stimulée par le glucagon. (81)

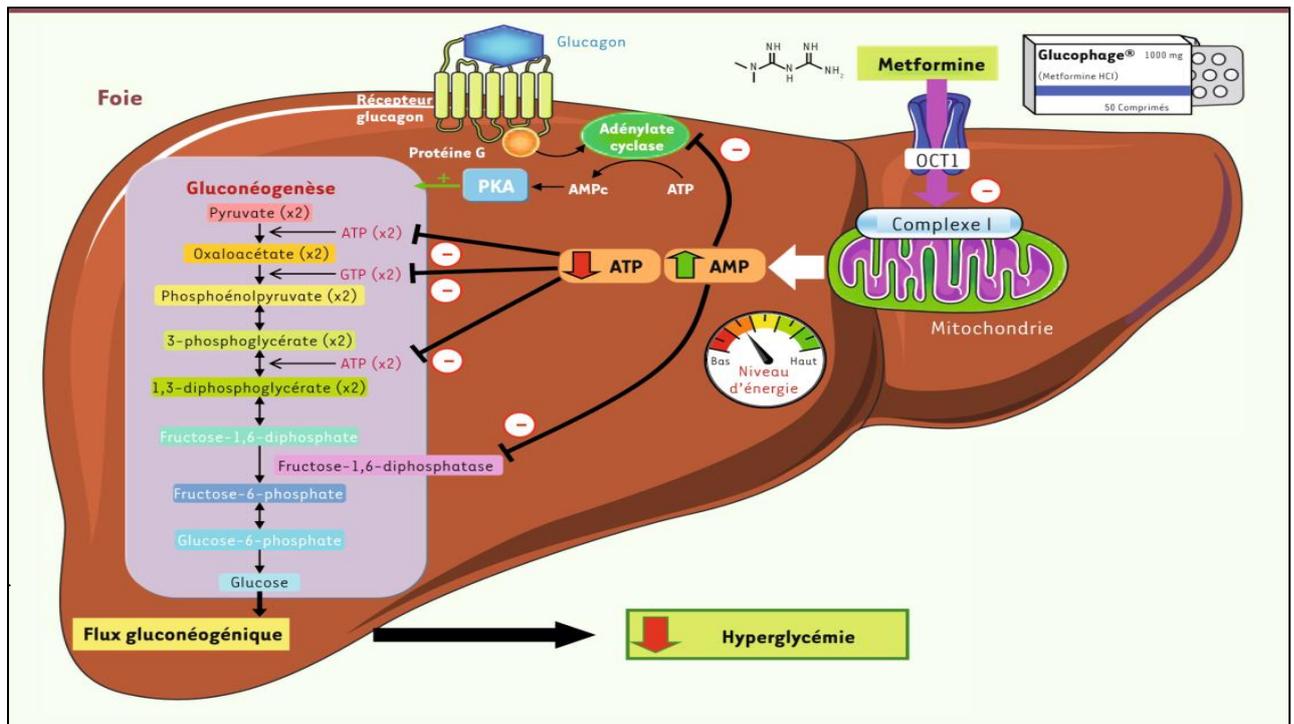


Figure 10 : mécanisme d'inhibition de la production de glucose par la metformine via la diminution du potentiel énergétique dans le foie. (81)

Dans les intestins, la metformine augmente le métabolisme anaérobie du glucose dans les entérocytes, ce qui entraîne une réduction de l'absorption nette du glucose et une augmentation de l'apport de lactate au foie. Des études récentes ont également impliqué l'intestin comme principal site d'action de la metformine et suggèrent que le foie peut ne pas être aussi important pour l'action de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2. (88)

La metformine potentialise l'effet de l'insuline par des mécanismes mal compris. La metformine ne stimule pas les cellules bêta pancréatiques pour augmenter la sécrétion d'insuline; la sécrétion d'insuline doit être présente pour que la metformine fonctionne correctement. (88)

Ce médicament est antihyperglycémique et non hypoglycémique. Il ne provoque pas de libération d'insuline par le pancréas. et il n'a aucun effet significatif sur la sécrétion de glucagon, de cortisol, d'hormone de croissance ou de somatostatine. (88)

Il est à noter que le mécanisme d'action exact de la metformine a fait l'objet d'études approfondies ces dernières années, en plus des voies ci-dessus, il peut être expliqué par d'autres moyens :

Une équipe de chercheurs de l'Université de Yale suggère que la metformine inhibe l'isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la conversion de glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), avec en conséquence une réduction de la conversion de lactate en pyruvate. Ainsi, l'utilisation du glycérol et du lactate comme substrats pour la néoglucogénèse diminue et la concentration de glycérol et lactate augmente dans le plasma. (90)

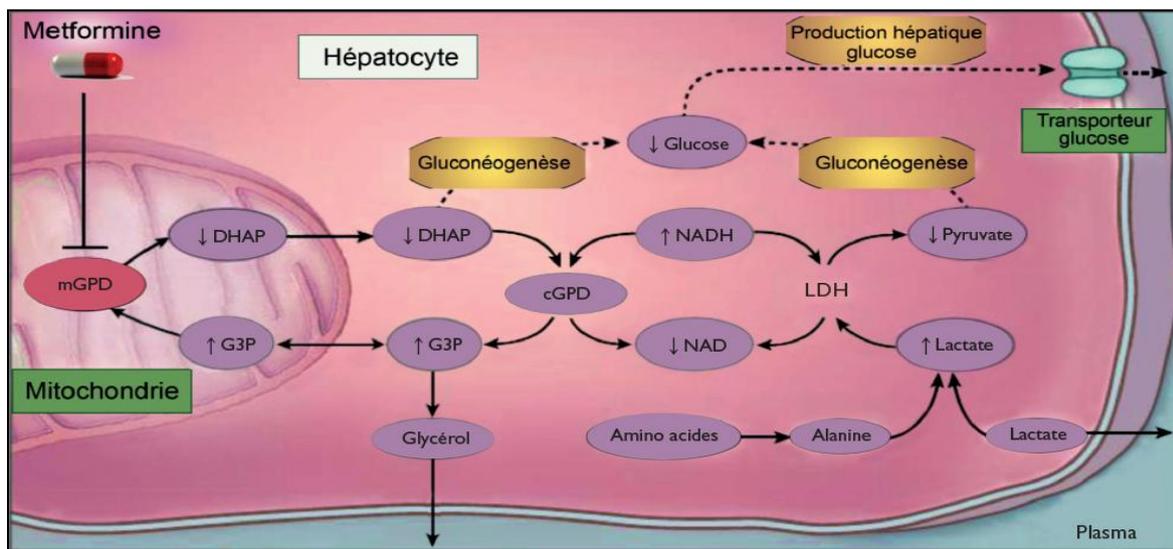


Figure 11 : mécanisme d'action de la metformine via une voie secondaire de la diminution de la néoglucogénèse. (90)

mGPD: glycérol-phosphate déshydrogénase isoforme mitochondriale ;

cGPD : glycérol-phosphate déshydrogénase isoforme cytoplasmique ;

G3P : glycérol-3-phosphate ; **LDH** : lactate déshydrogénase ;

DHAP :dihydroxycétone phosphate ; **NAD** : nicotinamide adénine dinucléotide ;

NADH : forme réduite de la nicotinamide adénine dinucléotide.

b.Effets pharmacodynamiques

1.Effet sur la glycémie

La metformine est antihyperglycémique et non hypoglycémique. Elle ne provoque pas de libération d'insuline par le pancréas. La metformine améliore également la sensibilité à l'insuline, entraînant une réduction de la résistance à cette hormone. On observe à la fois un abaissement de la glycémie à jeun (d'environ 20%) et de l'hémoglobine glyquée (de 1 à 2%) au cours du traitement du diabète. (81) (88) (90)

2.Effet préventif du diabète de type 2

Le développement de diabète de type 2 est assez lent ce qui permet d'entrevoir des mesures thérapeutiques susceptibles de retarder l'évolution des sujets prédisposés vers le diabète patent. L'étude américaine Diabetes Prevention Program (DPP) publiée en 2002 est l'exemple de ce type de stratégie de prévention qui a montré que le traitement par metformine réduisait significativement, d'environ un tiers, la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2 (DT2). L'efficacité de la metformine était surtout observée dans le sous groupe des patients jeunes et/ou obèses. Une autre étude de suivi à 10-15 ans de l'étude DPP a montré la persistance d'une réduction de progression vers un diabète de 18 % chez les sujets traités par la metformine. **(86) (91)**

3.Effet sur le poids

A l'inverse des autres antidiabétiques, la metformine n'entraîne pas de gain de poids. Au contraire, une perte pondérale est souvent observée chez les patients obèses. Cet effet sur le poids pourrait être une conséquence de la diminution de l'insulinémie. **(81)**

Chez les personnes en surpoids ou obèses, non spécifiquement à risque de développer un DT2, il n'y a pas d'indication de prescrire de la metformine dans le seul but d'aider à la perte de poids. **(91)**

4.Effet protecteur contre la lipotoxicité

La metformine a également une action bénéfique sur le profil des lipides circulants en diminuant les concentrations plasmatiques de triglycérides et de cholestérol, procurant ainsi une protection anti-athérogène. L'activation de l'AMPK hépatique réduit la lipogenèse (en inhibant l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase) et active l'oxydation des acides gras (en réduisant la synthèse de malonyl-CoA, ce qui inhibe l'entrée des acides gras dans les mitochondries), cet effet induit une réduction des réserves lipidiques hépatiques. **(86)**

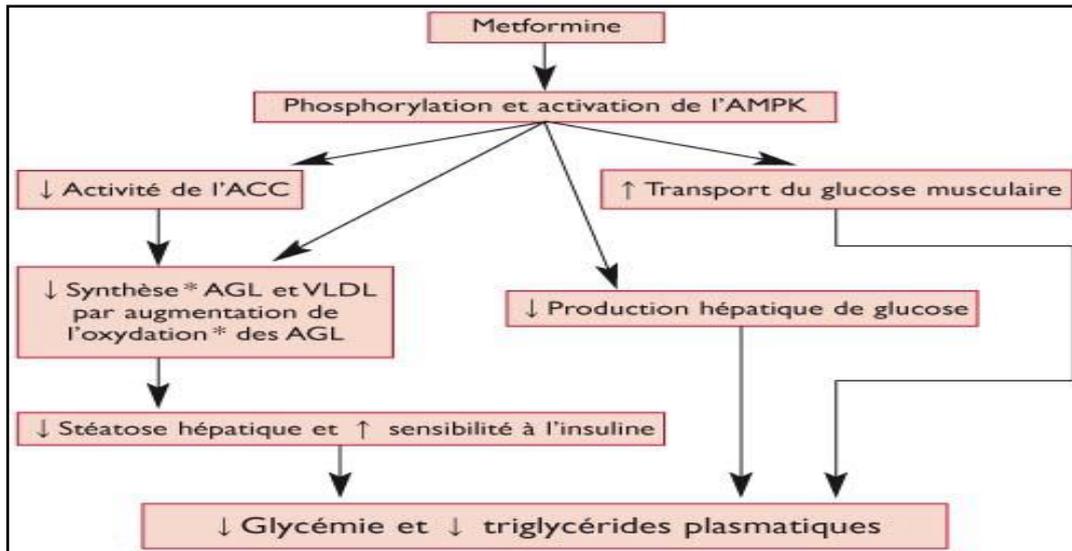


Figure 12 : Effet de la metformine sur la diminution de la lipidémie (92)

AMPK : adénomono-phosphate kinase

ACC : acétyl-coA carboxylase

AGL : acide gras libre.

5.Effet sur les facteurs de risque cardio-vasculaires

Les complications cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans l'étude longitudinale UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), il a été constaté que le traitement par la metformine réduit de manière significative la mortalité toutes causes confondues. Contrairement à d'autres agents antidiabétiques (insuline ou sulfonyles), la metformine entraîne une diminution d'environ 40 % de la mortalité liée aux pathologies cardiovasculaires, comme l'infarctus du myocarde ou les attaques cérébrales, indiquant que la protection cardiovasculaire de la metformine pourrait être dissociée de son action antihyperglycémique. Des travaux chez le rat non diabétique ont confirmé que ce médicament améliore la fonction cardiaque et réduit la taille des lésions après l'induction d'un infarctus du myocarde. Cet effet bénéfique résulte d'un phénomène de préconditionnement myocardique. Ce dernier est basé sur le fait qu'une ischémie myocardique minime et réversible permet de réduire la perte de viabilité du myocarde lors d'une ischémie plus prononcée survenant dans les heures ou les jours suivants la première stimulation. Les bases moléculaires du pré-conditionnement sont encore mal connues mais on voit bien l'intérêt important d'obtenir un tel phénomène par voie pharmacologique afin de réduire les séquelles fonctionnelles lors d'un infarctus du myocarde (dont le développement d'une insuffisance cardiaque). La metformine pourrait être un composé qui provoquerait un état plus ou moins permanent de pré-conditionnement

myocardique. La metformine est également capable de réduire la synthèse de facteurs proapoptotiques des cardiomyocytes augmentant ainsi leur survie lors des situations d'hypoxie. **(81) (86)**

Un autre effet fondamental de la metformine serait que ce composé permettrait l'adaptation métabolique du myocarde lors des situations énergétiques critiques comme l'ischémie. En effet, le myocarde est un important consommateur d'ATP. On considère qu'un myocarde utilise chaque jour autant d'ATP que le poids corporel. Or l'énergie du myocarde sain provient en majorité de l'oxydation des acides gras. Comme l'utilisation des acides gras consomme plus d'oxygène que celle du glucose, une utilisation progressivement croissante du glucose à la place des acides gras serait bénéfique en cas d'insuffisance cardiaque. Ce changement dans le type de substrat utilisé traduit une capacité d'adaptation métabolique du myocarde (dénommé également « shift » métabolique). Ceci permet au myocarde altéré d'assurer ses besoins énergétiques. Cette action serait dépendante d'une activation de l'AMPK qui participe à la stimulation de la capture du glucose et du flux glycolytique face à la privation d'oxygène et au maintien d'une balance AMP/ATP myocardique favorable. **(81) (86)**

L'utilisation de la metformine chez les patients diabétiques ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque a montré des effets bénéfiques avec une réduction de la mortalité et de la morbidité. Un des mécanismes proposé pour le développement de la cardiomyopathie diabétique et l'insuffisance cardiaque est un défaut de l'autophagie dans le cœur. La metformine permet de restaurer l'autophagie chez des souris diabétiques et d'empêcher l'apparition de lésions cardiaques. Une activation de l'AMPK est nécessaire, puisque la metformine est inefficace chez les souris diabétiques présentant un défaut d'activité AMPK dans le cœur. **(81)**

L'origine des effets cardioprotecteurs de la metformine est multiple et implique également des actions affectant les systèmes macro et microvasculaires. Elle est connue pour exercer un effet protecteur sur l'endothélium vasculaire à la fois par une diminution de la production de radicaux libres et une réduction de la formation de protéines glyquées, qui sont à l'origine d'un stress oxydant cellulaire et d'une inflammation. **(81)**

IV. Propriétés thérapeutiques

IV.1. Indications thérapeutiques

a. Le diabète de type 2

La metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte et l'enfant âgé de 10 ans et plus, lorsque le régime alimentaire et l'activité physique ne suffisent pas à normaliser la glycémie. En pratique, il est fréquent de l'introduire directement en complément aux mesures hygiéno-diététiques. Cela dépend bien entendu aussi de l'hémoglobine glyquée (HBA1c) de base. (90)

b.Le diabète de type 1

Une autre indication de la metformine, moins connue, est son ajout en complément d'une insulinothérapie dans le diabète de type 1, notamment en présence d'une résistance à l'insuline. Cependant, cette approche a fait l'objet de peu d'études et cette indication ne devrait être posée qu'avec prudence après avis spécialisé. (90)

c.Le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS)

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme compensatoire sont probablement impliqués dans la physiopathologie de l'hyperandrogénisme du syndrome des ovaires polykystiques.

La metformine a été testée chez des patientes aménorrhéiques avec PCOS et a permis d'obtenir une amélioration de l'hyperandrogénisme, une reprise d'ovulation, et un retour des règles chez la plupart (> 90%) des patientes.

Ces effets peuvent être expliqués par les mécanismes suivants :

- la metformine diminue les taux circulants de testostérone en agissant sur les enzymes de la synthèse des stéroïdes au niveau de la thèque ovarienne.
- Elle diminue l'action de l'hyperinsulinisme intra ovarien.
- Elle inhibe l'expression des récepteurs LH (Hormone Lutéinisante) et agit sur les enzymes de la granulosa.

Donc la metformine est un traitement facilitateur des inductions d'ovulation. (82)

La metformine a été utilisée comme adjuvant dans certains centres de procréation médicalement assistée dans la gestion des anomalies métaboliques et reproductives associées au syndrome des ovaires polykystiques. Cependant, les essais cliniques adéquats et bien contrôlés évaluant le traitement par la metformine pour le PCOS restent limités. A cet effet la metformine n'a pas d'indication officielle dans le traitement de syndrome des ovaires polykystiques. (82) (88)

IV.2.Effets indésirables

a.Troubles digestifs

Les troubles digestifs surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas, et ils se manifestent par : Douleurs et

inconforts abdominales, crampes épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées, agueusie (perte du goût), inappétence (perte d'appétit). (90) (93)

b.Carence en vitamine B12

Des troubles de l'absorption de la vitamine B12 ont été mis en évidence chez 10 à 30% des patients traités par metformine. Cependant, cette carence ne cause que très rarement une anémie et se corrige rapidement à l'arrêt du traitement ou à la prise de suppléments de vitamine B12. Par contre, ce déficit peut causer une neuropathie périphérique d'ailleurs très similaire à la neuropathie périphérique due au diabète lui-même. (90)

c.Réactions allergiques

Les manifestations allergiques sont très rares, elles ne sont pas typiques (érythème, prurit, urticaire). (88) (93)

d.Hépatotoxicité

Des élévations mineures enzymatiques ont été rapportées pendant le traitement par metformine chez moins de 1% des patients. Les lésions hépatiques cliniquement apparentes dues à la metformine sont très rares. La lésion hépatique apparaît généralement après 1 à 8 semaines, généralement avec des symptômes de faiblesse et de fatigue suivis d'une jaunisse.

La récupération est généralement rapide après l'arrêt de la metformine. (88)

e.Acidose lactique

1.Définition

L'acidose lactique survient lors d'une hyperproduction d'acide lactique et d'un défaut de son recyclage en glucose. La lactatémie résulte d'un équilibre entre production et recyclage d'acide lactique. (94)

On distingue classiquement deux mécanismes responsables d'une hyperlactatémie, selon la classification de Cohen et Woods:

Type A: avec dysoxie cellulaire résultant d'une perfusion inadéquate (bas débit, ischémie) ou d'une oxygénation inadéquate.

Type B: sans dysoxie cellulaire, secondaire à un désordre métabolique (hyperglycémie, insuffisance hépatique, alcalose, à des médicaments/toxiques (metformine, salicylés). (93)

A noter qu'il est important de faire la différence entre l'hyperlactatémie et l'acidose lactique. L'acidose lactique est définie par un pH < 7,38 (Potentiel Hydrogène) en présence de lactates > 4 mmol/l, d'un trou anionique élevé et une augmentation du rapport lactate / pyruvate,

alors que l'hyperlactatémie est caractérisée par une d lactatémie > 2.4 mmol non accompagnée d'une acidose métabolique. (89) (95)

2.Mécanisme

L'acidose lactique est une complication métabolique qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine. Cette dernière s'accumule dans l'organisme en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle ou lors d'une compétition au niveau de son élimination. (94).

Le mécanisme de survenue d'une acidose lactique chez les patients traités par metformine est complexe et multifactoriel. D'une part, la metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui est alors métabolisé en lactate au niveau splanchnique. D'autre part, l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle. Enfin et surtout l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie et aboutit à une baisse de la consommation d'oxygène (VO₂) et à la production de lactate. (101)

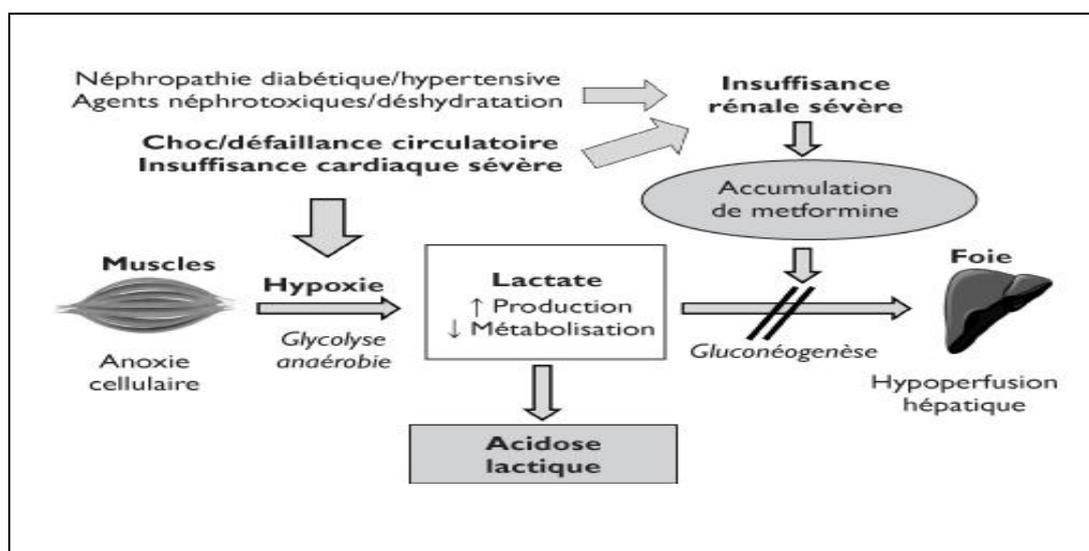


Figure 13 : acidose lactique induite par la metformine (97)

Cependant, chez le diabétique en bonne santé sous traitement de metformine à dose thérapeutique, le fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la néoglucogénèse est réduit mais pas complètement inhibé. Par conséquent, la concentration sérique de lactate est habituellement normale voire discrètement élevée. (89)

3.Etiologie

Cette complication survient chez des patients diabétiques de type 2 traités par biguanide au long cours, à la faveur d'une pathologie intercurrente responsable d'une accumulation de

metformine (insuffisance rénale aiguë, état de choc...) ou lorsque les contre-indications du traitement n'ont pas été respectées (voir titre contre indications). Les acidoses de sévérité majeure sont observées lorsqu'il existe une dysfonction multiviscérale concomitante ou une pathologie associée sévère, en particulier septique. **(96)**

Plusieurs études et méta-analyses ont conduit à des résultats intéressants concernant le risque d'acidose lactique associé à la metformine. Une étude rétrospective de Calabrese, en 2002, évoquait le fait que la metformine aurait été prescrite à des patients dont l'état de santé les prédisposait à un risque plus élevé de développer une acidose lactique, 126 des 204 patients (62%) présentaient une contre-indication absolue ou un facteur de risque. D'après les résultats d'une publication française, la mortalité des patients recevant la metformine semblerait davantage liée à une cause sous-jacente qu'à une accumulation du médicament. Les auteurs ont d'ailleurs soulevé le fait qu'on n'avait rapporté aucun cas de mortalité avec l'utilisation de la metformine seule. Cette conclusion a été reprise en 2006 par une étude allemande indiquant que le pronostic était déterminé davantage par l'hypoxie causée par une maladie sous-jacente que par les concentrations sériques de metformine et de lactates. **(98)**

Le polymorphisme génétique du transporteur OCT1 hépatique et OCT2/MATE1 rénal modifie les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule et peut favoriser l'acidose lactique. **(89)**

4.Epidémiologie

Plusieurs publications suggèrent que l'incidence d'acidose lactique n'augmente pas avec la metformine par rapport à un autre traitement antidiabétique, de même que la dernière revue systématique Cochrane qui n'a retrouvé aucun cas d'acidose lactique chez les 55000 patients traités par ce médicament. Pourtant, ces données épidémiologiques contrastent avec les nombreux cas cliniques régulièrement publiés et rapportés aux organismes de pharmacovigilance. Pour aller dans ce sens, une récente série de cas avec 727 patients, retrouve une association claire entre la concentration plasmatique de metformine, l'acidose lactique et la mortalité. Par ailleurs, plusieurs publications démontrent qu'une intoxication volontaire de metformine est responsable d'une acidose lactique.

