

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple - Un But - Une Foi



U.S.T.T-B

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**



FACULTE DE PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

N° :

**EVALUATION DE L'UTILISATION DES
ANTIDIABETIQUES ORAUX DANS LE CENTRE
DE LUTTE CONTRE LE DIABETE DE MARS 2021
A FEVRIER 2022**

Présentée et soutenue publiquement le 12/01/2022 devant la
Faculté de pharmacie par

M. Tiécoro COULIBALY

JURY

- Président :** Professeur Ababacar I MAIGA
Membre : Docteur Issa COULIBALY
Membre : Docteur Lehbib BOUKENEM
Co-directeur : Docteur Dominique Patomo ARAMA
Directeur : Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

ADMINISTRATION

DOYEN : Boubacar TRAORE – Professeur
VICE-DOYEN : Sékou BAH – Maître de conférences
SECRETAIRE PRINCIPAL : Seydou COULIBALY – Administrateur civil
AGENT COMPTABLE : Ismaël CISSE – Contrôleur des finances

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie - Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie - Mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
15	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
16	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
17	Saïbou	MAÏGA	Législation
18	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE			
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
7	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
8	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE			
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie/ Chef de DER
4	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie - Virologie
5	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
7	Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé Environnement
3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE			
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
----	---------	-----	-------------

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie/ Chef de DER
---	-------	--------	-----------------------------

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Néant

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
11	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
12	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE			
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique/ Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie
2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE			
1	Sékou	BAH	Pharmacologie
3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE			
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie
4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE			
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Alguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique
10	Karim	TRAORE	Pharmacologie

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE			
1	-	-	-
2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE			
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée
2	Boubacar	YALCOUYE	Chimie organique
3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE			
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale
4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE			

1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie/ Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mahamadou	TRAORE	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

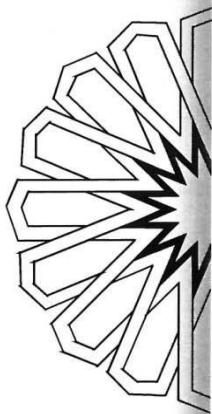
Bamako, le 09 juin 2022

P/Le Doyen/PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil





DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail avec affection et gratitude à :

A la mémoire de ma mère ASSETOU SIDIBE : Mère de tous les enfants, mère admirée de tous, ta patience, ta bonté, ton humanisme ont fait de toi une mère exemplaire. Maman, je m'engage à ne jamais oublier tes sages conseils qui m'ont toujours inspiré sur le chemin du respect de l'Homme. Chère mère, nous avons enfin compris ton combat, tes paroles sans cesse qui avaient pour objectif notre réussite." **Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis**" Dans mon cœur, mes pensées et mes prières tu es toujours présente. J'imagine qu'elle serait ta joie aujourd'hui et les mots manquent aux émotions. Aucun remerciement ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments d'amour et gratitude pour tout ce que tu m'as offert (...). Je sais que tu es fière de moi comme tu l'as toujours été et J'espère pouvoir vous honorer de plus en plus. C'est le moment d'implorer ton pardon pour toutes les peines que nous t'avons fait subir. Qu'Allah t'accorde paix et miséricorde. Qu'Allah illumine ta tombe et en fasse un jardin du paradis. Que toutes les mamans qui sont parties tôt puissent reposer en paix éternelle. Amen !

A mon très cher père BASSY COULIBALY : Olivier Adam disait "Infiniment nous cherchons un abri. Un lieu où le vent siffle moins fort. Un endroit où aller. Cet abri est un visage, et ce visage nous suffit". Ce visage est un bonheur, ce bonheur est toi mon père. L'honneur de ce travail te revient puisqu'il ne peut être qu'un de tes vœux les plus ardents. Que ce travail qui représente le couronnement de tes sacrifices généreusement consentis, de tes encouragements incessants et de ta patience, soit mon immense gratitude et mon éternelle reconnaissance qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera à la hauteur de tes sacrifices et de tes prières pour moi. Je ne te remercierai jamais assez pour tes sacrifices et tes efforts fournis pour mon éducation et mon bien-être, pour cet amour infini dont tu m'as comblé et pour ton soutien durant toutes les étapes de ce long parcours. Je prie DIEU, le Tout Puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie. Que l'avenir soit pour toi soulagement et satisfaction. Amen !

A ma Tante Mariam Traoré la réalisation de ce travail n'aurait pu se faire sans votre aide très précieuse à mes yeux. Je prie DIEU, le Tout Puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes très chères sœurs :

A la femme géniale au grand cœur, d'esprit noble et les mots qui font sourire, ma sœur **Marietou et son époux Modibo SIDIBE**. Merci pour vos joies de vivre inépuisable.

A celle qui a toujours accouru à mon aide et qui planifie tout ce qu'il faut pour mon bonheur, ma généreuse sœur **N'deye** et son mari **Lassine SANGARE**. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A Rokiatou et son mari **Abdoulaye SIDIBE** en souvenir de nos querelles, des éclats de rires, de nos confidences et de notre indéfectible union, Merci d'avoir été une confidente dans les bons et les mauvais moments ! Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite...

A Hawa la benjamine, puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur et t'accorde un mari aimant et affectueux.

A mes très chers frères : Cheick Oumar et son épouse **Penda SIDIBE ; Demba** et son épouse **Ineissa TOLOBA** et **Oumar** que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de mon respect avec tous mes vœux de bonheur et de santé. A Demba, tu as toujours été un exemple pour moi, j'ai beaucoup de chance d'avoir un frère comme toi, merci d'avoir toujours été là pour me soutenir dans les moments difficiles. Cheick Oumar ta patience est ta plus grande force donc garde là. Enfin mes pensées se tournent vers Oumar, ton amour et ton soutien mon permis d'aller jusqu'au bout de cette aventure...merci de prendre autant soin de moi ! Maintenant, c'est une nouvelle vie qui nous attend...

A ma tendre épouse, Néné KONATE : Je ne remercierai jamais Dieu assez pour ta présence dans ma vie que je vois plus embellie depuis que tu y es. Merci pour ton amour, ta tendresse et ton soutien qui me comblent au quotidien. Merci de m'apporter force et courage. Que nos liens restent toujours solides ma chère Néné et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble.

A ma fille Assetou COULIBALY ta naissance qui ne date qu'un mois ma comblée de bonheur absolu. Je prie le tout puissant de t'accorder une longue vie et épanouie.

A Mr Sékou SIDY KONATE et Mme Nagnouma Niambélé, Amintou, Sadio et Adama

Une chaleureuse famille au sein de laquelle je me suis toujours sentie chez moi. Je n'ai pas juste gagné une partenaire de vie, mais aussi une deuxième famille sur qui je peux compter ; **A Mme Nagnouma** une confidente et un grand soutien, Merci de m'avoir considérée comme votre fils, soyez rassurer de ma reconnaissance. **A Mr Sékou SIDY KONATE** Merci pour votre soutien et considération. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. Merci de m'avoir considérée comme l'un des vôtres.

Remerciement.....

La réalisation de ce travail n'aurait pu se faire sans l'aide et l'appui d'un certain nombre de personnes que nous tenons à remercier ici. Si nous nous mettons à citer les noms des personnes qui nous ont apporté leurs soutiens moral, matériel et financier, la liste serait longue ; mais néanmoins nous devons mentionner certains :

A tous mes oncles et tantes, A tous les membres de la famille COULIBALY

M. SIDIBE Abdoulaye, Mme SAMAKE Haby SIDIBE, M FANE Modibo, M FANE Ousmane, Mme FANE Ramata, Mme KANTE Bintou FANE, les paroles écrites ou prononcées ne suffisent pas pour vous remercier pour tous les efforts et conseils que vous avez consentis pour moi. Puisse ALLAH vous récompenser de tout et qu'il vous accorde longue vie et qu'il préserve la grandeur de notre famille. Amen !

A mes nièces et neveux vous êtes une source de bonheur et de douceur. Je vous aime

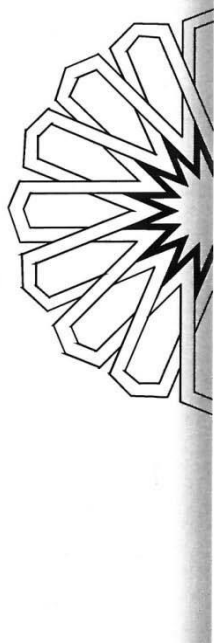
A Docteur Mohamed Débida DIARRA : nos petites discussions et surtout pour ton soutien très important. J'apprécie l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour ta contribution, ton dévouement infini et pour votre aide dans l'analyse des données ; c'est Dieu seul qui pourra te récompenser à juste titre, merci pour tout. Je vous prie de croire en mon profond respect.

A Baba DIARRA : Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Ton enthousiasme de tous les temps, ta simplicité, ton humanisme, ta considération et ton respect à l'égard de ma modeste personne m'a profondément touché. Merci pour ton aide très précieuse en informatique. Qu'Allah te récompense pour le meilleur.

A tout le personnel du centre de lutte contre le diabète en particulier ma grande sœur Djéneba SIDIBE, Mme Astou (major). Merci pour votre disponibilité et vos conseils. Votre courage, votre simplicité et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut. Encore une fois merci. Je suis fier d'avoir tissé un tel lien avec vous...

A mes amis, amies et camarades en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et réussite. Un grand merci tout particulier aux étudiants dont la plupart sont devenus une véritable bande de potes !!

Je n'oublierai jamais tous les moments passés ensemble, ces fous grains, ces petits week-ends déjantés !! J'espère vraiment qu'on se retrouvera plus tard... VOUS ETES LES MEILLEURS.



HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury,

Professeur Ababacar I Maïga

- ❖ **Professeur titulaire de toxicologie à la Faculté de pharmacie du Mali**
- ❖ **Ancien directeur général adjoint de l'Institut National de Recherche en Santé Publique**
- ❖ **Ancien vice Doyen de la faculté de pharmacie du Mali**
- ❖ **Ancien directeur général adjoint de la Pharmacie et du Médicament.**

Honorable maître, Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de juger notre travail. Le choix s'est naturellement porté sur vous. Ce choix n'est pas fortuit, car votre humilité, votre sociabilité, votre sens élevé des relations humaines ainsi que votre constante disponibilité séduit à plus d'un titre. Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté notre sollicitation, et soyez rassuré de notre fidèle attachement. **Permettez-nous de vous exprimer à travers ce travail, toute notre reconnaissance et notre gratitude.**

A notre maître et juge

Docteur Issa COULIBALY

- ❖ **Maître - Assistant en Gestion à la FMOS et à la FAPH ;**
- ❖ **Chef du service des examens à la FMOS et à la FAPH ;**
- ❖ **Titulaire d'un master en management des établissements de santé ;**
- ❖ **Membre du Groupe de Recherche sur le Secteur en Afrique ;**
- ❖ **Membre du Laboratoire télé médecine, télé-enseignement de l'U.C.A. D de Dakar ;**
- ❖ **Membre du Laboratoire de recherche en Stratégie, Organisation et Gestion des RH de l'école supérieure de Polytechnique de Dakar ;**
- ❖ **Ancien président de l'ordre des pharmaciens de Koulikoro ;**
- ❖ **Pharmacien au CHU de Kati.**

Cher maître, Permettez-nous de vous adresser nos remerciements les plus sincères. Nous n'avons pas manqué d'appréhender et d'admirer votre sens du travail bien accompli. La clarté de votre enseignement, votre modestie et votre ouverture au monde des apprenants vous procurent respect et considération. **Trouver ici le témoignage sincère de notre profonde reconnaissance et de toute notre gratitude.**

A notre maître et juge

Docteur Lehbib BOUKENEM

- ❖ Médecin chef du centre de lutte contre le diabète.
- ❖ Premier Président du comité scientifique de l'AMLD.

Cher maître, nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Pendant ce travail, nous avons bénéficié de la richesse et de la densité de vos connaissances. Nous vous sommes très reconnaissants pour votre apport dans l'amélioration de ce travail. **Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude et notre sincère admiration.**

A notre maître et codirecteur de thèse,

Docteur Dominique Patomo ARAMA

- ❖ **Pharmacien, PhD en Chimie Thérapeutique.**
- ❖ **Maître-assistant à la faculté de pharmacie du Mali.**
- ❖ **Certifiés en connaissances pratiques et gestions des dispositifs médicaux.**
- ❖ **Directeur général adjoint de la Pharmacie et du Médicament.**
- ❖ **Etoile d'argent du mérite national avec Effigie lion debout.**

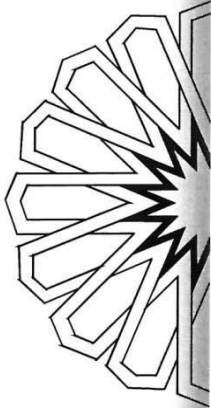
Homme de grande simplicité, Votre culture scientifique, vos immenses qualités humaines imposent respect et admiration. Les expressions me manquent pour extérioriser tout ce que j'aimerais vous dire. Pour m'avoir confié ce projet et donné la chance de réaliser ma thèse dans des conditions excellentes. Je tiens très sincèrement à vous remercier de m'avoir guidée durant ces années et d'avoir partagé vos connaissances avec moi. J'espère que nous aurons l'occasion de collaborer ensemble par la suite. Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie de codiriger ce travail, **veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect et mes vifs remerciements.**

A notre maître et directeur de thèse,

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

- ❖ **Pharmacien, Professeur Titulaire de Chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- ❖ **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH du Mali ;**
- ❖ **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;**
- ❖ **Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;**
- ❖ **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- ❖ **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- ❖ **Expert Qualité (Pharmacie Galénique et Analyse de Médicaments Vétérinaires) du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l'UEMOA ;**
- ❖ **Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher maître, nous sommes très heureux de vous avoir comme directeur de thèse. Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel. Vos immenses qualités scientifiques, humaines et pédagogiques font de vous une personne exceptionnelle. Nous garderons en mémoire tous vos conseils et savoirs acquis durant notre cycle universitaire. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous prie, **cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.**



SOMMAIRE

Sommaire

<u>I. INTRODUCTION :</u>	1
<u>II. OBJECTIFS :</u>	4
<u>III. GENERALITES :</u>	6
1. GENERALITES SUR LE DIABETE :	6
1.1 DEFINITION DU DIABETE :	6
1.2 CLASSIFICATION :	6
1.3 LES COMPLICATIONS DU DIABETE :	7
1.3.1 Les complications aiguës :	7
1.3.2 Complications chroniques :	8
<u>IV. TRAITEMENT :</u>	10
1. REGLES HYGIENO-DIETETIQUES (TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX) :	10
2. LES ANTIDIABETIQUES ORAUX :	10
2.1.1 Les biguanides :	12
2.1.2 Les sulfamides hypoglycémiants :	15
2.1.3 Les glinides :	18
2.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases :	20
2.1.5 Thiazolidinediones :	22
2.1.6 Les analogues du GLP1 :	23
2.1.7 Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) :	24
2.1.8 Les inhibiteurs du co-transporteur rénal sodium-glucose de type-2 : SGLT2 (Gliflozines)	26
<u>V. METHODOLOGIE :</u>	30
1. LIEU D'ETUDE :	30
2. TYPE ET PERIODE D'ETUDE :	30
3. POPULATION D'ETUDE :	30
4. CRITERES D'INCLUSION :	31
5. CRITERES DE NON INCLUSION :	31

6. DEROULEMENT DE L'ETUDE :	31
7. ECHANTILLON A ETUDIER :	31
8. COLLECTE DES DONNEES :	31
9. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :	33
10. CONSIDERATIONS ETHIQUES :	33

VI. RESULTATS : **35**

1. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	35
2. DONNEES SUR LES ANTIDIABETIQUES ORAUX (ADO) :	36
3. LES INFORMATIONS FOURNIES PAR LES PRESCRIPTEURS :	40
4. LES INFORMATIONS FOURNIES PAR LES PATIENTS :	41

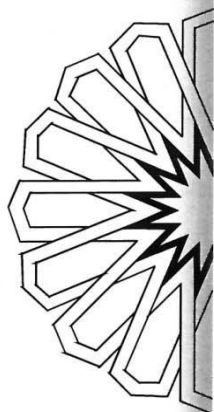
VII. COMMENTAIRES ET DISCUSSION : **44**

1. LIMITE DE L'ETUDE :	44
2. CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	44
3. MOLECULES PRESCRITES :	44
4. MODALITES DE PRESCRIPTION :	45
5. L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DANS LE DIABETE :	45

VIII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS : **48**

1. CONCLUSION :	48
2. RECOMMANDATIONS :	48

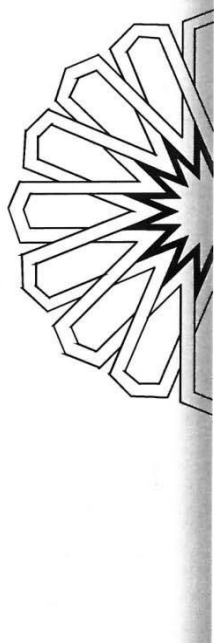
IX. ANNEXES : **53**



ABREVIATIONS

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
ADOs	Antidiabétique Oral/ Antidiabétiques Oraux
ADP	Adénosine diphosphate
AGEs	Advanced Glycation End Products
AGJ	Anomalie de Glycémie à jeun
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARAI	Antagonistes du système rénine-angiotensine II
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CI	Contre-Indication
CLCD	Centre de Lutte Contre le Diabète
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
iDPP-4	Inhibiteur de la Dipeptidylpeptidase-4
DPM	Direction de la Pharmacie et du Médicament
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effet Indésirable
FAPH	Faculté de Pharmacie
FID	Fédération Internationale du Diabète
aGLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IDM	Infarctus du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
IHC	Insuffisance Hépatique Chronique
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
LP	Libération Prolongée
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PA	Pression artérielle
PKC	Protéines Kinases C
iSGLT-2	Inhibiteur Sodium-Glucose de type-2
SH	Sulfamide Hypoglycémiant
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

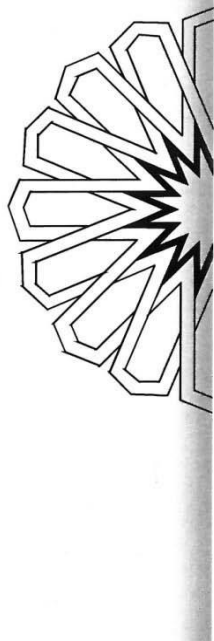
Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (1). Selon l'OMS, on parle de diabète lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26g/l (7mmol/l) a deux reprises. Il s'agit d'une maladie chronique dont l'évolution est caractérisée par la survenue de complications dégénératives, entraînant une polymédication. Initialement silencieux, il est l'une des premières causes de mortalité dans le monde et peut être à l'origine de complications graves et irréversibles majeures dont la cécité, la maladie rénale chronique, les troubles cardiovasculaires (l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde et dysfonction érectile). Cette particularité s'explique en partie par la présence d'une hyperglycémie asymptomatique au début, provoquant ainsi un retard de diagnostic. De plus, la découverte de la maladie est souvent réalisée de façon fortuite lors d'un prélèvement sanguin ou d'un bilan d'une personne à risques. En présence d'un retard de diagnostic, et de facto de prise en charge du patient, cela peut également faire suite aux différentes complications se présentant au cours de l'existence du patient. Cette réalité explique ainsi une des difficultés actuelles. Le diabète est classé suivant : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel (1).

De nos jours le diabète est un problème de santé publique important. C'est une maladie en plein essor, étroitement liée à l'évolution de notre mode de vie (sédentarité, mauvaise alimentation, etc.). On parle alors de véritable épidémie. A l'échelle mondiale, la FID estime 537 millions de personnes adultes vivants avec le diabète en 2021. Ce rapport mondial de la FID sur le diabète souligne l'énorme ampleur du problème du diabète ainsi que la possibilité d'inverser les tendances actuelles. Le Mali, n'a pas échappé à l'épidémie du diabète. D'après les estimations, au Mali, et dans certains pays de la sous-région comme le Burkina Faso, la Guinée et le Bénin, la prévalence de diabète serait comprise entre 3 et 6% de la population adulte (2).

Les antidiabétiques oraux ont fait leur apparition à la moitié du XXème siècle. L'avènement de ces hypoglycémisants sous forme de comprimés a soulagé la souffrance des diabétiques non insulino-dépendants. L'effet hypoglycémiant de certains sulfamides antibactériens (antibiotiques) a permis de traiter entre autres des complications infectieuses observées chez les diabétiques dont la glycémie est mal équilibrée. Actuellement plus de sept classes et une vingtaine de molécules sont autorisées. Au cours de ces dernières années, la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète a évolué. Des nouvelles classes d'antidiabétiques ont fait leur apparition. Ces nouvelles molécules antidiabétiques

proposent aux cliniciens des alternatives thérapeutiques multiples de bithérapies, voire de trithérapies ainsi que des associations plus complexes ayant pour objectifs d'optimiser le contrôle glycémique et de retarder le passage à l'insulinothérapie. Le traitement du diabète est spécifique, la prescription de molécules antidiabétiques devrait tenir compte des recommandations officielles et des interactions médicamenteuses potentielles. Parmi les classes thérapeutiques utilisées, toutes nécessitent, des précautions d'emploi liées au terrain, et/ou aux associations.

A cet effet, il est intéressant de faire le point sur l'utilisation des molécules antidiabétiques en vue d'identifier les difficultés ainsi que les interactions médicamenteuses éventuelles au cours de la prise en charge de cette maladie chronique. C'est dans ce cadre que ce travail s'inscrit.



OBJECTIFS

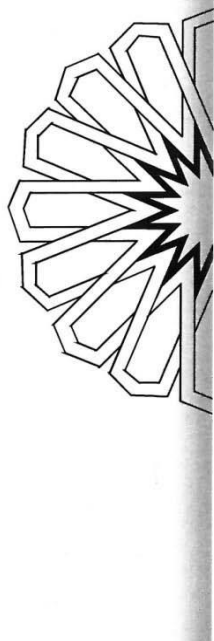
II. OBJECTIFS :

Objectif général :

Evaluer l'utilisation des antidiabétiques oraux dans le centre de lutte contre le diabète de mars 2021 à février 2022.

Objectifs spécifiques :

- ❖ Identifier les antidiabétiques oraux les plus prescrits ;
- ❖ Identifier les molécules fréquemment associées aux antidiabétiques oraux ;
- ❖ Déterminer les interactions médicamenteuses éventuelles ;
- ❖ Découvrir les modalités de prescription des antidiabétiques oraux ;
- ❖ Noter les difficultés liées à la prise en charge du diabète.



GENERALITES

III. GENERALITES :

1. Généralités sur le diabète :

1.1 Définition du diabète :

Le diabète est une pathologie d'origine métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux. La présence d'un diabète est mise en évidence par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L à 2 reprises ou une glycémie aléatoire supérieure à 2 g/l. Son diagnostic peut s'accompagner de signes cliniques ou non (3).

L'objectif principal du traitement du diabète est non seulement la prévention des complications métaboliques aiguës, mais surtout la prévention des complications chroniques, car l'hyperglycémie sur le long terme provoquera des atteintes nerveuses et vasculaires à l'origine de répercussions sur divers organes ou parties du corps (microangiopathie : rétine, reins, nerfs...), soit liées à l'association à d'autres facteurs de risques, notamment dans le diabète de type 2 (macro angiopathie : coronaires, artères cérébrales, artères des membres inférieurs) (4).

1.2 Classification :

Il existe différents types de diabètes : les diabètes de type 1 et 2, le diabète gestationnel, les diabètes de type MODY qui sont des maladies génétiques entraînant un défaut de l'insulinosécrétion ou encore les diabètes médicamenteux, certains médicaments pouvant induire un diabète (5).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Cette maladie entraîne une forte diminution de la sécrétion d'insuline qui mène à une carence absolue en insuline. Ce diabète se déclare précocement dans la vie du patient, le plus souvent dès l'enfance ou l'adolescence, mais quelquefois à l'âge adulte.

La découverte d'un diabète de type 1 peut se faire suite à l'apparition de symptômes tels qu'une soif intense, une polyurie, un amaigrissement malgré un appétit conservé ou alors une polyphagie, une grande fatigue. La glycosurie est également élevée. Le traitement du diabète de type 1 repose exclusivement sur l'injection d'insuline, associée à une alimentation équilibrée et une activité sportive. Il existe différents types d'insulines (6).

Les principaux effets indésirables de l'insulinothérapie sont la prise de poids, les lipodystrophies qui sont des amas graisseux se formant suite à des injections répétées au même endroit et les hypoglycémies.

Avant la constatation du diabète de type 2, il existe une phase préalable : le prédiabète. Au cours de cette période, le patient subit une augmentation du risque de progression vers un diabète due aux anomalies de la glycorégulation. L'HAS a donné une définition pour le prédiabète :

Le prédiabète. Un patient est prédiabétique selon deux critères. Le premier critère est une glycémie à jeun entre 1,10 g/L et 1,25 g/L. Le deuxième critère est une glycémie postprandiale ou après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) supérieure à 1,40 g/L mais inférieure à 2 g/L. Dès lors qu'un de ces deux critères est rempli, le patient est diagnostiqué comme étant en situation de prédiabète (7).

Le diabète de type 2 est causé par deux anomalies : la diminution de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance, engendrant une hyperglycémie, tout ceci s'étant développé sur plusieurs années. Ce diabète est généralement découvert chez les personnes de plus de 40 ans, mais depuis quelques années il apparaît aussi chez des personnes plus jeunes. Ce diabète a tendance à survenir plus souvent chez des personnes en surpoids, sédentaires, ou ayant des antécédents familiaux de diabète. L'âge est aussi un facteur de risque car à partir de 40 ans, la tolérance au glucose a tendance à diminuer. Pour les femmes, un antécédent de diabète gestationnel ou des enfants ayant un poids de naissance supérieur ou égal à 4 kg sont des facteurs supplémentaires de risque. Il est important de réaliser des dépistages réguliers chez les personnes ayant ces facteurs de risque. Le diabète de type 2 peut être asymptomatique et se découvrir de manière fortuite lors de la réalisation d'un bilan biologique, lors d'un dépistage chez les personnes à risque ou lors de la survenue d'une complication mais peut malgré tout s'accompagner dans certains cas de symptômes comme une soif intense, une polyurie, un amaigrissement malgré un appétit conservé ou alors une polyphagie, ou encore une grande fatigue.

1.3 Les complications du diabète :

1.3.1 Les complications aiguës :

L'hypoglycémie est l'une des principales complications qui survient notamment chez les personnes traitées par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline. Les causes peuvent être un traitement mal suivi, le saut d'un repas ou encore une activité physique trop intense. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie sont des sueurs, une pâleur, une fatigue, des tremblements, une sensation de faim. Si l'hypoglycémie survient de manière plus brutale le patient peut être désorienté, avoir des maux de tête voire faire un malaise. Pour éviter l'apparition de cette complication, le patient doit veiller à respecter les règles hygiéno-diététiques, bien suivre son traitement et réaliser régulièrement une autosurveillance glycémique.

L'acidocétose est une complication survient le plus souvent chez les patients diabétiques de type 1 mais peut également se produire chez les diabétiques de type 2 dans le cas d'une glycémie trop élevée. Elle peut être à l'origine de la découverte du diabète, ou alors survenir à la suite d'une infection ou d'une mauvaise adaptation du traitement insulinique. La présence de corps cétoniques

est mise en évidence à l'aide de bandelettes urinaires ou sur sang capillaire. Elle est à rechercher si la glycémie est supérieure à 2,5 g/L. L'acidocétose est une urgence car le pronostic vital est engagé. L'état d'hyperosmolaire survient surtout chez les patients âgés diabétiques de type 2. C'est la conséquence d'une hyperglycémie majeure, provoquant progressivement une déshydratation importante du patient, due à une polyurie non compensée par l'hydratation (prise de boissons).

1.3.2 Complications chroniques :

Sur le long terme, le diabète provoque des complications de type chronique. Ces complications n'apparaissent que plusieurs années après le déclenchement de la maladie. Celles-ci peuvent être réparties en 3 catégories :

- Les neuropathies ;
- Les microangiopathies ;
- Les macro angiopathies ;

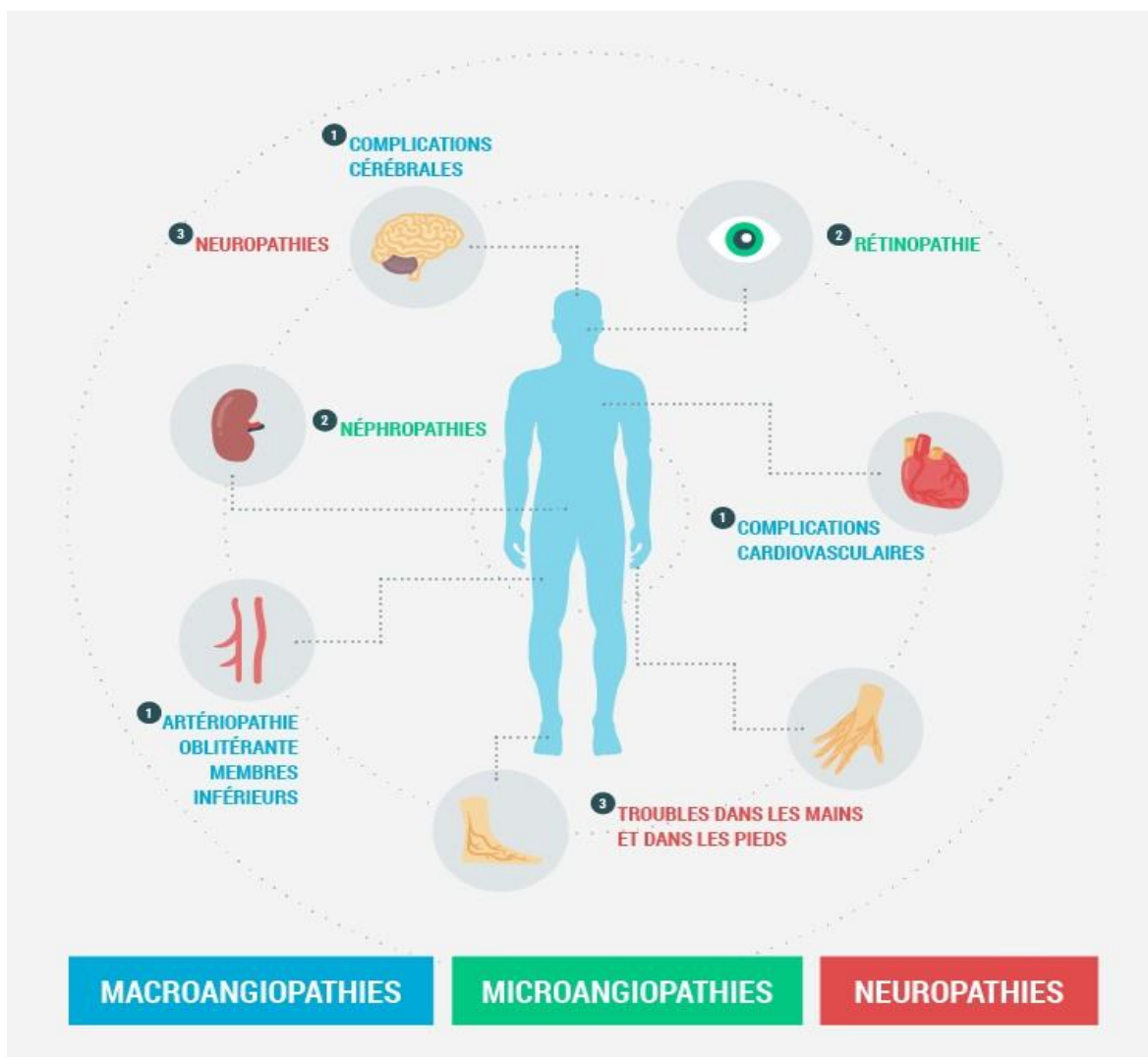
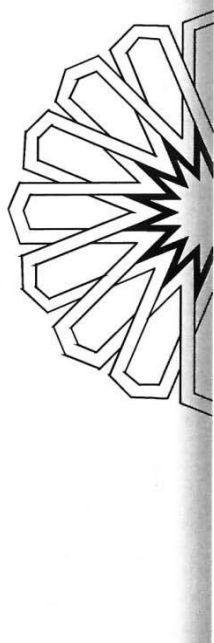


Figure 1 : Les principales conséquences du diabète (8).