Dans tous les cas, l'acidose lactique associée à la metformine (MALA) constitue une complication rare du traitement de metformine, avec une incidence variable selon les sources, mais probablement inférieure à 1/10000 personnes-années.

Cette complication métabolique est rare, mais grave, le taux de mortalité est faible lorsqu'il n'y a pas de défaillance d'organes mais peut atteindre 25-50%. **(89)**

5.Diagnostic

➤ Aspect clinique :

La symptomatologie clinique de l'acidose lactique n'est pas spécifique ce qui peut retarder son diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome douloureux diffus, d'une asthénie avec myalgies, de troubles digestifs associant douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, signes évocateurs lorsque survient une polypnée. Un état d'agitation avec troubles de la vigilance peut survenir. Lorsque l'acidose est majeure, les patients développent rapidement un état de choc, avec défaillance circulatoire périphérique, vasodilatation artérielle et vasoconstriction veineuse. **(89) (96)**

➤ Diagnostic biologique :

La gazométrie montre typiquement une acidose métabolique sévère avec : pH très bas, souvent inférieur à 7 et pouvant atteindre 6,50 dans les cas les plus graves, bicarbonates plasmatiques effondrés, trou anionique très élevé avec un rapport trou anionique/trou de bicarbonates proche de 1, hyperlactatémie majeure dépassant parfois 30 mmol/L. **(89) (96)**

En cas de suspicion d'une acidose lactique, un dosage plasmatique de metformine est recommandé, mais une concentration en dessous du seuil considéré comme toxique (< 5 mg/l) n'exclut pas un effet synergique avec un deuxième facteur favorisant l'acidose lactique. Par ailleurs, la concentration intra-érythrocytaire de metformine représente mieux l'accumulation tissulaire, mais elle n'est pas mesurée de routine. **(89)**

6.Prise en charge

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. La prise de la metformine doit être arrêtée immédiatement et des mesures générales de soutien doivent être rapidement mises en place. Le traitement de cette complication comprend l'épuration de la metformine, la correction de l'acidose métabolique et le soutien des organes défaillants, sans oublier le traitement d'une potentielle maladie intercurrente. Un sepsis étant souvent difficile à exclure en présence d'un état de choc avec acidose lactique, une antibiothérapie large spectre est habituellement introduite de manière précoce. L'épuration extrarénale est indiquée si le patient présente un ou plusieurs des critères suivants : lactates > 15-20 mmol/l, pH < 7,0, présence d'une instabilité hémodynamique, insuffisance rénale avec critères de dialyse, insuffisance hépatocellulaire, troubles de l'état de conscience. En raison d'un large volume de distribution intracellulaire de la metformine, la dialyse doit être initiée dès que possible et poursuivie de manière prolongée pour éviter l'effet rebond de la metforminémie après relargage cellulaire.

En pratique, il est préférable de commencer par une hémodialyse conventionnelle, qui s'avère plus efficace sur l'élimination de la molécule, puis de poursuivre avec l'hémodiafiltration continue pour une durée minimale de 15 heures cumulées. Par ailleurs, la correction de l'acidose par adjonction de bicarbonates est débattue en raison des effets néfastes qu'on lui attribue et n'est recommandée qu'en cas d'acidose sévère avec $\text{pH} < 7,20$. (88) (89)

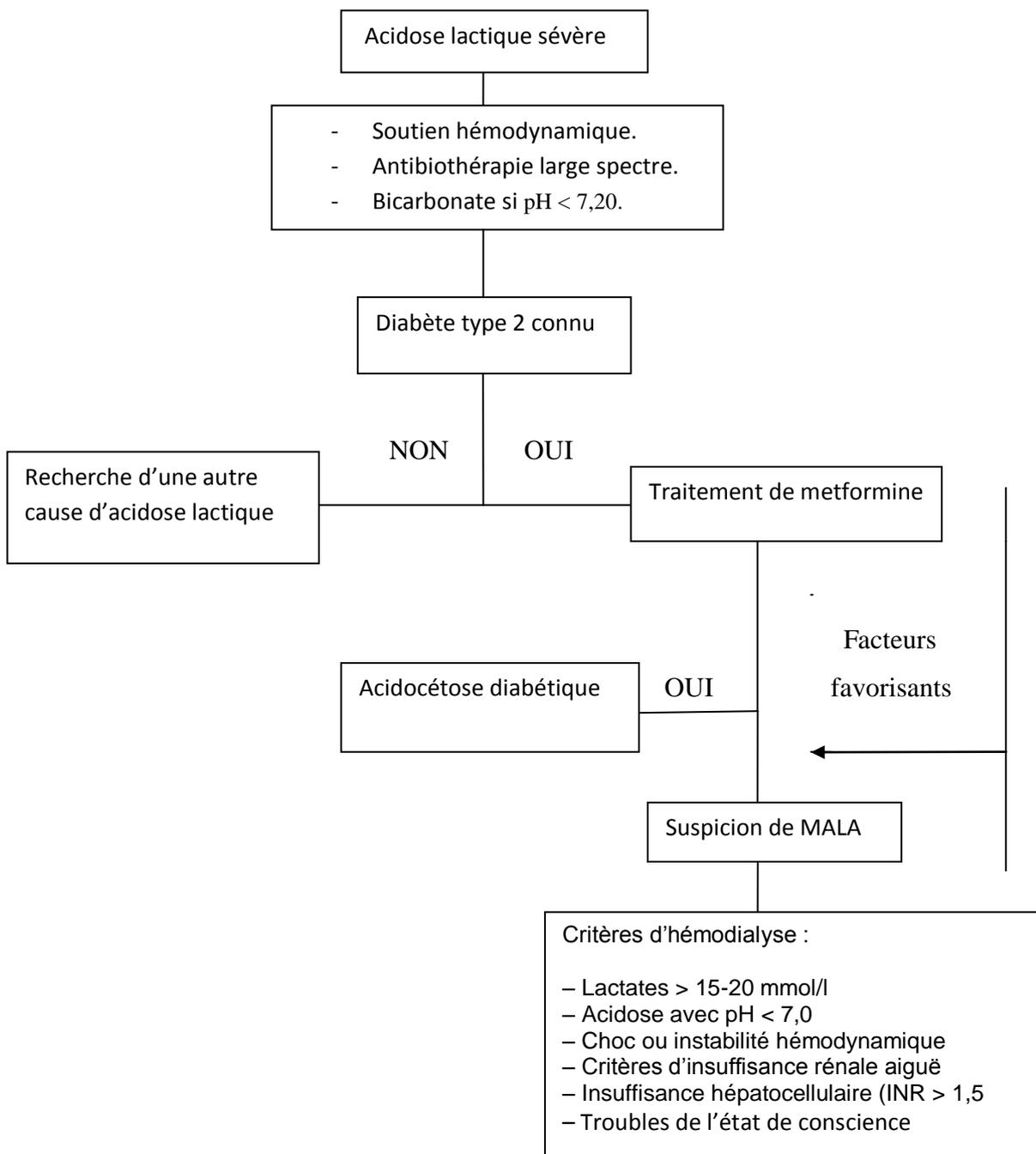


Figure 14 : démarche clinique pour la prise en charge de patient avec une acidose lactique sévère (89)

INR : International Normalized Ratio.

IV.3. Contre indications

a. En cas d'insuffisance rénale

L'élimination rénale de la metformine fait appel à un mécanisme de filtration glomérulaire passive et à un mécanisme de sécrétion tubulaire active qui est limité et ne peut compenser la perte de filtration glomérulaire lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'abaisse. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne pas utiliser la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, cette situation pouvant aboutir, en théorie, à une accumulation de la molécule et à un risque majoré d'acidose lactique. En 2016, du fait d'une probable surestimation de ce risque, les autorités de santé américaines et européennes ont assoupli les modalités de prescription de la metformine, levant la contre-indication de ce traitement pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (stade 3A, DFG entre 45 et 59 mL/mn et stade 3B, DFG entre 30 et 44 mL/min) ou le risque d'acidose lactique est réduit par une adaptation de la posologie, ainsi qu'une surveillance supplémentaire de la fonction rénale. Cette décision n'était pas étayée par des données pharmacocinétiques jusqu'à ce qu'une équipe française décide de répondre à cette question (cette étude est illustrée dans l'annexe de ce projet). La metformine reste en revanche contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. (99) (100)

Tableau 07: Schéma posologique adapté selon la fonction rénale du patient. (93)(89)

Stade de l'insuffisance rénale	DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
1-2	60-89	3000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
3A	45-59	2000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
3B	30-44	1000 mg	
4	< 30	/	La metformine est contre-indiquée.

Alors que l'insuffisance rénale était redoutée en cas de traitement par metformine pour les raisons déjà évoquées, des données de plus en plus nombreuses, expérimentales et cliniques, plaident pour un rôle protecteur de cette molécule vis-à-vis de la fonction rénale. Les mécanismes protecteurs sous-jacents apparaissent être multiples et encore imparfaitement connus, dépendant en partie, mais non exclusivement, de l'activation de l'AMPK. (91)

b.En cas d'insuffisance cardiaque

Pour les mêmes raisons de crainte d'acidose lactique chez des patients potentiellement instables sur le plan hémodynamique, et donc à risque d'hypoxie tissulaire susceptible de stimuler le métabolisme anaérobie, la metformine a été longtemps contre-indiquée chez les patients avec insuffisance coronarienne ou cardiaque. De nombreuses études ont, à présent, démontré que la metformine peut être utilisée de façon sûre chez ces patients, elle serait même associée à un pronostic plus favorable par comparaison avec celui des patients non traités par ce médicament. Dans toutes les situations cardiovasculaires instables, il est recommandé d'interrompre le traitement par metformine, quitte à le reprendre une fois le patient stabilisé. (91)

c.Au cours de grossesse

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Cependant il faut avertir du passage transplacentaire de la metformine dont l'impact sur le développement fœtal et les effets à long terme ne sont pas connus.

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine et la substituer par l'insuline afin de réduire les risques de malformations fœtales. (93) (90)

d.Au cours d'allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain : les données d'études bien menées indiquent que les taux de metformine dans le lait sont faibles et que les nourrissons recevraient moins de 0,5% de la dose ajustée en fonction du poids de leur mère. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. (88) (93)

e.Autres

*Antécédents d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).

*Pré-coma diabétique.

*Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, prise de certains médicaments.

*Insuffisance hépatocellulaire.

*Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme chronique.

*Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

*Administration des agents de contraste iodé.

*Chirurgie majeure.

*Instabilité hémodynamique **(100) (98)**

IV.4.Interactions médicamenteuses

a.Associations déconseillées

1.Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. **(93) (101)**

2.Produits de contraste iodés

Risque accru d'acidose lactique liée aux concentrations élevées de metformine en rapport avec l'insuffisance rénale fonctionnelle induite par l'examen radiologique. **(101)**

b.Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

1.Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale

Une diminution de la filtration glomérulaire, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique :

- Les AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens), y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX).
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, ramipril), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide). **(93) (89)**

2.Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque

Les glucocorticoïdes en utilisation locale ou par voie systémique (dexaméthasone, la prednisone) et les sympathomimétiques, antipsychotiques (clozapine, olanzapine, rispéridone). **(93) (102)**

3.Médicaments agissant sur les transporteurs OCT

Toute modification d'activité de ces transporteurs pourrait diminuer l'activité de metformine (en cas d'inhibition d'influx) ou augmenter sa toxicité métabolique (en cas d'augmentation d'influx).

- Les inhibiteurs de OCT1 (comme le verapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine suite à l'inhibition de son captage hépatique.

- Les inducteurs de OCT1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- Les inhibiteurs de OCT 2 (tels que la cimétidine, le dolutegravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandetanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine d'où le risque d'acidose lactique.
- Les inhibiteurs de OCT1 et de OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine. **(93) (101) (103)**

4. Autres médicaments peuvent prédisposer à un état d'acidose

particulièrement lorsqu'ils sont combinés avec la metformine: Épinéphrine, Lamivudine, Acide nalidixique, Nitroglycérine, Papavérine, Diazépam, Nifédipine, Ranitidine, Amiloride, Triamterène, Norépinéphrine, Fructose, Zidovudine, Nitropussiate, Tétracycline, Digoxine, Morphine, Quinine, Quinidine, Vancomycine. **(98)**

V. Modalités de prescription

V.1. Posologie

La metformine est un agent de première intention pour le traitement du diabète de type 2 qui peut être utilisé seul ou en association avec des sulfonylurées, d'insuline ou d'autres agents hypoglycémisants. **(88)**

Plusieurs facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour déterminer la dose dont une personne a besoin : son poids, son âge, son état de santé et la prise d'autres médicaments. **(101)**

a. Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 mL/min)

La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg 2 ou 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas. Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. La dose maximale recommandée est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes. **(93)**

b. Insuffisant rénal

Les doses prescrites doivent être adaptées en fonction du stade de l'insuffisance rénale du patient comme le tableau indique (voir titre contre-indications). **(98)**

c. Population pédiatrique

Le médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent. La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg 1 fois par jour. Après 10 à 15 jours. La dose maximale recommandée de ce médicament est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises. **(93)**

V.2.Recommandations

En raison de l'association étroite entre l'acidose lactique et l'accumulation de metformine, sa prévention fait appel à certaines mesures et précautions :

L'insuffisance rénale se développe à bas bruit sans symptôme, il est donc essentiel de la dépister par un bilan sanguin (évaluation de DFG) avant la mise en route du traitement. **(93) (104)**

Contrôler régulièrement la fonction rénale du patient :

- Au moins une fois par an chez les sujets dont la fonction rénale est normale.
- Tous les 3 à 6 mois chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés. **(93) (100)**

Respecter les contre-indications au traitement :

- Cesser son utilisation si la créatinine sérique est supérieure à 150 mmol/l chez l'homme et 140 mmol/l chez la femme.
- Interrompre son emploi en cas de suspicion d'une hypoxie tissulaire. **(98)**

Interrompre temporairement le traitement par metformine au moment :

- De l'administration de produits de contraste iodé, et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. Chez les patients avec fonction rénale normale ($DFG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), aucune interruption du traitement n'est même exigée et des résultats récents chez des patients ayant subi une coronarographie plaident dans ce sens. **(93) (91)**

- D'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale.

Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable. **(93)**

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) rappelle aux professionnels de santé la nécessité de sensibiliser leurs patients sur :

- Le respect des posologies prescrites.
- Les premiers signes de surdosage et d'acidose lactique.
- L'importance de consulter immédiatement en cas de survenue de ces signes.
- Les facteurs de risque de développer une acidose lactique. **(100)**

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement (exemple : HBA1c). **(93)**

La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux. Le taux de sucre dans le sang pourrait être bas quand l'apport

alimentaire est insuffisant, surtout si les patient entreprennent des exercices vigoureux, ou quand ils ingèrent de grandes quantités d'alcool. **(93) (104) (101)**

Pour prévenir les manifestations digestives non souhaitées, il est recommandé de :

- Administrer la metformine en 2 ou 3 prises au cours ou à la fin des repas.
- suivre la prescription médicale qui prévoit une augmentation progressive des doses.
- Avaler chaque comprimé avec un verre d'eau sans le mâcher ni l'écraser.
- En cas de troubles digestifs importants et/ou prolongés, bien s'hydrater et consulter rapidement un médecin. **(104)**

Enfin, après plusieurs années de traitement, un dosage de la vitamine B12 peut présenter un intérêt afin de déceler un éventuel déficit. **(90)**

VI. pharmacogénétiques

Il existe une certaine hétérogénéité dans les réponses individuelles à la metformine, en ce qui concerne son activité anti-hyperglycémiant mais aussi, les manifestations indésirables digestives qu'elle peut entraîner, très contrastées d'un patient à l'autre. Une variabilité interindividuelle, génétique ou acquise, dans les mécanismes de transport de la metformine via les OCT 1 et 2 pourrait en être responsable. Ainsi, le transporteur OCT1, qui est impliqué dans l'absorption de la metformine par la muqueuse intestinale, présente différents polymorphismes. Certaines études récentes suggèrent que les personnes porteuses d'un polymorphisme de l'OCT1 qui réduit le transport de la metformine seraient exposées à une concentration plus élevée du médicament dans l'intestin, ce qui entraînerait les manifestations indésirables rapportées, en particulier la diarrhée. **(86)**

VII. Les promesses

Plusieurs études épidémiologiques ont mis l'accent sur un risque plus élevé de cancers dans les populations diabétiques de type 2 par rapport à la population générale dont l'insulino-résistance et l'hyperglycémie chronique jouent un rôle non négligeable dans ce risque en association avec autres facteurs (âge, tabac, régime alimentaire...). **(105)**

Outre son activité anti-hyperglycémiant, la metformine exerce d'autres propriétés intéressantes dans le domaine de la cancérologie et dans le traitement de pathologies neurodégénératives ce qui augmente l'espérance de vie. **(81) (91)**

I.Problématique

Le diabète, dans le monde, est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières années, dont le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est 8.5% en 2014, et de 2.2% millions de décès étaient attribuables à l'hyperglycémie en 2012 (41). En Algérie la prévalence de l'hyperglycémie est estimée à 14.4% soit au total plus de 4.5 millions de diabétique (03). Cette prévalence nécessite une prise en charge depuis le diagnostic jusqu'au choix du traitement adapté dont la metformine est le traitement de première intention avec une bonne tolérance mais elle peut engendrer des effets indésirables très grave voir mortels comme l'acidose lactique.

II.Principe et objectifs

Il s'agit d'une étude *descriptive* menée sur des dossiers de contrôle des malades diabétiques de type 2 traités par la metformine. Celle-ci a été réalisée à travers une fiche d'enquête (questionnaire).

Les objectifs de cette étude sont :

- Principalement :
 - Déterminer la place de la metformine dans le traitement de diabète type 2.
 - Évaluer l'iatrogénie de cette molécule.
- Secondairement :
 - Définir la prise en charge d'un patient diabétique de type 2.
 - Déterminer les complications du diabète type 2.
 - Définir les facteurs de risque pour un diabétique de type 2.

III.Matériels et méthode

III.1. Type de l'enquête

Cette enquête est *rétrospective, descriptive, observationnelle* et *uni-centrique*.

III.2. Période de l'enquête

L'enquête s'est déroulée en 21 jours à partir du 03 jusqu'au 24 décembre 2020 à raison de deux jours par semaine (une fois le questionnaire conçu et validé).

III.3. Terrain de l'étude

Notre enquête a été réalisée dans la polyclinique de *Fouka* (unité de l'EPSP Bousmail) au niveau du bureau de la consultation spécialisée des diabétiques pris en charge par *Dr*

Choukri, Dr Mohamedi, sous la responsabilité de la coordinatrice *Dr Bennaki* et par l'aide de coordinateur paramédical *M. Habbachi*.

III.4. Population étudiée

Parmi près de **2000 dossiers** de malades archivés depuis 2015 jusqu'à 2020, la sélection des cas étudiés a été faite selon les critères suivants :

a. Critères d'inclusion

Patients atteints de diabète de type 2 traités par la metformine.

b. Critères de non inclusion

- Patients diabétiques de type 1.
- Patients diabétiques de type 2 non traités par la metformine.

c. Critères d'exclusion

Parmi les dossiers de malades diabétiques type 2 sous metformine préalablement sélectionnés, on a exclu :

- Les dossiers dont les données sont incomplètes ou insuffisantes.
- Les nouveaux cas présentant une ou deux consultations.
- Les cas dont le suivi n'a pas été maintenu et arrêté depuis un an ou plus.

Au total, nous avons analysé plus de **100 dossiers** de patients répondants à nos critères d'inclusion et non inclusion, et nous avons au final pris en considération les résultats de **62 dossiers** n'ayant pas présenté les critères d'exclusion.

III.5. Support de l'enquête

a. Conception

Nous avons établi la fiche de l'enquête sur la base des données de la littérature suivantes :

- Les antécédents personnels et familiaux du patient qui sont considérés comme facteurs de risque (HAS 2014, OMS 2020).
- Le suivi du patient diabétique type 2 (HAS 2014).
- La stratégie avec l'objectif glycémique (HAS 2013, Vidal 2019).
- Les effets indésirables de la metformine et ses interactions médicamenteuses (RCP = résumé des caractéristiques des produits, Thesaurus).
- L'évolution de la maladie (Revue médicales suisse).

b. Composition

La fiche de l'enquête (voir figure n°15 ci-dessous) comporte 5 rubriques (décrites ci-dessous), comprenant des questions ouvertes ou fermées ; à choix unique ou multiples.

ENQUETE AUPRES DES PATIENTS DIABETIQUES SOUS METFORMINE

Lieu : EPSP Bousmail-Tipaza-

1. INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom : Prénom :
Age :
Sexe : homme femme
Poids : Taille : IMC :
Handicaps :
Niveau socio-intellectuel :
Profession :
Malade diabétique depuis : Type de diabète :

2. ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUES ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

- Antécédents familiaux

Diabète Maladie cardiaque Accident vasculaire cérébral Maladie de la thyroïde

Autres. si oui à préciser :

- Tabac oui non

Arrêté depuis

- Alcool oui non

Arrêté depuis

- Hypertension artérielle oui non

Si oui, Traitée : oui non

- Maladie cardiaque oui non

Si oui, à préciser

- Maladie hormonal oui non

Si oui, à préciser

- Intervention chirurgical oui non

Si oui, à préciser

- Obésité ou hyperlipidémie oui non

Si oui, Traitée : oui non

- Autres pathologies associées oui non

Si oui, à préciser

- Traitement hyperglycémiant

Corticoïdes Anticancéreux Levothyroxine Antiépileptiques

Autres :

3. SUIVI ET SURVEILLANCE DU PATIENT DIABETIQUE

- Le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun

Dans les normes. Plus que 1,26 g/l. Moins que 0,7 g/l non fait

- Le résultat du dernier contrôle de la glycémie post prandiale

Dans les normes Plus ou égal 2 g/l Moins que 1,4 g/l non fait

- Le contrôle d'hémoglobine glyquée chaque trois mois Oui Non

Le dernier résultat :

- Le contrôle de triglycéride et cholestérol

Dans les normes Moins que les normes Plus que les normes Non fait

- Dosage de la vitamine B12

Dans les normes Moins que les normes Plus que les normes Non fait

- L'examen fond d'œil Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Le contrôle de la tension artérielle Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Electrocardiogramme (ECG) Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Suivi de la cavité buccal Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- La chimie des urines Faite Non faite

Le résultat si faite, présence de :

Glucose Albumine Corps cétoniques Leucocytes rien a signalé

4. PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE TRAITÉ PAR LA METFORMINE ET IATROGENIE

- Une surveillance diététique par écrit oui non

- Conseil par écrit sur l'activité physique oui non

- Conseil par écrit sur le pied diabétique oui non
- Conseil par écrit sur l'autosurveillance glycémique oui non
- Le traitement par metformine est pris

En monothérapie ; Date de début:..... Non mentionner.

Posologie:..... Non mentionner.

En bithérapie ; Date de début:..... Non mentionner.

Posologie:..... Non mentionner.

En association avec.....

En trithérapie ; Date de début:..... Non mentionner...

Posologie:..... Non mentionner

En association avec.....

- Le traitement est associé avec l'insuline oui non

Date de début:..... Non mentionner.

Date de fin : Non mentionner.

Type d'insuline :

.....

- La durée de traitement par metformine est Non mentionner.
- La prise de médicament est régulière oui non
- L'observance du traitement respectée non respectée

Si non respecté : causes éventuelles

.....

.....

.....

- Le traitement de diabète a t'il déjà été modifié depuis sa mise en route oui non

Si oui, à préciser.....

- Hypoglycémie oui non

Si oui, combien de fois

- Interactions médicamenteuses oui non

Si oui, à préciser.....

- Les effets secondaires remarqués

Troubles digestives

Réactions allergiques

Acidose lactique

Intoxication aiguë

Aucun effet.....

Modalité de prise en charge des effets indésirables (cas échéant) :

.....

.....

.....

5. EVOLUTION DE LA MALADIE

- Stabilité de la maladie
 - Diabète équilibré (contrôlé)
 - Diabète déséquilibré (non contrôlé)
- Complication Oui Non

Si oui, à préciser.....

.....

.....

- Décès Oui Non

Figure 15: fiche de suivi de patient diabétique de type 2.

1. Rubrique 1 « Informations sur le patient »

Elles sont au nombre de 12 questions évaluant les données démographiques du patients tel que : le nom, le prénom, l'âge et le poids....etc.

Ces questions sont ouvertes, sauf pour l'âge ; fermées et à choix unique.