TRAITEMENT

IV. TRAITEMENT :

1. Règles hygiéno-diététiques (Traitements non médicamenteux) :

Les règles hygiéno-diététiques sont les premiers traitements préconisés, avant même la prescription d'antidiabétiques oraux. L'activité physique et la diététique font partie de la stratégie globale de la prise en charge du diabète de type 2. Elles sont prescrites dès la phase initiale de la prise en charge contre le diabète, et même, lors de la phase prédiabétique. Celles-ci seront suivies tout au long de la maladie quel que soit le stade et le traitement, puis pourront être adaptées selon les divers complications rencontrées. Dans la pratique, un autocontrôle de la glycémie est indispensable lors des activités physiques nouvelles ou inhabituelles. Par ailleurs, il faut également conseiller au patient de pratiquer son activité physique en postprandial afin d'avoir la glycémie qui est plus élevée pour bénéficier de façon optimale de cet effet réducteur de l'activité physique sur la glycémie. Alors que le diabète n'est pas une contre-indication pour l'activité physique, certaines complications ou comorbidités vont demander une attention particulière voire une interdiction à la pratique de certaines activités.

Il existe plusieurs contre-indications, la première concerne le diabète si celui-ci est mal équilibré et que la glycémie dépasse les 3g/L au moment de débiter l'activité physique et inférieur à 0,8g/l. La seconde contre-indication pour l'activité physique va concerner le mal perforant plantaire. Si le patient a un mal perforant plantaire, c'est une contre-indication absolue si l'activité se trouve au niveau des membres inférieurs et ce, même si l'activité se déroule sur le pied non lésé. Mais les activités sur les membres supérieurs restent permises.

Si le patient suit un traitement par insuline, il faudra qu'il ait une éducation thérapeutique qui lui apprenne l'adaptation des doses d'insulines, les apports glucidiques nécessaires, le repérage des hypoglycémies ainsi, que les mesures à prendre (9). En plus de l'activité physique, il est nécessaire que les patients diabétiques surveillent leur hygiène alimentaire. Les conseils sont semblables à ceux délivrés à la population générale, avec une attention particulière sur les aliments contenant des glucides.

2. Les antidiabétiques oraux :

La prise en charge du patient doit être globale et adaptée individuellement selon ses activités, son âge, ses comorbidités, ses facteurs de risques cardiovasculaires ainsi que les avantages et inconvénients de chaque classe thérapeutique. La prise en charge doit également prendre en compte l'environnement social, familial et culturel. Malgré le passage aux antidiabétiques oraux, il est nécessaire de maintenir les règles hygiéno-diététiques car elles sont complémentaires aux antidiabétiques oraux. Les traitements antidiabétiques oraux ont deux principaux objectifs. Le

premier est d'améliorer les symptômes liés à l'hyperglycémie : fatigue, urines abondantes, soif intense, faim exagérée, perte de poids involontaire, irritabilité, étourdissement. Le second objectif est de prévenir ou limiter les risques microangiopathiques, macroangiopathiques et neuropathiques qui sont les complications du diabète.

Les deux antidiabétiques oraux les plus anciens : la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes qui ont été développés tous deux il y a plus de 50 ans restent toujours désirés. Depuis les années 2000, d'autres traitements avec de nouvelles molécules et de nouveaux mécanismes d'actions ont été découverts et qui vont permettre d'autres alternatives thérapeutiques et de nouvelles associations. Tous les antidiabétiques oraux ont été répartis en 7 grandes classes thérapeutiques. Ils sont répartis selon leur mécanisme d'action. Ces classes sont :

- Les biguanides,
- Les sulfamides hypoglycémiantes,
- Les glinides,
- Les inhibiteurs des α -glucosidases,
- Les thiazolidinediones (Glitazones)
- Les analogues du GLP-1,
- Les inhibiteurs de la DPP-4 (Gliptines)
- Les inhibiteurs des SGLT2 (Gliflozines)

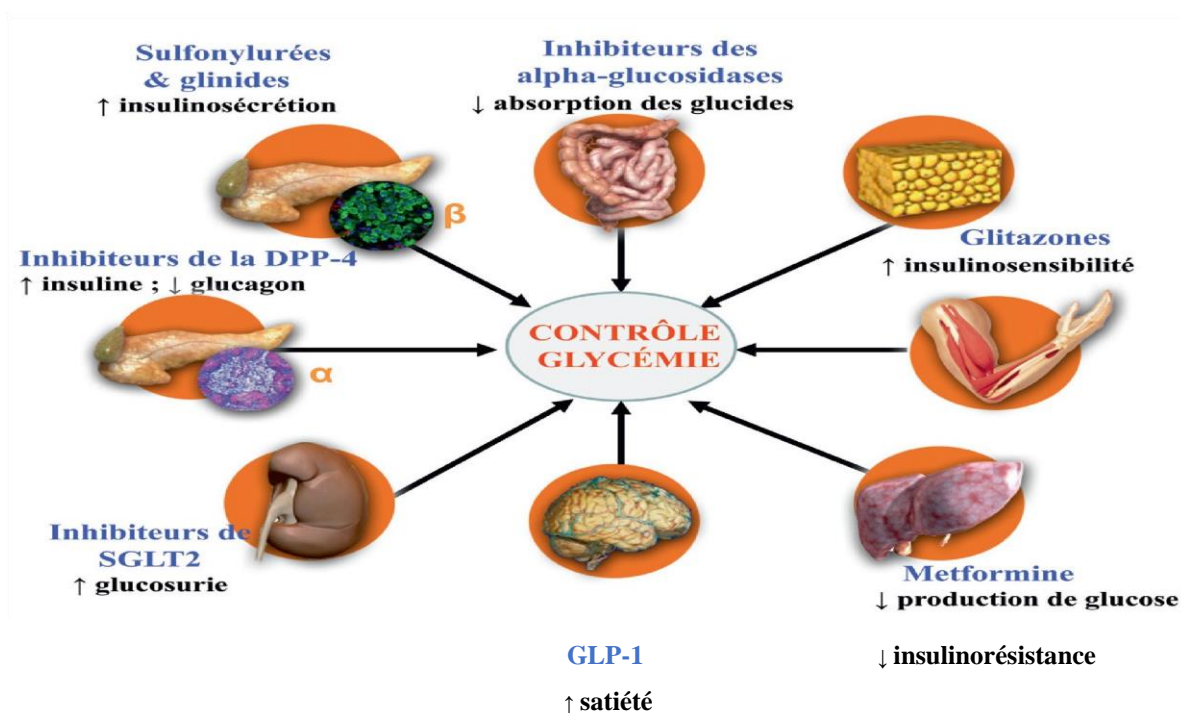


Figure 2 : Principaux antidiabétiques oraux et mécanismes d'actions (10).

Ce schéma représente les différentes classes thérapeutiques avec leurs mécanismes respectifs qui vont agir sur leurs cibles

2.1.1 Les biguanides :

La metformine est la seule molécule de sa classe thérapeutique, celle des biguanides. Elle est actuellement **l'antidiabétique oral de référence** et elle est recommandée en 1^{ère} intention sur le plan international lors de la prise en charge thérapeutique du DT2, si elle n'est pas mal tolérée ou contre-indiquée (10).

Elle est considérée comme neutre sur le poids, voire disposant d'un **léger effet anorexigène** (en moyenne -1 à -3 kg). L'étude de l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) a démontré qu'elle possède un **profil plutôt favorable sur le risque cardiovasculaire**, avec une réduction de la morbi-mortalité, en particulier chez les patients obèses (11).

Cette molécule est utilisée dans différents principes : Glucophage® et le Stagid® en monothérapie, ou en association dans : Eucreas®, Glucovance®, Janumet®, Komboglyze®, Velmetia®. Cette classe contenait aussi auparavant la Phenformine et la Buformine. Ces molécules ont été retirées du marché en raison du risque accru d'acidose-lactique.

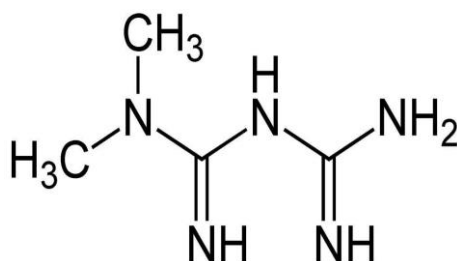


Figure 3 : Structure chimique de la metformine

Son mécanisme d'action se fait de trois façons différentes (12) :

- Le premier est une inhibition de la néoglucogenèse,
- Le second est un effet anti-hyperglycémie qui se traduit par une légère augmentation de la sensibilité à l'insuline,
- Le troisième est un retard de l'absorption du glucose au niveau intestinal

L'intérêt indéniable de la metformine est l'absence de risque d'hypoglycémie, c'est à dire son activité normoglycémiante. Le patient n'aura pas d'hypoglycémie, ce qui est un confort physique appréciable pour lui dans sa vie quotidienne. Ce confort est également d'ordre psychologique car l'hypoglycémie est la principale crainte notamment quand elle est nocturne. Il existe deux autres avantages : le fait qu'elle a une action sur la perte de poids (1 à 2 kg) dû à son effet légèrement

anorexigène et qu'elle présente des propriétés protectrices sur le plan cardiovasculaire avec la diminution du risque d'infarctus du myocarde, ce qui n'est pas négligeable compte tenu des risques macroangiopathiques. Elle pourrait aussi avoir une action anticancéreuse. De plus, la metformine bénéficie d'un recul important de par sa commercialisation ancienne (elle existe depuis plus de 30 ans) et de par le nombre de patients traités sous metformine (13).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs gastro-intestinaux et la perturbation du goût. Ce sont des effets indésirables importants dans la vie quotidienne du patient et souvent un facteur d'inobservance.

L'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique car elle est mortelle dans 30 à 50 % des cas. C'est la raison pour laquelle il existe une contre-indication si le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est inférieur à 30ml/min/1,73m² car une mauvaise élimination de la metformine augmentera la concentration de celle-ci provoquant cette acidose lactique. L'acidose lactique est une diminution du pH sanguin et un déséquilibre électrolytique dont la cause est une élévation de la concentration sanguine en lactate

Il existe des contre-indications comme :

- Une hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients,
- Un diabète acidocétosique, pré-coma diabétique,
- Une insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale,
- Les affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc,
- Une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc,
- Une Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Il existe également quelques interactions médicamenteuses comme :

- Certains médicaments ayant une **activité hyperglycémique intrinsèque** comme les glucocorticoïdes ou les bronchodilatateurs β -2 sympathomimétiques sont susceptibles de déséquilibrer la glycémie.
- D'autres médicaments peuvent entraîner une **augmentation du risque d'acidose lactique** en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale. On retrouve parmi ces médicaments les diurétiques (et plus particulièrement les diurétiques de l'anse), les AINS, les IEC, et les ARA2. L'association d'un ou plusieurs de ces médicaments avec la metformine peut nécessiter de contrôler plus fréquemment la glycémie, surtout au début du traitement, voire même d'ajuster si nécessaire la posologie de la metformine au cours du traitement

- Lors d'un examen nécessitant l'injection d'un **produit de contraste**, il est nécessaire de suspendre le traitement par metformine. Le risque est l'acidose lactique par accumulation de metformine, causée par une altération de la fonction rénale induite par les produits de contraste. La reprise du traitement pourra être effectué après 48 heures, sous réserve d'une créatinémie correcte. L'arrêt de la metformine en amont de l'injection de produit de contraste n'est aujourd'hui plus recommandé (14).

Tableau I : Synthèse des éléments à retenir sur la metformine

Spécialités - Molécules	STAGID® - Embonate de metformine	GLUCOPHAGE® et ses génériques - Chlorhydrate de metformine		
Dosages - Metformine base	700 mg - 280 mg	500 mg - 390 mg	850 mg - 630 mg	1000 mg - 780 mg
Formes pharmaceutiques	- Comprimé sécable Boîte de 30 ou 100 comprimés	- Comprimé (sécable en 1000 mg), et dispersible Boîte de 30 ou 90 comprimés		
Mécanismes d'action	- ↓ Insulino-résistance (par ↓ néoglucogénèse) - ↑ Sensibilité tissulaire périphérique de l'insuline et utilisation cellulaire du glucose - Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose			
Critères	- ↓ HbA1c de 1 % - ↓ Morbi-mortalité cardio-vasculaire - Ø Hypoglycémie + Ø prise de poids (voire léger effet anorexigène) - Ø Injection - Coût faible			
Indications	- 1 ^{ère} intention en monothérapie	- 1 ^{ère} intention en monothérapie - Seul ADO autorisé chez l'enfant > 10 ans		
Posologie	- <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé 3x/jour - <u>Posologie maximale</u> : 8 comprimés répartis en 3 prises/jour	- <u>Posologie initiale</u> : 500 ou 850 mg 2 à 3x/jour - <u>Posologie usuelle/maximale</u> : 2000/3000 mg répartis en 2 à 3 prises/jour		
Modalités	- Meilleure tolérance digestive □ ↑ progressive de la dose, fractionnement en 2 à 3 prises/jour et prise du traitement pendant ou à la fin des repas - Adaptation des doses si IRC modérée			

Principaux EI	<ul style="list-style-type: none"> - Affections gastro-intestinales - <i>fréquents à très fréquents</i> (Diarrhées +++, dyspepsie, ballonnements, vomissements, perte d'appétit.) - Acidose lactique - <i>très rare</i> - Autres - <i>très rares</i> (malabs. Et/ou déficit Vit. B12, affections cutanées et hépatobiliaires)
Principales CI	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - IRC sévère (DFG < 30 ml/min) et affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydrations, choc, infection grave) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme - Maladie chronique/aiguë non stabilisée entraînant hypoxie cellulaire
Principales interactions	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt temporaire lors d'anesthésie générale et d'injection de produits de contraste - Méd. avec activité hyperglycémique intrinsèque (glucocorticoïdes, β-2 mimétiques) - Méd. entraînant ↑ risque acidose lactique (AINS, diurétiques, IEC, ARAII)

2.1.2 Les sulfamides hypoglycémiantes :

Les sulfamides hypoglycémiantes (SH), ou sulfonylurées, sont des **insulinosécréteurs**. C'est-à-dire que ce sont des agents qui exercent leur pouvoir hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline, et ce, indépendamment du niveau de glycémie. Les sulfamides hypoglycémiantes font partie d'une des classes les plus anciennes dans le traitement des antidiabétiques oraux. **Quatre molécules** sont présentes actuellement sur le marché du médicament. Elles font parties du groupe des **SH de 2^{ème} génération**. On retrouve : glibenclamide, glipizide, gliclazide et glimépiride. Elles diffèrent entre elles par leur puissance, leur durée d'action, leur métabolisme et leurs effets secondaires. Ils sont administrés per os selon un rythme journalier qui dépend de leur durée d'action. Ces sulfonylurées tirent leur dénomination du fait qu'elles possèdent un groupement moléculaire sulfonylurée commun « **R₁-SO₂-NH-CO-NH-R₂** » avec des radicaux R1 et R2 qui diffèrent d'un SH à l'autre.

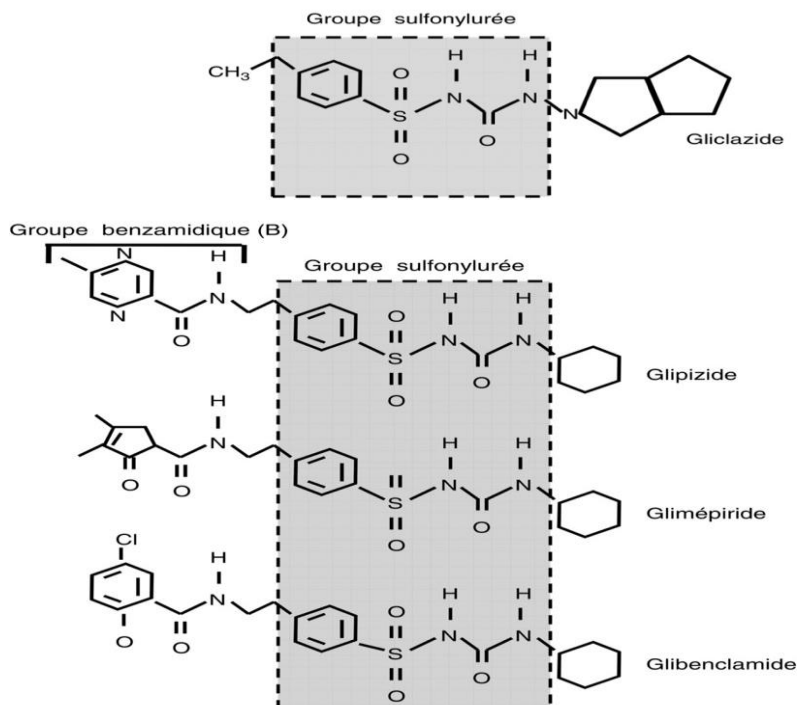


Figure 4 : Structure chimique des sulfonylurées

En plus du groupement sulfonylurée ; glipizide, glimépiride et glibenclamide présentent un 2^{ème} groupement moléculaire commun avec le groupe benzamidique.

Le mécanisme d'action est connu, il consiste à stimuler l'insulinosécrétion par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ce mécanisme est indépendant du niveau de la glycémie mais il dépend de la capacité du pancréas à sécréter de l'insuline (15).

Cette classe a l'avantage d'être connue depuis des décennies, il existe donc un bon recul sur les sulfamides hypoglycémiant. Par ailleurs, elle permet de diminuer le risque microvasculaire sachant que, fréquemment, le diabétique présente d'autres facteurs de risques.

Le plus grand danger des sulfamides hypoglycémiant est le risque accru d'hypoglycémie pouvant conduire à des troubles de la vision, une faiblesse musculaire, des tremblements, ou encore des palpitations. Cette hypoglycémie est plus ou moins fréquente selon la molécule utilisée. Un autre effet indésirable est la prise de poids. Cette conséquence peut entraîner une diminution de l'observance chez certains patients car la prise de poids est de l'ordre de 2 à 3 kg. On peut retrouver d'autres effets indésirables tels que :

- Des troubles digestifs,
- Des hépatites cholestatiques ou cytolytiques,
- Des éruptions cutanéomuqueuses : prurit, éruption cutanée, syndrome de Lyell,
- Des troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie.

Il a été constaté un phénomène d'échappement avec les sulfamides hypoglycémiantes provoquant une diminution de l'efficacité dans le temps.

Les contre-indications :

- Hypersensibilité aux sulfamides hypoglycémiantes,
- Diabète de type 1,
- Pré-coma et coma diabétique, acidocétose diabétique,
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- Traitement par le miconazole,
- Allaitement (16).

Il existe également quelques interactions médicamenteuses comme :

Les **IEC** améliorent la tolérance au glucose et majorent l'effet hypoglycémiant des SH. Il est également à savoir que les **β-bloquants** peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie comme les palpitations ou la tachycardie.

L'effet diabétogène, avec une augmentation de la résistance à l'insuline et du glucagon dans la circulation sanguine, engendré par le **danazol** fait de ce dernier une association déconseillée au traitement par SH.

D'autres médicaments comme les œstrogènes de synthèse, les glucocorticoïdes et les β-2 mimétiques (salbutamol, terbutaline...) constituent des précautions d'emploi par leur **activité hyperglycémique intrinsèque** (16).

Tableau II : Synthèse des éléments à retenir sur les sulfonylurées

Spécialités - Molécules	DAONIL®/HEMI-DAONIL® Glibenclamide	GLIBENESE®/MINIDIAB® et OZIDIA® Glipizide	DIAMICRON® Gliclazide	AMAREL® Glimépiride
Dosages - Formes pharmaceutiques	2,5 et 5 mg - Comprimé	5mg Comprimé sécable - 5 et 10 mg Comprimé à LP	30 et 60 mg Comprimé à LM - 80 mg Comprimé	1, 2, 3 et 4 mg - Comprimé
Mécanismes d'action	- ↑ Insulinosécrétion (nécessite un pancréas fonctionnel) - Effets extra-pancréatiques			

Critères	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ HbA1c > 1 % - Risque hypoglycémie + prise de poids <ul style="list-style-type: none"> - Ø Injection - Coût faible 			
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - 2^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI metformine) - 1^{ère} intention bithérapie en association avec la metformine <ul style="list-style-type: none"> - Trithérapie 			
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie initiale</u> : 2,5 mg/jour le matin - <u>Posologie max.</u> : 3 comprimés à 5 mg répartis en 2-3 prises/jour 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie init. /max</u> : ½ à 4 comprimés en 2-3 prises/jour - <u>Posologie OZIDIA®</u> 1 prise/jour le matin (5 mg □ 20 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie init. /max</u> : 30 à 120 mg/jour le matin ou le midi - <u>Posologie init. /max</u> : 80 à 360 mg en 1-2 prises/jour 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie initiale</u> : 1 mg/jour le matin ou le midi - <u>Posologie max.</u> : 6 mg/jour le matin ou le midi
Modalités	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'accident de 1^{ère} dose □ ↑ progressive des doses - Education du patient aux hypoglycémies et facteurs de risque <ul style="list-style-type: none"> - Prise du traitement 20 à 30 minutes avant le repas - Adaptation des doses si IRC modérée (préférer gliclazide/glipizide) 			
Principaux EI	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie (glibenclamide +/- gliclazide) - <i>très fréquent à fréquent</i> - Prise de poids (glimépiride) - <i>fréquent</i> - Affections hépatobiliaires - <i>fréquent à indéterminé</i> (↑ enzymes hépatiques, ictère cholestatique, hépatite) - Autres - <i>peu fréquent à indéterminé</i> (Troubles gastro-intestinaux, hématologiques, métaboliques, éruptions cutanéomuqueuses) 			
Principales CI	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement / Enfants - DTI, acidose métabolique, pré-coma diabétique <ul style="list-style-type: none"> - Miconazole - DAKTARIN® - Situations de survenue d'hypoglycémie (sujet âgé fragile, sujet dénutri, IRC sévère) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme 			
Principales interactions	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool □ ↑ réaction hypoglycémie + effet antabuse - Méd. susceptibles de majorer l'hypoglycémie (SADAM, IEC, β-bloquant, allopurinol, sympatholytiques, chloramphénicol, quinolones, clarithromycine) - Méd. susceptibles d'entraîner ↑ glycémie (Danazol, chlorpromazine, glucocorticoïdes, β-2 mimétiques, œstrogènes, progestatifs) 			

2.1.3 Les glinides :

Le seul représentant de la classe actuellement sur le marché est le répaglinide (15). Cette molécule est utilisée dans une seule spécialité : le Novonorm®. Il va agir de la même façon que les sulfamides hypoglycémisants en augmentant la sécrétion d'insuline. Il sera donc dépendant de la capacité du

pancréas à sécréter de l'insuline. Il est préférable de le prendre juste avant les repas car il a l'avantage de diminuer la glycémie post-prandiale grâce à sa concentration maximale qui est de 1h. Cette durée est à comparer à celle des sulfamides qui ont une concentration maximale vers les 6h en moyenne. Cela signifie également qu'il y a moins de risque d'hypoglycémie au cours de la journée car la demi-vie est plus courte que pour les sulfamides hypoglycémiant (17).

Le répaglinide est un dérivé du « CarbamoylMethyl Benzoic Acid » (CMBA), molécule proche, mais distincte, des sulfonylurées. Mis sur le marché en 1998, il renforce la diversité de prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2, devenant une alternative intéressante aux SH.

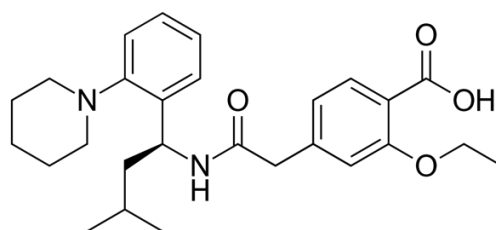


Figure 5 : Structure chimique du répaglinide

Cependant il a les mêmes inconvénients que les sulfamides hypoglycémiant, c'est à dire un risque d'hypoglycémie, une prise de poids et un inconvénient supplémentaire qui est un nombre de prises importantes pendant la journée. Sachant que pour pallier cela, il n'existe pas de format à libération prolongée contrairement aux sulfamides hypoglycémiant.

Il existe différentes CI à l'utilisation du répaglinide :

- Hypersensibilité aux glinides ou à l'un de leurs excipients.
- **Grossesse et allaitement.**
- **DTI**, acidose métabolique aiguë, pré-coma diabétique.
- Traitement par **gemfibrozil**.
- Sulfamides hypoglycémiant
- **Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.**

De par sa forte liaison à l'albumine et son mécanisme d'action, le répaglinide présente les mêmes interactions médicamenteuses que les SH (cf. sulfamides/interactions médicamenteuses) (17).

Tableau III : Synthèse des éléments à retenir sur le répaglinide

Spécialité - Molécules	NOVONORM® - Répaglinide
------------------------------	-------------------------------

Dosages - Formes pharmaceutiques	0,5 ; 1 et 2 mg - Comprimé Boîte de 90 et 270 comprimés
Mécanismes d'action	- ↑ Insulinosécrétion (nécessite un pancréas fonctionnel) - Effets extra-pancréatiques
Critères	- ↓ HbA1c > 1% - Risque hypoglycémie (< SH) + prise de poids - Ø Injection - Coût faible
Indications	- 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) - 2 ^{ème} intention bithérapie et trithérapie
Posologie	- <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé à 0,5 mg 3x/jour - <u>Posologie max.</u> : 8 comprimés à 2 mg répartis en 4 prises/jour
Modalités	- Risque d'accident de 1 ^{ère} dose □ ↑ progressive des doses - Education du patient aux hypoglycémies et facteurs de risque - Prise du traitement 15 minutes avant le repas - Pas de nécessité d'adaptation des doses si IRC (□ IRC terminale)
Principaux EI	- Hypoglycémie - <i>peu fréquent</i> - Prise de poids - <i>fréquent</i> - Affections gastro-intestinales - <i>très fréquent à peu fréquent</i> (Douleurs abdominales, diarrhée, constipation, nausées, vomissements) - Autres - <i>rare à indéterminé</i> (Troubles réfractaires, ↑ enzymes hépatiques, maladie cardiaque)
Principales CI	- Grossesse et allaitement / enfants - DTI, acidose métabolique, pré-coma diabétique - Gemfibrozil - LIPUR® - Situations de survenue d'hypoglycémie (sujet âgé fragile, sujet dénutri) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
Principales interactions	- Alcool □ ↑ réaction hypoglycémie + effet antabuse - Médicaments inhibiteurs/inducteurs des CYP 2C8 et 3A4 - Méd. susceptibles de majorer l'hypoglycémie (SADAM, IEC, β-bloquant) - Méd. susceptibles d'entraîner ↑ glycémie (Danazol, chlorpromazine, glucocorticoïdes, β-2 mimétiques, œstrogènes, progestatifs)

2.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases :

L'acarbose est la première molécule à avoir été commercialisée dans cette classe thérapeutique suivie par la suite par le Miglitol. Alors que l'acarbose se retrouve dans la spécialité Glucor®, la

molécule Miglitol est utilisée dans la spécialité Diastabol®. Aucune des deux molécules n'est en association dans une spécialité. Toutefois, contrairement au Miglitol, l'Acarbose est générique.

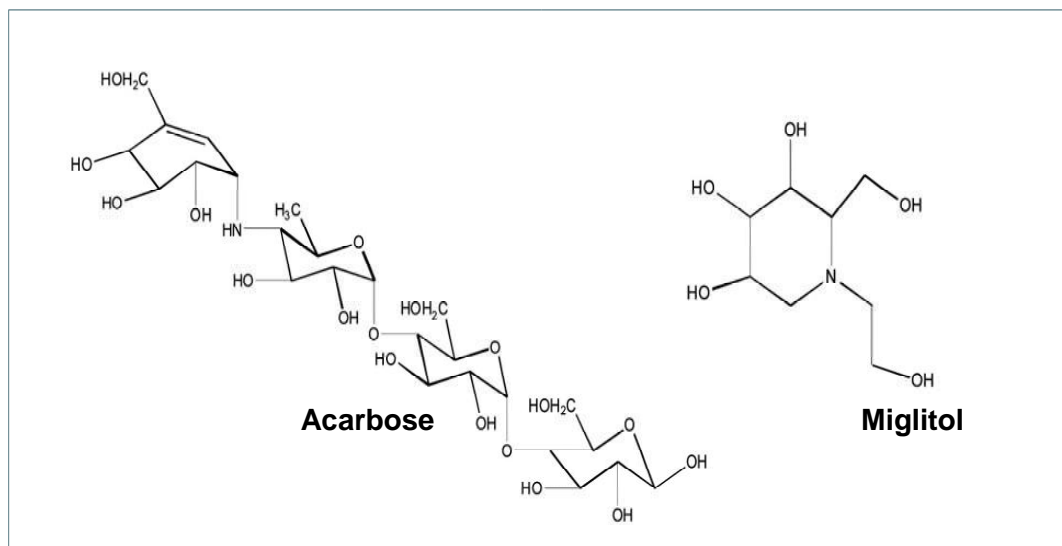


Figure 6 : Structure chimique de l'acarbose et du miglitol

Ces deux médicaments vont réduire l'hyperglycémie post-prandiale sans augmenter la sécrétion de l'insuline post-prandiale grâce à leur action spécifiquement intestinale en inhibant l'alpha-glucosidase qui est une enzyme intestinale (18).