2. Rubrique 2 « Antécédents, facteurs de risque et pathologies associées »

Cette rubrique comprend 10 questions relatives aux antécédents familiaux, médicaux et aux habitudes du patient (tabac, alcool)....et autres. Ces questions sont semi-fermées à choix unique ou multiples.

3. Rubrique 3 « Suivi et surveillance du patient diabétique »

Elle comprend 10 questions concernant les examens demandés par le médecin traitant au patient diabétique type 2 traité par la metformine : bilan biologique, fond d'œil, ECG....etc.

Ces questions sont fermées ou semi-fermées à choix multiples.

4. Rubrique 4 « Prise en charge du patient diabétique traité par la metformine et iatrogénie »

Cette partie contient 13 questions traitant les conseils du médecin sur la thérapie non pharmacologique et le mode de prise de ce médicament ainsi que son iatrogénie.

Ces questions sont fermées ou semi-fermées à choix multiples.

5. Rubrique 5 « Évolution de la maladie »

Elle comprend 03 questions relatives à la stabilité et les complications du diabète.

Ces questions sont fermées ou semi-fermées à choix multiples.

III.6. Réalisation de l'enquête

Pour réaliser cette enquête, nous avons eu recours au traitement des dossiers des malades diabétiques de type 2 traités par la metformine, qui font leur contrôle au niveau de la polyclinique de Fouka.

III.7. Analyse des données

Pour analyser les données de notre enquête, nous avons utilisé la dernière version de l'Epi info TM 7 qui est un logiciel conçu par l'OMS exclusivement pour le domaine médical.

a. Définition de l'Epi info

Epi info TM 7 est un logiciel de collection, gestion, analyse, visualisation et rapportage des données pour les professionnels de santé publique du monde entier. Il était conçu par le center for disease control and prevention (CDC) de l'OMS.

Avec Epi info TM 7 et un ordinateur, les professionnels de la santé peuvent concevoir un questionnaire, personnaliser la saisie et l'enregistrement des données et les analyser.

b. Manipulation de l'Epi info

1. Téléchargement et installation du programme

Ce logiciel est gratuitement téléchargeable.

2. Créer le questionnaire

Pour créer le questionnaire, nous nous sommes dirigés au module « créer questionnaire » à partir du menu principal du logiciel, puis nous avons introduit toutes les rubriques et les variables de chacune d'elles.

3. Saisie des données

Pour saisir les données recueillies, nous nous sommes dirigés au module « Saisie des données » à partir du menu principal du logiciel puis nous avons introduit toutes les réponses de notre échantillon.

4. Analyse des données

Pour analyser nos données préalablement saisies, nous nous sommes dirigés au module « tableau de bord visuel » à partir du menu principal du logiciel puis nous avons effectué l'analyse de chaque rubrique.

IV. Résultats et interprétation

IV.1. Première rubrique « informations sur le patient »

Notre échantillon comprend 62 patients diabétiques sous traitement par la metformine, dont 12.90 % ont un âge compris entre 20 et 40 ans, 54.84% entre 40 et 60 ans et 30.65% ont plus de 60 ans, cependant l'âge d'un malade n'a pas été mentionné.

Tableau 08: répartition par tranche d'âge de notre échantillon.

Age	Fréquence	Pourcentage
20 à 40 ans	08	12.90%
40 à 60 ans	34	54.84%
Plus de 60 ans	19	30.65%
Non mentionné	01	1.61%
Total	62	100%

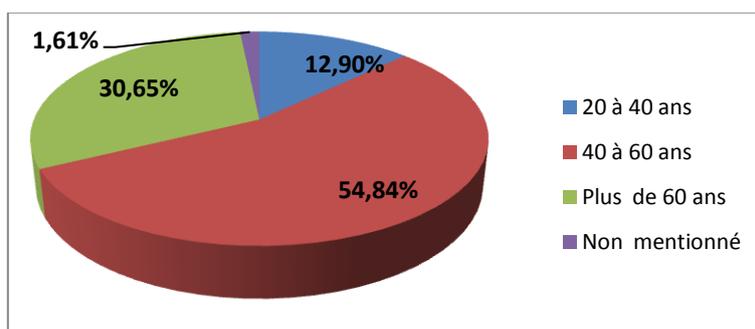


Figure 16: répartition par tranche d'âge de notre échantillon.

Notre population étudiée est constituée de 46.77 % d'hommes et 53.23% de femmes.

Tableau 09: répartition par sexe de notre échantillon.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Homme	29	46,77%
Femme	33	53,23%
Total	62	100%

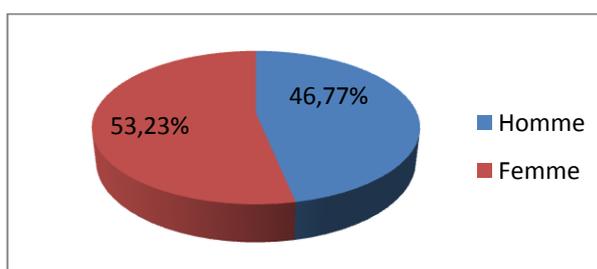


Figure 17: répartition par sexe de notre échantillon.

Le poids de 14.51% de la population ciblée est compris entre 50 et 70 kg, de 17.74% entre 70 et 90kg et 3.23% pèsent plus que 110 kg alors que le poids de 61.29 % des cas traités n'a pas été mentionné dans les dossiers.

Tableau 10: répartition par poids de notre échantillon.

Poids	Fréquence	Pourcentage
50 à 70 kg	09	14.51%
70 à 90 kg	11	17.74%
90 à 110 kg	02	03.23%
Plus que 110 kg	02	03.23%
Non mentionné	38	61.29%
Total	62	100%

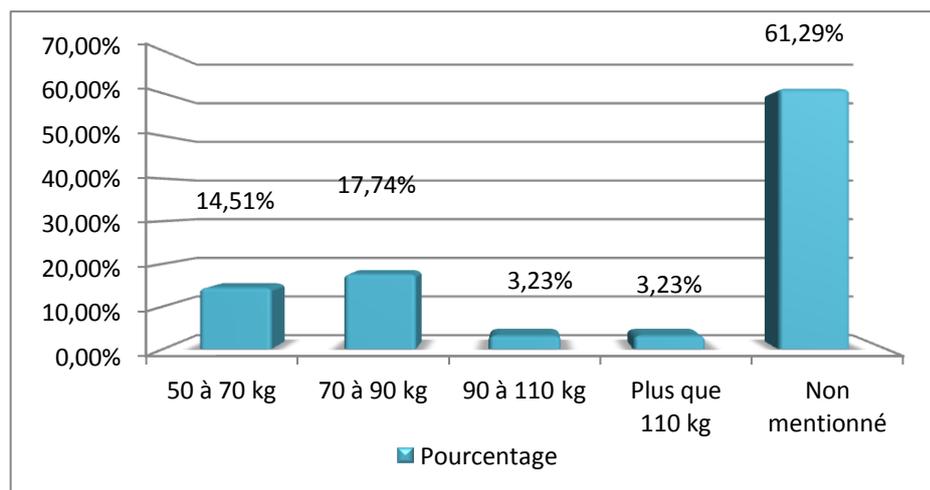


Figure18 : répartition par poids de notre échantillon

Dans tous les dossiers traités, la taille des patients n'a pas été mentionnée, donc la détermination de l'IMC n'était pas possible.

Tous les malades de notre échantillon ne sont pas handicapés.

Le niveau socio-intellectuel des malades n'a pas été indiqué dans tous les dossiers étudiés.

La profession des malades suivis n'a pas été mentionnée dans la quasi-totalité des dossiers sauf 02 patients qui sont retraités.

Tableau 11: répartition par profession de notre échantillon

Profession	Fréquence	Pourcentage
Retraité	02	03,23%
Non mentionné	60	96,77%
Total	62	100,00%

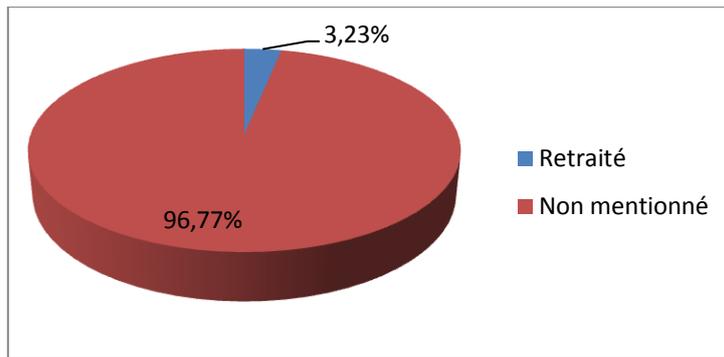


Figure 19: répartition par profession de notre échantillon.

14.52% des patients composant notre échantillon sont atteints du diabète de type 2 depuis moins d'une année. 24,19% entre 1 an et quatre ans. 32,26% sont atteints depuis une période comprise entre quatre et huit ans, alors que 20.97% sont atteints de la maladie depuis plus de huit ans. Pour les 8.06% qui restent, la date d'atteinte du diabète n'a pas été mentionnée.

Tableau 12 : répartition selon la durée de la maladie de notre échantillon.

Malade diabétique depuis	Fréquence	Pourcentage
Moins qu'1 an	09	14.52%
1 à 4 ans	15	24.19%
4 à 8 ans	20	32.26%
Plus de 8ans	13	20.97%
Non mentionné	05	8.06%
Total	62	100%

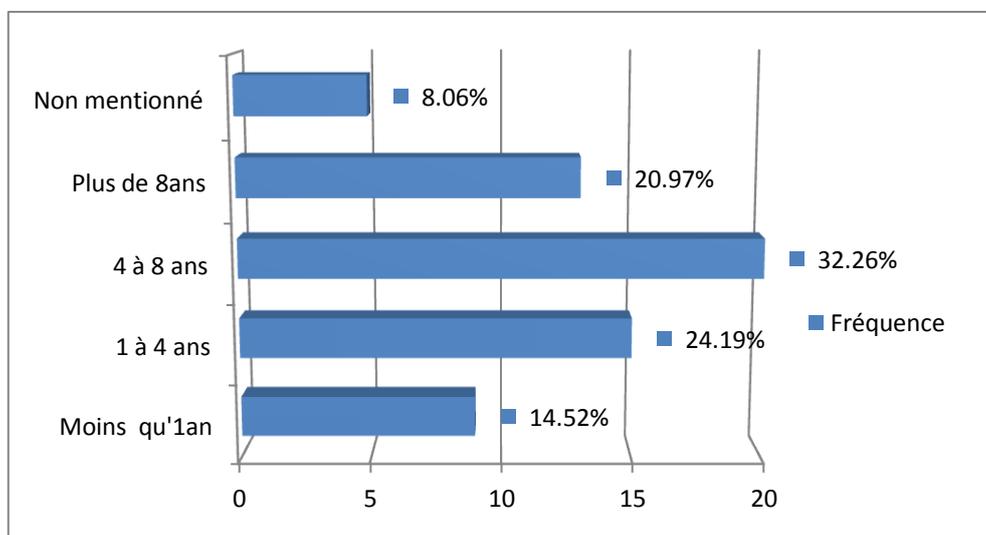


Figure 20 : répartition selon la durée de la maladie de notre échantillon.

IV.2. Deuxième rubrique « Antécédents, facteurs de risque et pathologies associées »

59.68% des patients de notre enquête n'ont pas d'antécédents familiaux, alors que 35.48% ont des parents diabétiques et 1.61% ont un antécédent de dysthyroïdie. Aucune personne de notre échantillon ne présente d'antécédent en rapport avec les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et 3.23% ont autres antécédents familiaux.

Concernant les autres antécédents, nous avons un cas de dépression et un autre cas de prostate associé à l'Alzheimer.

Tableau 13: répartition selon les antécédents familiaux de notre échantillon.

Antécédents familiaux	Fréquence	Pourcentage
Diabète	22	35,48%
Maladie cardiaque	00	00%
Accident vasculaire cérébral	00	00%
Maladie de la thyroïde	01	1,61%
Autres	02	3,23%
Pas d'antécédents	37	59.68%
Total	62	100%

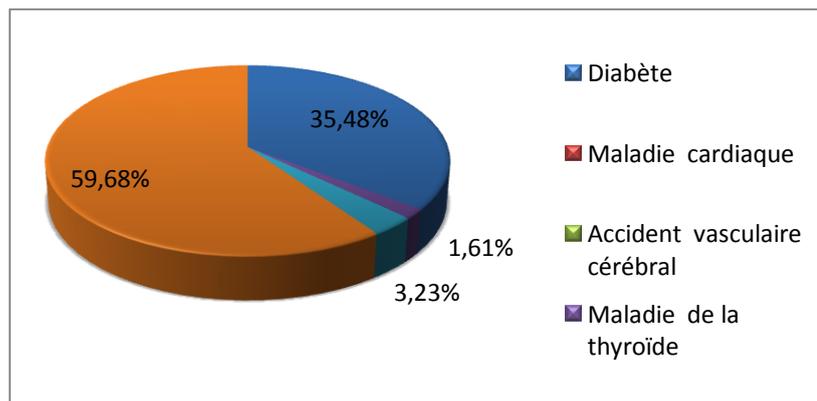


Figure 21: répartition selon les antécédents familiaux notre échantillon

88.71% des malades de cette étude ne sont pas des fumeurs, sauf 11.29% qui fument.

Tableau 14: répartition selon la prise de tabac de notre échantillon.

Tabac	Fréquence	Pourcentage
Oui	07	11,29%
Non	55	88,71%
Total	62	100,00%

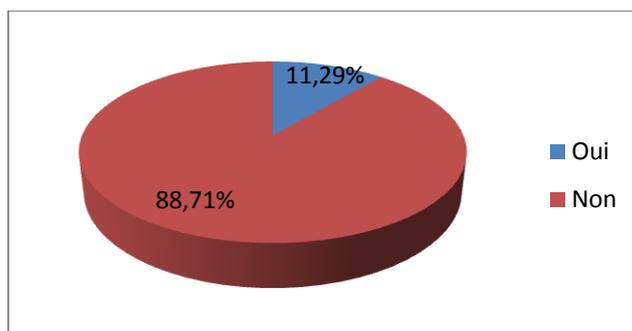


Figure 22: répartition selon la prise de tabac de notre échantillon.

L'arrêt ou le non arrêt du tabac n'a pas été mentionné dans les dossiers de suivi des patients.

Aucun cas de consommation d'alcool n'a été mentionné.

L'hypertension artérielle est une maladie très fréquente dont le taux augmente avec l'âge, mais heureusement ce taux n'était pas élevé dans notre population étudiée et il représente 35.48% alors que les restes (64.52%) ne sont pas hypertendus.

Tableau 15: répartition selon l'antécédent d'une HTA

Hypertension artérielle	Fréquence	Pourcentage
Oui	22	35,48%
Non	40	64,52%
Total	62	100,00%

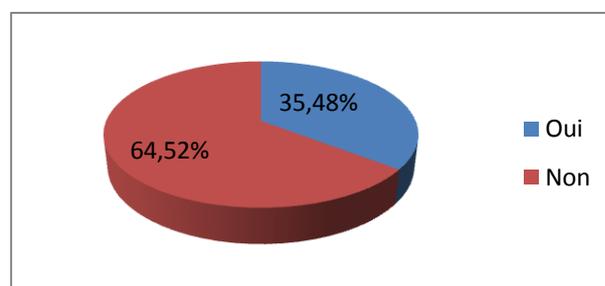


Figure 23: répartition selon l'antécédent d'une HTA

La majorité des patients présentant une hypertension artérielle (86.36%) consultent un cardiologue pour traiter leur pathologie alors que 13.64% ne le font pas.

Tableau 16: répartition selon la mise en route du traitement de l'HTA.

Si oui, traitée	Fréquence	Pourcentage
Oui	19	86.36%
Non	03	13.64%
Total	22	100,00%

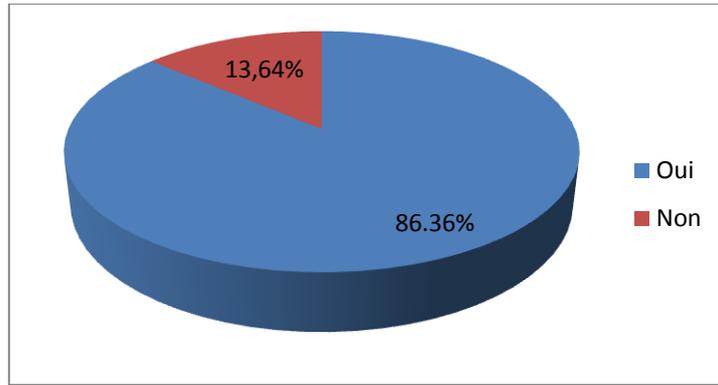


Figure 24 : répartition selon la mise en route du traitement de l'HTA

Seulement 8,06% des patients de notre échantillon sont cardiopathes et environ 92% ne présentent aucune maladie cardiaque.

Tableau 17: répartition selon l'antécédent d'une maladie cardiaque.

Maladie cardiaque	Fréquence	Pourcentage
Oui	05	8,06%
Non	57	91,94%
Total	62	100,00%

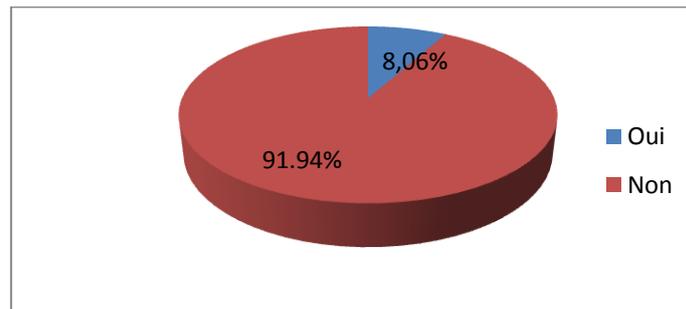


Figure 25 : répartition selon l'antécédent d'une maladie cardiaque

Dans les 8% des malades atteints d'une cardiopathie, nous avons : 01 cas de coronaropathie, 01 cas où l'échographie doppler montre une hypertrophie sous aortique et oreillette gauche dilatée, un malade qui présente une défibrillation auriculaire et AVC ischémique en 2012 et les 02 autres cas n'ont pas été mentionnés.

La majorité de la population étudiée ne présente aucune maladie hormonale, seulement 3,23% qui en souffre (01 cas de goitre et 01 cas d'hyperthyroïdie).

Tableau 18: répartition selon l'antécédent d'une maladie hormonale.

Maladie hormonale	Fréquence	Pourcentage
Oui	02	3,23%
Non	60	96,77%
Total	62	100,00%

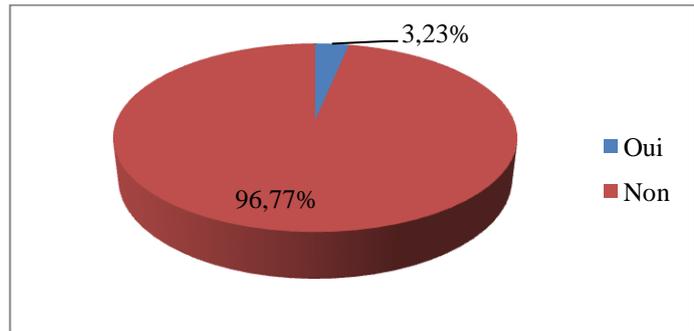


Figure 26: répartition selon l'antécédent d'une maladie hormonale.

La majorité des patients étudiés n'ont pas d'antécédents chirurgicaux, cependant 17.74% ont été opérés et dont le motif de l'intervention chirurgicale varie d'un patient à un autre (voir **tableau 19** ci-dessous).

Tableau 19: répartition selon l'antécédent d'une intervention chirurgicale

Intervention chirurgicale	Fréquence	Pourcentage
Oui	11	17,74%
Non	51	82,26%
Total	62	100,00%

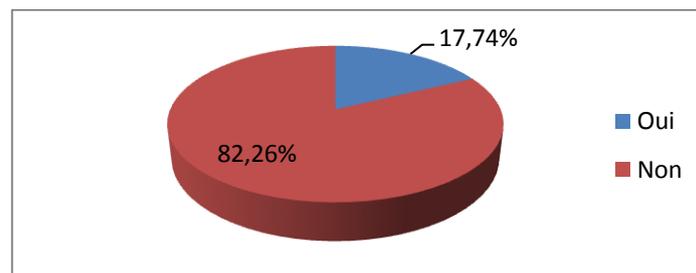


Figure 27: répartition selon l'antécédent d'une intervention chirurgicale

Tableau 20: répartition selon le motif de l'intervention chirurgicale.

Si oui, à préciser	Fréquence	Pourcentage
Appendicectomie	01	9.09%
Césarienne	02	18.19%
Cholecystectomie	01	9.09%
Hernie discale	01	9.09%
Hystérectomie	01	9.09%
Kyste hydatique	01	9.09%

Prothèse et appendicectomie	01	9.09%
Sur le genou	01	9.09%
Thyroïdectomie totale	01	9.09%
A cause d'une vascularite	01	9.09%
Total	11	100%

L'obésité et l'hyperlipidémie sont considérées comme des facteurs de risque les plus impliqués dans la survenue du diabète, nous avons constaté que 30.65% de notre échantillon ont une hyperlipidémie et 69.35% ne l'ont pas.

Tableau 21: répartition selon l'antécédent d'une hyperlipidémie.

Obésité ou hyperlipidémie	Fréquence	Pourcentage
Oui	19	30,65%
Non	43	69,35%
Total	62	100,00%

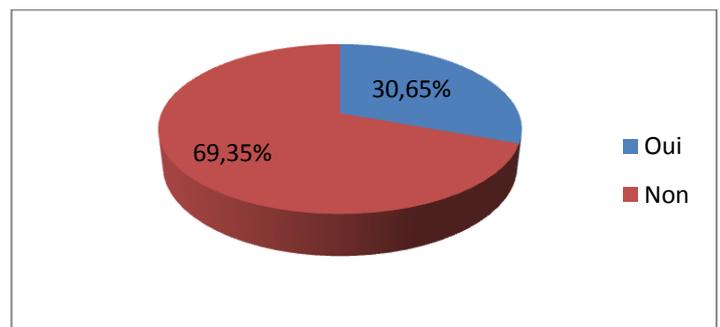


Figure 28: répartition selon l'antécédent d'une hyperlipidémie

La plupart des patients dont le taux sanguin des lipides est élevé sont mis sous traitement hypolipémiant et 26.32% ne traitent pas cette hyperlipidémie.

Tableau 22: répartition selon la mise en route d'un traitement hypolipémiant

Si oui, traitée	Fréquence	Pourcentage
Oui	14	73.68%
Non	05	26.32%
Total	19	100,00%

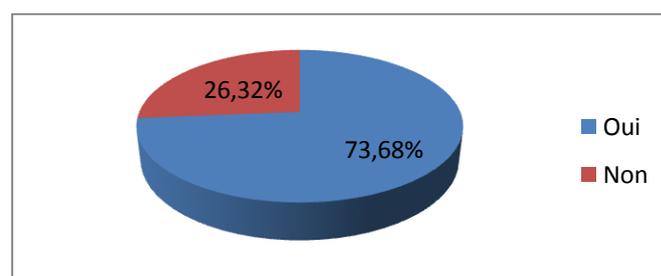


Figure 29: répartition selon la mise en route d'un traitement hypolipémiant

35.48% de nos patients diabétiques type 2 étaient des hypertendus, 8.06% et 3.23% ont été atteint d'une maladie cardiaque et une maladie hormonale respectivement. 30.65% souffrent d'une hyperlipidémie, 17.74% ont subi une intervention chirurgicale et 4.84% seulement ne présentait aucune pathologie et aucun facteur de risque associé.

Tableau 23: état récapitulatif des antécédents médicaux et chirurgicaux de notre échantillon.

Antécédents médicaux et chirurgicaux	Fréquence	Pourcentage
Hypertension artérielle	22	35,48%
Maladie cardiaque	05	8,06%
Maladie hormonale	02	3,23%
hyperlipidémie	19	30.65%
Intervention chirurgicale	11	17,74%
Pas d'antécédents	03	4.84%
Total	62	100,00%

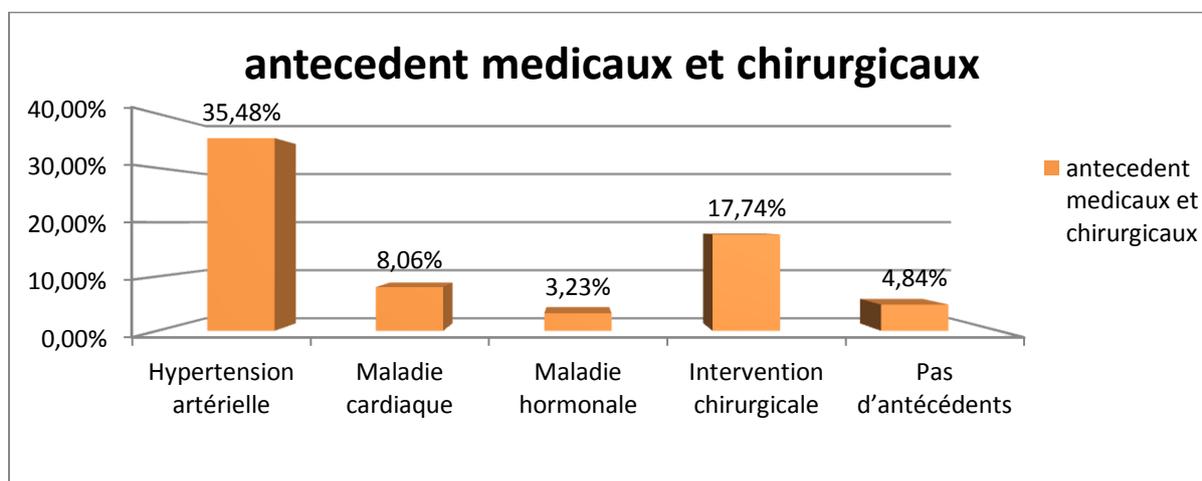


Figure 30: état récapitulatif des antécédents médicaux et chirurgicaux de notre échantillon

Environ un tiers (38.71%) de notre population sont atteints d'autres pathologies en association avec le diabète de type 2.

Tableau 24:répartition selon la présence d'autres pathologies associées.

Autres pathologies associées	Fréquence	Pourcentage
Oui	24	38.71%
Non	38	61.29%
Total	62	100,00%

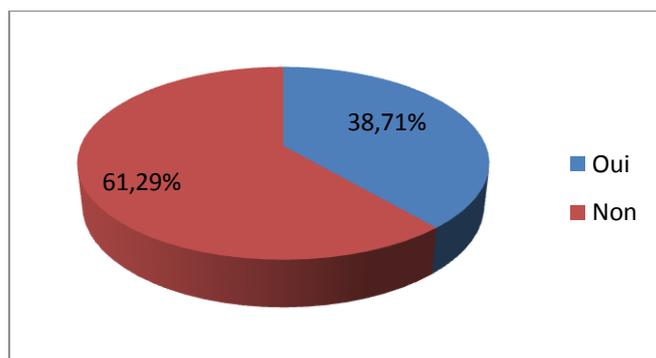


Figure 31: répartition selon la présence d'autres pathologies associées.

Dans cet échantillon, 03 patientes ont développé le diabète de type 2 suite à un diabète gestationnel (pendant la grossesse).

Tableau 25:répartition selon les pathologies associées

Si oui , à préciser	Fréquence	pourcentage
Anémie (HB:9.3g/l)	01	4.17%
Anomalie hépatique	01	4.17%
Asthme	02	8.33%
Carence en vitamine D	01	4.17%
Cirrhose hépatique	01	4.17%
Infection Covid 19 en 05/2020	01	4.17%
Diabète gestationnel	03	12.50%
Hernie cervicale	01	4.17%
Hypertension artérielle	04	16.67%
Hypertension artérielle et IDM	01	4.17%
Neuropathie et psychopathie	01	4.17%
Psoriasis depuis 13ans	01	4.17%
Psychopathie	03	12.50%
Sarcoidose	01	4.17%
Thyroïdite	01	4.17%
Tuberculose 2012	01	4.17%
Total	24	100.00%

Plusieurs médicaments destinés à traiter certaines pathologies possèdent une activité hyperglycémiant secondaire à leur effet thérapeutique principal, la prise de ce type de traitement constitue un facteur de risque important de diabète : notre étude montre que 4.84% des malades reçoivent une corticothérapie, 3.23% sont sous lévothyroxine, 1.61% sont traités par des antiépileptiques et 85.48% ne prennent aucun traitement hyperglycémiant.

Tableau 26: répartition selon la prise d'un traitement hyperglycémiant.

Traitement hyperglycémiant	Fréquence	Pourcentage
Corticoïdes	03	4,84%
Anticancéreux	00	00%
Lévothyroxine	02	3,23%
Antiépileptiques	01	1,61%
Autres	03	4.84%
Aucun	53	85.48%
Total	62	100%

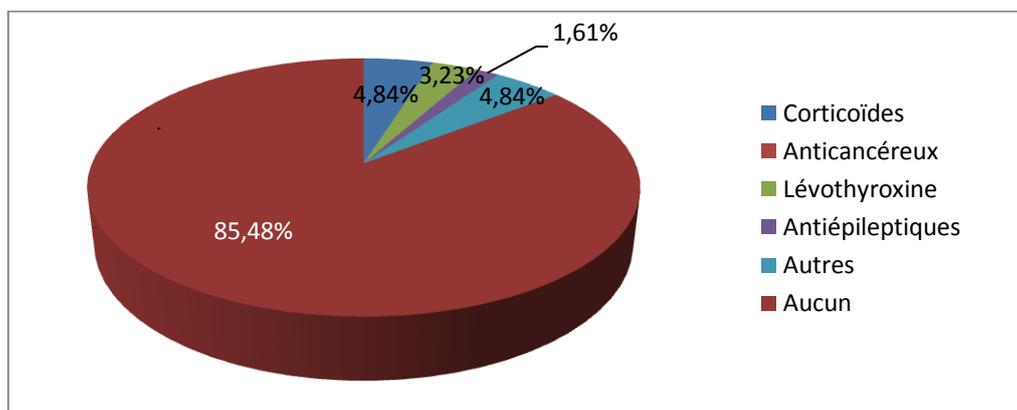


Figure 32: répartition selon la prise d'un traitement hyperglycémiant.

En plus des molécules suscitées, 4.84% de nos patients sont traités par autres médicaments hyperglycémiant tel que :Salbutamol, Rispéridone et les contraceptifs oraux.

IV.3.Troisième rubrique « suivi et surveillance du patient diabétique »

La mesure de la glycémie à jeun est l'un des paramètres de suivi du patient diabétique : la majorité des malades étudiés réalisent ce dosage parmi lesquels 35.48% ont une glycémie dans les normes, 54.84% est supérieure aux normes et aucun malade ne présente un résultat moins que 0.7g/l alors qu'une minorité de 9.68% ne font pas ce contrôle de glycémie.

Tableau 27: répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun.

Le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun	Fréquence	Pourcentage
Dans les normes	22	35,48%
Plus que 1,26g/l	34	54,84%
Moins que 0,7g/l	00	00
Non fait	06	9.68%
Total	62	100%

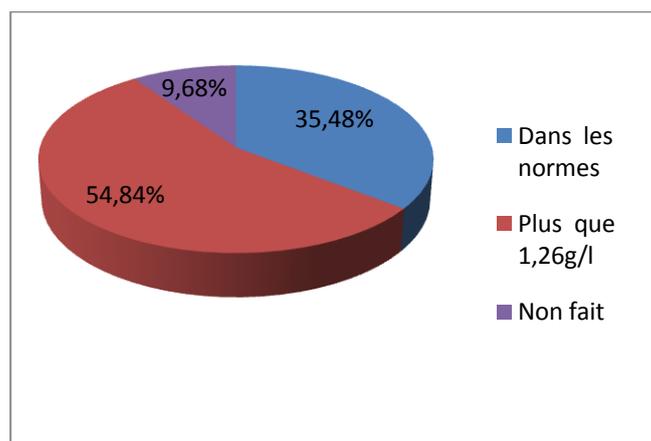


Figure 33 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun.

En plus de dosage du taux sanguin du glucose à jeun, le contrôle de la glycémie post prandiale est recommandé mais malheureusement 58.06% de notre population ne le font pas et seulement 17.75% ont un résultat dans les normes et le reste (24.19%) présentent une hyperglycémie (plus que 2g/l).

Tableau 28: répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie post-prandiale.

Le résultat du dernier contrôle de la glycémie post prandiale	Fréquence	Pourcentage
Dans les normes	11	17,75%
Plus que 2g/l	15	24,19%
Moins que 1.4g/l	00	00%
Non fait	36	58.06%
Total	62	100%

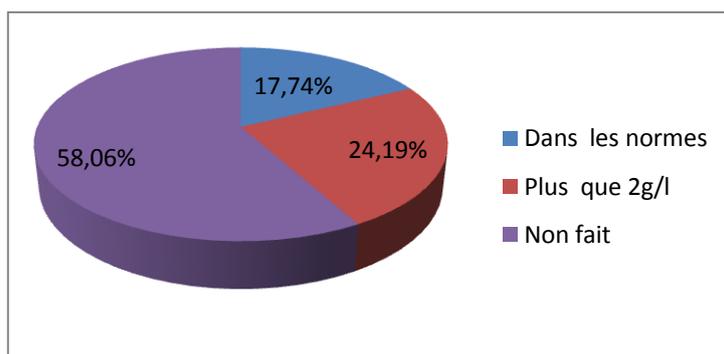


Figure 34 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de la glycémie post-prandiale.

Le médecin traitant a recours au dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui constitue un moyen essentiel dans le suivi du malade et dans l'évaluation de l'efficacité du traitement. La quasi-totalité de notre échantillon contrôlent régulièrement leur taux d'hémoglobine glyquée.

Tableau 29: répartition selon la régularité du contrôle de l'HbA1c.

Le contrôle d'hémoglobine glyquée chaque trois mois	Fréquence	Pourcentage
Oui	60	96.77%
Non	02	3.23%
Total	62	100,00%

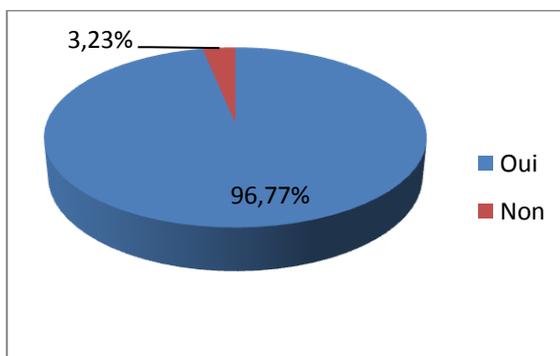


Figure 35: répartition selon la régularité du contrôle de l'HbA1c.

Seulement 8.33% de la population respectant le contrôle d'hémoglobine glyquée présentent un résultat dans les normes, 6.67 % entre 6 à 6.5%. 11.67% ont un taux d'HbA1c compris entre 6.5 à 7%, 26.67% entre 7 à 8%, 15% entre 8 à 9% et la valeur d'hémoglobine glyquée de 31.66% des cas est supérieure à 9%.

Tableau 30 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de l'HbA1c

Le dernier résultat	Fréquence	Pourcentage
Moins que 6	5	8.33%
De 6 à 6.5%	4	6.67%
De 6.5 à 7%	7	11,67%
De 7 à 8%	16	26,67%
de 8 à 9%	9	15%
supérieur à 9	19	31,66%
Total	60	100%

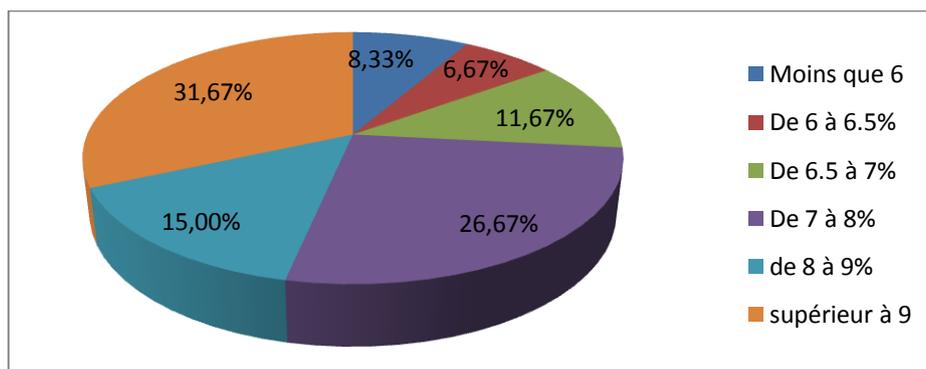


Figure 36 : répartition selon le résultat du dernier contrôle de l'HbA1c

Le contrôle de cholestérol et de triglycérides est réalisé par 66% des malades de cette étude dont 40.32% ont un résultat dans les normes, 25.81% plus que les normes, aucun malade ne présente un résultat moins que les normes et 33.87% ne font pas ce contrôle.

Tableau 31: répartition selon le contrôle de bilan lipidique.

Le contrôle de triglycéride et de cholestérol	Fréquence	Pourcentage
Dans les normes	25	40,32%
Moins que les normes	00	00%
Plus que les normes	16	25,81%
Non fait	21	33,87%
Total	62	100,00%

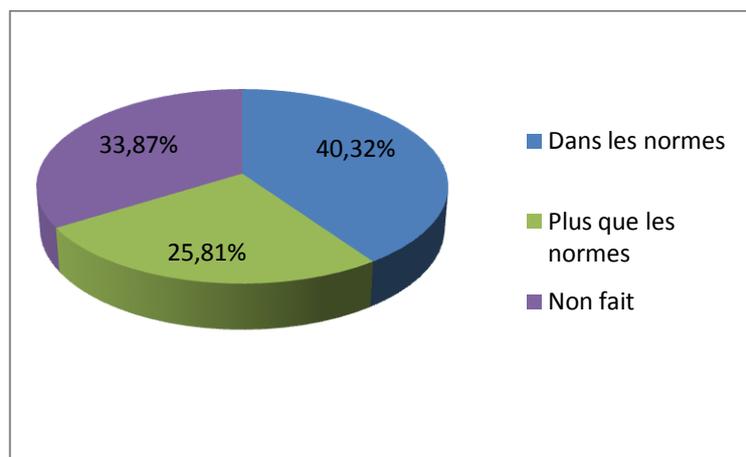


Figure 37 : répartition selon le contrôle de bilan lipidique.

Tous les patients n'ont pas effectué un dosage de la vitamine B12.

Presque le tiers de nos malades ciblés font un examen de fond d'œil alors que le reste, soit 67.74% ne le fait pas.

Tableau 32: répartition selon la réalisation de l'examen fond d'œil.

L'examen fond d'œil	Fréquence	Pourcentage
Fait	20	32,26%
Non fait	42	67,74%
Total	62	100,00%

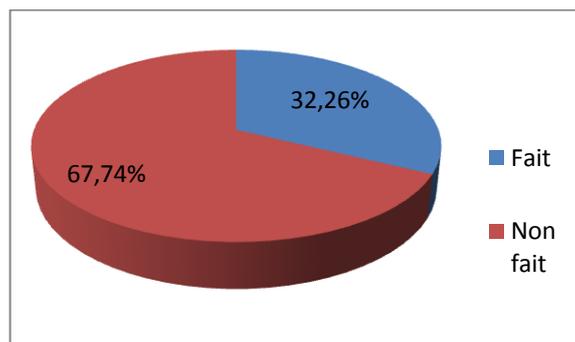


Figure 38 : répartition selon la réalisation de l'examen fond d'œil.

Le résultat de l'examen de fond d'œil est normal chez 80% de notre échantillon réalisant ce contrôle. Cependant l'examen montre une anomalie chez les 20% restants.

Tableau 33 : répartition selon le résultat de l'examen fond d'œil.

Si fait, le résultat	Fréquence	Pourcentage
Normaux	16	80%
Y a des problèmes	04	20%
Total	20	100,00%

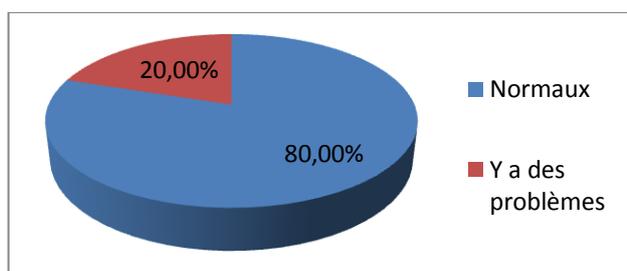


Figure 39: répartition selon la réalisation de l'examen fond d'œil et son résultat.

L'examen de fond d'œil a permis de détecter une rétinopathie diabétique chez 50% des malades présentant une anomalie de cet examen et une rétinopathie hypertensive stade 2 chez les 50% qui restent.

Tableau 34: répartition selon l'anomalie de l'examen fond d'œil.

Y a des problèmes	Fréquence	Pourcentage
Rétinopathie diabétique	02	50%
Rétinopathie hypertensive stade 2	02	50%
Total	04	100,00%

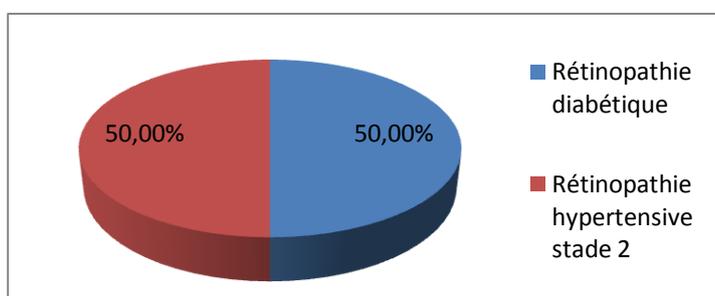


Figure 40 : répartition selon l'anomalie de l'examen fond d'œil

Le contrôle de la tension artérielle est fait par 85.48% des malades de cette enquête et seulement 14.52% ne le font pas.

Tableau 35: répartition selon la réalisation du contrôle de la tension artérielle.

Le contrôle de la tension artérielle	Fréquence	Pourcentage
Fait	53	85,48%
Non fait	09	14,52%
Total	62	100,00%

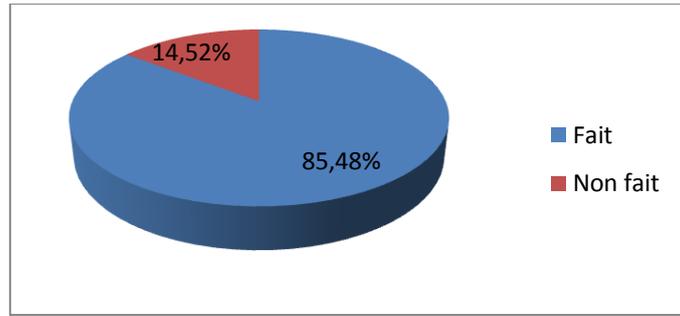


Figure 41: répartition selon la réalisation du contrôle de la tension artérielle

Le contrôle de la tension artérielle montre un résultat normal chez 92.45% de la population qui le réalise, alors qu'une minorité présente une tension artérielle élevée comprise entre 130/80 à 160/85 mm Hg.

Tableau 36: répartition selon le résultat du contrôle de la tension artérielle.

Si fait, le résultat	Fréquence	Pourcentage
Normaux	49	92.45%
Y a des problèmes	04	7.55%
Total	53	100,00%

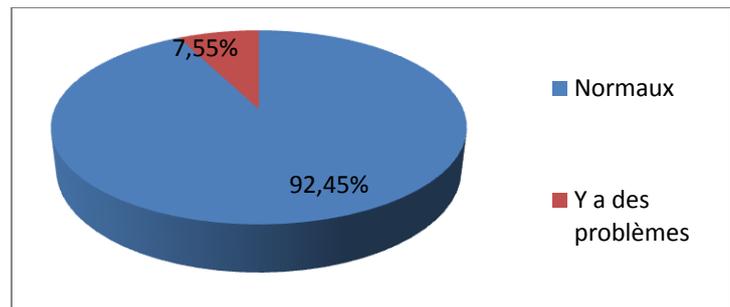


Figure 42: répartition selon le résultat du contrôle de la tension artérielle

L'électrocardiogramme (ECG) est réalisé par 35.48% de notre échantillon alors qu'il n'est pas fait par le reste 64.52%.

Tableau 37: répartition selon la réalisation de l'ECG.

ECG	Fréquence	Pourcentage
Fait	22	35,48%
Non fait	40	64,52%
Total	62	100,00%

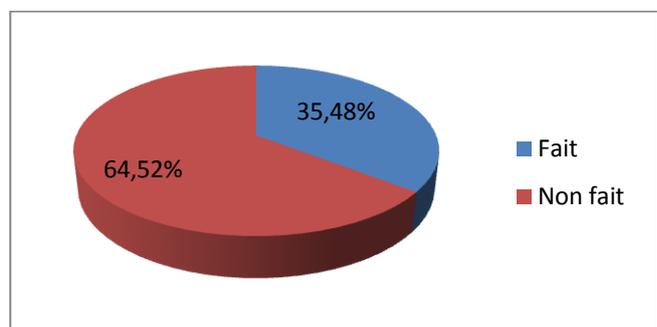


Figure 43: répartition selon la réalisation de l'ECG.

Presque la totalité de ces malades ont un résultat d'électrocardiogramme normal sauf un cas d'une fibrillation auriculaire et un autre cas d'infarctus antérieur.

Tableau 38: répartition selon le résultat de l'ECG.

Si fait, le résultat	Fréquence	Pourcentage
Normaux	20	90.90%
Y a des problèmes	02	9.10%
Total	22	100%

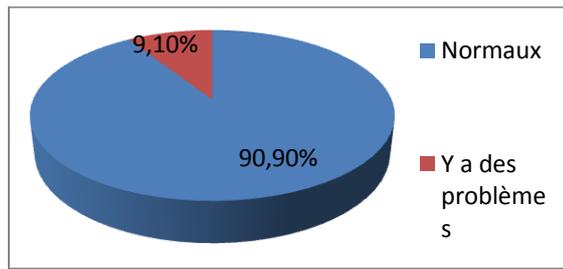


Figure 44: répartition selon le résultat de l'ECG.

La quasi-totalité de notre échantillon ne fait pas un suivi de sa cavité buccale et le résultat des suivis réalisés est normal.

Tableau 39: répartition selon la réalisation de suivi de la cavité buccale.

Suivi de la cavité buccale	Fréquence	Pourcentage
Fait	03	4,84%
Non fait	59	95,16%
Total	62	100,00%

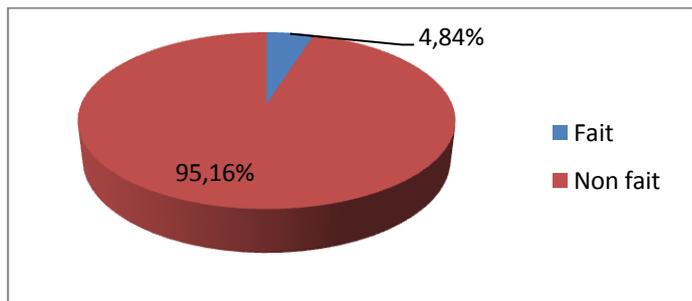


Figure 45 : répartition selon la réalisation de suivi de la cavité buccale.

Un quart de la population étudiée fait une chimie des urines et les 75% ne la fait pas.

Tableau 40 : répartition selon la réalisation de la chimie des urines.

La chimie des urines	Fréquence	Pourcentage
Fait	15	24,19%
Non fait	47	75,81%
Total	62	100,00%

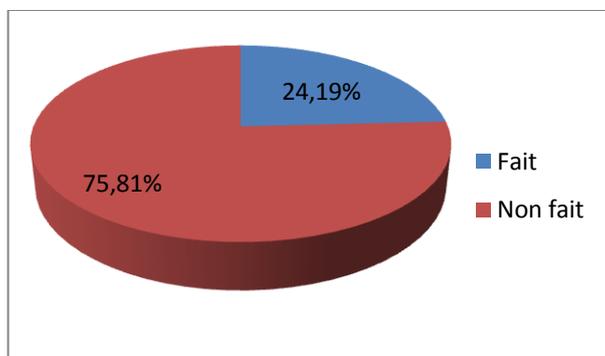


Figure 46: répartition selon la réalisation de la chimie des urines.

Le résultat de la chimie des urines faite montre la présence de : glucose chez 6.67% des patients, albumine chez 46.67%, corps cétoniques chez 13.33% et un résultat négatif chez les 33.33% qui restent. Aucun test n'a montré la présence de plusieurs substances suscitées.

Tableau 41: répartition selon le résultat de la chimie des urines.