L'avantage de cette classe d'antidiabétiques oraux, c'est qu'elle ne provoque pas d'hypoglycémie. De plus l'action n'est pas systémique. Toutefois, les effets indésirables au niveau digestif (ballonnements, diarrhées, douleurs abdominales, flatulences) sont nombreux et sont directement liés à son mécanisme d'action. Du fait du mécanisme d'action et des effets indésirables qu'occasionnent les inhibiteurs des α -glucosidases, ils seront contre-indiqués en cas de :

- Maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption,
- Maladie inflammatoire de l'intestin,
- Ulcération du colon,
- Obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale (18).

Tableau IV : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs des α -glucosidases

Spécialités - Molécules	GLUCOR® - Acarbose
-------------------------------	--------------------------

Dosages - Forme pharmaceutique	50 et 100 mg - Comprimé (sécable en 100 mg) Boîte de 30 et 90 comprimés
Mécanisme d'action	↓ Dégradation des hydrates de carbone en monosaccharides absorbables Au niveau de l'intestin grêle
Critères	- ↓ HbA1c > 0,5 % - Très efficace sur les glycémies post-prandiales - Ø Risque hypoglycémie + Ø prise de poids - Ø Injection - Coût faible
Indications	- Monothérapie possible (niche thérapeutique) - 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) - 2 ^{ème} intention en bithérapie et trithérapie
Posologie	- <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé de 50 mg 3x/jour - <u>Posologie usuelle</u> : 1 comprimé de 100 mg 3x/jour - <u>Posologie maximale</u> 2 comprimés de 100mg 3x/jour
Modalités	- Meilleure tolérance digestive □ ↑ progressive de la dose, fractionnement en 3 prises/jour, prise du traitement avant ou en début des repas - Dosage régulier des enzymes hépatiques lors des 6-12 premiers mois - Utilisation de glucose (et non saccharose) en cas d'hypoglycémie
Principaux EI	- Affections gastro-intestinales - <i>fréquent à très fréquent</i> (Flatulences, météorisme, diarrhées, douleurs gastro-intestinales et abdominales) - Affections hépatobiliaires - <i>fréquent à indéterminé</i> (↑ enzymes hépatiques, ictère cholestatique, hépatite)
Principales CI	- Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Troubles de la digestion et de l'absorption, MICI, hernie intestinale, prédisposition à une obstruction de l'intestin - IRC sévère (DFG < 30 ml/min) en l'absence de données - IHC sévère
Principales interactions	- Méd. Des troubles digestifs contenant charbon/enzyme - Digoxine □ Modification de sa biodisponibilité

2.1.5 Thiazolidinediones :

Cette classe n'est plus représentée avec le retrait du Pioglitazone. Toutefois, elle reste commercialisée aux Etats-Unis avec le rosiglitazone. Ces molécules agissent comme des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- γ , ce qui permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline. Elles ont été retirées en raison de leurs effets indésirables, notamment cardiovasculaires, dans la mesure où elles augmentent l'insuffisance cardiaque. Leur rapport bénéfices/risques était mauvais mais surtout un risque accru du cancer de la vessie pour le Pioglitazone (19).

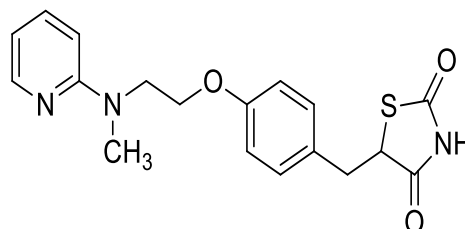
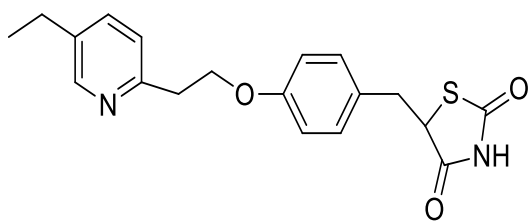


Figure 7 : Structure chimique de la pioglitazone et du rosiglitazone

2.1.6 Les analogues du GLP1 :

Le GLP-1 est une hormone intestinale qui va être sécrétée en réponse à un apport glucidique oral. Son rôle est de stimuler la sécrétion de l'insuline par les cellules β des îlots de Langherans. Mais le GLP-1 va également activer la transcription du gène de l'insuline et augmenter sa biosynthèse. Un troisième mécanisme est que le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon provoquant ainsi le ralentissement de la vidange gastrique et augmentant le sentiment de satiété (20).

Cette hormone est dégradée par la iDPP-4. A noter que d'autres molécules appelées les gliptines vont bloquer cette iDPP-4 et provoqueront également une augmentation de la quantité de GLP-1. Mais les analogues du GLP1 ont un autre mécanisme d'action, ce sont des peptides synthétiques qui vont résister à la dégradation du DPP-4.

Les effets indésirables sont liés à son action. Il provoque des hypoglycémies très fréquemment lors de son association à un sulfamide hypoglycémiant, des céphalées ainsi qu'une diminution de l'appétit avec des troubles digestifs. Il a été rapporté de rares cas de pancréatites ou de thyroïdites. Il faudra surveiller la fonction rénale car une insuffisance rénale aggrave les effets indésirables surtout si la clairance rénale est inférieure à 30ml/min (20).

La seule contre-indication à cette classe pharmaceutique, c'est une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients qui composent le médicament (20).

Tableau V : Synthèse des éléments à retenir sur les analogues du GLP-1

Spécialités - Molécules	BYETTA® - Exénatide	BYDUREON® - Exénatide LP	TRULICITY® - Dulaglutide	VICTOZA® - Liraglutide	OZEMPIC® - Sémaglutide
Dosages - Formes pharmaceutiques	5 et 10 ug - Stylo prérempli (X1)	2 mg - Stylo prérempli (X4)	0,75 et 1,5 mg - Stylo prérempli (X3)	0,6 ; 1,2 et 1,8 mg/ml - Stylo prérempli (X3)	0,25 ; 0,5 et 1 mg - Stylo prérempli (X3)
Mécanismes d'action	- Miment l'action du GLP-1 sur ses récepteurs □ Favorisent la sécrétion insuline et l'inhibition glucagon glucose-dépendants + effet de satiété				

Critères	- ↓ HbA1c de 1,5 % - Ø Hypoglycémie + effet anorexigène - Prévention cardiovasculaire II ^{aire} (↓ événements comme AVC ou IDM) - IMC > 30 kg/m ² - Injection - Coût élevé				
Indications	- 1 ^{ère} intention en bithérapie en association avec la metformine - Trithérapie en assoc. Metformine + SH/Insuline				
Posologie	- 1 injection matin et soir	- 1 injection par semaine	- 1 injection par semaine	- 1 injection par jour Paliers de 0,6 mg - <u>Posologie init. /max.</u> 0,6 à 1,8 (VICTOZA [®]) 0,6 à 3 (SAXENDA [®])	- 1 injection par semaine - <u>Posologie init. /max. :</u> 0,25 à 1 mg
Modalités	- Bénéfice cardiovasculaire □ Dulaglutide/Liraglutide/Sémaglutide, Ø Exénatide - Effet anorexigène □ Exénatide/Dulaglutide +, Liraglutide ++, Sémaglutide +++ - Ø Titrage posologique complexe				
Principaux EI	- Affections pancréatiques et thyroïdiennes (pancréatites, néoplasies) - <i>Indéterminé</i> - Affections gastro-intestinales (diarrhée, nausée, ↓ appétit ...) - <i>Très fréquent à fréquent</i> - Réactions au point d'injection - <i>Fréquent</i> - Autres - <i>Fréquent à rare</i> (Hypoglycémie, ↑ fréquence cardiaque, IR aiguë, vertiges, céphalées, asthénie...)				
Principales CI	- Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Antécédents de pancréatites aiguës et néoplasies pancréas/thyroïde - Association aux inhibiteurs de la DPP-4				
Principales interactions	- Médicaments dont la cinétique est modifiée par ↓ vidange gastrique (adm. 1 h avant) (médicaments à LP, médicaments à marge thérapeutique étroite)				

2.1.7 Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) :

Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4), ou gliptines, sont, au même titre que les SH et les glinides, des **insulinosécréteurs**. Ce sont précisément des agents **incrétino-potentiateurs** ou **incrétinomodulateurs** qui réduisent les excursions glycémiques post-prandiales ainsi que les hyperglycémies de jeûne et entre les repas. Le bénéfice des inhibiteurs de la DPP-4 tient principalement dans **l'absence d'hypoglycémies iatrogéniques** en monothérapie ou en association à la metformine. A noter toutefois qu'en association aux SH et à l'Insuline, ce risque hypoglycémique est toujours présent.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont représentés par plusieurs molécules : Sitagliptine, Saxagliptine, Vildagliptine, Linagliptine, Alogliptine.

Sitagliptine

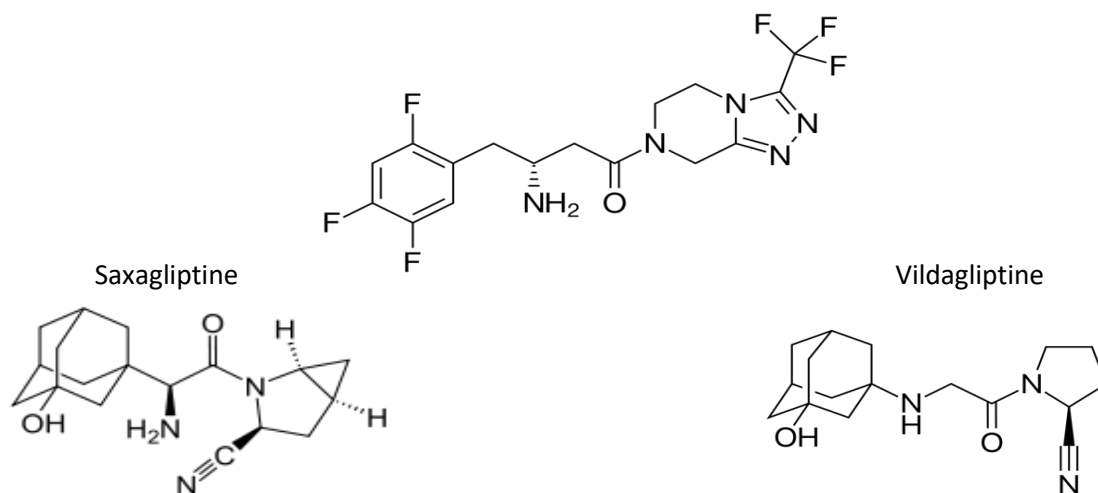


Figure 8 : Structures chimiques de trois inhibiteurs de la DPP-4

Ils ont un mécanisme légèrement similaire aux agonistes des récepteurs du GLP-1. Les inhibiteurs de la DPP-4 vont inhiber l'action de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4), ce qui a la même conséquence que les analogues du GLP-1 avec une augmentation de la sécrétion de l'insuline mais également une augmentation de la synthèse, de la prolifération et de la sensibilité à l'insuline, une diminution du glucagon ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique augmentant le sentiment de satiété.

Les principaux avantages des inhibiteurs de la DPP-4 sont : Un risque d'hypoglycémie faible, Une bonne tolérance digestive, Pas de prise de poids, Utilisation possible avec des patients qui ont une insuffisance rénale chronique (21). Par ailleurs, les principaux effets indésirables sont : Des troubles digestifs mais qui seront moindres qu'avec les analogues du GLP-1, Des troubles infectieux avec des infections rhinopharyngées et urinaires par action suppressive sur les cytokines (21).

Tableau VI : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs de la DPP-4

Spécialités - Molécules	JANUVIA®/XELEVIA® - Sitagliptine (+ Metformine - JANUMET®/VELMETIA®)	ONGLYZA® - Saxagliptine (+ Metformine - KOMBOGLYZE®)	GALVUS® - Vildagliptine (+ Metformine - EUCREAS®)
Dosages - Formes pharmaceutiques	25 ; 50 et 100 mg Comprimé pelliculé - (1000 mg/50 mg Comprimé pelliculé)	5 mg Comprimé pelliculé - (1000 mg/2,5 mg Comprimé pelliculé)	50 mg Comprimé - (1000 mg/50 mg Comprimé pelliculé)
Mécanismes d'action	- Inhibition de l'enzyme DPP-4 □ ↑ T _{1/2} GLP-1 qui favorise sécrétion insuline et inhibition glucagon glucose-dépendants		

Critères	- ↓ HbA1c < 1 % - Ø Hypoglycémie + Ø prise de poids - « Sujets fragiles » avec risque hypoglycémique et /ou cardiovasculaire - Ø Injection - Coût moyen		
Indications	- 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) - 1 ^{ère} intention en bithérapie en association avec la metformine - Trithérapie en association avec la metformine + SH/Insuline		
Posologie	- Posologie <u>JANUVIA®/XELEVIA®</u> : 1 comprimé/jour - Posologie <u>JANUMET®/VELMETIA®</u> : 1 comprimé 2x/jour	- Posologie <u>ONGLYZA®</u> : 1 comprimé/jour - Posologie <u>KOMBOGLYZE®</u> : 1 comprimé 2x/jour	- Posologie <u>GALVUS®</u> : 1 comprimé matin et soir - Posologie <u>EUCREAS®</u> : 1 comprimé matin et soir
Modalités	- Adaptation des doses si IRC - Ø titrage posologique - Administration au cours ou en dehors des repas - Vildagliptine □ Contrôle de la fonction hépatique avant/pendant le traitement		
Principaux EI	- Affections pancréatiques (pancréatites, néoplasies) - <i>indéterminé</i> - Affections peau et tissus SC et réactions d'hypersensibilité - <i>peu fréquent à rare</i> (Choc anaphylactique, angio-œdème, lésions cutanées exfoliatives, vascularite cutanée) - Autres - <i>fréquent à rare</i> (Hypoglycémie, affections gastro-intestinales, infections voies aériennes supérieures)		
Principales CI	- Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Antécédents de pancréatites aiguës et néoplasies pancréas - Antécédents réactions d'hypersensibilité graves (saxagliptine +++) - Vildagliptine □ Dysfonction hépatique - Association aux analogues du GLP-1		
Principales interactions	- β-bloquants □ Masquent certains symptômes de l'hypoglycémie - IEC □ ↑ risque de survenue angio-œdèmes		

2.1.8 Les inhibiteurs du co-transporteur rénal sodium-glucose de type-2 : SGLT2 (Gliflozines)

Cette classe est composée de trois molécules : Canagliflozine, Dapagliflozine, Empagliflozine.

Le Canagliflozine est le principe actif du princeps Invokana®, et en associant à la metformine dans le Vokanamet®. Quant à la Dapagliflozine, on le retrouve seul dans le Forxiga®, et en association avec la metformine dans le Xigduo®. Pour l'Empagliflozine, il est le principe actif du Jardiance®. Comme les deux autres molécules, il est également en association avec la metformine dans le Synjardy®.

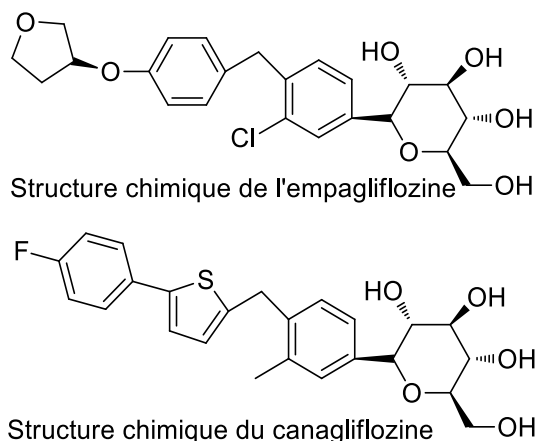


Figure 9 : Structure chimique de l'Empagliflozine et du canagliflozine

Leur mécanisme repose sur l'inhibition des Co-transporteurs SGLT2 qui se situent au niveau du tubule contourné proximal du rein. Ce co-transporteur va permettre un transport actif du glucose en traversant les cellules tubulaires proximales avec une excrétion dans la circulation sanguine. Ici avec les gliflozines qui vont inhiber ces SGLT2, ils vont donc inhiber la réabsorption du glucose et avoir un effet glucorétique

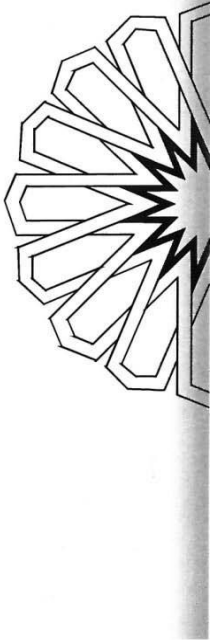
Les avantages sont :

- Diminution du poids corporel,
- Diminution de la pression artérielle, ce qui n'est pas négligeable car ce sont des facteurs de risques qui touchent une partie de la population diabétique,
- Pas d'hypoglycémie car il est indépendant du taux de glycémie,
- Une baisse de l'HbA1c d'environ 0,7 % (22).

Cette classe a également des effets indésirables qui ne sont pas négligeables ; ils sont contre-indiqués lorsque le DFG tombe en dessous de 45 ml/min/1,73m² ou 60 ml/min/1,73m² pour le Dapagliflozine. Pour la Canagliflozine et la Empagliflozine, il faudra une adaptation : la première molécule avec une dose maximale de 100mg et une dose maximale de 10mg pour la seconde si le DFG est en dessous de 60ml/min/1,73m² et au-dessus de 45ml/min/1,73m². Il existe une augmentation des risques d'infections mycosiques génitales et des infections urinaires même si celles-ci ont une fréquence et une sévérité qui restent peu augmentées. Quelques cas ont été retrouvés avec une déplétion volémique ainsi qu'une polyurie. Mais dans le profil de tolérance notamment du Jardiance® comprend surtout un risque d'acidocétose diabétique, un risque potentiel d'amputation des membres inférieurs, et un risque potentiel de cas rares mais graves de gangrènes de Fournier (23).

Tableau VII : Formes, dosages et posologies des différentes gliflozines

Molécules	Spécialités	Formes et dosages	Posologies
Canagliflozine	INVOKANA[®]	100 et 300 mg Comprimé pelliculé	1 comprimé/jour
	(+ Metformine) VOKANAMET[®]	50 mg / 1000 mg 150 mg / 1000mg Comprimé pelliculé	1 Comprimé 2 X/jour
Dapagliflozine	FORXIGA[®]	5 et 10 mg Comprimé pelliculé	1 comprimé/jour
	(+ Metformine) XIGDUO[®]	5 mg / 1000 mg Comprimé pelliculé	1 Comprimé 2 X/jour
Empagliflozine	JARDIANCE[®]	10 et 25 mg Comprimé pelliculé	1 comprimé/jour
	(+ Metformine) SYNJARDY[®]	5 mg / 1000 mg 12,5 mg / 1000 mg Comprimé pelliculé	1 comprimé Le matin et le soir



METHODOLOGIE

V. METHODOLOGIE :

1. Lieu d'étude :

Présentation : Le centre de lutte contre le diabète se situe au quartier du fleuve. A l'Est, on retrouve le centre médico-scolaire, à l'Ouest le Centre Médico-Inter-Entreprise (CMIE), au Nord la Direction Générale de la Caisse des Retraités, au Sud on retrouve la Primature. Le centre partage la même cour avec le service d'hygiène.

Infrastructure : Le centre de lutte contre le diabète est composé de :

Un (1) bureau des entrées ; six (6) bureaux de consultation pour médecins ; deux (2) salles VIP d'observation d'une place ; deux (2) salles communes de 6 places hommes et femmes ; sept (7) salles d'une place ; sept (7) salles de deux places ; cinq (5) salles d'une place ; deux (2) salles de réception effectuant les contrôles glycémiques et une salle pour prestation d'assurance maladie obligatoire (AMO) ; Une (1) salle de garde ; deux (2) toilettes dont une pour les patients et l'autre pour le personnel soignant ; Un (1) laboratoire d'analyse qui n'est pas au compte du centre ainsi qu'une (1) salle d'échographie,

Trois salles de pansement, Une salle de réunion et un secrétariat.

Il faut noter que ce local a été offert par le ministère de la santé et entièrement rénové par le Club Lion's Sigui Bamako en 1998.

Le personnel : le personnel du centre est composé comme suit :

Trois (3) médecins permanents, tous diabétologues et huit (8) non permanents ; Neuf (9) infirmiers dont 7 infirmières et 2 infirmiers avec trois stagiaires, deux (2) laborantins, un (1) biologiste, un (1) diététicien ; un (1) gardien et quatre (4) techniciens de surface.

Il faut noter qu'il y a quatre médecins et cinq infirmiers qui assurent la permanence au centre.

Le Centre de Lutte contre le Diabète : les consultations externes ont lieu tous les jours ouvrables (du lundi au vendredi). Les consultations se font aussi les samedis par les médecins qui assurent la permanence. Le centre peut recevoir des urgences à tous moments.

2. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale prospective de l'évaluation de l'utilisation des antidiabétiques oraux dans le Centre de Lutte contre le Diabète.

Elle a été effectuée sur une période de 12 mois allant de mars 2021 à février 2022.

3. Population d'étude :

Elle était constituée par des prescripteurs du centre de lutte contre le diabète ; des patients diabétiques et des ordonnances prescrites lors de la consultation des malades non hospitalisés et lors de la visite des malades hospitalisés.

4. Critères d'inclusion :

Ont été retenus

- ✚ Tous les patients diabétiques de tout âge se présentant en consultation dans le centre de lutte contre le diabète.
- ✚ Tout prescripteur du centre ayant accepté de participer à l'étude.

5. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus

- ✚ Les patients diabétiques n'acceptant pas de participer à l'étude
- ✚ Les prescriptions ne comportant pas d'antidiabétique oral ou ne provenant pas du centre de lutte contre le diabète.

6. Déroulement de l'étude :

Elle s'est déroulée à la suite de l'obtention préalable d'une autorisation d'enquête auprès du décanat et du service concerné. Elle a consisté à assister aux séances de consultation pour collecter les données et échanger avec les prescripteurs.

7. Echantillon à étudier :

La récolte des échantillons était aléatoire, la taille de l'échantillon est égale au nombre de cas obtenu lors de la durée de l'enquête soit 207 ordonnances et 4 prescripteurs. Ont été retenus, les ordonnances répondant à tous les critères d'inclusion, ainsi que les prescripteurs ayant accepté de participer à l'étude.

8. Collecte des données :

Nous avons exploité le registre et les carnets de suivi des diabétiques pour une meilleure détermination des différentes formes galéniques les plus utilisées dans le centre ainsi que les molécules les plus prescrites. Pour mener notre étude, nous avons établi une fiche d'enquête sous forme de questionnaire avec les variables suivants : le profil du prescripteur, les paramètres de l'ordonnances, les critères de choix des antidiabétiques oraux prescrits, les difficultés rencontrées par les prescripteurs en ce qui concerne la prise en charge de leurs patients et enfin les modalités de prescription (les interactions médicamenteuses éventuelles et les informations fournies par les patients).

Définition des variables :

- ✚ **Profil du prescripteur :** C'est la qualification du prescripteur de l'ordonnance (médecin diabétologue, DES en diabétologie, médecin généraliste).
- ✚ **Modalité de prescription :** les critères du choix du traitement, les motifs d'associations d'antidiabétiques oraux avec d'autres molécules, la surveillance du traitement initié et les difficultés rencontrées concernant la prise en charge des patients.

- ✚ **Qualité de prescription** : désignait la modalité de prescription et la qualité de l'ordonnance.
- ✚ La qualité de l'ordonnance repose d'une manière générale sur certains éléments qui sont à respecter pour une bonne prescription à savoir :
 - **Identification du prescripteur** : Informations relatives au nom, à l'adresse, à la qualification, au numéro d'identification, etc.
 - **Identification du malade** : Informations relatives au nom, au prénom, à l'âge, au sexe, à la taille/poids si nécessaire, etc.
 - **Caractéristiques du (des) médicament(s) prescrit(s)** : Concernent la dénomination, la forme, la posologie, le mode d'administration, la quantité prescrite ou la durée du traitement.
 - **Date de la prescription** : Date à laquelle l'antidiabétique a été prescrit
 - **Mention telle que renouvelable ou non renouvelable** : qui peut servir plusieurs fois de suite ou non
 - **Signature et cachet du prescripteur** : inscriptions apposées immédiatement après la dernière ligne pour certifier l'authenticité de la prescription.

Dans cette étude la qualité de l'ordonnance a été jugée et considérée comme :

- **Ordonnance conforme** : toute ordonnance comportant obligatoirement les quatre premiers éléments ci-dessus énumérés à savoir : identification du prescripteur, identification du malade, caractéristiques du (des) médicament(s) prescrit(s), date de la prescription.
 - **Ordonnance non conforme** : toute ordonnance ne comportant pas l'un des quatre premiers critères énumérés ci-dessus.
- ✚ **Médicament** : est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier les fonctions organiques de l'organisme.
 - ✚ **Type de médicament** : il s'agit de médicament en DCI ou de médicament en spécialité.
 - ✚ **Forme galénique** : il s'agit de la forme pharmaceutique. Par exemple le comprimé, les injectables.
 - ✚ **Type d'association** : il s'agit de médicament en association fixe ou libre.
 - ✚ **Classe thérapeutique** : elle a été catégorisée en famille de médicament.
 - ✚ **Interaction médicamenteuse** : on parle d'interaction médicamenteuse lorsque la prise d'une substance modifie l'effet d'un ou plusieurs autres principes actifs présents au même moment dans l'organisme.
 - ✚ **Types d'interactions** : les interactions ont été catégorisées en interactions favorables ou défavorables.

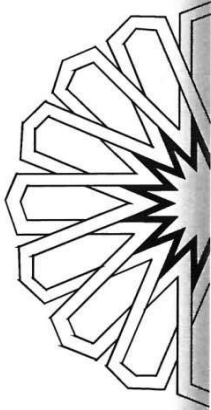
- **Interactions favorables** : on parle d'association à type d'interaction favorable lorsqu'il y'a un effet synergique ou additif, très bien tolérée sur le plan biologique et clinique.
- **Interactions défavorables** : ici, il n'existe pas d'effet synergique ni additif et elles présentent soit une amplification des effets indésirables, soit des effets antagonistes, soit des effets toxiques graves voire mortels.
- **Interaction pharmacocinétique** : résulte de l'action d'un médicament qui va modifier les caractéristiques pharmacocinétiques d'un autre médicament.
- **Interaction pharmacodynamique** : résulte de l'action d'un médicament qui va modifier la réponse à un autre médicament.

9. Saisie et analyse des données :

Les données ont été saisies sur les logiciels WORD / EXCEL et analysées sur le logiciel EXCEL version 16.

10. Considérations éthiques :

La confidentialité sur l'identité des patients et des prescripteurs ainsi que les informations recueillies au cours de cette étude ont été respectées.



RESULTATS

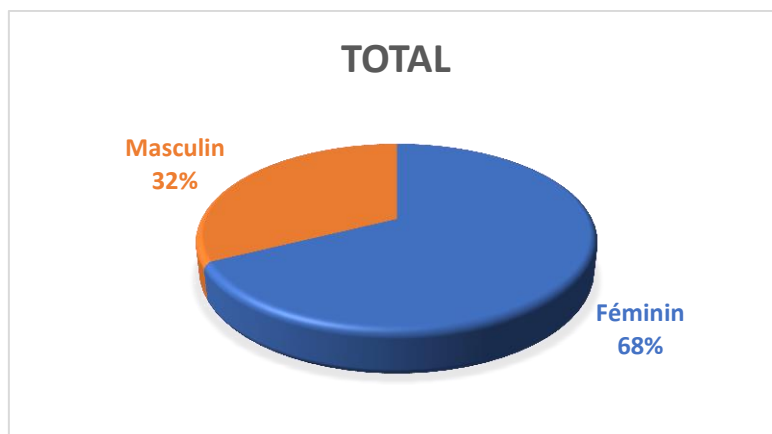
VI. RESULTATS :

Au cours de notre étude 207 ordonnances et 4 prescripteurs ont été enregistrés.

RESULTATS DESCRIPTIFS :

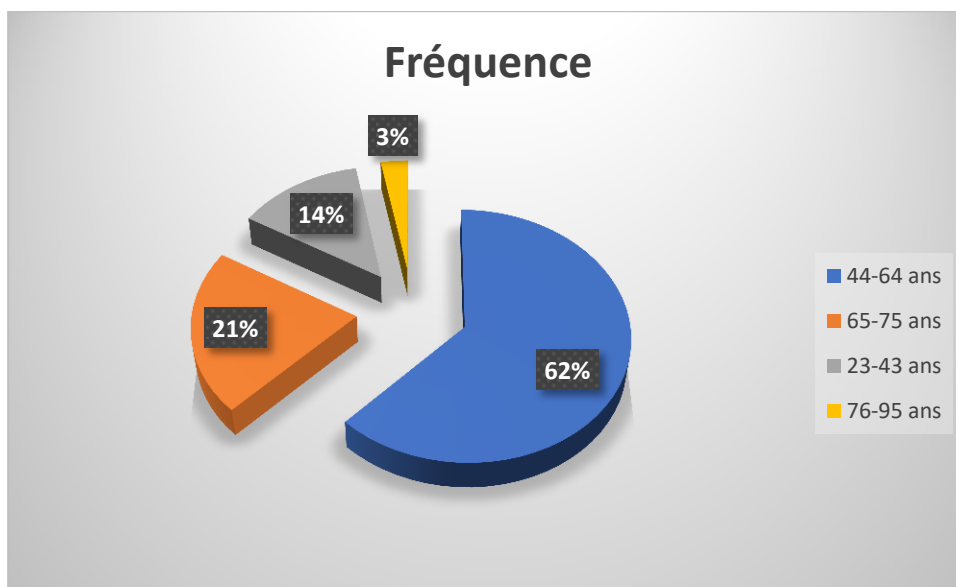
1. Caractéristiques sociodémographiques :

Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe.