Le résultat si faite, Présence de	Fréquence	Pourcentage
Glucose	01	6.67%
Albumine	07	46.67%
Corps cétonique	02	13.33%
Leucocytes	00	00%
Rien à signaler	05	33.33%
Total	15	100,00%

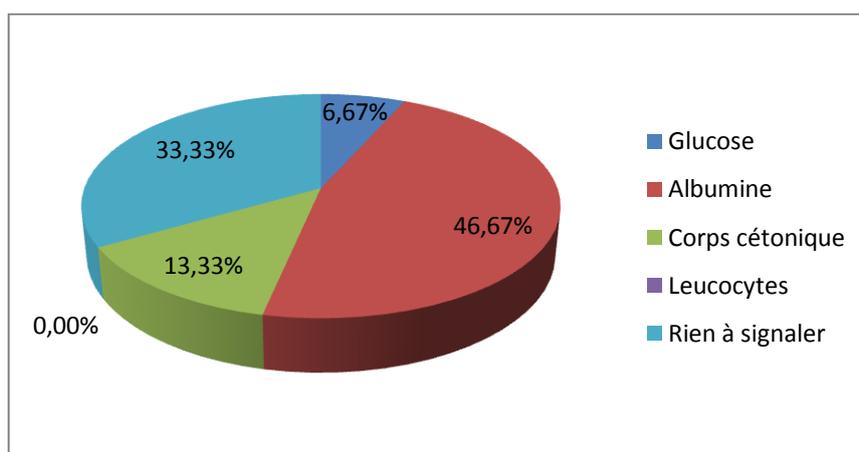


Figure 47 :répartition selon le résultat de la chimie des urines.

IV.4.Quatrième rubrique « prise en charge du patient diabétique traité par la metformine et iatrogénie »

Avant la mise en route d'un traitement pharmacologique, la prise en charge du patient diabétique commence par les règles hygiéno-diététiques mais les médecins traitants de nos malades recommandent une surveillance diététique par écrit pour 53.23% de leurs malades.

Tableau 42: répartition selon la recommandation d'une surveillance diététique par écrit.

Une surveillance diététique par écrit	Fréquence	Pourcentage
Oui	33	53,23%
Non	29	46,77%
Total	62	100,00%

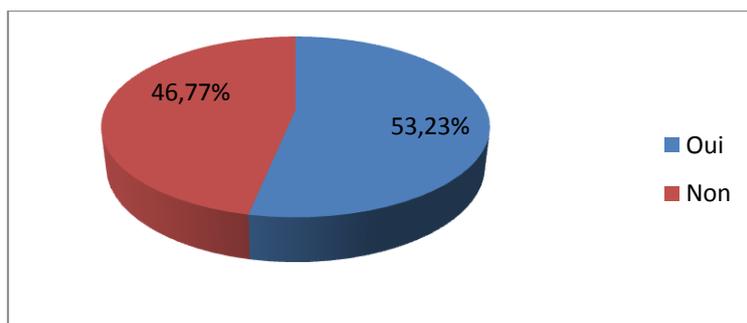


Figure 48: répartition selon la recommandation d'une surveillance diététique par écrit
 Presque tous les patients de cette étude n'ont pas eu un conseil sur l'activité physique par écrit par leur médecin traitant.

Tableau 43: répartition selon le conseil par écrit sur l'activité physique.

Conseil par écrit sur l'activité physique	Fréquence	Pourcentage
Oui	01	1,61%
Non	61	98,39%
Total	62	100,00%

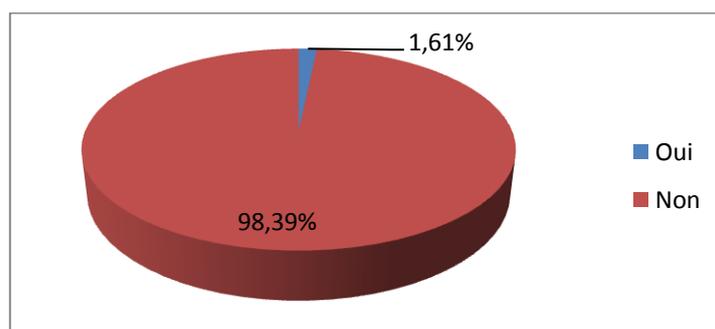


Figure 49 : répartition selon le conseil par écrit sur l'activité physique

Seulement 14.52% de ces malades ont été conseillés par écrit sur la prévention du pied diabétique et ce n'est pas le cas pour les autres 85.48% qui restent.

Tableau 44: répartition selon le conseil par écrit sur le pied diabétique.

Conseil par écrit sur le pied diabétique	Fréquence	Pourcentage
Oui	09	14,52%
Non	53	85,48%
Total	62	100,00%

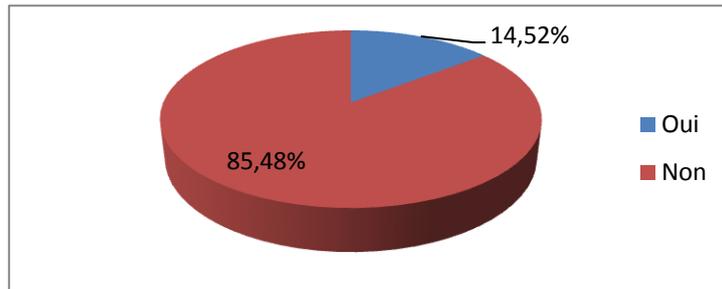


Figure 50:répartition selon le conseil par écrit sur le pied diabétique

Les médecins traitants recommandent l’auto-surveillance glycémique à plus d’un tiers de leurs patients voir 35.48 % des cas.

Tableau 45 : répartition selon le conseil par écrit sur l’auto-surveillance glycémique.

Conseil par écrit sur l'auto-surveillance glycémique	Fréquence	Pourcentage
Oui	22	35,48%
Non	40	64,52%
Total	62	100,00%

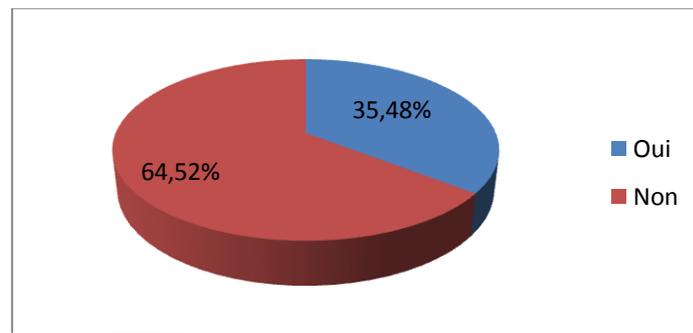


Figure 51 : répartition selon le conseil par écrit sur l’auto-surveillance glycémique.

Notre enquête a ciblé les patients diabétiques sous la metformine, en suivant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 et selon les résultats de contrôle des patients, cette molécule peut être prise seule ou en association avec d’autre traitement hypoglycémiant.

Notre étude montre que la metformine est prise en monothérapie chez 41.94% des malades, en bithérapie chez 40.32%, et en trithérapie chez 9.68% seulement alors qu’elle a été arrêtée chez le reste pour des raisons multiples (intolérance à la molécule et présence d’une contre-indication).

Tableau 46: répartition selon les modalités de prise de la metformine.

Le traitement par metformine est pris :	fréquence	pourcentage
En monothérapie	26	41,94%
En bithérapie	25	40,32%
En trithérapie	06	9,68%
Arrêt de traitement	05	8,06%
Total	62	100,00%

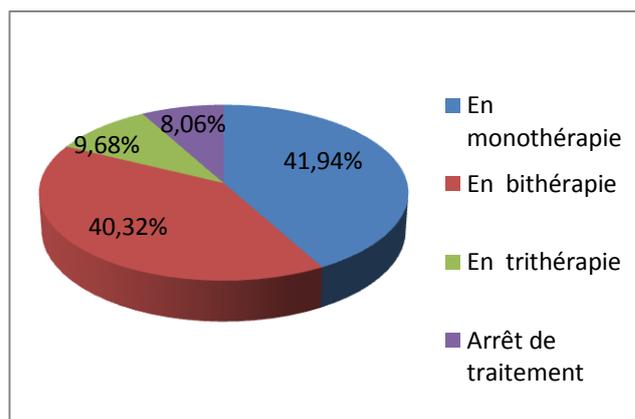


Figure 52 : répartition selon les modalités de prise de la metformine.

- En monothérapie :

La date de début du traitement par la metformine a été mentionnée dans les dossiers de 76.92% des patients prenant cette molécule seule et elle n'a été mentionnée dans les autres.

Tableau 47 : répartition selon la date de début de traitement par la metformine en monothérapie.

La date de début du traitement :	fréquence	pourcentage
mentionnée	20	76,92%
Non mentionné	06	23,08%
Total	26	100,00%

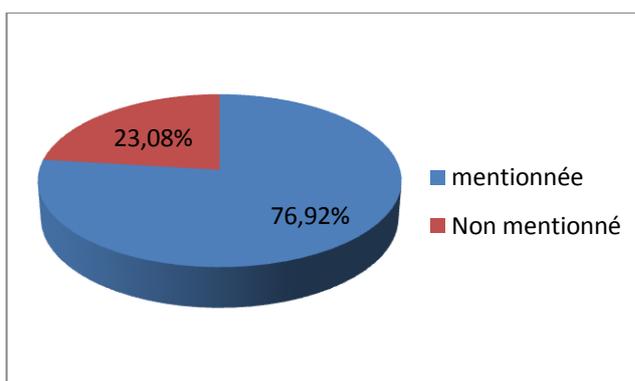


Figure 53 : répartition selon la date de début de traitement par la metformine en monothérapie.

En monothérapie, la dose la plus prescrite de metformine est 850 mg à raison de 02 cps (comprimés) par jour chez 53.85% des patients, et à raison de 03 cps par jour chez 11.54% puis la dose de 500 mg chez 31%.

Tableau 48: répartition selon la posologie de la metformine prise en monothérapie

Posologie	Fréquence	Pourcentage
1CP/J 500 MG	02	7.69%
2CP/J 500 MG	06	23.07%
2CP /J 850 MG	14	53.85%
3CP/J 850 MG	03	11.54%
Non mentionné	01	3.85%
Total	26	100,00%

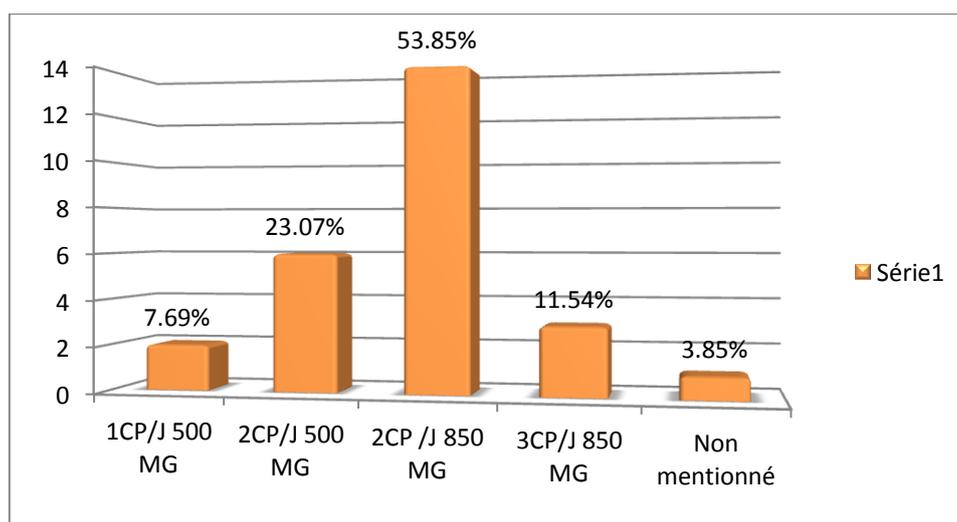


Figure 54:répartition selon la posologie de la metformine prise en monothérapie

- En bithérapie :

Le médecin traitant a mentionné la date de début de prise du traitement dans 84% des dossiers de malades sous metformine en bithérapie, et il ne l'a pas mentionné dans les autres dossiers (16%).

Tableau 49: répartition selon la date début de traitement par la metformine en bithérapie.

La date de début du traitement :	fréquence	pourcentage
mentionnée	21	84.00%
Non mentionné	04	16.00%
Total	25	100,00%

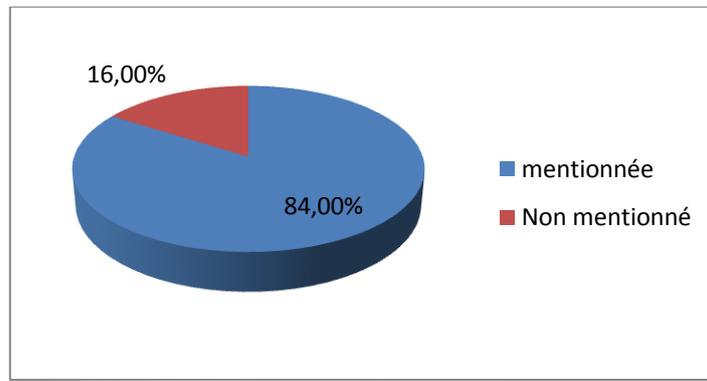


Figure 55 : répartition selon la date de début de traitement par la metformine en bithérapie.

En bithérapie, la dose de metformine la plus prescrite est 850 mg à raison de 03 cps quotidiennement chez 48% de ces patients, 02 cps par jour chez 24%, puis la dose de 1000 mg chez 12% 03 cps par jour et seulement 08% prennent la metformine 500 mg essentiellement 02cps par jour.

Tableau 50: répartition selon la posologie de la metformine prise en bithérapie.

Posologie	Fréquence	Pourcentage
2CP/J 500 MG	02	08%
2CP /J 850 MG	06	24%
2CP /J 1000 MG	03	12%
3CP /J 500 MG	01	04%
3CP/J 850MG	12	48%
3CP/J 1000MG	01	04%
Total	25	100,00%

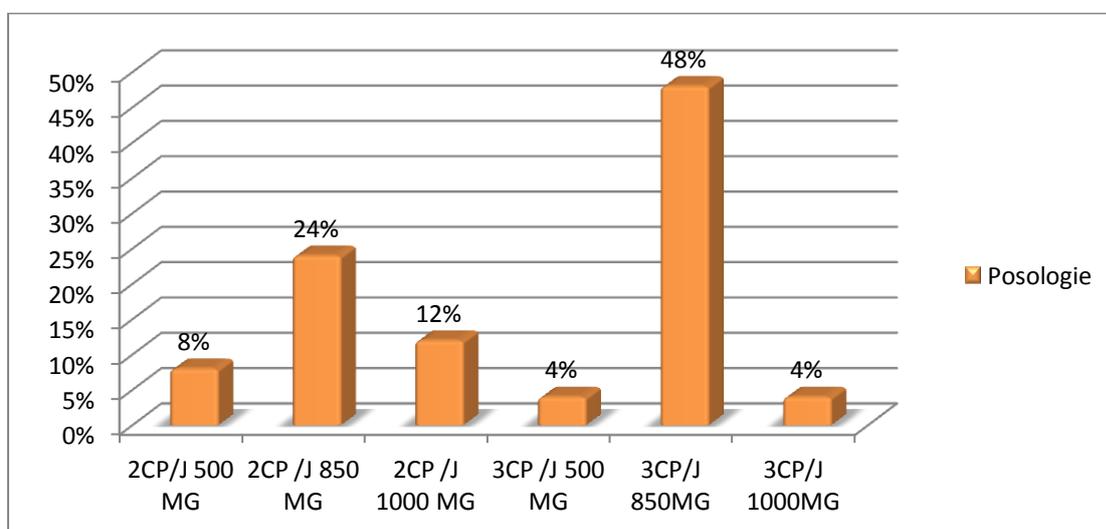


Figure 56 : répartition selon la posologie de la metformine prise en bithérapie

La metformine est essentiellement associée avec les sulfonylurées (64%), puis avec les glinides chez 20% des malades et avec l'insuline chez 16%.

Tableau 51: répartition selon la classe d'antidiabétique associée à la metformine en bithérapie.

En association avec	Fréquence	Pourcentage
Sulfamides hypoglycémiants	16	64%
Glinides	05	20%
Insuline	04	16%
Total	25	100.00%

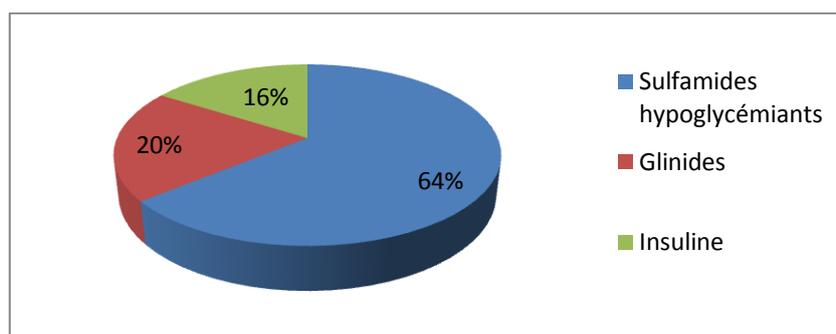


Figure 57: répartition selon la classe antidiabétique associée à la metformine en bithérapie.

Parmi les sulfonylurées ; le glimipiride à différents dosages est l'hypoglycémiant le plus prescrit en association avec la metformine : 1mg chez 28%, 2mg chez 4%, 3mg chez 4%, 4mg chez 4%, 6mg chez 8%. La metformine est associée aussi avec le glibenclamide 5mg chez 4% et avec le gliclazide 30mg chez 12%

La répaglinide à différents dosages est souvent prescrit : 0.5mg chez 4%, 1mg chez 12%, 2mg chez 4%.

Tableau 52: répartition selon l'antidiabétique associé à la metformine en bithérapie.

Classe d'antidiabétique associé	Metformine en association avec	Fréquence	Pourcentage
Sulfamide	Glimépiride cp 1MG	07	28.00%
	Glimépiride cp 2MG	01	4.00%
	Glimépiride cp 3MG	01	4.00%
	Glimépiride cp 4MG	01	4.00%
	Glimépiride cp 6MG	02	8.00%
	Glibenclamide cp 5MG	01	4.00%
	Gliclazide cp 30MG	03	12.00%

Glinide	Répaglinide cp 0.5MG	01	4.00%
	Répaglinide cp 1MG	03	12.00%
	Répaglinide cp 2MG	01	4.00%
Insuline	Insuline	04	16.00%
Total		25	100,00%

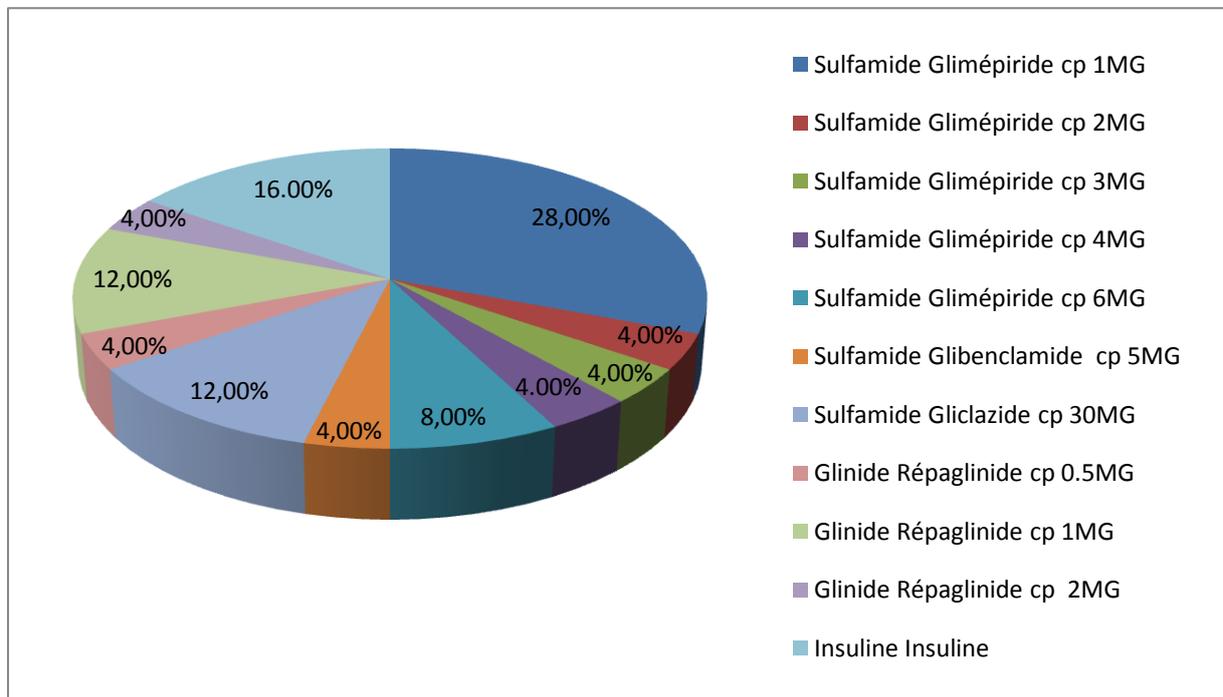


Figure 58: répartition selon l'antidiabétique associé à la metformine en bithérapie

- En trithérapie :

La date de début de traitement a été indiquée dans les dossiers de 83.33% des patients qui prennent la metformine en trithérapie et ce n'est pas le cas dans les 16.67% qui restent

Tableau 53 : répartition selon la date de début de traitement par la metformine en trithérapie

La date de début du traitement :	fréquence	Pourcentage
mentionnée	05	83.33%
Non mentionné	01	16.67%
Total	06	100,00%

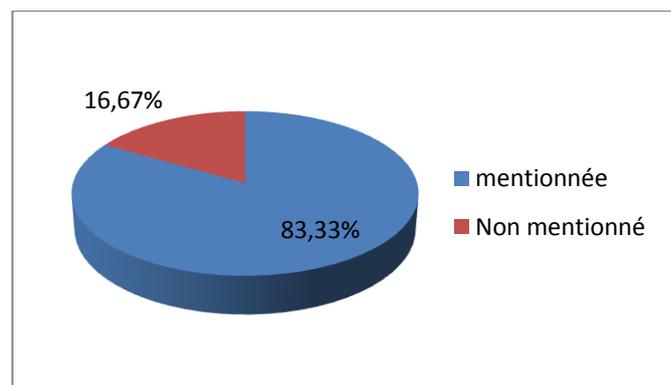


Figure 59 :répartition selon la date de début de traitement par la metformine en trithérapie.

La moitié des malades traités par la metformine en trithérapie reçoivent 02 cps de 1000 mg quotidiennement, un tiers prennent 02 cps de 850 mg par jour et la posologie journalière des 16.67% restants est 03 cps de 850 mg.

Tableau 54: répartition selon la posologie de la metformine prise en trithérapie.

Posologie	Fréquence	Pourcentage
2CP/J 1000MG	03	50%
2CP/J 850MG	02	33.33%
3CP/J 850	01	16.67%
Total	06	100,00%

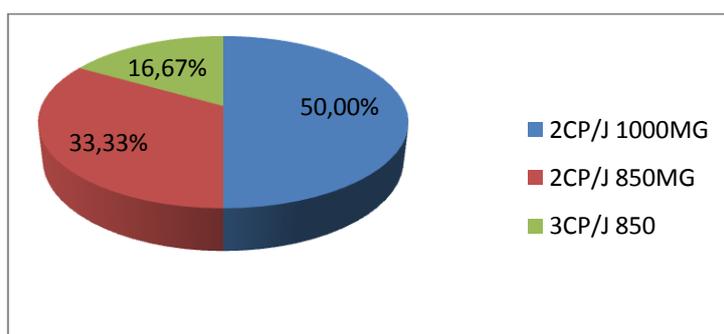


Figure 60 : répartition selon la posologie de la metformine prise en trithérapie.

Tous les malades qui prennent la metformine en trithérapie, sont mis sous insuline. La metformine est également associée avec la répaglinide cp 1mg chez 66.66% de ces malades, avec la répaglinide cp 2mg chez 16.67% et la gliclazide cp 30mg chez 16.67%.

Tableau 55 : répartition selon l'antidiabétique associé à la metformine et à l'insuline en trithérapie.

En association avec :	Fréquence	Pourcentage
Gliclazide cp 30mg et insuline	01	16.67%
Répaglinide cp 1mg et insuline	04	66.66%
Répaglinide cp 2mg et insuline	01	16.67%
Total	06	100,00%

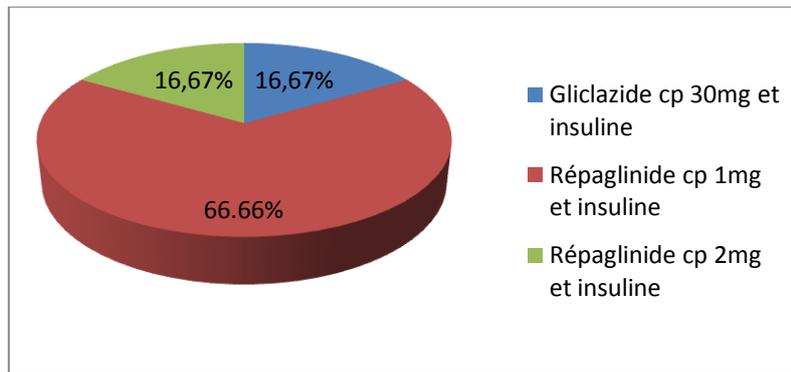


Figure 61: répartition selon l'antidiabétique associé à la metformine et à l'insuline en trithérapie.

La metformine est associée avec l'insuline chez 16.13% de la population ciblée dans cette étude.

Tableau 56: répartition selon l'association de la metformine avec l'insuline (en bi et trithérapie).

Le traitement est associé avec l'insuline	Fréquence	Pourcentage
Oui	10	16.13%
Non	52	83.87%
Total	62	100,00%

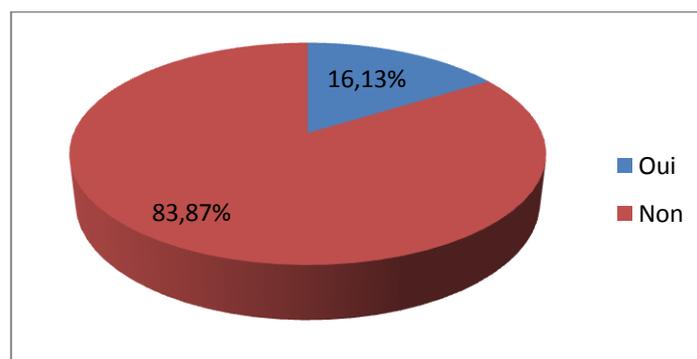


Figure 62: répartition selon l'association de la metformine avec l'insuline (en bi et trithérapie).

La date de début de l'insuline a été mentionnée chez 70% des patients sous insulinothérapie, elle n'a pas été indiquée chez les 30% restants.

Tableau 57: répartition selon la date de début de l'insuline

La date de début de l'insuline :	fréquence	pourcentage
mentionnée	07	70%
Non mentionné	03	30%
Total	10	100,00%

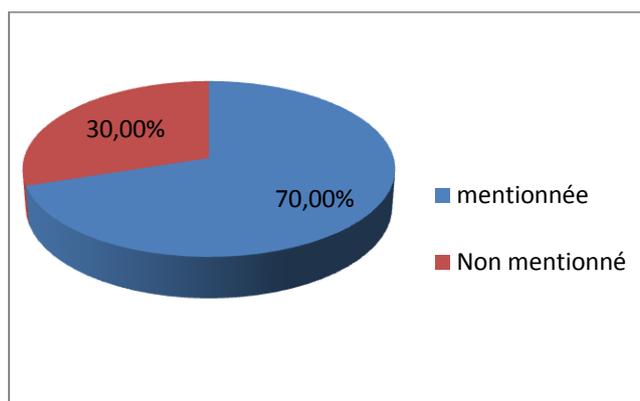


Figure 63 : répartition selon la date de début de l'insuline

Il existe plusieurs types d'insuline en fonction de sa composition et de sa durée d'action : dans cette enquête, 40% des malades diabétiques sont mis sous insuline analogue à action rapide, et l'insuline analogue à action prolongée est prescrite pour 60% de ces patients.

Tableau 58: répartition selon le type d'insuline.

Type d'insuline	Fréquence	Pourcentage
Insuline analogue à action rapide + insuline analogue à action prolongée	04	40%
Insuline analogue à action prolongée	06	60%
Total	10	100,00%

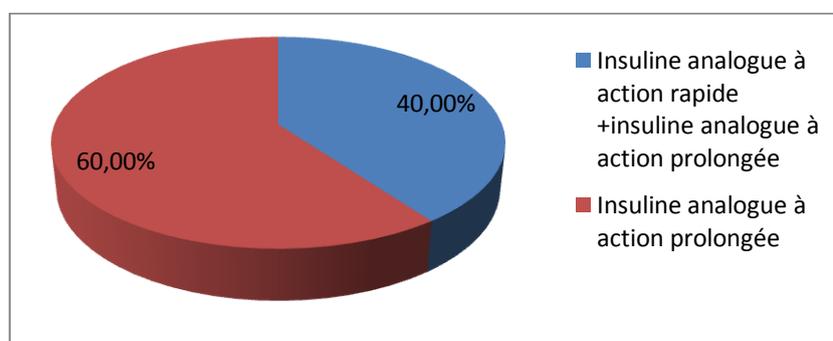


Figure 64: répartition selon le type d'insuline.

L'insulinothérapie a été maintenue chez les 10 malades.

La durée de prise de la metformine est variable dans notre échantillon : elle est de moins d'un an chez 14.52% de la population étudiée, elle est comprise entre un an et quatre ans chez

30.65%, entre quatre à huit ans chez 12.90 %, cette cure dépasse les huit ans chez 16.13%. 8.06% ont cessé de prendre la metformine alors que la durée du traitement n'a pas été mentionnée dans 17.74% des cas.

Tableau 59: répartition selon la durée du traitement par la metformine.

La durée du traitement par la metformine est :	Fréquence	Pourcentage
Moins d'1 an	09	14.52%
1 à 4 ans	19	30.65%
4 à 8 ans	08	12.90%
Plus de 8ans	10	16.13%
Arrêt	05	8.06%
Non mentionné	11	17.74%
Total	62	100%

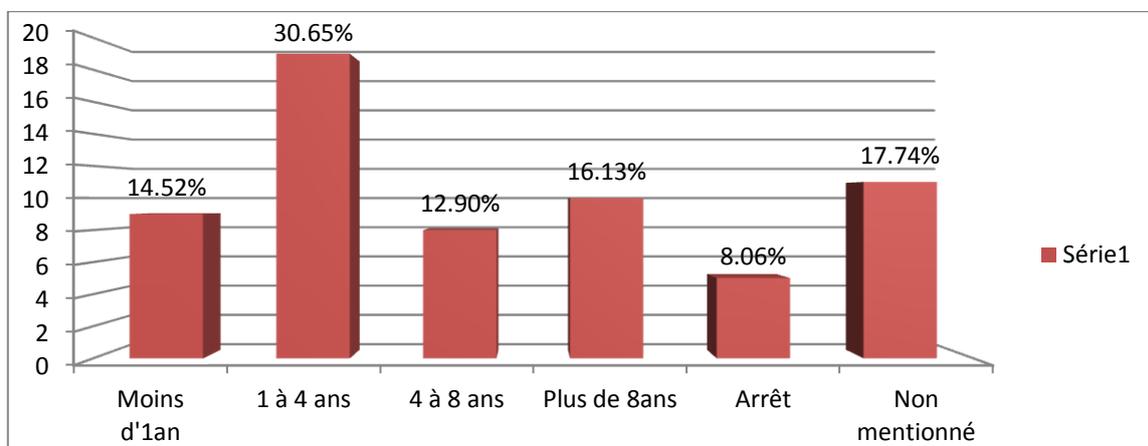


Figure 65 :répartition selon la durée du traitement par la metformine

La prise de la metformine est régulière par la majorité de notre échantillon, sauf certaines patientes qui ont arrêté temporairement leur traitement au cours de grossesse et d'allaitement et à cause d'une hospitalisation.

Tableau 60: répartition selon la régularité de prise de la metformine .

La prise de médicament est régulière	Fréquence	Pourcentage
Oui	58	93,55%
Non	04	6,45%
Total	62	100,00%

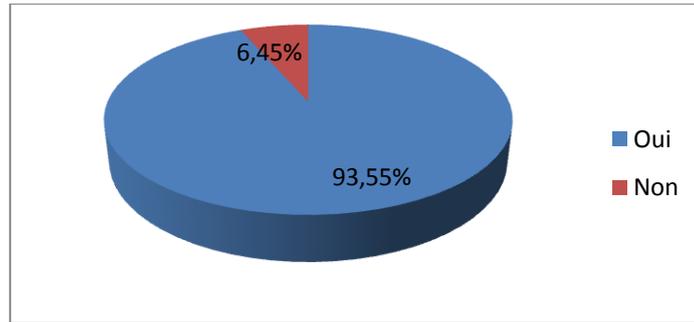


Figure 66: répartition selon la régularité de prise de la metformine .

Pas de données sur l'observance du traitement dans les dossiers, par contre nous avons constaté le respect et la régularité de consultations de la majorité des patients étudiés.

Tableau 61 : répartition selon l'observance de consultation

Observance du traitement	fréquence	pourcentage
respectée	58	93,55%
non respectée	04	6,45%
Total	62	100,00%

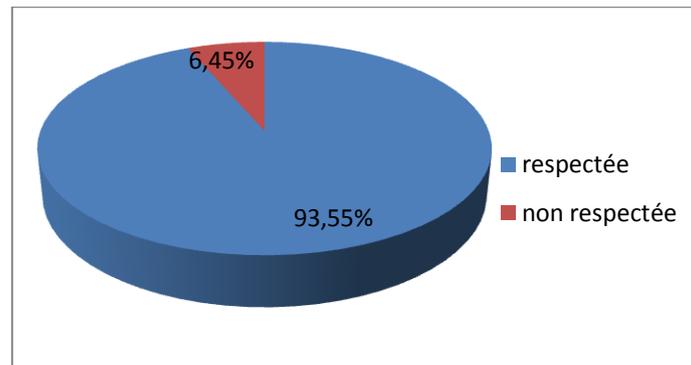


Figure 67 : répartition selon l'observance de consultation

Les causes du non respect de l'observance du traitement n'ont pas été indiquées dans les dossiers des malades traités.

Le traitement antidiabétique a été modifié chez la moitié des patients de cette enquête.

Tableau 62: répartition selon la modification du traitement antidiabétique.

Le traitement de diabète a t'il été modifié depuis sa mise en route	Fréquence	Pourcentage
Oui	31	50,00%
Non	31	50,00%
Total	62	100,00%

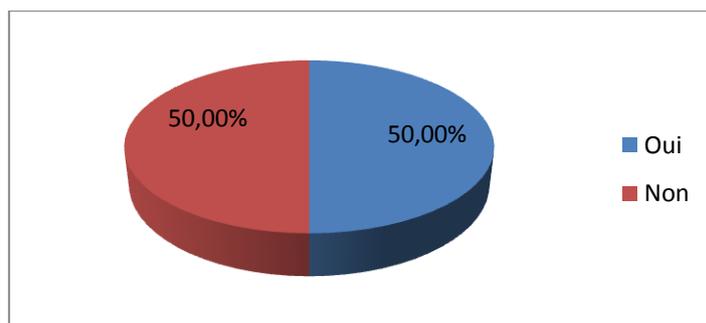


Figure 68 : répartition selon la modification du traitement antidiabétique.

Plusieurs raisons ont été impliquées dans la modification du traitement antidiabétique : essentiellement l'inefficacité du traitement par la metformine chez 64.52% des patients d'où le passage à la bithérapie ou la trithérapie, le changement de la dose de metformine ou du médicament avec lequel il est associé. Le traitement a été aussi modifié chez 6.45% à cause de quelques effets indésirables, et il a été arrêté temporairement chez 9.68% à cause d'une contre-indication (grossesse), chez 3.22% durant une hospitalisation et définitivement chez 16.13%.

Tableau 63: répartition selon la cause du changement du traitement

Causes du changement du traitement :	fréquence	pourcentage
Inefficacité	20	64.52%
Effets secondaires	02	6.45%
Contre-indications	03	9.68%
Hospitalisation	01	3.22%
Arrêt du traitement	05	16.13%
Total	31	100,00%

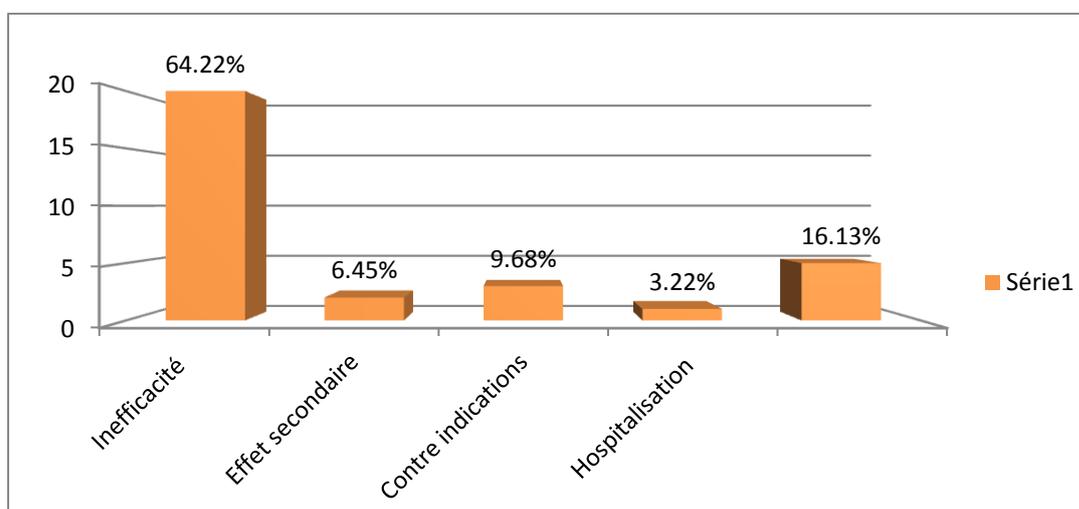


Figure 69 :répartition selon la cause du changement du traitement

05 patients de notre échantillon ont interrompu la prise de metformine : 20% à cause d'une intolérance, 40% à cause d'une altération de la fonction rénale et 40% à cause d'une anomalie hépatique.

Tableau 64:répartition selon les causes d'arrêt du traitement par la metformine

Causes d'arrêt du traitement :	fréquence	pourcentage
Intolérance	01	20%
Altération de la fonction rénale	02	40%
Anomalie hépatique	02	40%
Total	05	100,00%

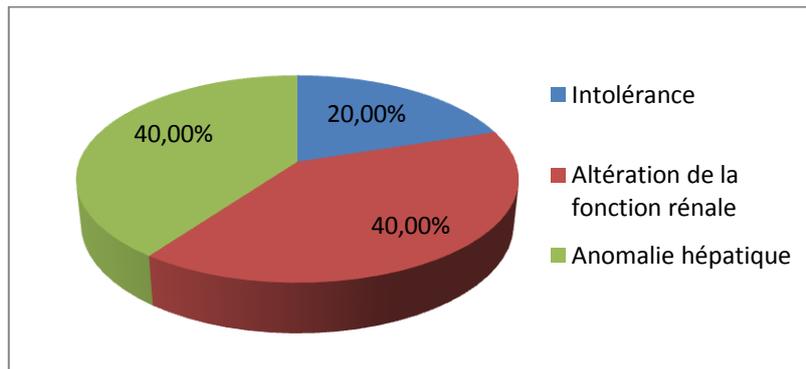


Figure 70 :répartition selon les causes d'arrêt du traitement par la metformine

Les cas d'hypoglycémie sont très rares chez la population étudiée.

Tableau 65 : répartition selon la survenue d'hypoglycémies.

Hypoglycémie	Fréquence	Pourcentage
Oui	02	3,23%
Non	60	96,77%
Total	62	100,00%

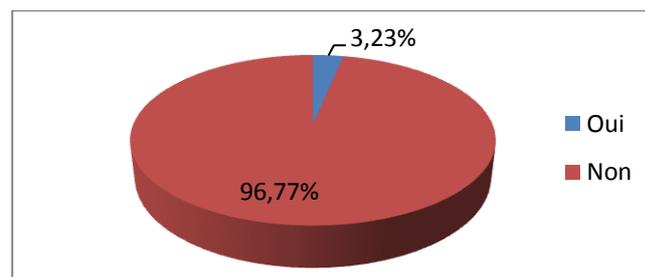


Figure 71: répartition selon la survenue d'hypoglycémies.

Pour les deux patients qui présentent une hypoglycémie : elle survient souvent chez un malade, et en fin de journée chez l'autre.

Comme toute molécule médicamenteuse, l'action de la metformine peut être influencée par d'autres médicaments soit en réduisant ou renforçant son effet ou son élimination soit en augmentant ses effets secondaires. Dans cette étude, nous avons 37.10% de cas d'interactions médicamenteuses entre la metformine et autres molécules.

Tableau 66 : répartition selon l'existence d'interactions médicamenteuses avec la metformine.

Interactions médicamenteuses	Fréquence	Pourcentage
Oui	23	37.10%
Non	39	62.90%
Total	62	100,00%

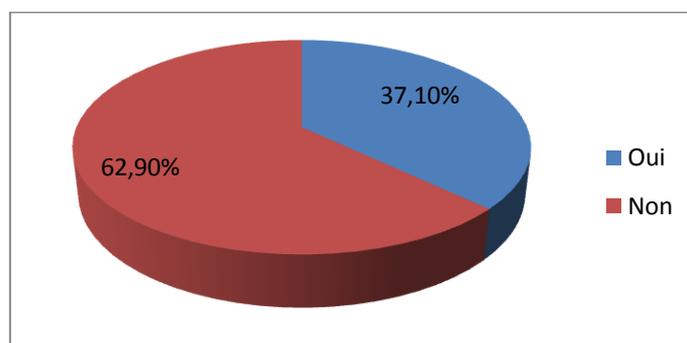


Figure 72 : répartition selon l'existence d'interactions médicamenteuses avec la metformine.

Additivement aux antidiabétiques, nos patients sont mis sous d'autres thérapies pour traiter leur(s) pathologie(s), dont l'association de certaines classes thérapeutiques avec la metformine fait l'objet de précaution d'emploi.

Dans notre étude, nous avons déterminé quelques types de cette association : 13.04% cas avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 52.17% avec les antagonistes d'angiotensine II, 8.70% avec les corticoïdes, 4.35% avec les antiépileptiques, 4.35% avec les neuroleptiques, 4.35% avec les sympathomémitiques, 8.70% avec les antagonistes d'angiotensine II en association avec levothyroxine et 4.35% avec les contraceptifs oraux associés à la rifampicine.

Tableau 67: répartition selon le médicament entrant en interactions avec la metformine.

Médicament entrant en interactions avec la metformine	Fréquence	Pourcentage
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	03	13,04%
Antagonistes d'angiotensine II	12	52,17%
Corticoïdes	02	8,70%
Antiépileptiques	01	4,35%
Neuroleptiques	01	4,35%
Sympathomémitiques	01	4,35%
Antagoniste d'angiotensine II avec levothyroxine	02	8,70%
Contraceptifs oraux avec rifampicine	01	4,35%
Total	23	100,00%

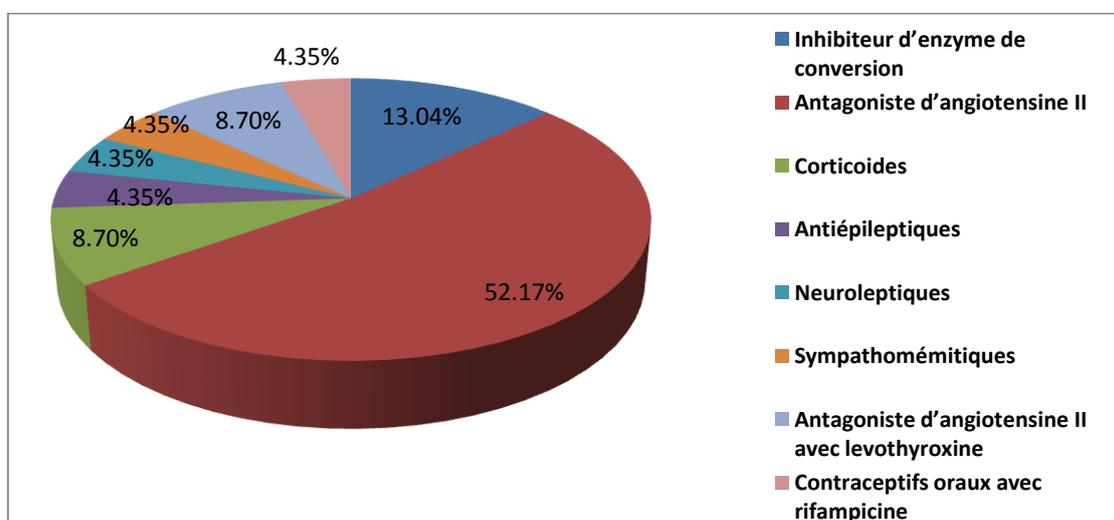


Figure 73 : répartition selon le médicament entrant en interactions avec la metformine

La metformine n'a pas provoqué des réactions indésirables et elle était bien tolérée par notre échantillon sauf 4,84% des patients qui ont eu des troubles digestifs (une diarrhée et douleurs épigastriques) au début de traitement (sauf si ça n'a pas été bien reporté dans les dossiers des malades ou que les malades ne les ont pas notifié à leur médecin traitant).

Tableau 68 : répartition selon les effets secondaires.

Les effets secondaires remarqués	Fréquence	Pourcentage
Troubles digestifs	03	4.84%
Réactions allergiques	00	00%
Acidose lactique	00	00%
Intoxication aigue	00	00%
Autres	00	00%
Aucun effet	59	95.16%
Total	62	100,00%

Les troubles digestifs survenus ont été palliés par une diminution de la dose du médicament (passage du dosage 850 mg à 500 mg).

IV.5. Cinquième rubrique « Evolution de la maladie »

L'objectif du traitement antidiabétique est avoir un diabète équilibré par le maintien le plus souvent possible d'une glycémie dans une fourchette proche de la normale. Malheureusement un quart des patients de cette enquête ont un diabète équilibré et le reste qui représente 75.81% ont des valeurs glycémiques et un taux d'hémoglobine glyquée supérieure aux normes ce qui traduit un déséquilibre de leur pathologie.

Tableau 69: répartition selon la stabilité du diabète.

Stabilité de la maladie	Fréquence	Pourcentage
Diabète équilibré	15	24.19%
Diabète déséquilibré	47	75.81%
Total	62	100,00%

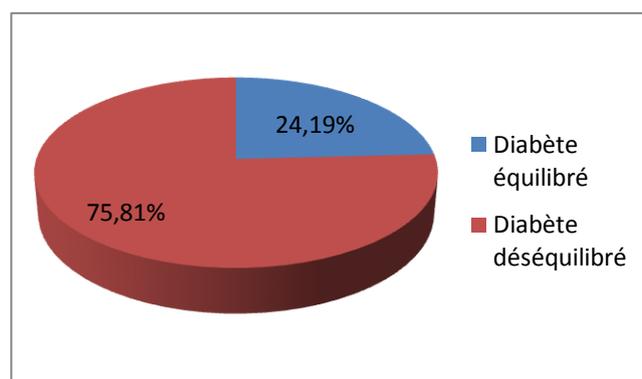


Figure 74 : répartition selon la stabilité du diabète.

Par conséquent, un diabète bien équilibré permet de prévenir ou de retarder l'arrivée des différentes complications qui sont dues à l'hyperglycémie chronique. Dans cette population étudiée, environ un tiers des malades présentent des complications de diabète.

Tableau 70 : répartition selon la présence de complications.

Complications	Fréquence	Pourcentage
Oui	21	33.87%
Non	41	66.13%
Total	62	100,00%

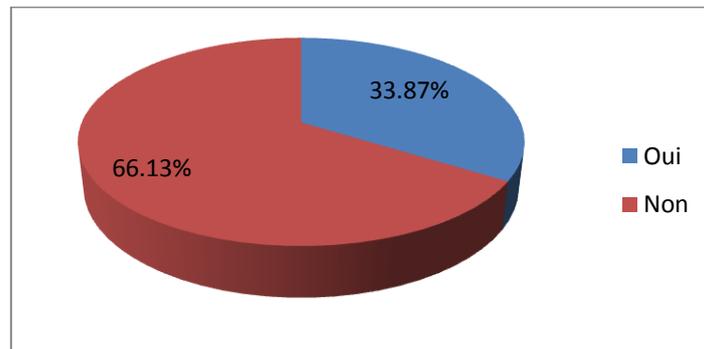


Figure 75 : répartition selon la présence de complications.

Les complications du diabète se traduisent par des atteintes microvasculaires (au niveau des yeux, les reins et les nerfs...) et des atteintes macrovasculaires (particulièrement au niveau du cœur). Cette enquête a constaté : 14.29% de cas d'acidocétose, 33.33% d'infections des pieds (mycoses), 9.52% de rétinopathie diabétique, 14.29% de néphropathie, 4.76% de neuropathie diabétique et 23.81% d'atteinte cardiovasculaire (hypertension artérielle et infarctus du myocarde).

Tableau 71 : répartition selon le type de complications.

Type de complications	Fréquence	Pourcentage
Acidocétose	03	14.29%
Infections des membres inferieurs	07	33.33%
Rétinopathie	02	9.52%
Néphropathie	03	14.29%
Neuropathie	01	4.76%
Atteinte cardiovasculaire	05	23.81%
Total	21	100,00%

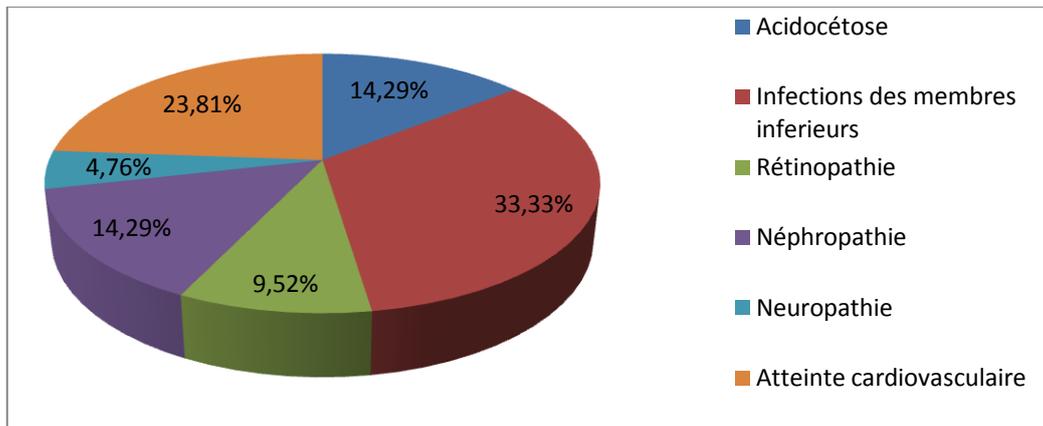


Figure 76 : répartition selon le type de complications.

Presque tous les malades étudiés sont encore en vie.

Tableau 72 : répartition selon l'incidence de décès.

Décès	Fréquence	Pourcentage
Oui	01	1,61%
Non	61	98,39%
Total	62	100,00%

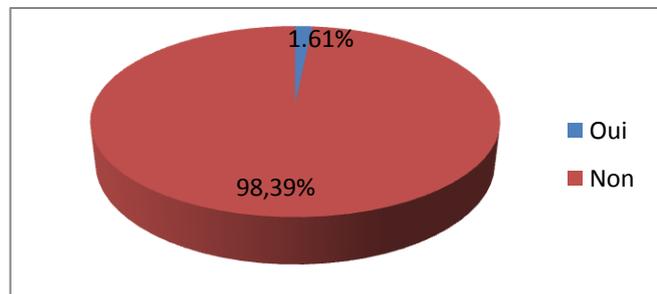


Figure 77 : répartition selon l'incidence de décès.

Discussion

Le traitement du diabète de type 2 a pour but de corriger l'hyperglycémie, de diminuer les risques de complications micro et/ou macro-vasculaires ainsi que la mortalité. Le choix du traitement médicamenteux est à individualiser en fonction des caractéristiques du patient (notamment âge, poids, comorbidités, degré d'hyperglycémie, adhésion au traitement) et du médicament (efficacité glycémique, risque d'hypoglycémie, effets secondaires, bénéfice à long terme). Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de diabète type 2 la metformine est la molécule de première intention vue sa bonne tolérance et son efficacité. Dans notre étude nous visons à évaluer les différents effets de la metformine et son iatrogénie.

❖ Concernant les informations sur le patient

Lors de notre étude, nous avons constaté que la prévalence du diabète type 2 augmente avec l'âge, ce qui est en accord avec l'étude TAHINA réalisée par l'institut nationale de santé publique en 2005 ou elle augmente de façon significative avec l'âge ($p = 10^{-6}$). Chez l'homme elle passe de 4.33% chez les 35 - 39 ans à 23.47% chez les 65 - 70 ans. Concernant les femmes, les taux passent de 4.07% chez les 35 - 39 ans à 29.29% chez les 60 - 64 ans. **(106)**

La prévalence du diabète sans différence entre les deux sexes selon notre étude confirme les résultats des études TAHINA (étude faite par le ministère de la santé sur la mesure des facteurs de risques des maladies non transmissibles réalisée à Sétif et Mostaganem en 2003) qui démontre une prévalence de 12,54% chez les femmes et 11,93% chez les hommes **(107)** Ainsi que l'étude STEP de l'OMS (organisation mondiale de la santé) dont la prévalence du diabète type 2 est de 66,7% chez les femmes et 55,8% chez les hommes.

Les autres informations : poids, IMC, taille, le niveau socio intellectuel et la fonction ne sont pas mentionnés dans les dossiers des malades, alors que les recommandations internationales d'ADA (association américaine du diabète **(108)**, de la HAS (haut autorité de santé)**(42)** ainsi que « le guide nationale des bonnes pratiques en diabétologie 2015 » **(109)** insistent sur ces informations pour la bonne prise en charge du patient diabétique type 2.

A titre d'exemple l'effet de la consommation de la Metformine sur le poids du patient, le suivi de la prise du traitement et l'ajustement de la posologie selon le mode de vie de chaque patient.

Concernant l'ancienneté de la maladie, selon notre étude le un cinquième des patients (soit

20,97%) sont diabétique de type 2 depuis plus de 8 ans, ce qui confirme que le malade diabétique pris en charge peut vivre normalement avec sa maladie. La surmortalité des personnes diabétiques par rapport aux non diabétiques est multipliée par 22 concernant les cardiopathies ischémiques et par 1,8 pour les maladies cérébraux-vasculaires selon la «HAS».

❖ Concernant les antécédents et les facteurs de risques

Le diabète est une maladie multifactorielle ou l'hérédité est un facteur de risque primordial.

Selon notre étude, presque la moitié de nos patients (soit 40%) ont des antécédents familiaux de maladies endocriniennes et 59,68 % n'en ont pas. D'après les études familiales, 30% des diabétiques de type 2 ont au moins un parent diabétique dans leur famille (Tuomi, 2005) **(110)**

Les résultats ainsi obtenus suggèrent que le facteur hérédité est impliqué dans la survenue du diabète de type 2 dans ces populations.

D'après d'autres études, le diabète de type II est une maladie également à prédisposition génétique (Auberval, 2010) **(111)**. Lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour le descendant est de 25 à 30 %. Il atteint 50% lorsque les deux parents sont diabétiques (Campagna et al., 2010) **(112)**.

Dans notre étude 11,29% sont des fumeurs et la totalité ne sont pas consommateurs d'alcool, ce qui diminue le risque de complications.

Dans la cohorte DESIR le pourcentage des hommes fumeurs était statistiquement plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques « HAS ». **(42)**

Pour l'hypertension artérielle, 64,52% des patients concernés par notre étude ne sont pas hypertendus, quant à ceux atteints par l'HTA, 86,36 % consultent un cardiologue dont seulement 8% ont une maladie cardiaque, ces résultats sont analogues à l'étude de Stockli et Zimmerlib qui montre que l'augmentation de la prévalence d'hypertension artérielle est liée à l'augmentation de l'incidence et la prévalence du diabète, ainsi que à l'augmentation du taux de glucose sanguin. Le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle sont les plus grands facteurs de risque d'athérosclérose, dont la progression artérielle est notablement favorisée par la dysfonction endothéliale. Cette dernière est la conséquence d'un métabolisme perturbé avec hyperglycémie chronique, dyslipidémie et insulino-résistance. En présence à la fois d'un diabète et d'une hypertension, le risque des maladies cardiovasculaires est nettement plus élevé qu'en présence d'un seul de ces facteurs de risque (Stockli et Zimmerlib, 2009). **(113)**

Les maladies hormonales représentent 3,23% et les interventions chirurgicales 17,74 % des cas opérés pour différents motifs, ce qui peut engendrer le diabète soit par le traitement prescrit ou à cause du stress. 96,56% de la population étudié lors de l'enquête TAHINA montre et confirme que le stress provoque plusieurs maladies.

De nombreux médicaments ont un effet hyperglycémiant et diabétoène comme ceux que nous avons rencontré dans notre étude, à l'instar des : corticoïdes 4,84%, levothyroxine 3,23%, les antiépileptiques 1,61%. Ici vient le rôle du pharmacien dans la prise en charge et le conseil du patient diabétique pour mieux comprendre les effets de ces médicaments hyperglycémiant, les mesures hygiéno-diététiques à prendre et comment suivre leur glycémie.

Pour nos patients étudiés, le tiers est obèse (soit 30,65%), parmi lesquels 73,68 % suivent un traitement hypolipédimiant. L'enquête STEPS de L'OMS a montré que les facteurs de risque du diabète étaient essentiellement l'âge et la sédentarité ainsi que l'hypercholestérolémie.

❖ **Concernant le suivi et la surveillance du patient diabétique**

La surveillance de la glycémie à jeun été effectuée chez la majorité de nos patients contrairement à la glycémie postprandiale chose qui reste importante selon les recommandations de la bonne pratique de diabétologie en Algérie 2015. Ou on a constaté des chiffres plus que les normes dans 54,88% des cas de la glycémie à jeun et 24,19% des cas de la glycémie postprandiale. Pour l'hémoglobine glyquée, le suivi était régulier pour presque la totalité des cas étudiés (soit 96,77%), avec 43,33% des résultats entre 8 et 12 %, ce qui prouve que l'objectif de traitement n'est pas atteint.

Pour le contrôle de cholestérol et triglycérides, il a été fait chez 66% des cas, dont 25,81% présentent des résultats supérieurs aux normes, ce qui augmente le risque des complications.

Le dosage de vitamine B12 n'a pas été fait pour la totalité de nos patients qui sont sous la metformine. Les patients atteints de diabète de type 2 qui prennent de la metformine devraient faire évaluer leur taux de vitamine B12 plus régulièrement pour éviter des lésions nerveuses irréversibles, selon une nouvelle recherche. Un dépistage systématique de la carence en vitamine B12 pourrait réduire ce risque. **(114)**

32,26% des patients ont subi un examen de fond d'œil, 20 % d'entre eux sont traités pour des problèmes de la rétinopathie, ce qui explique l'importance de cet examen pour la prévention des complications oculaires.

L'hypertension artérielle est trois fois plus fréquente chez les diabétiques type 2 que les non diabétiques. Le contrôle de la tension artérielle a été fait avec de bons résultats pour notre étude.

Selon le protocole du guide de bonnes pratiques de diabétologie 2015, l'ECG devrait se faire une fois par ans pour la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires, mais selon notre étude, seulement 35,18 % des cas ont fait l'examen, dont 9,09 % présentent des problèmes cardiaque.

Le suivi de la cavité buccale n'a pas été fait par les patients de notre étude, malgré le risque élevé de complications. Car il existe une étroite relation entre le diabète et la santé parodontale.

D'une part, on note une augmentation de l'incidence et de la sévérité des maladies parodontales chez le patient diabétique (risque 3 fois plus élevé de développer une maladie parodontale). D'autre part, le déséquilibre du diabète s'explique par l'insulino-résistance suite à la production des cytokines pro-inflammatoires lors d'une inflammation parodontale. L'augmentation du risque carieux s'explique par la xérostomie et par la modification de la flore buccale. L'augmentation du risque d'infections bactériennes, virales et fongiques s'explique par l'immunodépression, suite à la perturbation des fonctions leucocytaires. Les mycoses buccales sont les plus fréquentes. **(115)**

La chimie des urines est un moyen de détection des complications aiguës tel que l'acidocétose.

Dans notre étude, seulement le quart des cas (soit 24,19 %) ont fait l'examen dont 33,33% sont normaux. Les résultats des analyses (glycosurie et cétonurie) doivent absolument être notés dans le carnet de traitement, au jour le jour, pour adapter le traitement. Les personnes diabétiques peuvent faire baisser ou maintenir à un niveau stable leur taux de glycémie, glycosurie en respectant les conseils hygiéno-diététiques et la surveillance continue, ou le pharmacien doit bien remplir ces missions liées aux conseils et l'éducation.

❖ **Concernant la prise en charge du patient diabétique traité par la metformine et iatrogénie**

Selon les recommandations internationales « OMS, ADA, EASD, HAS » et nationale « bonne pratique en diabétologie », les conseils diététiques et l'activité physique font partie intégrante du traitement. Dans notre étude, 53,23% des médecins traitants ont donné des conseils écrits pour les règles diététiques et seulement 1,61 % pour l'exercice physique, c'est ce qui a été mentionné, mais on doute que ces derniers, dans la plus part des cas, était orale.

Concernant le pied diabétique, qui est l'une des complications que le patient doit absolument prévenir car c'est la raison de 50% des amputations, dans notre étude ; 14,52% des conseils étaient par écrits sur la prise en charge du pied diabétique, mais reste toujours insuffisant sachant que le conseil peut être orale.

Pour les malades de notre étude, l'auto surveillance était faite par le tiers pour compléter les mesures d'HbA1C ou pour aider à la modification et à l'adaptation du traitement.

Les associations américaine ADA et européenne EASD, proposent la metformine en première intention comme traitement de diabète type 2, en cas d'intolérance il y a d'autres alternatives, et en cas d'échec, il y a passage aux associations, comme c'est le cas dans notre études ou la metformine a été prescrits en monothérapie, bithérapie ou trithérapie avec différents posologies et dosages en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Cependant, il y a 16% des cas ou la bithérapie était avec l'insuline peut-être à raison d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant avec un écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c. Il y a eu quatre cas d'intolérance à la metformine ou le traitement a été arrêté. **(116)**

L'hypoglycémie et l'un des problèmes engendrés par les ADO, dans notre étude il y a que 3,23% des cas mentionnés. Ce qui pourrait être logique, car la metformine est un antihyperglycémiant et non un hypoglycémiant, et l'incidence de l'hypoglycémie avec la metformine est rare et ne survient pratiquement qu'en présence d'un autre facteur hypoglycémiant comme insuline ou sulfamide. **(93)**

Dans 37,10 % des cas, la metformine a été prescrite avec d'autres médicaments dont elle possède des interactions, tel que les corticoïdes, IEC...etc., qui peuvent entrainer une réduction de l'efficacité ou une augmentation de la toxicité ce et de ce fait modifier les effets et l'efficacité de la metformine et son objectif thérapeutique. Le rôle du pharmacien pour garantir le bon suivie du traitement reste primordial et ce à travers information et l'attribution des conseils sur ces interactions au cours de la dispensation.

Pour les effets secondaires dans notre étude, ils étaient rares, avec un pourcentage de 3,23%, dont les troubles digestifs réduits par diminution de posologie alors que les autres effets secondaires n'ont pas été mentionnés. C'est le pharmacien qui délivre les conseils pour éviter et prévenir ces effets surtout dans le cas d'acidose lactique résultat d'une accumulation de metformine (insuffisance rénale aiguë, état de choc...) ou lorsque les contre-indications du traitement n'ont pas été respectées.

❖ **Concernant l'évolution de la maladie**

Malgré le respect des rendez-vous de consultation et la prise de traitement régulière, 75,81% des patients avaient un diabète déséquilibré et 66,13% avaient des complications, avec un seul cas de décès, l'objectif glycémique est non atteint.

Ceci témoigne de l'importance de la bonne prise en charge du patient, essentiellement via l'éducation thérapeutique, car il s'agit d'une pathologie chronique avec laquelle le patient doit vivre, donc il doit être éduqué à se prendre en charge lui-même, et le pharmacien joue un rôle important dans l'accompagnement, le suivi, la prévention et l'éducation pour atteindre le but de traitement.

CONCLUSION

Le diabète type 2 est une maladie dont l'incidence risque d'augmenter de manière importante dans les prochaines années.

Ce travail présente le résultats d'une étude *descriptive* sur un échantillon de 62 dossiers dans le but de déterminer la place de la metformine dans le traitement de diabète type 2 à l'EPSP Bousmail, d'évaluer l'iatrogénie de cette molécule, ainsi que de définir les facteurs de risques, la prise en charge d'un patient diabétique type 2 et de déterminer ses complications.

Après l'analyse de nos résultats on peut conclure que :

- La metformine est actuellement l'antidiabétique de première intention dans le traitement de diabète type 2 à raison de multiples facteurs : son efficacité, sa sécurité d'emploi et sa bonne tolérance.
- Les facteurs majeurs qui multiplie fortement le risque de développer un diabète type 2 sont en général : l'âge avancé, les antécédent familiaux, HTA, les médicaments hyperglycémiants et l'obésité.
- Le diabète type 2 peut entrainer des complications au niveau de plusieurs parties du corps. Parmi ces éventuelles complications figurent celle métaboliques (acidocétose) et les complications dégénératives (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et cardiovasculaire).
- Le suivi du patient diabétique type 2 repose sur la normalisation de la glycémie, la tension artérielle et le taux de cholestérol, ainsi que la surveillance des yeux, des reins, de cœur, des pieds et de la cavité buccale qui avaient une grande importance dans le suivi du patient.
- La prise en charge du patient diabétique type 2 à l'EPSP de Bousmail n'atteigne pas l'objectif du traitement voir même insuffisant pour améliorer la qualité de la prise en charge. La bonne connaissance des objectifs et le respect du calendrier des contrôles est primordial ainsi que l'éducation thérapeutique du patient et le changement des habitudes hygiéno-diététiques. Le pharmacien, joue un rôle très important dans ce sens, à travers l'information et l'accompagnement des patients, notamment en ce qui concerne la pharmacothérapie et la prévention de son iatrogénie, étant l'expert du médicament. Ce dernier se doit de promouvoir son métier à travers l'exercice de l'éducation thérapeutique particulièrement en milieu hospitalier, participant ainsi activement à la promotion et l'amélioration de la santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) :Vivot, K. (2012). Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation. Thèse de doctorat, Centre Européen d'étude de Diabète. Strasbourg.
- (2) :Shapiro, S.L., Carlson, L.E., Astin, J.A. and Freedman, B. (2006) Mechanisms of Mindfulness. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 373-386.
- (3) :Hanafi H. (Algérie 360°) près de 9 millions d'algériens diabétiques d'ici à 20 ans available en ligne 8 décembre 2019 à 22:50.
- (4) :Abtroun F, Aouiche S, Aribi S, Arrar M, Ayad F, Bachaoui M, Belhadj M, Benfenatki N, Bensalem S, Berrah A, Bouderdia Z, Boudiba A, Brouri M, Chami A, Cherrak A, Hadoum F, Lezzar E, Malek R, Zekri S, Roula D. (2015). Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé, guide de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des praticiens
- (5) :Diabète québécois (association canadienne du diabète) mars 2000.
- (6) :Timsit J, 1996 ; Ethiopathologie de diabète de type 1 .la revue de praticien. Paris ; 46:560-564.
- (7) :Grimaldi, A. (2004). Diabète de type 2: Guide à l'usage des patients et de leur entourage. Bash, éditions médicales. P: 199.
- (8): International Diabetes Federation.(2006).TheDiabetesAtlas.Third Edition.
- (9) :Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016 : diabète sucré.
- (10) :Fontaine P, Vambergue A. (2005). Diabète gestationnel. In: Grimaldi A, éd. Traité de diabétologie: Flammarion Médecine-Sciences: 784-90.
- (11) :Tourniaire J, André J, Bachlot I, Bertheréne F, et al. (1964). Endocrinologie diabète nutrition pour le praticien ; SIMEP SA. PARIS: 362-366.
- (12) :Buysschart M. (2006). Diabétologie clinique, 3ème. Edition. Paris : De Boeck Université. P: 16-17-18-23-135 (180).
- (13):McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006 Mar 15;49 (7):1661–9
- (14) :Grimaldi A. (2005). Traité de diabétologie. Glucagon. Paris : Flammarion, pp. 67-89.
- (15) :M..Ould Mostapha I.Slim A.Maaroufi S.Trimech K.Ach M.ChaiebL.Chaieb Diabétologie et Endocrinologie, CHU Farhat Hached de Sousse, Tunisie Available online 16 March 2010.
- (16) :Monnier L, Colette C. (2014). Diabétologie, Elsevier Masson SAS: p21.

- (17) :Chanson P, Young J. (2007). Traité d'endocrinologie. Flammarion Médecine-Sciences. Type de diabète; 2 (3) :20-35.
- (18) :Philippe Chanson, José Timsit, Bernard Charbonnel Données actualisées de l'UKPDS : implications pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 Médecine thérapeutique / Endocrinologie -Volume 2, issue 3, Mai - Juin 2000 (pages 207-16).
- (19) :Racine G. (2015). Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4 , Toulouse , 2015
- (20) :Arbouche, Belhadj, Berrah, Brouri, Kaddache, Khalfa, Malek, & Semrouni. (2012). L'essentiel en diabéologie : à l'usage des medecins generalistes (SANOFI ed.). 9ème congrés de la Fédération Maghrebine d'Endocrinologie- Diabétologie.
- (21) :Louiza, B. (2008). Effets biologiques de la petite centauree Erythraea centaurium (L.)Pers., Mentouri de Constantine.
- (22) :Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.-L. (2000). Diabète et maladies métaboliques: Masson
- (23) :Buysschart M. (2006). Diabétologie clinique, 3ème. Edition. Paris : De Boeck Université. P: 16-17-18-23-135 (180).
- (24) :SFE : Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Item 233-C :Complications dégénératives et métaboliques du diabète.
- (25) :Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p. 417-p. 425 : Complications métaboliques aiguës. 2019.
- (26) :SFE : Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Item 206 :Hypoglycémies.
- (27) :Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel; 2012.
- (28):Ahsan H. Diabetic retinopathy Biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes et Metabolic Syndrome: Clinical Research et Reviews. Diabetes India 2015; 9: 51-54.
- (29) :Haute Autorité Sanitaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
- (30) :Buysschaert M. Diabétologie clinique. 4e éd. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck et Larcier; 2011. ISBN:978-2-8041-6636-6.
- (31):Icks A, Haastert B, Trautner C, et al. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. findings from nationwide insurance data,

Germany, 2005-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117 (9): 500-504. doi: 10.1055/s-0029-1225333.

(32):Maessen DEM, Scheijen JLJM, Gaens KH, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJ, et al. (2014) Higher Plasma Concentrations of the Methylglyoxal Metabolite D-lactate are Independently Associated with Insulin Resistance: The CODAM Study. *J Diabetes Metab* 2014; 5:457-458. doi:10.4172/2155-6156.1000457.

(33) :Pillon F. Diagnostiquer une dysfonction érectile. *Actual pharm* 2015;546:18-21.

(34) :Sagna Y, Guira O, Yaméogo NV, et al. Prévalence et facteurs associés à la dysfonction érectile chez le patient diabétique à Ouagadougou, Burkina Faso. *Med Mal Metab* 2014;8(5):539-543.

(35) :Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107;157-165.

(36):Dailey G, Wang E. A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2014; 5:385-402. doi: 10.1007/s13300-014-0091- x.

(37) :Hartemann A, Grimaldi A. Guide pratique du diabète. 5e éd. Paris, France: Elsevier Masson. 2013; ISBN:9782294714337

(38) :Atlas 2019 de la International Diabetes Federation

(39) : HAMMICHE A. : Essai d'évaluation des couts de prise en charge du diabète Sucré en Algérie, mémoire de magister en science économique université de Bejaia 2012.

(40) : Article in *Revue Francophone des Laboratoires* · Mai 2018

(41) : OMS: organisation mondiale de la santé. Diabète. Juin 2020.

(42) : HAS: haute autorité de santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète Octobre 2014

(43) :Dr Samia Farad Bensenouci. Recommandations dans la prise en charge du diabète type 2.Tours, 02 octobre 2018.

(44) :La Fédération Française des diabétiques :L'HBA1C ou hémoglobine glyquée tableau objectif glycémique .

(45) : diabtocllic: Règles hygiéno-diététiques diabtocliC.2016.

(46) :Vidal: quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? 2021.

(47) :Erika F. Brutsaert: Traitement médicamenteux du diabète sucré. Le manuel MSD. Version pour professionnels de la santé.2021

(48) :pharmacomedicale.org.les antidiabétiques.2018.

(49) :Eggleton JS, Jialal I.Thiazolidinediones.2020.

- (50) : Gérard Gomez. Les antidiabétiques. retour au sommaire.
- (51) : Dr Anne-Sophie Delepoulle: les traitements médicamenteux du diabète. Novembre 2020.
- (52) : futura-sciences: Définition des alpha glucosidases-IGA/futura santé consulté le 26 avril 2011.
- (53) : Pr Jean-Jacques ALTMAN: Hôpital Européen Georges Pompidou. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. diabete hegp. 2004.
- (54) : R.M-F. Diabète et acupuncture. Diabéthèque; 31 octobre 2018
- (55) : fédération française des diabétiques. Organisation: l'insuline: le traitement du diabète par l'insulinothérapie.
- (56) : Jacques Philippe. Comment minimiser la prise de poids secondaire au traitement d'insuline ?. Rev Med Suisse 2010; volume 6. 1199-1204.
- (57) : vidal: les médicaments du diabète de type 1: jeudi 06 février 2020.
- (58) : Ingrid Haberfeld: Insuline (rapide, lente) : rôle, taux normal, injection. santé. journal des femmes. (Article mis à jour le 11/02/20).
- (59) : Diabète Québec. Les insulines. 18 août 2014. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/documents-utiles/tableau-des-insulines>
- (60) : SFE : site d'endocrinologie, diabétologie et maladie métabolique. Diabète sucré de type 1. Disponible sur : <http://www.s fendocrino.org/article/392/item-233-a-ndashdiabete-sucre-de-type-1>
- (61) : vidal: diabète de type 1. mise à jour : mardi 16 février 2021
- (62) : Lina R: Diabète de type 1 causes diagnostic traitement. infos-diabète. 1, l'actualité du diabète en direct. Disponible sur : <https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-1/>
- (63) : Comité éditorial Giphar: les principaux schémas de traitement par l'insuline. pharmacien giphar. (Mis à jour le : 03/03/2016).
- (64) : HEGP: hôpital Européen Georges Pompidou Traitement: comment traiter votre diabète? Les insulines : les schémas insuliniques. Mise à jour en juin 2015.
- (65) : VIDAL. Diabète de type 2 : Prise en charge. 2019.
- (66) : HAS : Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type II. 2013.
- (67) : SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.35-p.55 : Stratégie thérapeutique dans le diabète de type II. 2017.

- (68) :Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.215-p.223 : Arbre décisionnel dans le diabète de type II. 2019.
- (69) :Becquemont Laurent:pharmacomédicale.org.antidiabétique:les points essentiels ;Mai 2019.
- (70) :Fédération française des diabétiques. Organisation: mes examens réguliers du diabète.
- (71) :M. Deker: Place de l'autosurveillance glycémique chez le patient diabétique. diabétologie pratique. (Congrès 31 mai 2012).
- (72) :Antoine Schuster. Diabète type 1 et éducation thérapeutique. Carenity. 29/12/2019.
- (73):Patricia Rosselet, Heike Labud, Isabelle Hagon-Traub, Bernard Burnand: Education thérapeutique du patient à l'autogestion du diabète: Prise en charge multidisciplinaire du diabète : recommandations pour la pratique clinique. Revue Médicale Suisse.2017; volume 13. 768-768.
- (74) :Juan Ruiz:L'éducation thérapeutique du patient diabétique revisitée. Revue Médicale Suisse.2014; volume 10. 1241-1244.
- (75) : diabète 66. L'éducation thérapeutique du patient diabétique 25 mai 2020.disponible sur : <https://www.diabete66.fr/leducation-therapeutique-du-patientdiabetique>.
- (76) : société francophone du diabète alfediam :Référentiel de bonnes pratiques Nutrition et Diététique :20147.2014(pdf)
- (77) : eczema foundation. Définition et objectifs de l'éducation thérapeutique. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/cs/node/18>
- (78) : Stéphane Jacquemet, Dr Agnès Certain. Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. Juillet 2000 ; p 269- 275.
- (79) :françois pillon. Kimny tan. Priscilla jouty. annick Frullani. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Elsevier masson ; 05/12/14 : Vol 53 - N° 541p29-34
- (80) : essentiel santé magazine:Lesnouvelles missions du pharmacien 16/01/2018.
- (81) : Marc Foretz, Benoit Viollet. Les nouvelles promesses de la metformine. Med Sci (Paris) ; 2014 : 30 : 82–92.
- (82) :Intercomsante57.fr. La chronique d'un médicament admirable la metformine : Disponible sur : <http://www.intercomsante57.fr/html/assoc/pdf/Chronique-d-un-medicament-admirable-la-metformine.pdf>
- (83) :Tomislav Mestrovic. Histoire de la metformine. News Medical Life Sciences.

- (84) : Inventaire national du patrimoine naturel. Galega officinalis., L 1753 ; 15 décembre 2020 : 14.0 . Disponible sur : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/99260
- (85) : Clifford J. Bailey. Metformine: Aperçu historique. Springer link. Diabetologia 60 ; 2017 : 1566-1576
- (86) : Benoit Viollet, Marc Foretz, Fabrizio Andreelli. Metformine : Le point sur les mécanismes d'action. Hal Inserm ; 2012 : XVI (3) : 67- 72.
- (87) : Améliore ta santé : Qtrilmet : Un nouveau médicament pour le diabète. 22 août 2020. Disponible sur : <https://amelioresetasante.com/qtrilmet-un-nouveau-medicament-pour-le-diabete/>
- (88) : NCIB : centre national d'information sur la biotechnologie. 2004. Résumé des composés PubChem pour CID 4091, Metformine. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>
- (89) : Dr Charlotte Pampurik, Pr Sophie De Seigneux, Dr Anne Dufey Teso. Acidose lactique associée à la metformine : Mythe ou réalité ?. Rev med suisse ; 2019 :15 : 422-6.
- (90) : Maria Sanduloviciu, François R. Jornayvaz. Metformine : Nouvelles données pour une ancienne molécule. Rev Med Suisse ; 2015 : 11 : 1222-1226.
- (91) : Scheen AJ , Lefèbvre PJ , Paquot N. La metformine revisitée: Moins de restriction et davantage d'indications. Rev med liège ; 2018 : 73 :11 : 544-549.
- (92) : Alessandra Spada, Jacques Philippe. Place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 en 2008. Revue médicale suisse 2008; volume 4. 1392-1397
- (93) : Doctissimo. Metformine ALTER 1000 mg. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/medicament-METFORMINE-ALTER.htm>
- (94) : Centre régional de pharmacovigilance. Acidose lactique et metformine ; 2012. Disponible sur : <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine>
- (95) : Nawfel Ben-Hamouda, Laurence Haesler, Lucas Liaudet. Hyperlactatémie et l'acidose lactique chez le patient critique. Rev med suisse ; 2013 : 9 : 2335-2340
- (96) : F. Fourrier, A. Seidowsky. Intoxication par la metformine: mécanisme de toxicité et prise en charge. Elsevier masson. Réanimation. 2010. 19 : 539-544.
- (97) : André Fritz. Point sur acidose lactique et metformine. Centre régional de pharmacovigilance. ; lettre d'information n°1 janvier, février, mars 2015 : 1-7
- (98) : Mikaël Dumoulin. Quelles sont les recommandations concernant l'acidose lactique associée à la metformine. Pharmactuel ; vol 40 N° 3 Mai - Juin - Juillet 2007.
- (99) : Michael Joubert. Metformine et insuffisance rénale : nouvelles données pharmacocinétiques. Société francophone du diabète. ; 2018.

- (100) : ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament. Metformine et acidose lactique en cas d'insuffisance rénale. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
- (101) : ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Version octobre 2020. Disponible sur : <file:///C:/Users/pcpc/Downloads/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>
- (102) : Ressources santé. Glucophage. Disponible sur : <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/glucophage>
- (103) : Ch. Le Guellec, I. Benz. Interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs biliaires et rénaux. La lettre du pharmacologue ; 2011 : 25 n°4 : 144-149.
- (104) : Marine Joras. Effets secondaires : la metformine. Le particulier ; 23/11/2017.
- (105) : C. Amouyal, B. Viollet , F. Andreelli. Metformine et cancer. Le dossier.
- (106) : Enquête nationale de santé. Transition épidémiologique et système de santé. république Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière .Institut National de Santé Publique. novembre 2007.[pdf].
- (107) : STEPS OMS: résultat. Algérie 2003.[pdf].
- (108) : SFD: société francophone du diabète .Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. médecine des maladies métaboliques. Vol. 6 .Juin 2012.[pdf].
- (109) : Comité d'experts en diabétologie :guide de bonnes Pratiques en diabétologie à l'usage du praticien. République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de la Santé de la population et de la Réforme Hospitalière. direction générale de la prévention et de la promotion de la santé. 2015.[pdf].
- (110): tuomiT.(2005):type1andType2 diabetes.What do they have in common?diabetes,54:40-45.
- (111) : Auberval N, (2010). Thèse de 3 ème cycle .prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Université de Strasbourg, 32 -35.
- (112) : Campagna A. F ; Romon I. ; Fosse S. et Roudier C., (2010). Maladies chroniques et traumatismes (prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France). Institut de veille sanitaire (France), 1-12.

(113) : Stockli R. et Zimmerlib L, (2009) .Hypertension et diabète .Forum Med Suisse, 9, 36,626.

(114) : Virginie Galle,(2018)Diabète : pourquoi la vitamine B12 est essentielle.

(115) : C. Mahad, S.Haitami, I. Ben Yahya,(2019):Le patient diabétique en odontologie ,manifestation clinique et prise en charge .le courrier du dentiste.

(116) :HAS: haute autorité de santé, Recommandation de bonne pratique. stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique Du diabète De type 2.janvier 2013.[pdf].

ANNEXES

Annexe I : exemplaire d'un questionnaire rempli.....	02
Annexe II : manipulation de l'épi-info.....	06

- Autres pathologies associées oui non

Si oui, à préciser..... /

- Traitement hyperglycémiant

Corticoïdes Anticancéreux Levothyroxine Antiépileptiques

RAS

Autres :

3. SUIVI ET SURVEILLANCE DU PATIENT DIABÉTIQUE

- Le résultat du dernier contrôle de la glycémie à jeun

Dans les normes. Plus que 1,26 g/l. Moins que 0,7 g/l

- Le résultat du dernier contrôle de la glycémie post prandiale

Dans les normes Plus ou égal 2 g/l Moins que 1,4 g/l

non fait

- Le contrôle d'hémoglobine glyquée chaque trois mois Oui Non

Le dernier résultat : ... 7,8 %

- Le contrôle de triglycéride et cholestérol

Dans les normes Moins que les normes Plus que les normes Non fait

TG

- Dosage de la vitamine B12

Dans les normes Moins que les normes Plus que les normes Non fait

- L'examen fond d'œil Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Le contrôle de la tension artérielle Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Electrocardiogramme (ECG) Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- Suivi de la cavité buccal Fait Non fait

Si fait, le résultat : Normaux

Y a des problèmes. Si oui, à préciser.....

- La chimie des urines Faite Non faite

Le résultat si faite, présence de :

- Glucose Albumine Corps cétoniques Leucocytes

4. PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE TRAITÉ PAR LA METFORMINE ET IATROGENIE

- Une surveillance diététique par écrit oui non
- Conseil par écrit sur l'activité physique oui non
- Conseil par écrit sur le pied diabétique oui non
- Conseil par écrit sur l'autosurveillance glycémique oui non

- Le traitement par metformine est pris

- En monothérapie ; Date de début: Posologie:
- En bithérapie ; Date de début: *2008* Posologie: *3 cp / J 850 mg*
 En association avec *Diatenil 5 mg* *2 cp / J (Glibenclamide)*
- En trithérapie ; Date de début: Posologie:
 En association avec:

- Le traitement est associé avec l'insuline oui non
 Date de début: Date de fin :

Type d'insuline : /

- La durée de traitement par metformine est *12 ans*
- La prise de médicament est régulière oui non
- L'observance du traitement respectée non respectée

Si non respecté : causes éventuelles

.....

.....

.....

- Le traitement de diabète a t'il déjà été modifié depuis sa mise en route oui non
- Si oui, à préciser:
-

- Hypoglycémie oui non

Si oui, combien de fois

- Interactions médicamenteuses oui non

Si oui, à préciser.....

- Les effets secondaires remarquables

Troubles digestives

Réactions allergiques

Acidose lactique

Intoxication aigue

Autres. A Préciser

RAS

Modalité de prise en charge des effets indésirables (cas échéant) :

.....
.....
.....

5. EVOLUTION DE LA MALADIE

- Stabilité de la maladie

Diabète équilibré (contrôlé)

Diabète déséquilibré (non contrôlé)

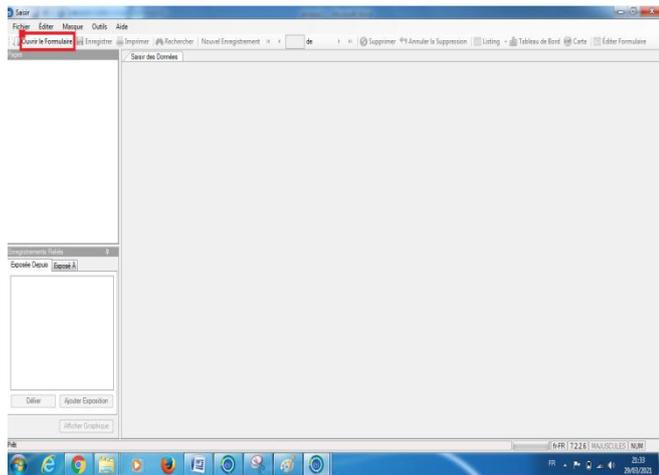
- Complication Oui Non

Si oui, à préciser.....

- Décès Oui Non

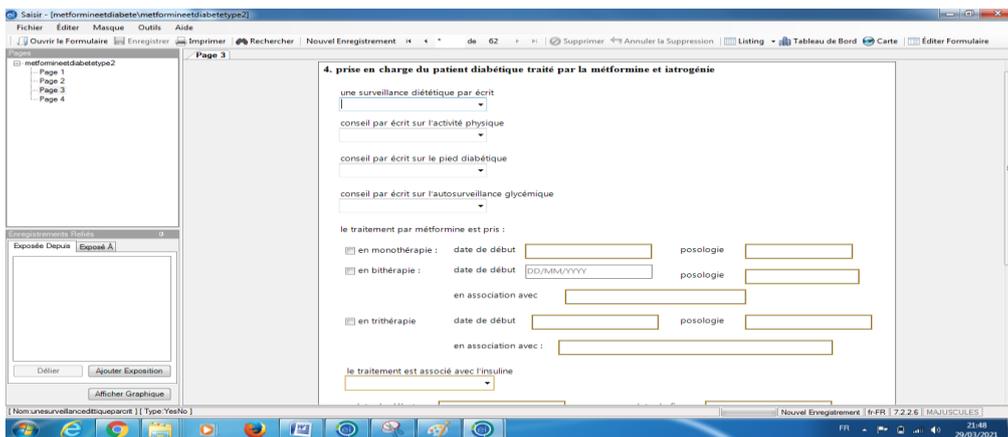
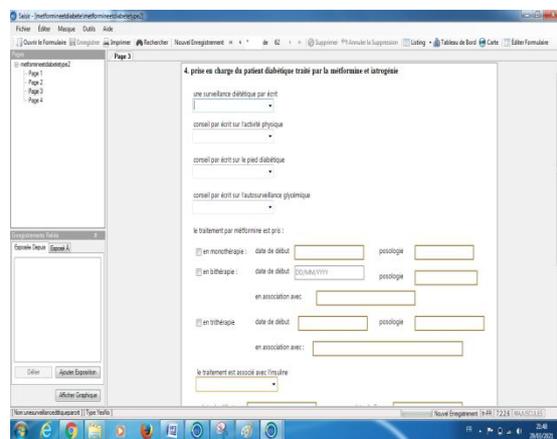
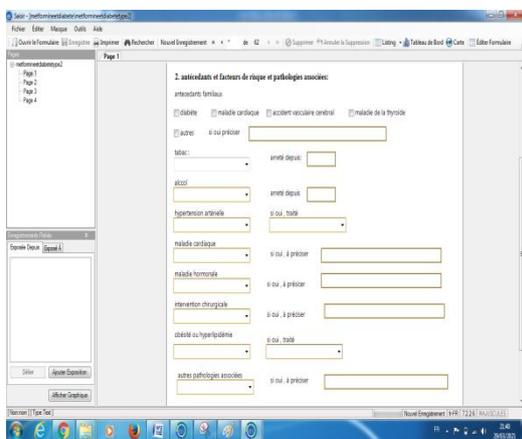
Annexe II: manipulation de l'épi-info

1) Saisie des données



Cliquer sur saisir des données

Cliquer sur ouvrir le formulaire

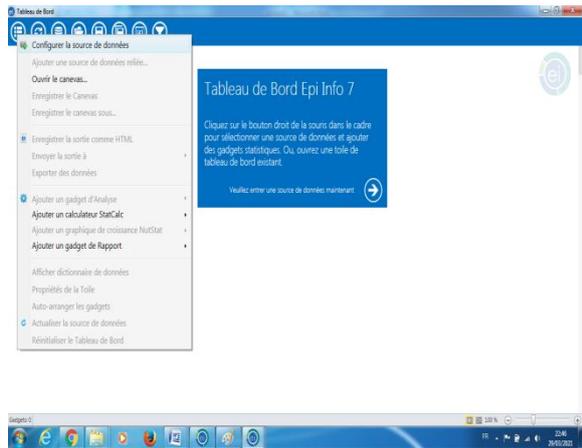


Exemples de saisie de quelques données

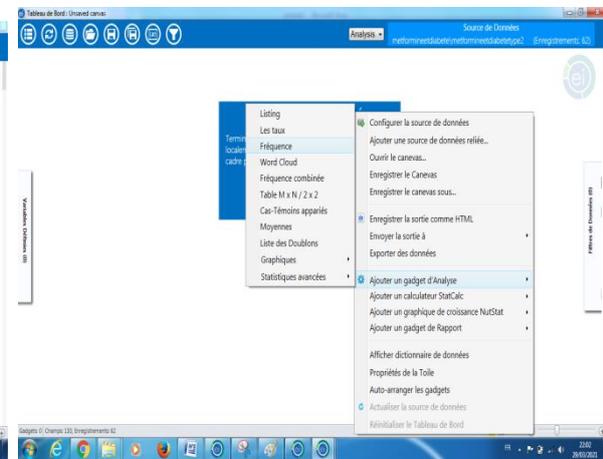
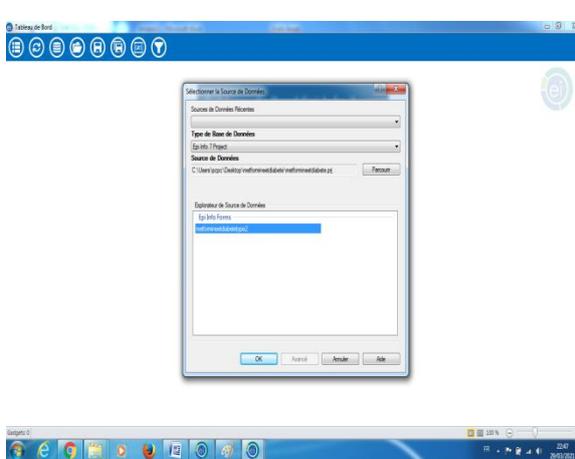
2) analyse des données



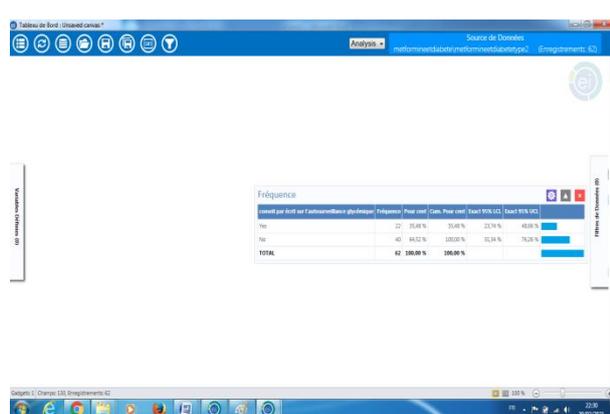
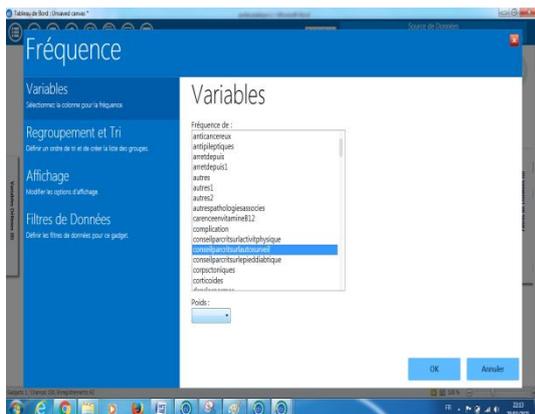
Cliquer sur tableau de bord visuel



Cliquer sur configuration la source des données



Sélectionner la source des données



Exemple d'analyse

RESUME

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, insidieuse, caractérisée par une résistance périphérique à l'insuline associée à un défaut de sa sécrétion. Pour maintenir la glycémie stable et prévenir les complications, de nombreux antidiabétiques oraux sont utilisés dans la prise en charge du patient diabétique dont la metformine est la pierre angulaire du traitement de cette pathologie.

L'objectif principal de notre projet est de déterminer la place de la metformine dans le traitement des malades diabétique de type 2 et d'évaluer son iatrogénie. Nous avons également déterminé les facteurs de risque, les complications du diabète ainsi que la qualité de la prise en charge de ces malades.

Au niveau de la polyclinique de Fouka (unité de l'EPSP Bousmail), nous avons mené une étude descriptive via un questionnaire rempli suite à une analyse et sélection de 62 dossiers des patients diabétiques de type 2 mis sous la metformine.

Nos résultats ont montré que la majorité de notre échantillon font le dosage de l'HbA1c dont le résultat est compris entre 8 et 12% (43.33%), 66.13% avaient des complications et 75.81% avaient un diabète déséquilibré. Nous avons enregistré 3.23% de cas d'hypoglycémie et 3.23% cas de troubles digestifs.

Nous avons constaté que l'objectif du traitement antidiabétique des malades étudiés n'a pas été atteint ainsi, leur prise en charge était insuffisante par rapport aux recommandations nationales et internationales.

La metformine est le traitement de première intention du diabète de type 2 car elle a prouvé une sécurité d'emploi, une bonne tolérance et une efficacité en association avec une éducation thérapeutique et un respect des mesures hygiéno-diététiques.

Mot clés :

Diabète de type 2, metformine, traitement, iatrogénie, étude.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a chronic, insidious disease, characterized by peripheral insulin resistance associated with a defect in its secretion. To keep blood sugar stable and prevent complications, many oral antidiabetics are used in the management of the diabetic patient whose metformin is the cornerstone of the treatment of this pathology.

The main objective of our project is to determine the place of metformin in the treatment of patients with type 2 diabetes and to evaluate its iatrogenia. We also wanted to determine the risk factors, complications of diabetes and the quality of the management of these patients.

At the Fouka polyclinic (EPSP Bousmail unit), we conducted a descriptive study via completed questionnaires following an analysis and selection of 62 cases of patients with type 2 diabetes subjected to metformin.

Our results showed that the majority of our sample do the HBA1c dosage, the result of which is between 8 and 12% (43.33%), 66.13% had complications and 75.81% had unbalanced diabetes. We recorded 3.23% cases of hypoglycemia and 3.23 cases of digestive disorders.

We found that the objective of the anti-diabetic treatment of the patients studied was not met and their management was insufficient in relation to national and international recommendations.

Metformin is the first-line treatment for type 2 diabetes because it has proven use security, good tolerance and efficacy in combination with therapeutic education and good adherence to hygienic-dietary measures.

Keywords:

Type 2 diabetes, metformin, treatment, management, iatrogenia, study.

Contact:

Aid Loubna: adloubna123@gmail.com

Belghiti Nadjat: ndina990@gmail.com

Messioud Besma: besma.pharm24@yahoo.com