Le sexe féminin était le plus représenté avec un taux de 68% des cas

Figure 11 : Répartition des ordonnances selon la tranche d'âge.



La tranche d'âge de 44 à 64 ans était majoritairement représentée soit 62%.

Tableau VIII : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

Tranche d'âge	SEXE					
	Féminin		Masculin		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
23-43 ans	20	10%	8	4%	28	14%
44-64 ans	95	46%	34	16%	129	62%
65-75 ans	24	12%	20	10%	44	21%
76-95 ans	1	0%	5	2%	6	3%
TOTAL	140	68%	67	32%	207	100%

Ce tableau nous révèle que, la tranche d'âge de 44 à 64 ans était la plus représentée aussi bien chez les femmes (46%) que chez les hommes (16%).

Tableau IX : Répartition des ordonnances selon le profil des prescripteurs.

Profil	Effectifs	Pourcentage
Médecin Diabétologue	161	78%
Médecin Généraliste	46	22%
TOTAL	207	100%

Les prescriptions ont été majoritairement faites par des diabétologues dans 78% des cas.

2. Données sur les antidiabétiques oraux (ADO) :

Tableau X : Répartition des antidiabétiques oraux prescrits selon les molécules.

DCI	Effectifs	Pourcentage
Metformine	118	57%
Gliclazide	27	13%
Vildagliptine	25	12%
Glimepiride	18	9%
Glibenclamide	10	5%
Sitagliptine	4	2%
Acarbose	2	1%
Répaglinide	2	1%
Pioglitazone	1	0%
TOTAL	207	100%

La metformine était la molécule la plus fréquemment utilisée avec 57% des prescriptions suivi du gliclazide et vildagliptine respectivement 13 et 12%.

Tableau XI : Répartition des antidiabétiques oraux prescrits selon qu'ils soient en spécialité ou en DCI.

Type de médicament	Effectifs	Pourcentage
Spécialité	144	70%
DCI	63	30%
TOTAL	207	100%

La plupart des médicaments prescrits étaient des spécialités avec un taux de 70%.

Tableau XII : Répartition des ordonnances selon que les ADOs soient associés ou non à d'autres produits.

Autres médicaments utilisés	Effectifs	Pourcentage
Oui	121	58%
Non	86	42%
TOTAL	207	100%

Ce tableau montre que 58% des ordonnances renfermaient d'autres produits associés au antidiabétiques oraux.

Tableau XIII : Répartition des ADOs prescrits selon le type d'association.

Type d'association	Effectifs	Pourcentage
Fixe	51	62%
Libre	31	38%
TOTAL	82	100%

L'association fixe a été la plus représentée avec 62% des cas.

Tableau XIV : Classes pharmaco-thérapeutiques des médicaments associés aux ADOs.

Classe thérapeutique des médicaments Associés	Effectifs	Pourcentage
Hypolipidémiants	45	23%
Inhibiteurs calciques	38	19%
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ ARA-2	30	15%
Diurétiques	20	10%
Antalgiques et antipyrétiques	12	6%
Inhibiteur de la synthèse d'acide urique	11	6%
Vitamine	7	4%
Antiulcéreux	5	3%
Antibiotiques	4	2%
Laxatif	4	2%
Bétabloquants	3	2%
Antiépileptique	2	1%
Antiinflammatoires non stéroïdiens	2	1%
Antidépresseurs Tricycliques	2	1%
Antiagrégants plaquettaires	2	1%
Antipaludiques	2	1%
Antihistaminiques	2	1%
Bronchodilatateur	2	1%
Antianémiques	1	1%
Benzodiazépine	1	1%
Anti spasmodiques	1	1%
Myorelaxant	1	1%
Corticoïdes	1	1%
TOTAL	198	100%

Les hypolipidémiants étaient plus associés aux antidiabétiques oraux avec un taux de 23% suivi des Inhibiteurs calciques avec 19%.

Tableau XV : Répartition des médicaments associés aux antidiabétiques oraux selon leurs indication

Indications	Effectifs	Pourcentage
HTA	54	34%
Dyslipidémie	45	28%
Douleurs neuropathiques	25	16%
Carence en acide urique	9	6%
Carence en vitamine	7	4%
UGD	7	4%
Asthme bronchique	2	1%
Hypothyroïdies	2	1%
Paludisme	2	1%
Anxiété	1	1%
Céphalée	1	1%
Démangeaison	1	1%
Dépression	1	1%
Douleurs abdominales	1	1%
Arthrose	1	1%
Plaie	1	1%
TOTAL	160	100%

L'hypertension artérielle était la cause majeure d'association avec 34% des prescriptions suivi de la dyslipidémie avec 28%.

Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon la conformité.

Conforme	Effectifs	Pourcentage
Oui	124	60%
Non	83	40%
TOTAL	207	100%

Les ordonnances étaient conformes dans 60% des cas lors de cette étude.

Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon le type d'interaction.

Type d'interaction	Effectifs	Pourcentage
Favorable théoriquement	168	81%
Défavorable théoriquement	39	19%
TOTAL	207	100%

Les ordonnances contenaient d'interaction favorable dans 81% des cas contre 19% des cas défavorables.

Tableau XVIII : Répartition des médicaments prescrits selon le type d'interaction.

Associations médicamenteuses	Type d'interaction
Biguanides-AINS (metformine-acéclofénac, ibuprofène)	Interaction pharmacocinétique en ↑ le risque d'acidose lactique
Biguanides-IEC (metformine- captopril, périndopril, ramipril)	Interaction pharmacocinétique en ↑ le risque d'acidose lactique
Sulfonylurées-IEC (gliclazide, glibenclamide-périndopril, ramipril)	Interaction pharmacodynamique en ↑ le risque d'hypoglycémie
Inhibiteur de la DPP4-IEC (vildagliptine-périndopril)	Interaction pharmacocinétique en ↑ le risque de survenue angio-œdèmes

On a observé quatre (4) associations défavorables lors de notre étude.

3. Les informations fournies par les prescripteurs :

Tableau XIX : Répartition des prescripteurs suivant la prescription d'une association d'antidiabétique entre eux.

Prescription	Effectifs	Pourcentage
Oui	3	75%
Non	1	25%
TOTAL	4	100%

La majorité des prescripteurs prescrivait l'association d'antidiabétiques oraux entre eux dans le but d'équilibrer la glycémie dans 75%.

Tableau XX : Répartition des prescripteurs selon la surveillance de traitement.

Surveillance de traitement	Effectifs	Pourcentage
Oui	3	75%
Non	1	25%
TOTAL	4	100%

La majorité des prescripteurs surveillaient le traitement des patients en contrôlant constamment la glycémie dans 75%.

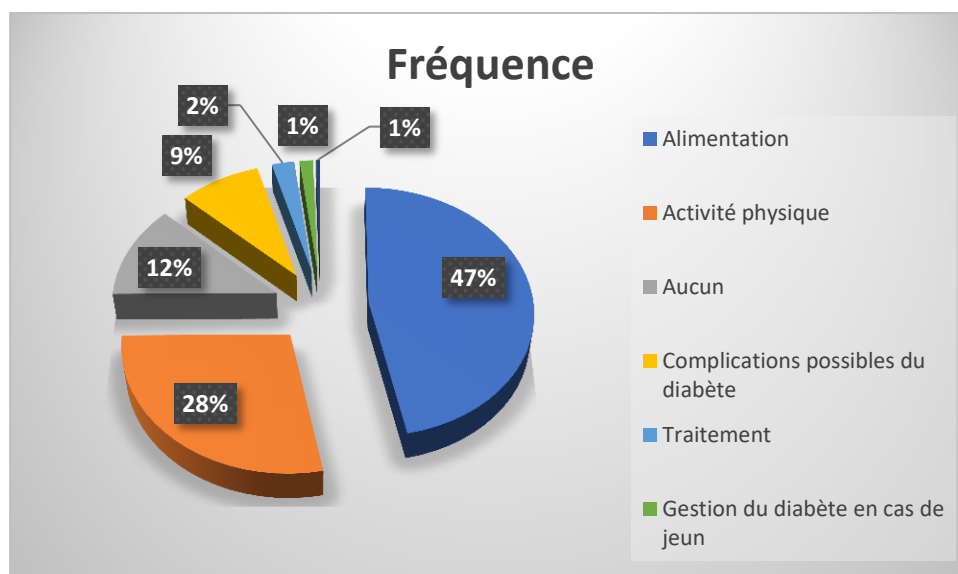
Tableau XXI : Répartition des prescripteurs selon les difficultés rencontrées en ce qui concerne la prise en charge de leurs patients.

Les difficultés rencontrées	Effectifs	Pourcentage
Incompréhension des patients	3	75%
Problèmes financiers	1	25%
TOTAL	4	100%

L'incompréhension des patients était la difficulté majeure la plus recensée avec un taux de 75%.

4. Les informations fournies par les patients :

Figure 12 : Répartition des ordonnances selon les préoccupations des patients.



Les préoccupations majeures des patients étaient l'alimentation et l'activité physique avec respectivement un taux de 47% et 28%.

Tableau XXII : Répartition des ordonnances selon l'accès à l'information des patients.

Accès Information	Effectifs	Pourcentage
Auprès d'un ou plusieurs médecins	123	59%
Pas eu besoin	73	35%
Auprès de mon entourage	10	5%
Auprès d'autres professionnels santé	1	0%
TOTAL	207	100%

La majorité des patients recevaient des informations auprès des médecins avec 59%.

Tableau XXIII : Répartition des ordonnances selon que le patient arrête souvent le traitement volontairement ou non.

Arrêt de traitement	Effectifs	Pourcentage
Non	190	92%
Oui	17	8%
TOTAL	207	100%

Les patients n'arrêtant pas le traitement volontairement étaient de 92%.

Tableau XXIV : Répartition des ordonnances selon que le patient tombe en panne de médicament.

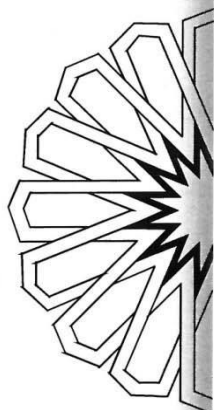
Panne de médicament	Effectifs	Pourcentage
Non	182	88%
Oui	25	12%
TOTAL	207	100%

La majorité des patients avaient des traitements médicamenteux réguliers de 88%.

Tableau XXV : Répartition des ordonnances selon que le patient pense avoir trop de comprimé.

Trop comprimé	Effectifs	Pourcentage
Non	200	97%
Oui	7	3%
TOTAL	207	100%

97% des patients ne pensent pas avoir trop de comprimé à prendre.



COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VII. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

1. Limite de l'étude :

Cette étude a porté sur la prescription des antidiabétiques oraux sur l'ensemble des patients qui a constitué notre échantillonnage. Elles étaient limitées aux ordonnances qui portaient au moins un antidiabétique oral, uniquement au centre de lutte contre le diabète. Il s'agissait pour nous, dans cette étude de faire une étude transversale prospective de l'échantillon afin de les comparer à celui de la littérature malienne et dans d'autres pays. La résidence des patients n'a pas fait l'objet d'investigations durant cette étude ainsi que l'état financier des patients.

2. Caractères sociodémographiques :

Nous avons enregistré 207 ordonnances et 4 prescripteurs au cours de cette étude. Lors de cette étude, nous avons trouvé une prédominance du sexe féminin avec un taux de 68% des cas. Cette prédominance des femmes a été retrouvée par **TOGOLA** (24) qui a obtenu 64% des femmes dans son étude sur l'éducation thérapeutique du patient diabétique au centre de santé de référence de Bougouni.

Cela pourrait s'expliquer par le mode de vie du sexe féminin marqué par la sédentarité.

La tranche d'âge de 44 à 64 ans était la plus représentée aussi bien chez les femmes 46% que chez les hommes 16%.

3. Molécules prescrites :

Cette étude nous a permis d'avoir une large vision sur certains paramètres à savoir : le type de médicament, les modalités de prescription, les difficultés rencontrées concernant la prise en charge des patients, les types d'associations médicamenteuses et les interactions médicamenteuses.

La metformine était la molécule la plus fréquemment utilisée avec 57 % suivi du gliclazide avec 13%. Ce taux de metformine est similaire à celui de **TRAORE** (25) qui a trouvé 81,6% au cours d'une étude sur la prescription et de la dispensation des antidiabétiques oraux.

Ces résultats pourraient s'expliquer par la simple raison que la metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en première intention.

L'association fixe a été la plus observée avec 62% similaire à celui de **Souleymane FOMBA** (26) qui a trouvé 46,99% de cas d'association fixe au cours de leurs études. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux malades en état de décompensation de maladie glycémique ou sous monothérapie antidiabétique oral étaient référés au centre de lutte contre le diabète pour une prise en charge nécessitant la plupart du temps une association fixe de médicaments. En effet, l'association fixe est conseillée aux patients à l'intérêt d'offrir un meilleur rapport cout-efficacité, permet d'éviter l'interaction médicamenteuse et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Les associations médicamenteuses ne sont pas sans conséquences. Ainsi, quatre (4) cas d'associations défavorables ont été observés au cours de cette étude à savoir :

- ✓ L'association **Biguanides-AINS** (*metformine-acéclofénac, ibuprofène*) : augmentation du risque d'acidose lactique par diminution de l'élimination rénale de la metformine (14).
- ✓ L'association **Biguanides-IEC** (*metformine- captopril, périndopril, ramipril*) : augmentation du risque d'acidose lactique par diminution de l'élimination rénale de la metformine (14).
- ✓ L'association **Sulfonylurées-IEC** (*gliclazide, glibenclamide-périndopril, ramipril*) : L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par sulfamides hypoglycémians. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en sulfamides hypoglycémians (16).
- ✓ L'association **Inhibiteur de la DPP4-IEC** (*vildagliptine-périndopril*) : risque d'angio-œdème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine (21).

4. Modalités de prescription :

La majorité des prescriptions était faite par des spécialistes avec 78%, suivi des médecins généralistes avec 22% qui sont similaires à celui de **Mahamadou TRAORE** (25) qui a trouvé un taux de 57,6% de spécialiste contre 31,3% de médecin généraliste. Cela témoigne que la plupart de nos patients se dirigeait vers le personnel spécialisé comme recommander par l'OMS.

L'hypertension artérielle était la cause majeure d'association médicamenteuse avec 34% des prescriptions qui est inférieur à celui de **TRAORE** (25) qui a obtenu 50,2% des patients hypertendus et comparable à celui de **TOGOLA** (24). Ce résultat pourrait être dû dans un premier temps à la présence élevée de sujets en surpoids et obèses dans la population. Et dans un second temps la présence marquée sur le sexe féminin ne pratiquant pas d'activités physiques et sportives.

5. L'observance médicamenteuse dans le diabète :

Dans les maladies chroniques, les patients sont souvent contraints à un traitement au long cours et dans le but d'assurer une prise en charge optimale de ces pathologies chroniques, il est demandé aux patients de modifier leurs comportements, leurs habitudes et leurs modes de vie comme faire des régimes, faire de l'exercice physique, arrêter les comportements à risque tels que le tabagisme et l'alcoolisme. Lorsque ces recommandations sont trop lourdes pour le patient, elles ne sont pas bien suivies.

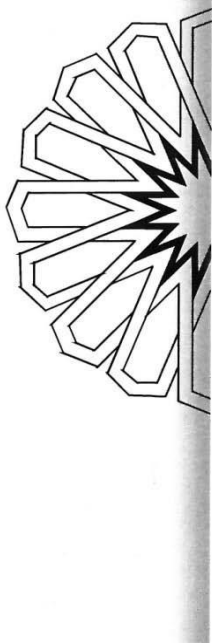
L'incompréhension des patients était la difficulté majeure la plus recensée avec un taux de 75% notée par les prescripteurs concernant la prise en charge des patients. Ce résultat interpelle sur la

nécessité de sensibiliser les patients afin que leurs compréhensions des traitements par les antidiabétiques oraux soient améliorées.

Plus de la moitié des patients recevaient des informations auprès des médecins soit **59%** donc cela révèle des renseignements correctes et précis, néanmoins dans notre série **88%** de nos patients ont reconnu avoir des pannes de médicament comparer à celui de **Mlle Abia Enyo-Nam AKAKPO (27)** qui a trouvé **30,3%** dans son étude sur l'éducation thérapeutique chez des diabétiques suivis à l'hôpital Ibn Sina.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients manquent de moyens pour pouvoir se procurer le traitement.

Dans les informations fournies de notre questionnaires **97%** de nos patients avaient reconnu qu'ils avaient trop de médicament à prendre. Ce résultat est beaucoup plus proche de **Mlle Abia Enyo-Nam AKAKPO (27)** qu'obtient 53,1%. Cela pourrait expliquer la relation entre le diabète et plusieurs maladies chroniques.



CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VIII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

1. Conclusion :

Notre étude a duré douze (12) mois (De mars 2021 à Février 2022) et comme dans beaucoup de pays en voie de développement, elle a souffert de nombreux problèmes :

Nos Patients avaient beaucoup de difficultés pour bien suivre le traitement approprié et comme motif le prix des ADOs, le manque de structures décentralisées et spécialisées.

En somme, le diabète est une maladie chronique qui nécessite une meilleure prise en charge. Un diabétique peut avoir la même espérance de vie qu'un non diabétique à condition d'accepter sa maladie et de s'investir pour sa prise en charge globale (investissement moral et financier). De nombreuses actions doivent être développées à tous les niveaux dans le but de réduire le fossé entre les recommandations en matière de soins de santé et la réalité.

2. Recommandations :

Au terme de cette étude, nous avons constaté que le nombre de diabétiques est en nette progression au Mali et que c'est un véritable problème de santé publique. Mais toujours est-il que les contraintes socioéconomiques constituent un problème préoccupant pour un meilleur traitement. La pauvreté, l'ignorance des patients diabétiques, le non-respect des instructions du prescripteur et les diverses difficultés des patients de bien suivre le traitement constituent à n'en pas douter un problème crucial. Ainsi, au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

A l'intention des patients :

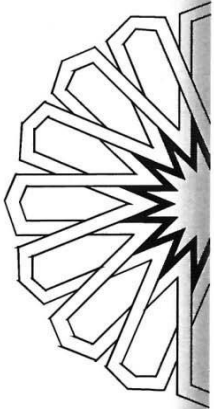
- Pratiquer les activités physiques et sportives.

A l'intention des prescripteurs :

- Respecter les règles de prescription rationnelles des médicaments.

A l'intention du gouvernement :

- Sensibiliser et dépister la population afin de prévenir les dégâts que peuvent occasionner les complications du diabète.
- Subventionner les antidiabétiques oraux en vue d'une meilleure observance thérapeutique.

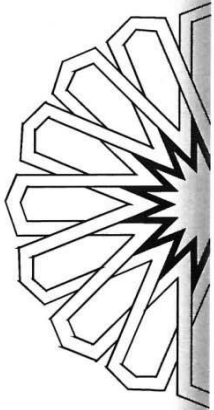


REFERENCES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. L'ADA E. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes Metab Paris*. 1999;25:72-83.
2. ISSAM MK. ÉVALUATION DE LA DÉPRESSION ET L'ANXIÉTÉ CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES (à propos de 243 cas).
3. Monnier L, Colette C, Owens D. Below which threshold of glycemic variability is there a minimal risk of hypoglycemia in people with type 2 diabetes? *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(6):453-4.
4. Foucaud J, Bury J, Balcou-Debussche M, Eymard C. Éducation thérapeutique du patient: modèles, pratiques et évaluation. Inpes; 2010.
5. Buyschaert M. Diabétologie clinique. 4 e Edition. Paris Boeck Louvain--Neuve. 2011;
6. Doucet G. La codification des problèmes pharmaceutiques et les propositions d actions correctives couplées à l utilisation du dossier pharmaceutique partagé. 2012;
7. Bernard L, Reix N, Benabu JC, Gabriele V, Mathelin C. Cancer du sein et diabète de type 2: des interactions complexes. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2016;44(12):701-11.
8. DUSSAULT LJ. Thèse d'exercice. 1987;
9. de Santé HA. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. Consult Sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013_3.
10. Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine Mal Métaboliques*. 2015;9(2):186-97.
11. Viollet B, Foretz M, Andreelli F. Metformine: le point sur les mécanismes d'action. *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr*. 2012;16(3):67-72.
12. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143-56.
13. Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. *Actual Pharm*. 2017;56(571):1-5.
14. Gerson M. La metformine. *Médecine*. 2006;2(8):347-51.
15. Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. *Actual Pharm*. 2017;56(571):7-11.
16. Vial T, Saint-Salvi B. Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM: rôle et mode de fonctionnement. *L'Agence Natl Sécurité Médicam Prod Santé*. 2012;
17. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2–2021. *Médecine Mal Métaboliques*. 2021;15(8):781-801.
18. Rabasa-Lhoret R, Chiasson JL. Inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Médecine ThérapeutiqueEndocrinologie*. 2000;2(3):198-204.

19. Scheen A. Suspension de la commercialisation de la sibutramine et de la rosiglitazone en Europe. *Rev Médicale Liège*. 2010;65(10).
20. Jensterle M, Ferjan S, Battelino T, Kovač J, Battelino S, Šuput D, et al. Does intervention with GLP-1 receptor agonist semaglutide modulate perception of sweet taste in women with obesity: study protocol of a randomized, single-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2021;22(1):1-12.
21. Virally M, Kevorkian JP, Guillausseau PJ. Incrétines, incréto mimétiques et inhibiteurs de la DPP-4: homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Sang Thromb Vaiss*. 2008;20(9):453-61.
22. Monnier L, Colette C. Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sur la glycémie post-prandiale. *Médecine Mal Métaboliques*. 2015;9(1):S17-25.
23. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
24. Togola A. Education thérapeutique du patient diabétique au centre de sante de référence de Bougouni (à propos de 100 cas. 2018;
25. Traoré M. Etude de la prescription et de la dispensation des antidiabétiques oraux dans des officines du district de Bamako. 2021;
26. FOMBA S. Contribution à la prescription des antidiabétiques en usage dans deux (2) centres de soins appropriés au Mali: service de diabétologie de centre hospitalo-universitaire (CHU) Gabriel Touré et le centre de lutte contre le diabète (CLD). 2003;
27. AKAKPO AE. L'observance thérapeutique chez des diabétiques suivis a l'Hôpital Ibn Sina une étude prospective de 99 cas. 2009;



ANNEXES

IX. ANNEXES :

FICHE D'ENQUETE

Date de l'enquête : Le...../...../2021

Lieu d'enquête : **CENTRE DE LUTTE CONTRE LE DIABETE**

Numéro de la fiche N° :

A. PROFIL DU PRESCRIPTEUR

(Une seule réponse possible)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Médecin Généraliste | <input type="checkbox"/> Médecin nutritionniste |
| <input type="checkbox"/> Médecin Diabétologue | <input type="checkbox"/> Etudiant stagiaire à la faculté de médecine |
| <input type="checkbox"/> Thésard | <input type="checkbox"/> Autres, précisez |

B. QUALITE DE LA PRESCRIPTION

I. MODALITE DE PRESCRIPTION

1. Quel critère considérez-vous le plus pour le choix d'un antidiabétique oral à prescrire ?

(Cocher)

- Caractéristiques pharmacocinétiques du produit
- Commodités d'utilisation du produit
- Pouvoir d'achat du produit
- Efficacité du produit
- Traitement en cours
- Autres, précisez.....

2. Assurez-vous la surveillance des traitements que vous initiez ? (Cocher)

- Non
- Oui

Si oui, comment ? (Une seule réponse possible)

- Contrôle de l'efficacité thérapeutique
- Contrôle glycémique
- Contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

3. Quelles sont les difficultés que vous rencontrez en ce qui concerne la prise en charge de vos patients ?

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

4. Dans le traitement du diabète tenez-vous compte des recommandations ? (Cocher)

- Non

Oui

Si oui lesquelles ?

.....

5. Quelles molécules prescrivez-vous le plus ?

.....

6. Prescrivez-vous des médicaments associés au antidiabétiques oraux ? (Cocher)

Non

Oui

Si oui, indiquez le nom, la forme et le dosage :

.....

Pour quelles raisons ? :.....

.....

7. Tenez-vous compte des possibles interactions médicamenteuses avec des médicaments associés aux antidiabétiques oraux ? (Cocher)

Non

Oui

Si oui comment ?.....

.....

II. QUALITE DE L'ORDONNANCE (Cocher)

1. IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR (mention des caractéristiques suivantes)

Nom et Prénoms	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Statut / Spécialité	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
N° d'identification	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Adresse	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Service	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Signature et cachet du prescripteur	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

2. IDENTIFICATION DU PATIENT (mention des caractéristiques suivantes)

Nom et Prénoms	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Taille / Poids	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Adresse	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Sexe	<input type="checkbox"/> Masculin	<input type="checkbox"/> Féminin
Age	

3. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS PRESCRITS

Date de la prescription	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Dénominations	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Dosage	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Forme	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Posologie	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Quantité prescrite/Durée du traitement	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Mode d'administration	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Mention à renouveler ou pas	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

C. MEDICAMENTS PRESCRITS

1. Les antidiabétiques oraux prescrits.

.....
.....

2. Autres médicaments associés aux antidiabétiques oraux.

.....
.....

D. INFORMATION SUR LE PATIENT

1. Nom et prénom du patient

.....

2. Age du patient :

3. Quels sont les principaux sujets liés au diabète à propos desquels vous souhaiteriez être plus informé(e) ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- L'alimentation
- L'activité physique
- Le traitement (comprimés, insuline, autres traitements injectables, pompes à insuline)
- La sexualité
- Les complications possibles du diabète (sur les yeux, le cœur, les reins, les nerfs, les gencives, les artères, les pieds)
- L'autosurveillance glycémique, le suivi continu des glycémies sans piqûre au bout des doigts
- La gestion du diabète en cas de jeûne (religieux ou autre)
- Autre, précisez :
- Aucun

4. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre un ou plusieurs médicaments ? (*Cocher*)

- Non
- Oui

5. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? (*Cocher*)

- Non
- Oui

6. Vous arrive-t-il d'être en panne d'un ou plusieurs médicaments ? (Cocher)

- Non
- Oui

7. Quand vous avez besoin d'informations liées au diabète, où les trouvez-vous ? (Plusieurs réponses possibles)

- Auprès d'un ou plusieurs médecins
- Auprès d'autres professionnels de santé (infirmier(ère), diététicien(ne), pharmacien(ne)...)
- Dans les médias (télévision, journaux, radios)
- Sur Internet (réseaux sociaux : Facebook, forum)
- Auprès de mon entourage
- Une autre source, précisez :
- Je n'en ai pas eu besoin jusque là
- Je n'ai pas trouvé les informations dont j'avais besoin

Le questionnaire est terminé.

Nous vous remercions d'avoir répondu à ces questions.

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : COULIBALY

Prénom : TIECORO

Titre de la thèse : Evaluation de l'utilisation des antidiabétiques oraux dans le centre de lutte contre le diabète de mars 2021 à février 2022.

Année universitaire : 2021-2022

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Téléphone : (+223) 73731112/ 63631112

Email : tieskycoul141@gmail.com

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako.

Secteur d'intérêt : SANTE PUBLIQUE, PHARMACOLOGIE, **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Résumé :

Le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide, le diabète est en hausse dans le monde entier et est en passe d'augmenter encore d'avantage ; il impacte de manière incontestable la vie quotidienne des malades. Toutes fois, la prise en charge du patient diabétique a connu une grande évolution dans tous les domaines thérapeutiques au cours des dernières années : les antidiabétiques oraux, insulines mais aussi quant à la place du patient dans sa prise en charge. Pour étudier l'évaluation de l'utilisation des antidiabétiques oraux en pratique de ville, nous avons effectué une étude pilote transversale dans le centre de lutte contre le diabète de Bamako de mars 2021 à février 2022.

Au total, 207 prescriptions ont été incluses. Le sexe féminin était dominant avec 68%. La tranche d'âge de 44 à 64 ans était la plus touchée aussi bien chez les femmes 46% que chez les hommes 16%. Les antidiabétiques oraux les plus prescrits appartenaient à la famille des biguanides (la metformine) avec 57%. Notre travail montre que les antidiabétiques oraux sont principalement prescrits par des diabétologues (78%) et des médecins généralistes (22%).

En conclusion, les antidiabétiques oraux sont couramment consommés en milieu urbain à Bamako mais leur accessibilité financière reste à améliorer en abaissant le coût d'achat de ces médicaments.

Mots-clés : diabète, antidiabétiques oraux, prescription, Bamako.

DATA SHEET

Name: COULIBALY

First name: TIECORO

Title of the thesis: Evaluation of the use of oral antidiabetics in the diabetes center from march 2021 to February 2022.

Academic year: 2021-2022

Defense city: Bamako

Country of origin: Mali

Phone: (+223) 73731112/ 63631112

Email: tieskycoul141@gmail.com

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology of Bamako.

Sector of interest: PUBLIC HEALTH, PHARMACOLOGY, **THERAPEUTIC CHEMISTRY**

Summary:

Diabetes is one of the fastest growing global health emergencies of the 21st century, diabetes is on the rise worldwide and is poised to rise even further; it has an indisputable impact on the daily lives of patients. However, the care of the diabetic patient has undergone a great evolution in all therapeutic areas in recent years: oral antidiabetics, insulins but also in terms of the place of the patient in his care. To study the evaluation of the use of oral antidiabetics in general practice, we carried out a cross-sectional pilot study in the center for the fight against diabetes in Bamako from March 2021 to February 2022.

A total of 207 prescriptions were included. The female sex was dominant with 68%. The age group from 44 to 64 years was the most affected, both in women 46% and in men 16%. The most prescribed oral antidiabetics belonged to the biguanide family (metformin) with 57%. Our work shows that oral antidiabetics are mainly prescribed by diabetologists (78%) and general practitioners (22%).

In conclusion, oral antidiabetics are commonly consumed in urban areas at Bamako, but their financial accessibility still needs to be improved by lowering the cost of purchasing these drugs.

Keywords : diabetes, oral antidiabetics, prescription, Bamako.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels,

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !

