

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2014 – 2015

THESE

N° 1713/15

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

COULIBALY Adama

**ACCESSIBILITE ECONOMIQUE DES
MEDICAMENTS ANTIDIABETIQUES EN
COTE D'IVOIRE**

Soutenue publiquement le 12 Mars 2015

Composition du jury

Président : Monsieur **KOUADIO KOUAKOU LUC**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **OGA AGBAYA SERGE**, Maître de conférences Agrégé
Assesseurs : Monsieur **INWOLEY KOKOU ANDRE**, Maître de conférences Agrégé
Monsieur **ABROGOUA DANHO PASCAL**, Maître de conférences Agrégé

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
INTRODUCTION.....	9
 PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	 12
 CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE.....	 13
I. DEFINITION.....	13
II. CLASSIFICATION.....	13
II.1- LE DIABETE DE TYPE 1.....	13
II.2- LE DIABETE DE TYPE 2.....	14
II.3- LE DIABETE GESTATIONNEL.....	14
II.4- LES AUTRES TYPES DE DIABETE.....	16
III. PATHOGENIE.....	16
III.1- LE DIABETE DE TYPE 1.....	16
III.2- LE DIABETE DE TYPE 2.....	19
III.3- LE DIABETE GESTATIONNEL.....	21
III.4- LES DIABETES SECONDAIRES.....	21
IV- COMPLICATIONS DU DIABETE	23
IV.1- LES COMPLICATIONS AIGÜES DU DIABETE.....	24
IV.2- LES COMPLICATIONS A LONG TERME.....	24
V- LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	25
V.1- LE DEPISTAGE	26
V.2-CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DU DIABETE.....	26
V.3- LES OUTILS DE LA PRISE EN CHARGE.....	27
V.4- LA STRATEGIE DE LA PRISE EN CHARGE	28
V.5- L'EDUCATION.....	31
 CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS.....	 32
I. DEFINITION – CLASSIFICATION.....	32
II. PHARMACOLOGIE DES HYPOGLYCEMIANTS.....	32
II.1. LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (SH)	
OU SULFONYLUREES.....	32
II.2- LES GLINIDES	35
II.3. LES ANALOGUES DU GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1)	37
II.4- LES INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4	
(DPP-4) ou GLIPTINES.....	39
II.5- LES BIGUANIDES.....	41
II.6- LES THIAZOLIDINEDIONES OU GLITAZONES.....	43
II.7- LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES.....	45
II.8- L'INSULINE.....	48

III- UTILISATION THERAPEUTIQUE DES HYPOGLYCEMIANTS....	53
IV-INTERET EN SANTE PUBLIQUE.....	58
IV.1- LA PREVENTION PRIMAIRE.....	58
IV.2- LA PREVENTION SECONDAIRE.....	59
CHAPITRE III : ACCESSIBILITE DES MEDICAMENTS.....	67
I- ACCESSIBILITE GEOGRAPHIQUE.....	67
II-ACCESSIBILITE PHYSIQUE.....	67
III-ACCESSIBILITE FINANCIERE.....	68
IV-ACCESSIBILITE QUALITATIVE.....	70
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	71
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	72
I. LIEU DE L'ETUDE.....	72
I.1. LES GROSSISTES REPARTITEURS.....	72
I.2. LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE.....	72
II. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE.....	73
III. LISTE DES MEDICAMENTS.....	74
IV.RECUEIL DES DONNEES.....	76
IV.1. CHEZ LE GROSSISTE.....	76
IV.2. A L'OFFICINE.....	76
V.TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES.....	
CHAPITRE II : RESULTATS.....	77
I. PROFIL PHARMACEUTIQUE.....	79
I.1- MEDICAMENTS IDENTIFIES.....	79
I.2- PRIX DE CESSION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES CHEZ LES GROSSISTES.....	84
I.3- VOLUME ET VALEUR DES MEDICAMENTS VENDUS PAR LES GROSSISTES EN 2012.....	85
I. COUT MENSUEL DES TRAITEMENTS.....	87
II.1-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DCI.....	87
II.2-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CLASSE PHARMACOCHEMIQUE.....	88
II.3. COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE.....	88
II.4. COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT.....	89
III-PAYEURS DES DEPENSES DES MEDICAMENTS DANS LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE.....	90

III.1- VOLUME DES VENTES.....	90
III.2- VALEUR DES VENTES SELON LE MODE DE PAIEMENT.....	91
III.3- ORGANISMES TIERS PAYANTS.....	92
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	94
I-LIMITES DE L'ETUDE.....	94
II.PROFIL PHARMACO-THERAPEUTIQUE.....	95
III-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT.....	96
IV-PAYEURS DES DEPENSES DES MEDICAMENTS DANS LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE	97
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	99
BIBLIOGRAPHIE & WEBOGRAPHIE	102
ANNEXES.....	117

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétiques Oraux

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CFA : Communauté Financière d'Afrique

CMT : Coût Mensuel du Traitement

COHARMED : Compagnie Pharmaceutique et Médicale

CP PELL : Comprimé pelliculé

CP SEC : Comprimé sécable

CRP : Protéine c- Reactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIR : Diabète Insulino-Requérant

DPCI : Distribution Pharmaceutique de Côte d'Ivoire.

DPM-CI : Direction de la Pharmacie et du médicament Côte d'Ivoire.

DPS : Diabète Prevention Study

DPP : Diabète Prevention Program

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4

FDA: Food and Drug Administration.

FID : Fédération Internationale de Diabète

GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1

GLUT : Glucose Transporter

HAS : Haute Etude de Santé

HBA1C : Hémoglobine Glyquée

HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol

HLA : Human Leukocyte Antigen

HNF : Hepatocyt Nuclear Factor

HR : Hazard Ratio

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Insuffisance Rénale

IV : Intraveineuse

LM : Libération Modifiée

MHD : Mesure hygiéno –diététique

ML (ml) : Millilitre

MMHG (mmhg) : Millimètre de mercure

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence.

NPH : Neutral Protamine Hagedom

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPAR- γ : peroxisomal proliferator Activated Receptor gamma

PSP : Pharmacie de la santé Publique

RR : Risque Relatif.

SMIG : Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti

SOL INJ : Solution Injectable

SUR : Sufouylurea receptor

UI : Unité Internationale.

VO : Voie Orale

WHO : world Health Organisation

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : RISQUE DE SURVENUE D'UN DIABETE DE TYPE 1.....	18
Tableau II: PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES DIFFERENTS SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS DISPONIBLES EN FRANCE.....	33
Tableau III: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	35
Tableau IV: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	37
Tableau V: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	38
Tableau VI : DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	40
Tableau VII: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	42
Tableau VIII: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	45
Tableau IX: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	47
Tableau X : DCI ET PRODUITS DISPONIBLES.....	52
Tableau XI : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2	57
Tableau XII: SOLDE DE BASE MENSUELLE DES TRAVAILLEURS DU SECTEUR PRIVE EN FONCTION DE LA CATEGORIE.....	69
Tableau XIII : SOLDE DE BASE MENSUELLE DES FONCTIONNAIRES DU SECTEUR PUBLIC EN FONCTION DES GRADES.....	69
Tableau XIV: REPARTITION DES OFFICINES DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN.....	73
Tableau XV : EFFECTIF DES DIFFERENTS MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS RETROUVES DANS LA LITTERATURE.....	75
Tableau XVI : REPARTITION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES CHEZ LES GROSSISTES EN FONCTION DES PRINCIPES ACTIFS (PA) ET DES ASSOCIATIONS DE PRINCIPE ACTIF.....	80
Tableau XVII : REPARTITION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES CHEZ LES GROSSISTES EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE.....	81
Tableau XVIII : REPARTITION DES DCI EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT.....	83
Tableau XIX : PARAMETRES STATISTIQUES DU PRIX DE CESSION (FCFA) DES MEDICAMENTS CHEZ LES GROSSISTES.....	84
Tableau XX : VOLUME ET VALEUR DES STOCKS DE MEDICAMENTS CHEZ LES GROSSISTES.....	86
Tableau XXI: PARAMETRES STATISTIQUES DU COUT MENSUEL DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DCI.....	87

Tableau XXII : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CLASSE PHARMACO-CHIMIQUE.....	88
Tableau XXIII : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE.....	89
Tableau XXIV : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT.....	89
Tableau XXV : VOLUME DES VENTES (UNITE D'EMBALLAGE OFFICIEL SELON LE MODE DE PAIEMENT.....	91
Tableau XXVI : VALEUR DES VENTES (%) SELON LE MODE DE PAIEMENT.....	92

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : EFFECTIF DES FORMES GALENIQUES EN FONCTION DE LA DCI	81
Figure 2 : REPARTION DES EFFECTIFS DES DCI EN FONCTION DU CONDITIONNEMENT.....	82

Introduction

Les maladies cardio-vasculaires constituent selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la première cause de mortalité et d'invalidité dans le monde avec 30% de décès soit 17,3 millions de décès par an ; et les données disponibles indiquent que plus de 80% des décès se produisent dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires [1].

En Afrique, ces maladies progressent rapidement et l'on prévoit que d'ici 2030, elles seront avec les autres maladies non transmissibles (cancer, affections respiratoires chroniques et diabète) une cause de décès plus courante que les maladies transmissibles, maternelles, périnatales et nutritionnelles [1].

La menace que représente le diabète qui figure parmi les principaux facteurs de risques modifiables à la fois par un mode de vie sain, une alimentation équilibrée et des exercices physiques ainsi qu'un traitement médicamenteux opportun [2-3] ne fera que croître à mesure que l'urbanisation s'intensifie et que la population vieillit.

En 2013, selon la Fédération Internationale de Diabète (FID) 382 millions de personnes dans le monde souffrent du diabète soit (8,3 % de la population adulte entre 20 – 79 ans) [4] avec en effet 80 % des personnes atteintes du diabète vivant dans des pays à faible ou moyen revenus [4]. Le nombre d'adulte diabétique devrait croître jusqu'à 592 millions soit (10,1% de la population adulte) en 2035 faisant du diabète l'une des principales causes d'invalidité et de décès dans le monde [4]. Le nombre de personnes souffrant du diabète en Afrique augmentera de 109% au cours des 20 prochaines années, passant de 19,3 millions en 2013 à 41,5 millions en 2035.

En Côte d'Ivoire, le nombre de diabétique est de 501 530 en 2013 selon le FID soit une prévalence de 5,19 % des adultes de 20 à 79 ans [5].

Un tiers de la population mondiale ne dispose pas d'un accès régulier aux médicaments dont elle a besoin et la plupart des patients des pays en développement paient eux-mêmes leurs médicaments faute de système d'assurance maladie efficace [6]. Les prix élevés des médicaments

représentent une barrière importante à leur utilisation ainsi qu'à l'amélioration de l'état de santé des populations [7].

Le traitement du diabète qui est une affection chronique entraîne des dépenses perpétuelles qui pourraient à plus ou moins long terme porter atteinte à la capacité à payer des individus voire des familles. Le niveau des coûts des traitements par rapport aux salaires des employés indique l'ampleur de l'obstacle économique à l'accès aux médicaments. Le succès de la lutte contre les maladies cardiovasculaires dépend en partie de la réduction des difficultés à disposer des traitements.

Au vu de ce contexte, l'objectif assigné à ce travail est de mesurer l'accessibilité des populations en Côte d'Ivoire aux médicaments hypoglycémiants en tenant compte des coûts des traitements et du paiement direct des dépenses s'y rapportant. Pour répondre à cet objectif, nous nous proposons de :

- Décrire le profil pharmaco-thérapeutique de l'offre des médicaments hypoglycémiants par les établissements grossistes répartiteurs,
- Estimer le coût du traitement mensuel avec les médicaments couramment prescrits aux patients,
- Etablir la répartition des dépenses de ces médicaments selon le payeur dans les officines privées de pharmacie.

Le travail s'articulera autour de deux grandes parties.

La première partie abordera les généralités sur le diabète ainsi que sa prise en charge thérapeutique, l'intérêt des hypoglycémiants en santé publique et la notion d'accessibilité aux médicaments.

Quant à la seconde partie, elle abordera successivement le matériel, les méthodes, les résultats et la discussion. Nous terminerons par des recommandations après la conclusion.

Première partie

Revue de la littérature

CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE

I. DEFINITION

Le diabète est une maladie chronique incurable causée par une carence ou un défaut d'utilisation de l'insuline entraînant un excès de sucre dans le sang [8]. Produite par le pancréas, l'insuline est une hormone qui permet au glucose (sucre) contenu dans le sang d'être utilisé par les cellules du corps humain. Le diabète se définit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) supérieur à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après 8 h de jeûne à 2 reprises ou une glycémie > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose [9]. Pour mémoire, les valeurs normales sont comprises entre 0,7 g/l et 1,10 g/l [10].

II. CLASSIFICATION

Il existe deux principaux types de diabète : le type 1 et le type 2. Parfois le diabète se développe aussi pendant la grossesse on parle de diabète gestationnel et nous avons les autres types de diabète [11].

II.1- LE DIABETE DE TYPE 1

C'est une maladie auto-immune qui se manifeste soit dès l'enfance, à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. Il se caractérise par l'absence totale de la production d'insuline. Les personnes diabétiques de type 1 dépendent d'injections quotidiennes d'insuline pour vivre. Il est présentement impossible de prévenir ce type de diabète. Les recherches s'effectuent principalement vers la compréhension des mécanismes détruisant les cellules responsables de la production de l'insuline [12].

II.2- LE DIABETE DE TYPE 2

Il se manifeste beaucoup plus tard dans la vie généralement après l'âge de 40 ans. La très grande majorité des personnes atteintes de diabète présentent ce type de diabète (90 % des cas).

Depuis quelques années, on remarque que ce diabète apparaît beaucoup plus tôt et chez certaines populations à risque. Il peut apparaître dès l'enfance [12]. Ce type de diabète peut être associé ou non à un excès de poids. Dans sa forme la plus répandue, il est associé à une surcharge pondérale caractérisée par l'augmentation de la masse corporelle ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), l'élévation du périmètre abdominal et l'ensemble des éléments caractérisant le syndrome métabolique. Le diabète de type 2 est le type le plus sournois. Les symptômes peuvent être minimes et passer inaperçus pendant plusieurs années. Malheureusement quand il est diagnostiqué, le mal est fait [12]. En apportant des corrections importantes à nos habitudes de vie, il est possible de retarder l'apparition de la maladie et d'en diminuer l'impact [12].

II.3- LE DIABETE GESTATIONNEL

Il se manifeste pendant la grossesse généralement vers la fin du 2^{ème} trimestre et au cours du 3^{ème} trimestre. Il est aussi appelé diabète de grossesse. Dans 90% des cas, il disparaît après l'accouchement [12].

Le diabète gestationnel affecte à la fois le bébé et la mère. L'enfant risque d'être plus gros que la normale et risque de faire un diabète plus tard. Chez la mère, la présence du diabète accroît un risque d'infection, augmente le niveau de fatigue et peut causer des complications lors de l'accouchement [12]. Il se traite et se contrôle par une alimentation saine et l'adoption d'une bonne hygiène de vie. Si malgré ces changements, le diabète n'est pas bien contrôlé, l'utilisation d'insuline deviendra nécessaire car l'emploi d'antidiabétiques oraux est contre-indiqué lors de la grossesse [12].

II.4- LES AUTRES TYPES DE DIABETE

Encore appelé diabètes secondaires, ces types de diabètes sont rares. Ils peuvent être les symptômes secondaires d'autres problèmes de santé tels qu'une fibrose kystique ou une maladie sanguine ou encore résulter d'une greffe d'organe ; ou bien être le symptôme primaire d'une maladie génétique.

II.4.1- Les diabètes génétiques

On distingue :

- Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Ce diabète représenterait 2 à 5 % des diabètes non insulino requérants.

On connaît actuellement 5 types classés en MODY 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 [13].

- Le diabète mitochondrial

Ce diabète est typiquement de transmission maternelle. Il touche donc dans la famille des hommes ou des femmes mais n'est transmis que par les femmes [13].

II.4.2- Autres diabètes secondaires [14-15]

Nous avons :

- Le diabète secondaire à une endocrinopathie
- Le diabète médicamenteux
- Le diabète hémochromatosique
- Le diabète secondaire à une pancréatite chronique calcifiante
- Le diabète secondaire à un cancer du pancréas.

II.4.3- Le diabète dit de type 3 ou de type 1B ou « africain » [16]

Les patients d'origine africaine peuvent présenter un véritable diabète de type 1 ou de type 2 typique mais à côté de ces cas de diabètes, il existe une forme différente appelé le type 3 ou le type 1B. Il se manifeste plus fréquemment chez les hommes autour de la quarantaine. Il se présente au départ comme un diabète de type 1 avec amaigrissement et acétone chez un sujet non obèse. Une

insulinothérapie est initialement instituée puis on observe des phases de rémission de ce diabète plus ou moins prolongées où l'insulinothérapie est remplacée par un traitement à voie orale (VO) voire l'absence de traitement. On observe avec le temps plusieurs rechutes avec à nouveau insulino-requérance et amaigrissement. Ces rechutes seraient favorisées par la prise de poids. Le dosage des auto-anticorps anti-pancréas est négatif et il y a rarement l'association à une dyslipidémie comme dans le diabète de type 2. En revanche, l'association à une hypertension artérielle n'est pas rare.

III. PATHOGENIE

III.1- LE DIABETE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des ilots de Langerhans. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellule β fonctionnelle. Le processus auto-immun responsable d'une insulite pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète) cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps [17].

III.1.1- Le terrain génétique de la susceptibilité

Il s'agit d'une susceptibilité plurigénétique avec au moins 10 gènes en cause :

- Le premier et le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif (RR) de 3 à 5 lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population

diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non diabétique.

Ainsi le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux halotypes HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul halotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux halotypes sont différents [17].

- Le deuxième gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées. Leur étude permettra peut être d'améliorer le dépistage du risque génétique mais elle devrait surtout permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie [17].

Le risque pour une mère diabétique insulino-requérante (DIR) d'avoir un enfant diabétique est environ 2% alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-requérant [17]. Les différents risques sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : RISQUE DE SURVENUE D'UN DIABETE DE TYPE 1

GROUPE CIBLE	POURCENTAGE
Population générale	0,2
Personne DR3-DR4 (1% de la population générale)	7
Enfant de mère DIR	2 - 3
Enfant de père DIR	4 - 5
Frère ou sœur d'un DIR	5
Frère ou sœur d'un DIR, HLA différent	< 1
Frère ou sœur d'un DIR, HLA identique	15
Frère ou sœur d'un DIR, HLA semi-identique	7
Jumeau homozygote d'un DIR	30 - 40

III.1.2- Les facteurs déclenchants

Des facteurs environnementaux sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. En effet, un enfant finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un diabète insulino-requérant qu'un enfant français. Ceci en faveur des facteurs environnementaux bien que les facteurs génétiques puissent également rendre compte de ce gradient [17]. Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20%) en cas de rubéole congénitale ou la présence de coxsackie virus B4 isolé dans le pancréas d'enfant décédé lors d'une acidocétose inaugurale. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellule β (coxsackie virus ou cytomégalovirus)[17].

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines en particulier d'interféron γ favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique [17].

III.2- LE DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression dépend de facteurs d'environnement au premier rang desquelles la consommation excessive de graisses saturées, de sucres rapides et la sédentarité. L'insulino déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinaire (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance [18-19].

III.2.1- L'insulino-résistance

III.2.1.1- Mécanisme de l'insulino-résistance

Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire.

- Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la trouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques de type 2. Toutefois on ne connaît pas encore les gènes impliqués.
- Sur le plan métabolique, l'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acide gras libre. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé. Les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétyl coenzyme A qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie [18-19].

III.2.1.1- Facteurs cliniques de l'insulino-résistance [18]

Les principaux facteurs cliniques d'insulino-résistance sont :

- L'obésité appréciée par l'indice de masse corporelle (IMC)
L'obésité est définie par un indice supérieur à 30 kg/m²
- La répartition abdominale, sous cutanée et plus encore viscérale des graisses.
- La sédentarité multiplie le risque de diabète par deux.
- Un facteur génétique : l'insulino-résistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide dites de type 2 qui sont plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente dites de type 1 qui sont richement vascularisées à métabolisme oxydatif et très sensibles à l'insuline.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendrait de facteurs hormonaux et environnementaux : le stress, l'alcool, le tabagisme favorisent la topographie androïdes des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.

- L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulino-résistance.
- L'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol accompagnent l'insulino-résistance ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

III.3- LE DIABETE GESTATIONNEL

Au cours de la grossesse normale, il existe une insulino-résistance physiologique progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. Au cours du diabète gestationnel, on a cette même situation d'insulino-résistance. Par contre, l'élément prédominant est une diminution de l'insulino-sécrétion avec comme finalité une anomalie de la tolérance glucidique.

A long terme bien que la tolérance glucidique se normalise le plus souvent rapidement après l'accouchement, la femme ayant un antécédent de diabète gestationnel est à très haut risque de développer un diabète de type 2 [20].

III.3.1. Les facteurs de risque [21]

Nous avons :

- L'âge maternel (> 30 ou 35 ans)
- Le surpoids avant la grossesse
- La prise de poids excessive pendant la grossesse
- L'origine ethnique (origine indienne ou asiatique, notamment chinoise ; le risque chez les races noires et hispaniques est plus controversé)
- Les antécédents familiaux de diabète.
- Les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie
- Les antécédents d'hypertension artérielle.

III.4- LES DIABETES SECONDAIRES

III.4.1- Les diabètes génétiques [13]

III.4.1.1- Le diabète MODY

Il s'agit d'un diabète secondaire à une mutation au niveau des facteurs transcriptionnels.

- Le diabète MODY 2 : il s'agit du diabète MODY le plus fréquent. Il est secondaire à une mutation du gène de la glucokinase. Il se manifeste par la survenue d'une hyperglycémie modérée, peu évolutive chez un sujet jeune et mince.
- Le diabète MODY 3 : il représenterait 25 % des diabètes MODY. Il est secondaire à une mutation au niveau HNF (Hepatocyt Nuclear Factor) en particulier du HNF - 1 α . Ce diabète se manifeste au moment de la puberté par une hyperglycémie sévère chez un sujet jeune et peut mimer de ce fait un diabète insulino-requérant.
- Les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (mutation au niveau HNF - 4 α), du MODY 4 (mutation au niveau de l'IPF - 1 : Insulin Promoter Factor) et du MODY 5 (mutation au niveau HNF - 1 β)

III.4.1.2- Le diabète mitochondrial

Il s'agit de diabète mono-génétique secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32 - 43.

III.4.2- Autres diabètes secondaires [14-15]

III.4.2.1- Les diabètes secondaires à une endocrinopathie

Le diabète secondaire à une endocrinopathie le plus fréquent à retenir est le diabète secondaire à une hyperthyroïdie dans le cadre de la thyrotoxicose.

III.4.2.2- Diabète médicamenteux

Le plus fréquent est le diabète secondaire à la corticothérapie. Il peut s'agir soit d'une hyperglycémie aiguë succédant à l'injection intraveineuse ou intra-articulaire d'un corticoïde soit à la survenue d'un diabète au long cours d'une corticothérapie chronique.

III.4.2.3- Le diabète hémochromatosique

L'hémochromatose primitive est une maladie autosomique récessive secondaire à une mutation du gène HFE, la mutation la plus fréquente est la mutation cystéine 282 tyrosine. Cette maladie est caractérisée par une hyper absorption intestinale de fer aboutissant progressivement à une surcharge multi-viscérale.

III.4.2.4- Le diabète secondaire à une pancréatite chronique calcifiante

Le diagnostic est évident : sujet de plus de 40 ans, dénutri avec antécédents d'alcoolisme chronique et des antécédents connus de poussée de pancréatite.

III.4.2.5- Le diabète secondaire à un cancer du pancréas

La symptomatologie de celui-ci sera au premier plan : une altération de l'état général majeure, douleurs abdominales, ictère, syndrome inflammatoire biologique.

III.4.3- Le diabète de type 3 ou type 1B [16]

Il se manifeste plus fréquemment chez l'homme autour de la quarantaine et se présente au départ comme un diabète de type 1 avec amaigrissement et acétone chez un sujet non obèse.

IV- COMPLICATIONS DU DIABETE

Les complications associées au diabète à long terme affligent une proportion importante des diabétiques : environ 4 sur 10 en souffrent indépendamment du type de diabète [8]. On distingue les complications aiguës et les complications à long terme.

IV.1- LES COMPLICATIONS AIGÜES DU DIABETE

IV.1.1- Les complications métaboliques

- Acidocétose diabétique
- Coma hyperosmolaire
- Acidose lactique
- Hypoglycémie

IV.1.2- Les complications infectieuses

L'élévation de la glycémie et la fatigue parfois engendrée par la maladie rendent les diabétiques plus à risque d'infections périodique parfois difficile à guérir. Il peut s'agir d'infection de la peau, des gencives, des voies respiratoires, du vagin ou de la vessie. En outre, le diabète peut ralentir le processus de cicatrisation ce qui peut causer des infections récalcitrantes dans les plaies. Les infections au pied sont les plus fréquentes [22].

IV.2- LES COMPLICATIONS A LONG TERME

IV.2.1- Les troubles oculaires

Le diabète peut conduire à une détérioration progressive de la vision. Il peut aussi mener à la formation de cataractes et au glaucome même à la perte de la vue. Les troubles oculaires constituent la complication de diabète la plus fréquente et la plus précoce. Dans les pays industrialisés, elle représente la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans [22]. Pratiquement toutes les personnes souffrant de diabète de type 1 en développent, tandis qu'ils touchent 60% des diabétiques de type 2. La rétine est la partie de l'œil la plus touchée [22].

IV.2.2- La neuropathie

La neuropathie est le nom donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses quelle qu'en soit la cause. Elle se

forme dans les 10 premières années du diabète chez 40 % à 50 % des personnes diabétiques de type 1 ou 2. La neuropathie découle d'une mauvaise circulation sanguine et du taux élevé de glucose qui altère la structure des nerfs [22].

IV.2.3- La néphropathie

Au cours du diabète, les petits vaisseaux des reins peuvent être affectés au point d'entraîner une détérioration progressive des reins qui évoluera vers l'insuffisance rénale terminale chez 3% des diabétiques [23].

IV.2.4- Les maladies cardio-vasculaires

Le diabète contribue à l'émergence des maladies cardio-vasculaires. Elles sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez les diabétiques que dans la population générale. Un taux élevé de glucose dans le sang contribue à la coagulation du sang. Avec le temps, le risque d'obstruction des vaisseaux sanguins près du cœur (infarctus) ou au cerveau (AVC) augmente. L'âge, l'hérédité, l'hypertension et le tabagisme accroissent aussi les risques [24].

En moyenne, les personnes diabétique de type 2 mourront de 5 à 10 ans plus tôt que celles qui n'ont pas le diabète ; cela est surtout attribuable aux maladies cardiovasculaires [25].

V- LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les dernières recommandations de 2006 indiquent que « la prise en charge doit être précoce et globale. Le traitement vise à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaire amendables. Les objectifs sont adaptés à chaque patients en fonction de son âge physiologique, des ces co-mobidités, de la sévérité et de l'ancienneté du diabète. La prise en charge s'appuis sur la participation active du patient et fait appel à la complémentarité des différents professionnels de santé » [26, 27].

V.1- LE DEPISTAGE

Le dépistage du diabète sucré selon la HAS (Haute Autorité de Santé en France) doit être ciblé c'est-à-dire réservé aux sujets à haut risque d'être ou de devenir diabétique de type 2 [28]. Le but est donc de repérer les sujets ayant au moins un des marqueurs de risque de diabète énoncé ci-dessous :

- Marqueurs du syndrome métabolique
- Excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme $> 28 \text{ kg/m}^2$
- Hypertension artérielle (pression artérielle systolique $\geq 140 \text{ mmHg}$ et/ou pression artérielle diastolique $\geq 90 \text{ mmHg}$ et/ou hypertension artérielle traitée)
- HDL – Cholestérol $< 0,35 \text{ g/L}$ ($0,9 \text{ mmol/L}$) et/ou triglycérides $> 2 \text{ g/L}$ ($2,3 \text{ mmol/L}$) et/ou dyslipidémie traitée.
- Antécédents :
 - ✓ Diabète familial
 - ✓ Diabète gestationnel ou enfants de poids de naissance de plus de 4 kg ;
 - ✓ Diabète temporaire induit

V.2- CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DU DIABETE [29]

L'OMS a défini deux principaux critères de diagnostic :

- Dosage de la glycémie plasmatique à jeun en laboratoire après 8 à 12 heures de jeûne.
 - Si la glycémie à jeun est inférieure à $1,10 \text{ g/l}$, le sujet est normal ;
 - Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à $1,26 \text{ g/l}$ deux fois, le sujet est diabétique ;
 - Si la glycémie à jeun est comprise entre $1,10$ et $1,26 \text{ g/l}$, le sujet est classé comme atteint d'hyperglycémie modérée à jeun. Ces

sujets ne sont pas diabétiques mais sont à haut risque de le devenir en absence de mesures hygiéno-diététiques.

Pour les valeurs limites, il est indispensable avant de poser un diagnostic de confirmer ces valeurs en faisant un nouveau dosage quelques semaines plus tard : il s'agit du dosage de la glycémie toutes les 30 minutes pendant 120 minutes après l'administration par voie orale (VO) de 75 g de glucose ; on parle d'hyperglycémie provoquée par voie orale).

- Si la glycémie est inférieure à 1,40g/l , le sujet est normal
- Si la glycémie est comprise entre 1,4 et 2,0 g/l, le sujet est dit intolérant au glucose.
- Si la glycémie est supérieure ou égale à 2,0g/l , on parle de diabète sucré.

V.3- LES OUTILS DE LA PRISE EN CHARGE

Lorsqu'un diabète de type 2 est diagnostiqué, on a recours tout d'abord à un traitement non pharmacologique. Pendant 4 à 6 mois, le patient doit respecter les règles hygiéno-diététiques.

V.3.1- L'alimentation

V.3.1.1- La réduction de l'apport calorique

Le patient diabétique de type 2 en surcharge pondérale représente le cas général. Il relève d'une réduction calorique. Il est bien démontré que la perte de poids et les régimes de restriction calorique entraînent en général une amélioration des glycémies à court terme chez des sujets diabétiques, pléthoriques [30]. Cette amélioration est la conséquence de deux effets : une diminution de la production hépatique de glucose [31] et une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline [32]. Aussi, chaque kilo perdu chez le diabétique obèse serait associé à une augmentation de l'espérance de vie de 3 à 4 mois [33].

V.3.1.2- La répartition des nutriments [8-34]

Cet aspect qualitatif de l'alimentation du diabétique concerne à la fois les patients en surpoids et les patients à poids normal. Il n'existe pas d'argument pour modifier les apports protéiques chez le diabétique de type 2 non compliqué et les glucides doivent constituer une part importante de l'alimentation des sujets diabétique.

V.3.1.3- L'observance diététique

L'observance à moyen ou long terme des conseils diététiques est généralement médiocre [35]. Il est recommandé pour l'améliorer d'assurer un suivi diététique régulier [36].

V.3.2- L'activité physique

Certaines données d'études observationnelles ont prouvé que l'inactivité physique est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires [37]. Une activité physique adaptée aux possibilités de chaque patient est recommandée chez le diabétique de type 2 car elle contribue à une amélioration de la situation métabolique (insulino-sensibilité, niveau glycémique, pression artérielle, profil lipidique) et pourrait être utile pour le contrôle du poids [8]. Ainsi, la pratique de la marche 2h par semaine chez les patients diabétiques entraînerait une baisse de 29% de mortalité toutes causes confondues [38].

V.4- LA STRATEGIE DE LA PRISE EN CHARGE [29]

La prise en charge sera globale, dirigée contre tous les facteurs de risque pour prévenir les complications micro et macro vasculaires de la maladie.

V.4.1- Stratégie de prise en charge de l'hyperglycémie

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive qui va généralement nécessiter au fil des années une escalade des traitements.

Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) mesurés tous les 3 à 4 mois. Les critères suivants doivent être pris comme référence [29].

- L'objectif optimal à atteindre est une valeur $HbA1c \leq 6,5\%$
- Lorsque l'HbA1c est $\leq 6,5\%$, il n'y a pas lieu de modifier le traitement.
- Lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 et 8% sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée après appréciation du clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé
- Lorsque l'HbA1c est $> 8\%$ sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée.

V.4.1.1- Prise en charge non pharmacologique

Dans une première étape du traitement, il est recommandé chez le patient avec une hyperglycémie modérée de donner des conseils individualisés pour une diététique et une activité physique appropriées sans médicaments hypoglycémiantes associées. Il n'est pas nécessaire de prescrire des hypoglycémiantes oraux si l'HbA1c $\leq 6,5\%$ sous régime seul.

V.4.1.2- La prise en charge médicamenteuse

❖ Première étape : Monothérapie orale [29]

On dispose actuellement de médicaments hypoglycémiantes actifs par voie orale :

- Les biguanides
- Les sulfamides hypoglycémiantes
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases
- Les glinides
- Les glitazones (ou thiazolidinediones) suspendues du marché en France
- Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)

❖ **Deuxième étape : Bithérapie orale [29]**

En cas d'échec primaire ou secondaire de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de prescrire une bithérapie orale c'est-à-dire d'associer entre elle deux classes d'hypoglycémiants

❖ **Troisième étape : Trithérapie [29]**

Si un diabétique de type 2 demeure mal équilibrée à la suite d'une bithérapie orale, il faut passer à une trithérapie orale, en cas d'échec associer une insuline à la bithérapie.

❖ **Quatrième étape : Insulinothérapie [29]**

En cas d'échec de l'objectif glycémique au cours de la trithérapie, il convient de mettre en place un traitement par l'insuline. L'insulinothérapie permet d'obtenir une amélioration nette du contrôle glycémique.

V.4.2- Stratégie de prise en charge des facteurs de risque associés au diabète sucré

La correction de l'hyperglycémie n'est pas le seul élément à prendre en compte. Il y a aussi la nécessaire prise en charge globale du risque cardiovasculaire.

V.4.2.1- L'arrêt du tabac

De nombreuses études démontrent que le tabac est un facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire [39]. L'arrêt d'un éventuel tabagisme est un impératif chez le diabétique de type 2.

V.4.2.2- L'hypertension artérielle

Elle est plus fréquente chez le diabétique que dans la population générale [39]. L'hypertension artérielle même légère doit être bien traitée.

V.4.2.3- Les anomalies lipidiques [29]

Une thérapeutique hypolipidémiante est recommandée chez le diabétique de type 2 qui présente des anomalies lipidiques après obtention du meilleur contrôle glycémique possible.

V.4.2.4- Les antiagrégants

Chez le diabétique, le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'Infarctus du Myocarde (IM), de mort cardiovasculaire est 2 à 4 fois supérieur à celui de la population générale [40], l'aspirine à dose modérée (≤ 100 mg /jour) est recommandée en prévention primaire.

V.4.3- Le sujet âgé

Le traitement du patient diabétique de type 2 âgé sera un compromis à établir au cas par cas entre des valeurs cibles qui peuvent être relevées en fonction de l'âge , des comorbidités et l'intérêt de réduire au mieux les polymédications pour limiter les risques d'hypoglycémie et les risques liés à l'insuffisance rénale (IR). Il convient d'éviter les restrictions alimentaires [29].

V.5- L'EDUCATION

Une éducation du patient diabétique de type 2 à la prise en charge de sa maladie est recommandée car elle améliore l'observance du traitement (non pharmacologique et médicamenteux), favorise la réduction pondérale et est associée à un meilleur contrôle glycémique [29]. L'auto-surveillance glycémique est un outil utile pour cette éducation.

CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS

I. DEFINITION – CLASSIFICATION

Les deux principales anomalies conduisant à l'apparition et à l'aggravation d'un diabète de type 2 sont l'insulino-resistance d'une part et le déficit d'insulino-sécrétion d'autre part. Les médicaments hypoglycémiants sont des médicaments prescrits dans le but de corriger l'une ou l'autre de ces anomalies. On distingue :

- Les insulino-sécrétagogues constituées de 4 classes à savoir :
 - Les sulfamides hypoglycémiants
 - Les glinides
 - Les analogues de la glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
 - Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
- Les insulino-sensibilisateurs qui regroupent 2 classes :
 - Les biguanides
 - Les thiazolidinediones

Enfin, nous avons les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les insulines.

II. PHARMACOLOGIE DES HYPOGLYCEMIANTS

II.1-LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (SH) OU SULFONYLUREES

II.1.1- Mécanisme d'action

Les sulfamides hypoglycémiants ont un effet insulino-sécréteur potentialisé par le glucose, mais exercé également à glycémie basse. Cet effet correspond à une libération d'insuline préformée et non à une augmentation de la synthèse d'hormone. L'action insulinosécrétrice des sulfamides hypoglycémiants passe par une réduction de la perméabilité membranaire au potassium à l'origine d'une dépolarisation de la membrane des cellules β pancréatiques. Cette

dépolarisation conduit à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx de calcium à l'intérieur des cellules β provoque la migration des vésicules d'insuline vers la membrane plasmique et leur exocytose [41].

II.1.2- Pharmacocinétique

L'absorption digestive de la plupart des sulfamides hypoglycémiants est quasi complète sans effet de premier passage.

Les sulfamides hypoglycémiants circulent essentiellement sous forme liées aux protéines principalement à l'albumine.

Ils sont bio-transformés au niveau hépatique. Leurs métabolites à l'exception de ceux du glibenclamide sont inactifs. Leur élimination est principalement urinaire mais la voie biliaire joue un rôle non négligeable pour le glibenclamide et le glimépiride.

Tableau II : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES DIFFERENTS SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS DISPONIBLES EN France [40]

DCI	LIAISON PROTEIQUE	$\frac{1}{2}$ VIE D'ELIMINATION	METABOLISME	ELIMINATION
Carbutamide	75 %	45 h	Faible, métabolites inactifs	Rénale 80 %
Glibenclamide	99 %	4 - 11 h	Fort, métabolites actifs	Hépatique 60 % Rénale 40 %
Gliclazide	94 %	12 - 20 h	Presque total, métabolites inactifs	Rénale 90 %
Glipizide	98,4 %	2 - 4 h	90 %, métabolites inactifs	Rénale 85 % Hépatique 15 %
Glimépiride	> 99 %	5 - 8 h	Fort, 2 métabolites dont 1 actif	Rénale 58 % Hépatique 35 %

II.1.3- Effets indésirables

Le principal inconvénient des sulfamides hypoglycémiants est le risque d'hypoglycémie qui représente l'effet indésirable le plus fréquent. Les principales causes favorisant la survenue d'une hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiants sont :

- L'âge élevé
- Une interruption prolongée des apports alimentaires
- Une insuffisance rénale ou hépatique
- Une prise d'alcool
- Des interactions médicamenteuses

L'autre effet indésirable fréquemment rencontré avec les sulfamides hypoglycémiants est la prise de poids, observée avec les traitements prolongés.

Les autres effets indésirables sont extrêmement rares :

- Troubles digestifs
- Prurit, érythème ou urticaire réversibles à l'arrêt du traitement.

Mis à part le risque d'hypoglycémie et la prise de poids, la tolérance d'ensemble des sulfamides hypoglycémiants est plutôt bonne et aucun effet délétère à long terme n'a été relevé [40].


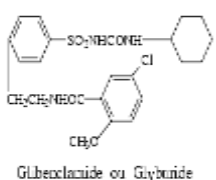
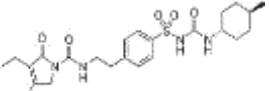
II.1.4- Contre-indications et précautions d'emploi

- Antécédents d'allergie aux sulfamides
- Diabète insulino-requérant
- Acidocétose
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse et allaitement
- L'association au miconazole est contre-indiquée du fait du risque majeur d'hypoglycémie.

- L'association à la phénylbutazone est déconseillée (risque d'hypoglycémie) ainsi que celle du danazol (effet diabétogène)
- L'alcool est déconseillé pour les patients sous gliclazide ou glibenclamide (risque d'effet antabuse) [41].

II.1.5. Présentation et Posologie

TABLEAU III: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES

CLASSE	DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRI ME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Sulfamides hypoglycémiants de 1 ^{ère} génération	Carbutamide	Glucidoral®	 Carbutamide	500	500 – 1000
Sulfamides hypoglycémiants de 2 ^{ème} génération	Glibenclamide	Daonil® Faible Hemidaonil® Miglucan® Daonil® Euglucan®	 Glibenclamide ou Glybunide	1, 25 ; 2, 5 ; 5	1, 25 – 15
		Gliclazide	Diamicron®	60	30 – 120
		Glipizide	Glibenèse® Minidiab® Ozidia®	5	2,5 – 20
Sulfamides hypoglycémiants de 3 ^{ème} génération	Glimépiride	Amarel® Glimulin®		1 ; 2 ; 3 ; 4	1 – 6

II.2- LES GLINIDES

Cette classe comporte un seul représentant sur le marché français : le répaglinide, commercialisé sous le nom de Novonorm® depuis 2000 [41].

II.2.1- Mécanisme d'action

Ce sont des insulino-sécrétagogues d'action rapide et brève. Comme les sulfamides hypoglycémiants, les glinides agissent en bloquant les canaux

potassiques des cellules β . Leur site de liaison sur la protéine SUR (Sulfonylurea Receptor) serait différent de celui des sulfamides hypoglycémiants.

II.2.2- Pharmacocinétique

L'absorption du répaglinide est rapide et peu influencée par l'alimentation. Le répaglinide est à 98 % lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est courte (environ 1h) du fait d'un rapide métabolisme hépatique, aboutissant à la formation de métabolites tous inactifs. La biotransformation est assurée par les cytochromes 2C8 et 3A4. L'élimination se fait par voie biliaire à 90 %.

II.2.3- Effets indésirables

- Hypoglycémie, avec un risque légèrement réduit par rapport aux sulfamides hypoglycémiants.
- Prise de poids.

II.2.4- Contre-indications et prédictions d'emploi

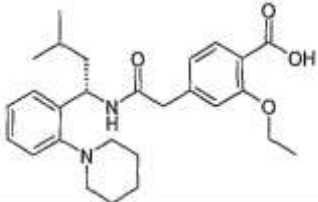
- Hypersensibilité au répaglinide
- Diabète insulino-requérant
- Acidocétose
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse, allaitement
- Association au Gemfibrozil, Lipur® (risque majeur d'hypoglycémie, le Gemfibrozil étant un inhibiteur de cytochrome 2C8)

Le répaglinide étant fortement métabolisé pour les cytochromes 2C8 et 3A4, un suivi particulier devra être entrepris en cas d'administration simultanée d'un inhibiteur (macrolides, antifongiques azolés) ou d'un inducteur de ces cytochromes [42].

Glinides et sulfamides hypoglycémiants ne doivent pas être associés.

II.2.5- Présentation et Posologie

Tableau IV: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES

DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRIME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Repaglinide	Novonorm®		0,5 ; 1 ; 2	0,5 ; 16

II.3- LES ANALOGUES DU GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1)

Cette classe pharmaceutique récente compte deux représentants :

- L'exénatide, Byetta®
- Le liraglutide, Victoza®

II.3.1- Mécanisme d'action

Pour stimuler l'insulino-sécrétion, le GLP-1 se lie à son récepteur, le GLP-1R, présent à la surface des cellules β pancréatiques. Le GLP-1 augmente la sécrétion de l'insuline en stimulant sa synthèse [43]. Il freine aussi la sécrétion du Glucagon de façon glucose-dépendant secondairement à un effet direct sur les cellules alpha-pancréatiques via le GLP-1R [43].

II.3.2- Pharmacocinétique

De nature peptidique, les analogues du GLP-1 seraient détruits en cas d'administration orale. Ils sont donc administrés par voie sous cutanée. La demi-vie est de 2,4 h pour l'exénatide et de 13 h pour le liraglutide. L'exénatide est éliminé par voie rénale. Concernant la liraglutide, la voie d'élimination demeure floue. [42].

II.3.3- Effets indésirables

Ils sont dominés par les troubles digestifs, surtout à l'initiation du traitement à type de nausée, vomissements, diarrhée etc....

Les autres effets secondaires courants sont :

- Une baisse de l'appétit ;
- Une perte de poids mais souvent bénéfique ;
- Des céphalées et des vertiges ;
- Des réactions locales au point d'injection ;

Les analogues du GLP-1 agissant de façon glucose dépendant, n'exposent pas à un risque d'hypoglycémie sauf en cas d'association aux sulfamides hypoglycémiants.

II.3.4- Contre-indications et précautions d'emploi

L'Exenatide et la Liraglutide sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité à ces substances actives ou à un excipient. Ils ne doivent pas être utilisés en cas de diabète de type 1, en cas d'acidocétose, ou encore chez le diabétique de type 2 nécessitant une insulinothérapie en raison du non fonctionnement des cellules β . Leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée. Précaution d'emploi en cas d'insuffisance rénale et hépatique[42].

II.3.5- Présentation et posologie

Tableau V: DCI ET PRODUITS DISPONIBLES

DCI	SPECIALITES	PRESENTATION (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Exenatide	Byetta®	5 – 10	5 mg deux fois par jour pendant un mois puis 10 mg deux fois par jour
Liraglutide	Victoza®	6	0,6 mg par jour pendant au moins une semaine puis 1,2 mg à 1,8 µg/j

II.4- LES INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4 (DPP-4) ou GLIPTINES

Cette classe pharmaceutique aussi récente compte quatre représentants :

- La sitagliptine
- La vildagliptine
- La saxagliptine
- La linagliptine

II.4.1- Mécanisme d'action

La vildagliptine et la sitagliptine interagissent avec la DPP-4 de manière fondamentalement différente.

- La sitagliptine est un simple inhibiteur compétitif de DPP-4, le degré d'inhibition dépendant de la concentration en sitagliptine.
- La vildagliptine est substrat de la DPP-4. Elle se fixe sur la DPP-4 par une liaison forte, avec une transformation lente du substrat, qui se traduit par un effet persistant pendant longtemps.
- La saxagliptine est un inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4. Elle exerce une inhibition sélective, durable mais réversible de la DPP-4 [44].

II.4.2- Pharmacocinétique [42]

Les quatre gliptines sont rapidement absorbées après prise orale avec un pic de concentration plasmatique obtenu entre 1 et 4 heures après ingestion selon la gliptine.

La prise concomitante d'aliments ne modifie pas significativement la biodisponibilité des gliptines. Pour la majorité des gliptines, la liaison aux protéines plasmatiques est faible sauf la linagliptine (75 à 99 %).

L'intensité du métabolisme varie d'une gliptine à l'autre. L'élimination se fait majoritairement par la voie urinaire.

II.4.3- Effets indésirables [42]

Les principaux effets secondaires des gliptines sont :

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Réactions d'hypersensibilité
- Elévation des transaminases
- Troubles digestifs
- Troubles musculosquelettiques

II.4.4- Contre-indications et précaution d'emploi [42]

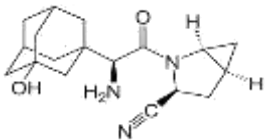
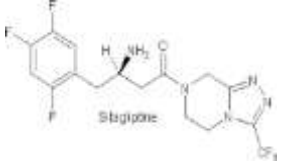
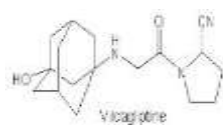
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Précaution d'emploi :

- Les gliptines ne doivent pas être utilisées chez les diabétiques de type 1 ou en cas d'acidocétose.
- Grossesse, allaitement
- Insuffisance rénale

II.4.5- Présentation et posologie

Tableau VI : DCI et Produits disponibles

DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRIME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Saxagliptine	Onglyza®		5	5
Sitagliptine	Januvia®		50 – 100	50 – 100
	Xélevia®			
Vildagliptine	Galvus®		50	50

II.5- LES BIGUANIDES

Cette classe thérapeutique ne compte qu'un seul représentant disponible : la metformine.

II.5.1- Mécanisme d'action [41]

Certaines études suggèrent un effet membranaire de la metformine qui conduirait à une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT 1 et 4 (Glucose transporters) et à une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline.

II.5.2- Pharmacocinétique

La metformine est absorbée au niveau du grêle. Le pic de concentration est obtenu 1 à 2 heures après sa prise orale avec une biodisponibilité de 50 à 60%. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, la metformine n'est pratiquement pas liée aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 1,5 et 4,9 heures.

Quasiment pas métabolisée, la metformine est éliminée sous forme inchangée par voie rénale.

II.5.3- Effets indésirables

La metformine présente deux avantages majeurs :

- Son utilisation au long cours s'accompagne d'une absence de prise pondérale, voire d'une perte de poids.
- En l'absence d'associations thérapeutiques (autres médicaments hypoglycémiants ...) de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, elle ne provoque pas d'hypoglycémie.

Les effets indésirables observés avec la metformine sont principalement digestifs. Ces troubles surviennent chez 20 à 30 % des patients traités [40].

Un traitement par la metformine peut également provoquer les carences en vitamine B12, rarement symptomatiques. Les réactions allergiques sont rares

et la metformine expose à un risque de complication rare mais grave : l'acidose lactique [42].

II.5.4- Contre-indications et précautions d'emploi [42]

La metformine est contre-indiquée en cas de :

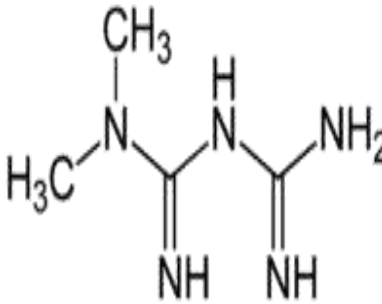
- Hypersensibilité à la metformine
- Coma acidocétosique, précoma diabétique
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Grossesse

Les contre-indications sont donc principalement les situations ou les états pathologiques susceptibles de favoriser la survenue d'acide lactique.

Concernant les interactions, la consommation d'alcool est déconseillée (risque majoré d'acidose lactique) ainsi que l'utilisation de produits de contraste iodés.

II.5.5- Présentation et posologie

Tableau VII: DCI et Produits disponibles

DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRIME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Metformine	Glucinan® Stagid® Glucophage®		500, 700, 850, 1 000	500 – 1500

II.6- LES THIAZOLIDINEDIONES OU GLITAZONES

Plus aucun représentant de cette classe thérapeutique n'est commercialisé ; la rosiglitazone et la pioglitazone ayant été retirées du marché.

II.6.1- Mécanisme d'action

Les glitazones (pioglitazone) augmentent la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR- γ (Peroxisomal Proliferator Activated Receptor gamma) induisant une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique.

II.6.2- Pharmacocinétique

- Absorption

Après administration orale, les glitazones (pioglitazone) sont rapidement absorbées.

- Distribution

Chez l'homme, le volume de distribution estimée est de 0,25 l/kg. La pioglitazone et tous les métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques. (> 99 %)

- Biotransformation

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylènes aliphatiques, essentiellement dû au cytochrome P450.

- Elimination

Elle se fait à 55% dans les fèces et à 45 % dans les urines

II.6.3- Effets secondaires

- Prise de poids
- Œdèmes par rétention hydro-sodée
- Troubles visuels
- Infections respiratoires

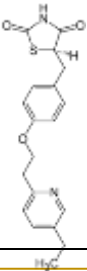
- En association avec la metformine
 - Œdèmes
 - Anémie
 - Maux de tête
 - Troubles de l'érection
 - Flatulence
- En association avec un sulfamide hypoglycémiant
 - Œdèmes
 - Etourdissement
 - Hypoglycémie
 - Sudation excessive.

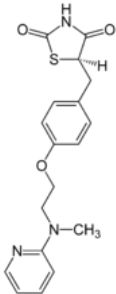
II.6.4- Contre-indications et précautions d'emploi

Ce médicament pourra être prescrit avec un biguanide, cependant cette association n'a pas prouvé son efficacité clinique. L'association de ces molécules avec les corticoïdes, les anti-asthmatiques broncho-dilatateurs, les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 peut nécessiter un contrôle plus fréquent de la glycémie, voire une modification de la posologie de l'hypoglycémiant oral.

II.6.5- Présentation et posologie

TABLEAU VIII: DCI et Produits disponibles

DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRIME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Pioglitazone	Actos® Retiré du marché en juin 2001		15 ; 30	15 – 45

Rosiglitazone	Avandia® Retiré du marché en septembre 2010		2 ; 4 ; 8	4 – 8

II.7- LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES

Cette classe thérapeutique compte deux représentants :

- L'acarbose, Glucor®
- Le miglitol, Diastabol®

II.7.1- Mécanisme d'action

Les alpha-glucosidases sont des enzymes de la bordure en brosse intestinale. Elles assurent l'hydrolyse des résidus de la digestion de l'amidon et des disaccharides alimentaires (à l'exception du lactose) étape préliminaire à l'absorption des glucides issus de l'alimentation. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases inhibent de façon compétitive et réversible les alpha-glucosidases. Il en résulte un retard à l'absorption des glucides alimentaires, permettant une baisse du pic d'hyperglycémie postprandiale.

II.7.2- Pharmacocinétique

Elle diffère d'un inhibiteur d'alpha-glucosidase à un autre :

L'acarbose, de structure pseudotétrасaccharidique n'est que très faiblement absorbé (1 à 2 % de la dose). Il est métabolisé par des enzymes endogènes et bactériennes en métabolites trisaccharidiques partiellement actifs et disaccharidiques. Ces deux métabolites sont partiellement absorbés par le tractus digestif et éliminés par voie rénale. Cette élimination urinaire concerne environ 25 % de la dose initiale. La partie non absorbée est éliminée dans les selles (75% de la dose initiale).

Le miglitol est un monosaccharide absorbé rapidement et presque complètement dans la partie supérieure du tube digestif. Il ne subit pas de biotransformation et est rapidement éliminé par voie urinaire à 99% avec une demi-vie d'élimination comprise entre 0,4 et 1,8 heure.

II.7.3- Effets indésirables

Ils sont dominés par des troubles digestifs à type de météorisme, flatulences ou diarrhées. Ces symptômes apparaissent en début de traitement et dépendent du régime alimentaire et de la posologie. Cet inconfort digestif est lié à la fermentation des glucides non absorbés au niveau du grêle par les bactéries du colon.

Utilisés seuls, les inhibiteurs des alpha-glucosidases ont l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémie.

Des cas d'hépatites médicamenteuses immuno-allergiques ont été rapportés sous acarbose, imputable à ses métabolites absorbés. Cependant, elles sont produites uniquement avec des fortes doses d'acarbose (3 x 200 mg/jour)

II.7.4- Contre-indications et précautions d'emploi

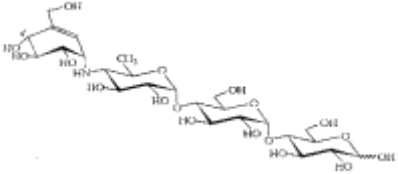
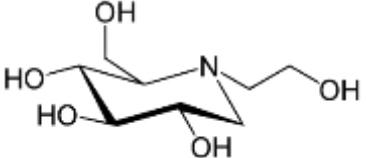
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont contre indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux inhibiteurs des alpha-glucosidases
- < 15 ans (acarbose), < 18 ans (miglitol)
- Maladies chroniques du tube digestif associant des troubles de la digestion et de l'absorption.
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Hernie intestinale majeure
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse, allaitement

Il est conseillé de réaliser une surveillance régulière des transaminases surtout chez l'insuffisant hépatique. Aucune association médicamenteuse n'est contre indiquée ou déconseillée avec les inhibiteurs des alpha-glucosidases. Cependant le miglitol réduisant légèrement l'absorption du propranolol et de la digoxine, ces associations peuvent nécessiter une surveillance voire un ajustement posologique du médicament à visée cardiovasculaire.

II.7.5- Présentation et posologie

TABLEAU IX : DCI et Produits disponibles

DCI	SPECIALITES	STRUCTURES CHIMIQUES	PRESENTATION COMPRIME (MG)	DOSES USUELLES (MG/J)
Acarbose	Glucor®		50 ; 100	150 – 300
Miglitol	Diastabol®		50 ; 100	150– 300

II.8- L'INSULINE

L'insuline humaine est un polypeptide de 6 000 daltons composé de 2 chaînes reliées entre elles par deux ponts disulfures [45].

- Chaîne A : 21 acides aminés
- Chaîne B : 30 acides aminés

La sécrétion d'insuline est assurée par des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques. C'est une hormone hypoglycémiante qui favorise l'assimilation du sucre par les cellules. Toutes les insulines utilisées sont des insulines dites « humaines » obtenues par génie génétique [46]. Elles sont toutes concentrées à 100 ui/ml. On distingue :

- Les insulines ultra-rapides
- Les insulines rapides
- Les insulines mixtes
- Les insulines intermédiaires
- Les insulines lentes.

II.8.1- Mécanisme d'action

- Action sur le transport et le métabolisme du glucose [47]

- Transport du glucose

Un des effets majeurs de l'insuline est de stimuler l'utilisation du glucose en stimulant la translocation des récepteurs GLUT-4. En effet, activé en période post prandiale, ce mécanisme permet une augmentation rapide de la perméabilité membranaire au glucose et une entrée massive du glucose par diffusion facilitée dans le myocyte et l'adipocyte [47].

L'insuline a une double action sur les GLUT-4 : à court terme, elle provoque leur translocation et à plus long terme elle régule la quantité des GLUT- 4 en stimulant leur synthèse [47].

- Glycogénosynthèse

L'insuline stimule la synthèse du glycogène dans l'hépatocyte et la cellule musculaire, en activant la glycogène synthase [47]

- Gluconéogénèse

Lorsque les stocks de glycogène s'épuise (jeûn prolongé) le foie est le seul tissu capable de produire du glucose par gluconéogénèse. Cette synthèse à partir de divers précurseurs (le lactate, le pyruvate, le glycérol et certains acides aminés). Cette voie est freinée par l'insuline . Or en cas de diabète de type 2, le foie échappe à cette inhibition par résistance à l'insuline, et libère du glucose, en favorisant ainsi l'hyperglycémie [47].

- Action sur les protides [48]
 - L'insuline a une fonction anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse.
 - Elle favorise la captation des acides aminés par les tissus.
 - L'insuline inhibe la néoglucogenèse c'est-à-dire la transformation des acides aminés en sucre.
- Métabolisme lipidique [49]
 - L'insuline favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés.
 - En absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par β -oxydation est très augmenté avec production excessive d'acétyl-coenzyme A à l'origine de la cétoгенèse.
 - L'insuline favorise la libération de leptine par les adipocytes. La leptine, en agissant au niveau hypothalamique réduit l'appétit et augmente la thermogénèse.
- Transport de potassium
 - L'insuline augmente la captation du potassium par les cellules et tend à entraîner une hypokaliémie.
 - Une déficience en potassium diminue l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

II.8.2- Pharmacocinétique

- Distribution

Après injection intraveineuse,

- La demi-vie de l'insuline dans le plasma est d'environ 6 minutes chez le sujet normal et chez le diabétique. Son volume de distribution est égal au volume du liquide extracellulaire, soit environ 20% du poids corporel.

- L'insuline peut traverser la barrière hémato-encéphalique grâce à des transporteurs.
- Catabolisme
 - L'insuline est inactivée par des biotransformations enzymatiques.
 - L'élimination rénale d'insuline est faible car après filtration, elle est réabsorbée par le tubule.
 - L'insuline agit sur le métabolisme des glucides, des protéides, des lipides et du potassium.

II.8.3- Effets indésirables [42]

Les deux effets secondaires les plus fréquents de l'insuline sont l'hypoglycémie et la prise de poids.

- Hypoglycémie se traduisant par :
 - Une sensation de faim
 - Des sueurs
 - Un épuisement musculaire
 - Des troubles neuropsychiques
 - Coma en cas de surdosage

L'hypoglycémie peut être corrigée par la prise de sucre par voie orale (VO) ou intraveineuse (IV) ou encore par injection d'un hyperglycémiant comme le glucagon.

- Insulino-résistance nécessitant une augmentation de la posologie
- Réactions locales aux points d'injections de l'insuline : prurit, induration, atrophie ou hypertrophie du tissu adipeux local.
- Diminution du potassium plasmatique.

II.8.4- Contre-indications et précautions d'emploi

- Association déconseillée : l'alcool
- Association à utiliser avec précaution
 - Les médicaments hyperglycémiants (corticoïdes, progestatifs à forte dose, neuroleptiques à forte dose)
 - Les médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs, corticoïdes).

II.8.5- Présentation et posologie

Tableau X : DCI et Produits disponibles

TYPE D'INSULINE	COMPOSITION	DEBUT D'ACTION	DUREE D'ACTION	ADMINISTRATION	EXEMPLES
Ultrarapide	<ul style="list-style-type: none">- Analogues de l'insuline (lispro, aspart, glulisine)- Modifiées de façon à accélérer leur solubilisation et leur absorption	5 à 10 min	2 à 5h	<ul style="list-style-type: none">- Début de repas- Efficaces pour hyperglycémies post- prandiales- Ne couvrent pas la période inter-prandiale (association avec une insuline NPH obligatoire)	<ul style="list-style-type: none">- NovoRapid®- Humalog®- Apidra®
Rapide	<ul style="list-style-type: none">- Insuline solubilisée	15 à 30 min	5 à 7h	<ul style="list-style-type: none">- 20 à 30 min avant les repas ou pompes externes et implantables (mimer débit basal)- Actrapid : Administration en sc. et i.v possible.	<ul style="list-style-type: none">- Actrapid® HM- Insuman® Rapid
Mixte	<ul style="list-style-type: none">- Insuline solubilisée + Intermédiaire	20 min	10 à 12 h	<ul style="list-style-type: none">- 20 à 30 minutes avant repas	<ul style="list-style-type: none">- Insuman® Comb 25

	- Analogue insuline ultra-rapide + intermédiaire	5 min	10 à 12 h	- Au moment des repas	- Novomix®30 - Humalog® Mix 25 - Humalog® Mix 50
Intermédiaire (NPH = <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)	- Protamine + zinc	1h	10 à 12h	- Soit au moment, soit indépendamment des repas - Insuline laiteuse	- Insulatard®HM - Huminsulin® Basal - Insuman® Basal
Lente	- Analogues	1 à 2h (Absence de pic d'action)	Jusqu'à 24h	- Lantus : inj. 1x/jour, à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment → Ne pas mélanger à d'autres insulines	- Lantus® - Levemir®

III- UTILISATION THERAPEUTIQUE DES HYPOGLYCEMIANTS

Le choix des hypoglycémiants repose sur différents critères :

- La réduction du taux d'HbA1c (\leq à 7 %)
- Leur tolérance (à court terme)
- Leur effet à moyen et long terme
- L'observance thérapeutique
- L'efficacité vis-à-vis des complications micro et macro-vasculaires.

❖ Selon les recommandations du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence en Grande Bretagne) les biguanides sont indiqués en première ligne pour les patients diabétiques de type 2 en surpoids / obèse et pour ceux qui ne sont pas en surpoids lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres hypoglycémiants oraux ou avec l'insuline [50]. Une

réduction des complications liées au diabète a été observée chez les patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention après échec du régime alimentaire [51].

- ❖ L'indication des spécialités à base de sulfamides hypoglycémiants est le diabète de type 2 en première intention dans les situations suivantes [50-52]
 - Si la personne n'est pas en surpoids
 - Si une réponse rapide au traitement est requise à cause des symptômes hyperglycémiques.
 - S'il existe une intolérance ou des contre-indications à la metformine.

Les sulfamides hypoglycémiants peuvent être associés à la metformine, aux inhibiteurs de la DPP-4, aux inhibiteurs des alpha-glucosidases, aux analogues du GLP-1 et à l'insuline [52].

- ❖ Les glinides (répaglinide) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlé de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule. Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas [53]. Au cours du traitement, les sulfamides hypoglycémiants doivent être utilisés avec précaution du fait du risque important d'hypoglycémie.

- ❖ Les inhibiteurs des alpha-glucosidases peuvent être considérés en première ligne s'ils sont bien tolérés chez le patient diabétique de type 2, incapable d'utiliser les autres médicaments [50,52]. Le bénéfice de ce type de médicament qui vise en quelque sorte à transformer les glucides à index glycémiques élevés en glucides à index glycémiques bas demande à être évalué à long terme. Ils peuvent être utilisés en monothérapie en maintenant

un régime approprié ou ils peuvent être utilisés en association avec d'autres hypoglycémiants [54].

❖ La commercialisation des glitazones a été suspendue par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) le 09 Juin 2011 [55].

❖ Les inhibiteurs de la DPP-4 sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2 [8,26,56] :

- En monothérapie, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique, et chez qui la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- En bithérapie en association avec :
 - La metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.
 - Un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

❖ Les analogues du GLP-1 sont indiquées dans le traitement de diabète de type 2 en association [8,26,56] :

- A la metformine
- Aux sulfamides hypoglycémiants

- A la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Ils sont également indiqués en association à une insuline basale avec ou sans metformine et / ou pioglitazone chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

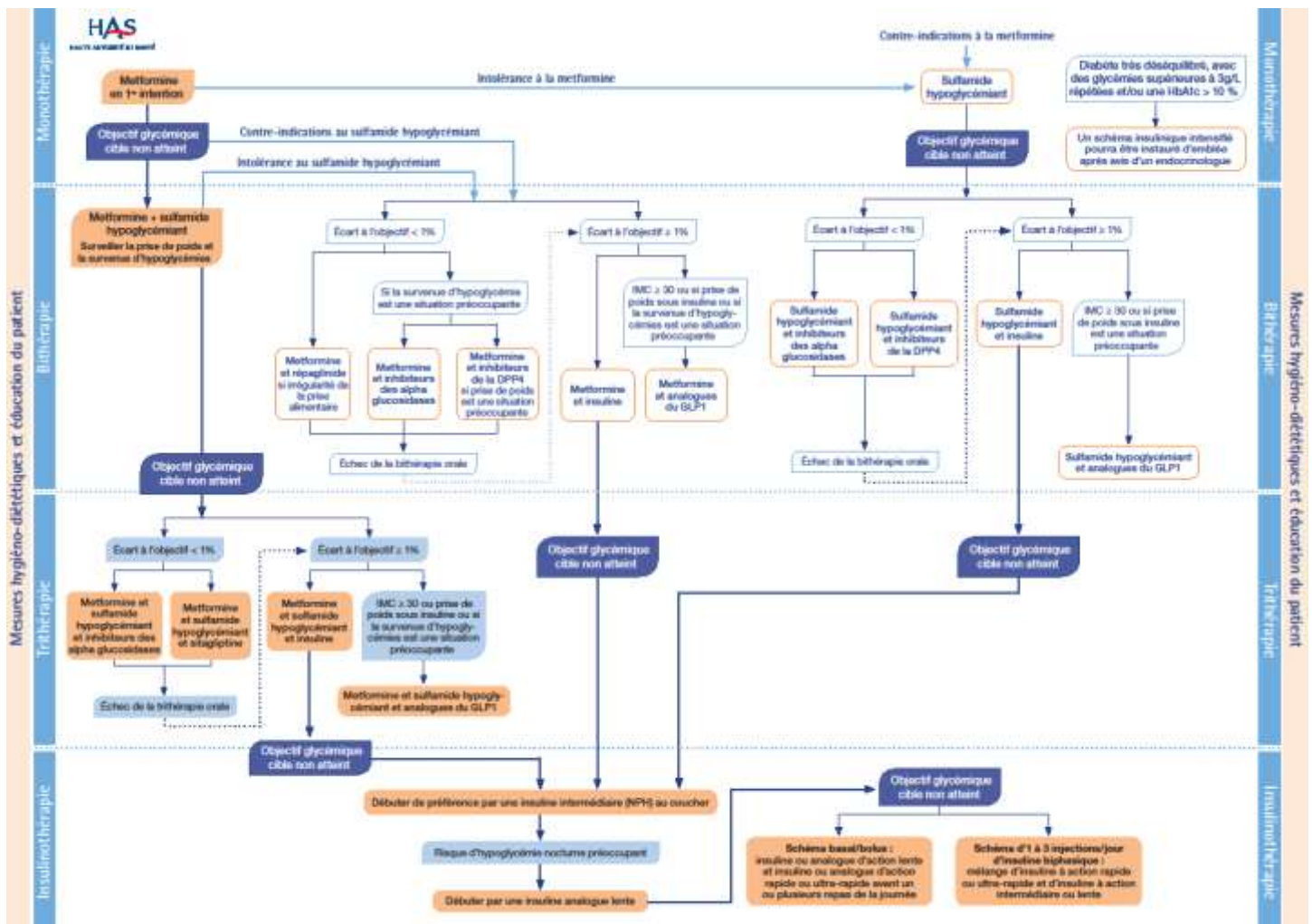
- ❖ L'indication de l'insuline est le diabète de type 1, le diabète de type 2 insulino-réquant, le diabète de la femme enceinte et le coma diabétique acidosique [57].

Elle peut être aussi utilisée en association avec la metformine. La posologie est adaptée en fonction des résultats de la mesure de la glycémie et de la glucosurie, et de l'HbA1c. Les principaux schémas d'administration de l'insuline sont :

- Schéma basal : Insuline NPH ou insuline glargine ou encore insuline détémir en une injection par jour (une à deux injections par jour pour détémir) ; insuline pour cibler la glycémie à jeun (production hépatique de glucose) ;
- Schéma basal-bolus : administration d'insuline rapide à chaque repas avec de l'insuline proche de la sécrétion physiologique de l'insuline, cible les glycémies à jeun et post prandiale.
- Schéma mixte : insuline analogue rapide et intermédiaire aussi appelé insuline biphasique ciblant les glycémies à jeun et post prandiale et permet de réduire le nombre d'injection par rapport au schéma basal-bolus.

L'insuline a un effet mitogène. Elle stimule et régule la croissance et la prolifération de certains types de cellules somatiques. L'insulino-résistance et l'hyper insulinémie pourraient être des facteurs de risque important de cancer chez les diabétiques [58]

Schema I : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 [29]



IV-INTERET EN SANTE PUBLIQUE

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus coûteuses et lourdes de notre temps [59]. Les complications résultant de la maladie constituent une cause importante de morbidité et de mortalité et sont associées à l'endommagement ou une défaillance de divers organes tels que les yeux, les reins, les nerfs, le cœur, le cerveau... [60,61]. La prévention du diabète est donc une nécessité et de ce fait une priorité en santé publique. Cette prévention repose sur des soins d'un meilleur rapport coût-efficacité, qu'il s'agisse de prévenir l'apparition du diabète (prévention primaire) ou d'en empêcher les conséquences immédiates ou à plus longue échéance (prévention secondaire).

IV.1- LA PREVENTION PRIMAIRE

Elle a pour but de protéger les sujets sensibles contre l'apparition d'un diabète. Elle permet de réduire ou de retarder à la fois les soins aux diabétiques et les traitements des complications. Trois études prospectives conduites au sein de différentes populations ont démontré l'efficacité de la baisse du poids et de l'activité physique sur la réduction du risque du diabète chez les patients avec intolérance au glucose.

- Dans la population de Da Qinj en Chine (1997), les interventions diététiques et/ou l'exercice physique suivis pendant six (06) ans diminuaient globalement le risque de diabète de 39 % [62].
- Dans l'étude DPS (Diabetes Prevention Study) en Finlande (2001) après 2 ans de suivi, le risque relatif de diabète était diminué de 58% dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo consistant en une perte de poids de 5 % et 2 heures et demi d'activité physique par semaine [63].
- Dans une étude américaine DPP (Diabetes Prevention Program) le programme visait une perte de poids de 7% et 150 minutes

d'activités physiques par semaine. Après 3,2 années de suivi, l'incidence du diabète était diminuée de 58% par rapport au groupe témoin. Cette diminution du risque était indépendante de l'âge des sujets, du sexe, du poids et du groupe ethnique [64].

Ainsi la prévention primaire du diabète de type 2 est possible par une intervention non pharmacologique sur le mode de vie.

IV.2- LA PREVENTION SECONDAIRE

Elle repose entre autre sur le dépistage et le traitement précoce. Des interventions appropriées au bon moment ont des conséquences bénéfiques du point de vue de la qualité de vie des malades et sont d'un excellent rapport coût-efficacité, surtout quand elles permettent de prévenir des hospitalisations [65].

❖ Les sulfamides hypoglycémiants

L'efficacité des sulfamides hypoglycémiants en prévention des complications a été apportée par l'UKPDS, étude menée durant 10 ans chez 3 867 diabétiques de type 2 de découverte récente [66]. Une différence de 0,9 % en moyenne de l'HbA1c a été observée entre les groupes intensifs (traités par sulfamides hypoglycémiants ou insuline) et le groupe témoin, traité initialement par régime seul. Une réduction de la fréquence et de la gravité des complications micro et à moindre titre macro vasculaires (simple tendance pour les infarctus du myocarde) a été observée dans le groupe intensif, sans différence entre les sous-groupes sulfamides hypoglycémiants et insuline. Ces résultats se sont maintenus dans le suivi post-UKPDS pour les complications micro vasculaires. Une diminution significative de la mortalité et des complications cardiovasculaires est apparue après 18 à 20 ans dans le groupe initialement traité intensivement par sulfamides hypoglycémiants et insuline [67]. Dans ADOPT [68], étude randomisée menée durant 4 ans qui

comparait chez 4 360 diabétiques les effets du glibenclamide, de la metformine et de la rosiglitazone, les événements cardiovasculaires étaient moins fréquents chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant (1,8 %) que par glitazone (3,4 % ; $p < 0,05$), avec une fréquence non différente de celle des patients traités par metformine (3,2 %). La fréquence des poussées d'insuffisance cardiaque était plus élevée sous glitazone (1,5 %) en comparaison avec la metformine (1,3 %) et le sulfamide hypoglycémiant (0,6%), avec une moindre fréquence d'insuffisance cardiaque sévère sous sulfamides hypoglycémiants (0,2 %) en comparaison avec la glitazone et la metformine (0,8 % dans les 2 groupes ; $p < 0,05$). Cette étude menée chez des patients en excès pondéral ou obèses, avec une randomisation correcte, ne confirme pas les résultats du bras metformine d'UKPDS (mais il faut rappeler que dans UKPDS, le groupe témoin avait été constitué a posteriori)[51] Un troisième sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide, a fait la preuve de son efficacité en termes de réduction des complications dans l'étude Sténo 2 dans le cadre d'une prise en charge multifactorielle [69,70] puis dans ADVANCE [71]. Dans cette dernière étude, on observe dans le bras intensif fondé sur le gliclazide LM une diminution des complications micro vasculaires, surtout liée à la réduction des complications rénales, et une tendance à la réduction de la mortalité cardiovasculaire. La faible durée d'étude (5 ans) ne permet pas d'escompter davantage d'effets, c'est la raison pour laquelle l'étude ADVANCE est actuellement prolongée.

❖ **Les Biguanides (Metformine)**

La metformine représente l'antidiabétique pour lequel le niveau de preuves sur le bénéfice cardiovasculaire est le plus élevé. En outre, il s'agit de l'antidiabétique de référence dans ce domaine et avec lequel, depuis l'étude UKPDS, tous les autres antidiabétiques sont comparés. Il faut cependant noter que dans l'étude UKPDS, le bénéfice vasculaire de la metformine n'a été

démontré que dans un sous-groupe peu important de 342 diabétiques de type 2 avec surpoids ou obésité. Dans ce sous-groupe, comparativement aux patients traités par régime seul puis par sulfamides hypoglycémiants ou insuline, l'utilisation de la metformine en monothérapie était associée à une diminution significative du risque de mortalité totale (– 36 %) et d'infarctus du myocarde (– 39 %), et à une réduction non significative des AVC (– 41 %) [51]. Au cours de cet essai, la dose médiane de metformine utilisée et associée aux bénéfices cardiovasculaires était de 2550 mg par jour [72]. Cette étude a conduit à recommander de manière systématique la prescription de metformine chez les diabétiques de type 2 avec surpoids ou obésité.

Une méta-analyse récente, qui a évalué les effets cardiovasculaires des différents antidiabétiques, a montré que la metformine, comparée à tout autre antidiabétique ou à un placebo, était associée à une diminution significative du risque de mortalité cardiovasculaire (OR = 0,74 ; IC 95% : 0,62-0,89). Dans cette méta-analyse, une réduction non significative des événements cardiovasculaires et de la mortalité totale a également été observée avec la metformine [73].

Lors du congrès de l'American Diabetes Association (ADA) en juin 2010, R Roussel a présenté les données issues du registre international et prospectif REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) concernant la relation entre l'utilisation de la metformine et la mortalité. Au sein des 19 699 patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée, un large groupe de 7 457 patients recevant de la metformine ont été individualisés. Ceux-ci étaient en moyenne plus jeunes, avec un indice de masse corporelle (IMC) plus important (+ 1 kg/m²) et une glycémie plus élevée (+ 0,07 mg/dl) que les diabétiques non traités par metformine du registre, mais ils étaient le plus souvent sous antiagrégants et statines. Pendant les 2 années de suivi, 1 270 décès sont survenus dans le sous-groupe de patients diabétiques avec une réduction significative de l'incidence sous

metformine (HR = 0,67 ; $p < 0,0001$). Après ajustement sur l'âge, le sexe, et plusieurs facteurs confondants éventuels, la différence entre les 2 groupes restait significative, avec une réduction de 24 % du risque relatif de mortalité toutes causes confondues (HR ajusté = 0,76 ; $p < 0,001$). Un bénéfice significatif a également été observé en faveur de la metformine chez les diabétiques de type 2 présentant une insuffisance cardiaque et chez ceux avec une insuffisance rénale, cette dernière étant classiquement considérée comme une contre-indication à la metformine.

Les données concernant les bénéfices cardiovasculaires de l'association metformine et sulfamides hypoglycémiants restent controversées. Plusieurs études d'observation et une méta-analyse ont montré une augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire pour les patients recevant l'association metformine et sulfamides [71,74]. Dans l'essai UKPDS, l'association des 2 classes d'antidiabétiques (metformine + glibenclamide ou chlorpropamide) augmentait de 60 % le risque de mortalité. Dans l'analyse du registre REACH, le bénéfice sur la mortalité associé à la metformine s'observait aussi pour les patients traités par ailleurs par sulfamides.

❖ Les glitazones

Les thiazolidinediones (pioglitazone et rosiglitazone) améliorent l'insulinosensibilité et l'équilibre glycémique par le biais d'une action agoniste sur le récepteur nucléaire PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) qui influence la différenciation adipocytaire. Les glitazones exercent une action anti-inflammatoire avec une diminution de la concentration plasmatique des marqueurs de l'inflammation, notamment la CRP ultrasensible. Les glitazones ont un effet favorable sur la dysfonction endothéliale et diminuent de façon modeste la pression artérielle. Les études portant sur les critères intermédiaires ont montré, par échographie endocoronaire ou mesure de l'épaisseur intima-média, un ralentissement du

développement de l'athérosclérose avec la pioglitazone et non avec le sulfamide hypoglycémiant [75].

La rosiglitazone et, de façon plus significative, la pioglitazone diminuent la triglycémie ; la pioglitazone entraîne également une élévation du HDL-c. En revanche, la rosiglitazone augmente davantage la concentration de LDL-c. Les 2 molécules élèvent le risque d'insuffisance cardiaque du fait d'une stimulation de la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. L'essai PROactive, qui a consisté à ajouter de la pioglitazone au traitement de diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire, a montré une diminution non significative du critère composite primaire incluant la morbi-mortalité cardiovasculaire et les amputations des membres inférieurs. En revanche, une diminution significative du critère secondaire regroupant la mortalité totale, l'infarctus non fatal et les AVC a été observée (RRR = - 16 %) [76].

Plusieurs méta-analyses ont suggéré une augmentation du risque coronarien (mais pas de la mortalité totale ou cardiovasculaire) avec la rosiglitazone ; une augmentation jamais observée avec la pioglitazone. Les données des registres d'observation vont dans le même sens avec une augmentation du risque d'infarctus sous rosiglitazone (versus metformine) qui n'est pas retrouvée avec la pioglitazone [77]. Cependant, l'essai prospectif RECORD, qui a évalué, en prévention primaire essentiellement, les effets de la rosiglitazone ajoutée à la metformine ou un sulfamide versus metformine et sulfamide chez des diabétiques n'a pas montré de différence en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire entre les 2 bras. Il existait une augmentation non significative de l'incidence des infarctus du myocarde sous rosiglitazone (HR = 1,14 (0,80-1,63) [78]. La Food and Drug Administration (FDA) a cependant exprimé des réserves importantes sur l'utilisation de la rosiglitazone chez le diabétique à risque coronarien. Ces données divergentes entre la pioglitazone et la rosiglitazone ont récemment conduit l'European Medicines Agency à

suspendre, par prudence, l'utilisation de cette dernière chez les diabétiques de type 2.

Enfin, il faut noter que les résultats des études PROactive et RECORD suggèrent un effet protecteur cérébro-vasculaire des glitazones. Il existe en effet dans tous les essais une tendance à une réduction de l'incidence des AVC mortels et non mortels sous glitazone qui n'a pas été retrouvée avec les autres antidiabétiques [79,80].

❖ **Autres hypoglycémiants oraux**

L'acarbose a été testée à la dose de 300 mg par jour lors d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo chez des patients avec intolérance au glucose. Une réduction du risque d'événements cardiovasculaires et notamment d'infarctus du myocarde a été observée [81].

Cependant, cette étude ne concernait pas des patients diabétiques et les résultats vasculaires de cet essai ont été critiqués sur le plan méthodologique, notamment du fait du faible nombre d'événements dans chaque groupe.

Nous n'avons pas encore de données concernant les effets cardiovasculaires des 2 nouvelles classes d'antidiabétiques : les inhibiteurs de DPP-4 et les analogues du GLP-1. Des études de morbi-mortalité cardiovasculaire sont en cours pour évaluer ce point.

❖ **L'Insuline**

Les essais cliniques Randomised Controlled Trials (RCTS) dont l'objectif était de comparer le traitement insulinique intensif et le traitement conventionnel ont le plus souvent focalisé leurs évaluations sur les complications microvasculaires plutôt que les complications macrovasculaires. Une exception cependant, est l'étude DIGAMI qui a évalué l'effet de l'insuline en perfusion suivie d'un schéma insulinique en multi injection pendant une période d'au moins 3 mois chez les patients ayant un diabète de

type 2 en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM). En effet, il a été constaté une réduction de 28% de la mortalité après 3 à 4 années chez les patients sous insuline perfusée par rapport à ceux soumis à un traitement conventionnel [5,782].

L'UKPDS a montré qu'un traitement intensif appliqué pendant plus de dix ans chez patients récemment diagnostiqués permettait d'obtenir des valeurs d' HbA1c plus faibles (7%) par rapport à un traitement conventionnel (7,9%). Cette amélioration de l' HbA1c est par conséquent accompagnée d'une diminution des complications macrovasculaires (16%). D'ailleurs, deux autres études à savoir Kumamoto et Sténo ont appuyé ces résultats [83].

L'étude Kumamoto révèle que l'insulinothérapie intensive permet d'obtenir des taux d' HbA1c considérablement réduits par rapport à ceux obtenus avec une thérapie conventionnelle [83]. Cependant, la population examinée au cours de cette étude présentait des risques cardiovasculaires mineurs, et la fréquence des événements cardiovasculaires était en général trop faible pour pouvoir observer un réel bénéfice [18,57].

L'étude Sténo 2 est une étude ouverte (durée de 8ans) qui s'est portée sur 162 patients diabétiques de types 2 ayant une microalbuminémie. Cette étude est particulièrement originale du fait de la prise en charge multifactorielle du risque vasculaire incluant notamment la diététique, l'exercice physique, le sevrage tabagique, mais également des traitements médicamenteux spécifiques tels que l' aspirine (à faible dose), les IEC, un traitement de l' hypertension et de la dyslipidémie et enfin une optimisation glycémique avec une escalade thérapeutique prévoyant l'insuline en cas d'échec de l'hypoglycémiant oral [18,56,83].

Les résultats révèlent une réduction de la mortalité cardiovasculaire et d'IDM non mortel lors d'interventions intensives d'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 [18,57,81,84].

CHAPITRE III : ACCESSIBILITE DES MEDICAMENTS

L'accès aux médicaments fait partie intégrante du droit de toute personne de jouir du meilleur état de santé. Cette accessibilité est un élément clé de toute politique de santé et surtout de toute politique pharmaceutique dans un pays. La politique pharmaceutique ivoirienne vise à garantir cette accessibilité en rendant le médicament disponible pour tous, où que l'on soit sur le territoire (accessibilité géographique), à tout moment dans les structures chargées de sa distribution (accessibilité physique), à un prix abordable (accessibilité financière) avec une garantie d'efficacité et de qualité (accessibilité qualitative) [85-86].

I- ACCESSIBILITE GEOGRAPHIQUE

Elle est représentée par la distance à parcourir par les patients pour aller au point de dispensation des médicaments le plus proche ou le temps nécessaire pour y arriver. Cette accessibilité est fonction du nombre et de la localisation des centres de distribution des médicaments [87]. En Côte d'Ivoire, la couverture en pharmacie est faible et inégalement répartie sur l'ensemble du territoire ; on observe une densité de 0,2 pharmaciens pour 10 000 habitants selon une étude de l'OMS effectuée en 2012[88]. Certaines populations ne peuvent alors accéder aux médicaments qu'au prix d'un long voyage.

En outre, il est important de souligner qu'une accessibilité géographique adéquate des centres de dispensation des médicaments est nécessaire mais non suffisante si elle n'est pas accompagnée de la présence effective des produits pharmaceutiques. Cela introduit la notion d'accessibilité physique.

II-ACCESSIBILITE PHYSIQUE

L'accessibilité physique correspond à l'absence de rupture de stock, c'est-à-dire la disponibilité de médicaments normalement présents dans une pharmacie. En d'autres termes, un médicament couramment prescrit doit être présent à tous moments dans toutes les pharmacies.

Pour apprécier l'accessibilité physique, il faut calculer les durées et les fréquences des ruptures de stock des produits pharmaceutiques, et pour que cette évaluation soit réalisable, il est nécessaire de pouvoir disposer des fiches du système de gestion des stocks de chaque produit permettant de retracer l'historique de sa consommation [87]. L'accessibilité physique peut être très variable dans un même pays car elle est dépendante de la qualité de gestion de l'établissement pharmaceutique, des facteurs extérieurs (distance du point de ravitaillement, état des routes, . . .) et du secteur d'activité (privé ou public). Elle ne peut être garantie qu'au prix d'un système de distribution optimal.

Il est important de souligner que la disponibilité physique des produits est nécessaire à un bon accès des populations aux médicaments, cependant elle n'est pas suffisante si le patient n'est pas en mesure d'acheter le traitement. Cela nous amène donc à parler de l'accessibilité financière.

III-ACCESSIBILITE FINANCIERE

Elle est définie comme le prix du médicament abordable pour les individus et la collectivité, c'est-à-dire que son achat ne doit pas compromettre la satisfaction des besoins de base [89].

L'un des moyens pour évaluer l'accessibilité financière est de comparer le prix du médicament avec le salaire journalier le plus bas dans la fonction publique du pays concerné [90].

En Côte d'Ivoire dans le secteur privé, les classifications professionnelles sont réparties en trois grandes classes [91] :

1. Ouvriers et employés (du Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti (SMIG) à la 7^{ème} catégorie)
2. Agents de maîtrise, techniciens et assimilés (salaire débutant (MNP) à la Maîtrise 5)
3. Ingénieurs, cadres et assimilés (position 1A, 1B, 2A, 2B, 3A et 3B)

**Tableau XI: SOLDE DE BASE MENSUELLE DES TRAVAILLEURS
DU SECTEUR PRIVE EN FONCTION DE LA CATEGORIE**

CATEGORIES	SOLDE DE BASE MENSUELLE (FCFA)
Ingénieurs, cadres et assimilés	142 314
Agents de maîtrise, techniciens et assimilés	97 419
Ouvriers et employés (SMIG)	36 607

Les fonctionnaires du secteur public par contre sont classés en quatre (04) catégories (A, B, C, D) et dans chaque catégorie, nous avons des grades [92].

**Tableau XII : SOLDE DE BASE MENSUELLE DES
FONCTIONNAIRES DU SECTEUR PUBLIC EN FONCTION DES
GRADES**

Catégories	Solde de base mensuelle (FCFA)
A4	274 825
A3	264 647
A2	231 556
A1	217 570
B3	156 498
B2	89 064
B1	75 064
C3	67 889
C2	67 443

C1	61 072
D1	49 621

IV-ACCESSIBILITE QUALITATIVE

L'accessibilité qualitative signifie que le médicament dispensé au patient est fiable sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité. Il ne doit pas être à l'origine de l'altération de l'état de santé du malade. Pour cela, il doit contenir le bon principe actif, au bon dosage et être exempt de toute substance toxique.

L'accessibilité qualitative sous-entend un système de gestion efficient qui permet de garantir la bonne conservation des médicaments : respect de la chaîne de froid, conditions de stockages appropriés en terme de température, de lumière et d'humidité et une rotation adéquate des stocks permettant d'éviter une accumulation de produits périmés[86].

Deuxième partie

Etude Expérimentale

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODE

I. LIEUX DE L'ETUDE

I.1. LES GROSSISTES REPARTITEURS

Ce sont des établissements d'importation et de vente en gros des produits pharmaceutiques. L'importation et la distribution nationale de médicaments sont réservées aux grossistes agréés par l'Etat de Côte d'Ivoire.

Pour notre étude, nous avons travaillé avec tous les grossistes répartiteurs en activité en Côte d'Ivoire à savoir les grossistes du secteur privé que sont UBIPHARM, DPCI et COPHARMED, chargés de la distribution des médicaments aux officines privées et celui du secteur public, la Pharmacie de la Santé Publique (PSP), seul grossiste qui assure la distribution des médicaments aux établissements publics et communautaires sur tout le territoire national.

I.2. LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE

Etablissements pharmaceutiques privés chargés de la dispensation aux détails des médicaments à la population.

En Côte d'Ivoire, selon la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM-CI) en janvier 2012 on comptait au total 799 officines privées.

La région des lagunes à elle-seule compte 501 officines soit 62,70% des officines nationales.

Dans la ville d'Abidjan on dénombre 466 officines privées ce qui représente 93% des officines de la région des lagunes et 58,32% des officines nationales.

A Abidjan les officines de pharmacies sont réparties comme rapporté dans le tableau XIII.

Tableau XIII: REPARTITION DES OFFICINES DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN

Abobo	48
Adjamé	42
Attécoubé	08
Cocody	102
Koumassi	36
Marcory	36
Plateau	28
Port-Bouet	23
Treichville	37
Yopougon	106
TOTAL	466

Pour l'étude, nous avons arbitrairement choisi trois officines dans la ville d'Abidjan à savoir une officine à Abobo, Cocody et Marcory. Ces officines ont été choisies compte tenu de leur renommée, leur attractivité et leur situation géographique qui en facilite l'accès.

II. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE

Notre étude est une enquête descriptive de portée pharmaco-économique sur les hypoglycémiants disponibles dans les établissements grossistes répartiteurs et dans les officines privées en Côte d' Ivoire. L'enquête s'est déroulée durant une période de six (06) mois de Janvier à Juin 2013.

III. LISTE DES MEDICAMENTS

Les médicaments hypoglycémiants autorisés à être mis sur le marché (et non retirés) ont été recensés à partir des données de la littérature (Vidal, Internet, etc.) nous avons recensé toutes les Dénominations Communes Internationales (DCI) des médicaments hypoglycémiants utilisés en thérapeutique humaine.

La liste ainsi obtenue regroupait quatre cent cinq (405) présentations médicamenteuses contenant quinze (15) principes actifs et cinq (05) associations de principe actif retrouvées dans sept (07) classes pharmacochimiques réparties comme suit :

**Tableau XIV : EFFECTIF DES DIFFERENTS MEDICAMENTS
HYPOGLYCEMIANTS RETROUVES DANS LA LITTERATURE**

CLASSE PHARMACO-CHIMIQUE	PRINCIPE ACTIF	NOMBRE DE PRESENTATION MEDICAMENTEUSE
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide	31
	Gliclazide	67
	Glimépiride	130
	Glipizide	02
	Gliquidone	01
Biguanides	Metformine	117
Glinides	Repaglinide	03
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose	12
	Miglitol	02
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine	06
	Vildagliptine	03
	Saxagliptine	02
Analogues du GLP-1	Exenatide	02
	Liraglutide	01
Insulines	Insulines	21
Associations de principe actif	sulfamides hypoglycémiants + biguanides	03
	biguanides + inhibiteurs de la DPP-4	02

NB : Les thiazolidinediones ou glitazones sont retirés du marché.
Cette liste est retrouvée dans l'annexe 4.

IV.RECUEIL DES DONNEES

IV.1. CHEZ LE GROSSISTE

La collecte des données a eu lieu pendant les mois de Janvier, Février et Mars 2013 dans les agences centrales des grossistes répartiteurs (UBIPHARM à Yopougon, DPCI en Zone 3, COPHARMED à Vridi et la PSP au Km 4, Boulevard de Marseille à Treichville).

Nous avons procédé au recensement des médicaments hypoglycémiants disponibles pendant l'année 2012. Ceci à partir des données de stock physique, au 1^{er} Janvier 2012, d'approvisionnement de janvier à Décembre 2012 et de stock physique au 1^{er} Janvier 2013 diminuées des avaries. Les médicaments ont été identifiés par leur nom commercial puis classés par leur dénomination commune internationale. La quantification de l'offre a été effectuée en unités d'emballage officiel et en valeur. Les données nécessaires à la réalisation de l'étude ont été collectées au moyen d'une fiche d'enquête que nous avons remplie dans chaque établissement grossiste répartiteur, (Annexe 1).

Cette fiche a renseigné sur les items suivants :

- Identification du produit : nom commercial, dénomination commune internationale (DCI), présentation pharmaceutique ;
- La quantification de l'offre : quantité des médicaments définis en unités d'emballage officiel ; valeur des médicaments en Franc CFA ;

IV.2. A L'OFFICINE

La collecte des données a eu lieu pendant les mois d'Avril, Mai et Juin 2013 au sein des trois officines choisies pour l'étude (Abobo, Cocody et Marcory). Les données prises en compte pour l'étude ont été les ventes des mois de Janvier, Février et Mars 2013 de chaque médicament hypoglycémiant listé.

A partir du logiciel utilisé par l'officine, nous avons renseigné pour chaque mois et chaque médicament les données de nombre total de vente, nombre de

vente au comptant et nombre de vente sur bon de fournitures des produits pharmaceutiques d'un organisme tiers payant ; nous avons déterminé également le type du médicament qu'il soit une spécialité princeps ou un générique comme l'indique le formulaire 1 (Annexe 2)

Le coût et le mode de paiement du traitement mensuel estimé ont été les coûts directs des traitements médicamenteux, c'est-à-dire les ressources engagées pour l'acquisition des médicaments, à l'exclusion des frais de transports, des honoraires de soins infirmiers et des coûts de contrôles cliniques, paracliniques et biologiques. Les coûts pris en compte ont été valorisés sur la base des prix de vente au public estimés en francs CFA.

Pour les produits vendus sur un bon de fourniture des produits pharmaceutiques, nous avons renseigné à partir du formulaire 2 de l'officine le mode de paiement qu'il soit direct ou avec un ticket modérateur, une franchise ou un plafond. Lorsqu'il s'agit de paiement d'un ticket modérateur, l'on détermine la part payée par le patient selon l'organisme tiers payant.

V.TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES

L'opération de saisie et l'analyse des données ont été effectuées respectivement à l'aide des logiciels Epidata et SPSS avec un fichier pour les fiches de collecte chez les grossistes et deux (02) fichiers différents pour les fiches de collecte en officine (l'une renseignant sur les médicaments vendus et l'autre renseignant sur les bons de fournitures des produits pharmaceutiques).

Le profil des stocks chez les grossistes a été comparé à la gamme des médicaments mis sur le marché dans les indications étudiées.

Les valeurs en francs CFA (FCFA) des médicaments offerts par le grossiste ont été obtenues en multipliant le prix de cession en FCFA par le volume exprimé en unité d'emballage officiel des médicaments disponibles chez le grossiste.

Le coût mensuel du traitement (CMT) a été obtenu pour chaque présentation médicamenteuse, en tenant compte du prix public (FCFA), de la taille du conditionnement, et de la posologie moyenne observée dans les officines exprimé en unité de forme galénique par jour, pour un douzième (1/12^{ème}) de 365,25jours, soit 30,4375.

$$\text{CMT} = [(\text{posologie moyenne} \times 30,4375) / \text{taille du conditionnement}] \times \text{prix public}$$

Concernant la variation du coût mensuel du traitement, les coûts mensuels de traitement en fonction des modalités de classe pharmaco-chimique, forme galénique et conditionnement, ont été comparés à l'aide du test de KRUSKAL-WALLIS, ou du test de MANN-WHITNEY pour le type de médicament.

Le seuil de signification « p » a été fixé à 0,05.

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de graphiques.

CHAPITRE II : RESULTATS

I. PROFIL PHARMACEUTIQUE

I.1- MEDICAMENTS IDENTIFIES

Dans l'ensemble, cent cinquante-cinq (155) présentations (principe actif dans un dosage, une forme galénique et un conditionnement) ont été retrouvées chez les grossistes répartiteurs et dans les officines. Parmi celles-ci, quatre-vingt-quatre (84) présentations étaient disponibles à la fois chez les grossistes et à l'officine. Nous avons noté soixante-onze (71) présentations qui ont été retrouvées qu'à l'officine.

Ces quatre-vingt-quatre (84) présentations retrouvées chez les grossistes correspondent à neuf (09) principes actifs présentés en monothérapie et trois (03) associations de principes actifs présentées en bithérapie. Elles sont réparties selon le nombre de principe actif comme suit :

- 78 présentations contenant un (01) principe actif ;
- 06 présentations contenant deux (02) principes actifs ;

I.1.1- Classes pharmaco-chimiques

La répartition des médicaments identifiés chez le grossiste en fonction des principes actifs et des associations décrit dans le tableau XV suivant, nous permet d'avoir une répartition en fonction de la classe pharmaco-chimique.

**Tableau XV : REPARTITION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES
CHEZ LES GROSSISTES EN FONCTION DES PRINCIPES ACTIFS
(PA) ET DES ASSOCIATIONS DE PRINCIPE ACTIF**

CLASSE PHARMACO- CHIMIQUE	NOMBRE DE PA	DCI	PRESENTATION MEDICAMENTEUSE		POURCENTAGE (%)
			EFFECTIF	TOTAL	
Sulfamides Hypoglycémiants	05	Glibenclamide	05	43	51,3
		Gliclazide	04		
		Glimépiride	32		
		Glipizide	01		
		Gliquidone	01		
Biguanide	01	Metformine	15	15	17,9
Insuline	01	Insuline	15	15	17,9
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	01	Acarbose	02	02	2,4
Glitazone	01	Rosiglitazone	03	03	3,5
Biguanide + Sulfamide Hypoglycémiants	1 + 3	Glibenclamide- Metformine	03	06	7,1
		Glimepiride- Metformine	02		
		Glipizide- Metformine	01		

I.1.2-Formes galéniques

Les médicaments se présentaient sous forme de comprimés (cp) de comprimés pellicules (cp pell), de comprimés sécables (cp sec) et sous la forme de solutions injectables (sol inj). La répartition des médicaments identifiés chez les grossistes en fonction des formes galéniques est mise en évidence dans le tableau XVI.

**Tableau XVI : REPARTITION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES
CHEZ LES GROSSISTES EN FONCTION DE LA FORME
GALENIQUE**

FORME GALENIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Comprimé	62	73,8
Comprimé pelliculé	03	3,6
Comprimé sécable	04	4,8
Solution injectable	15	19,9
Total	84	100

Les effectifs de ces différentes formes galéniques en fonction de la DCI sont mis en évidence à travers le diagramme suivant :

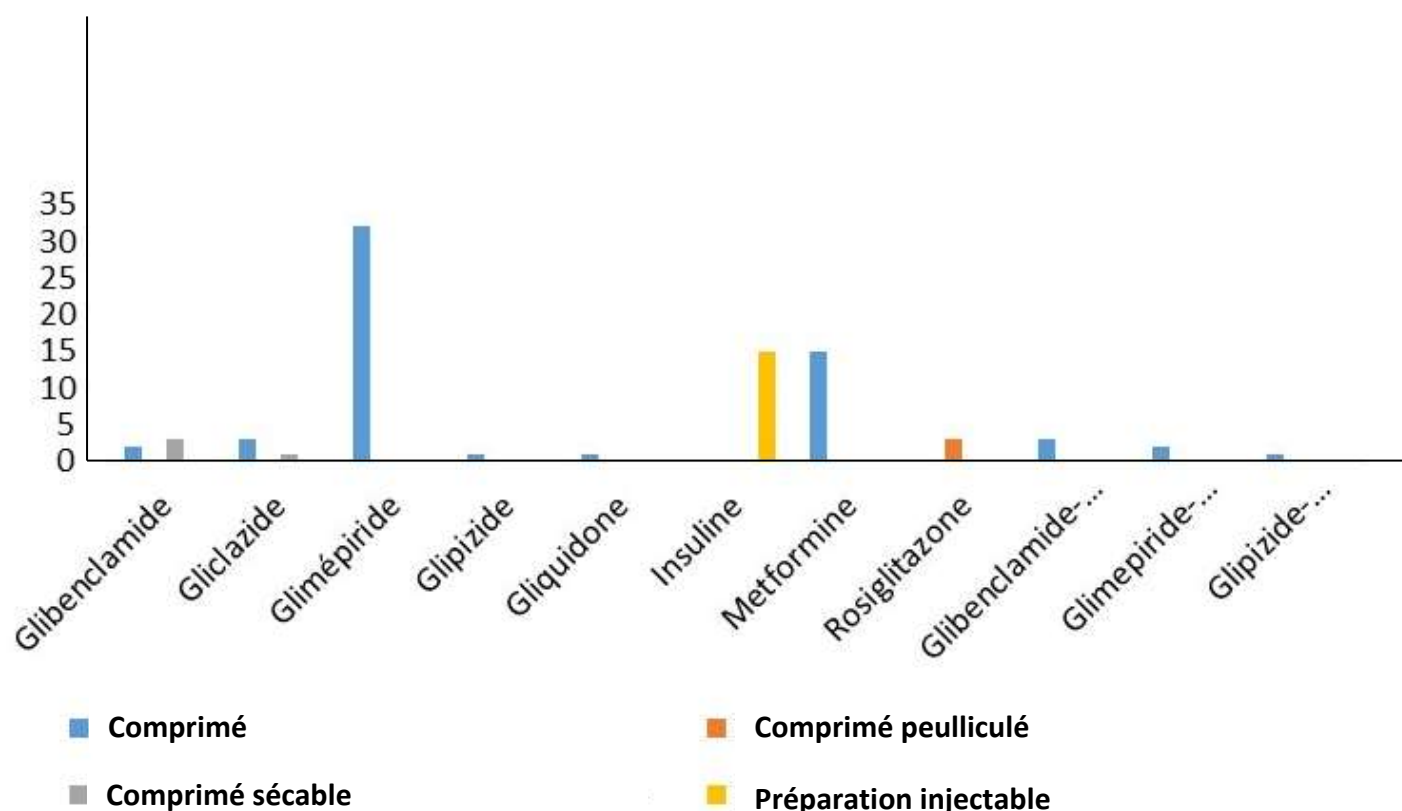


Figure 1 : EFFECTIF DES FORMES GALENIQUES EN FONCTION DE LA DCI

I.1.3- Conditionnement

Les médicaments ont été retrouvés sous plusieurs conditionnements.

Parmi ces conditionnements, les plus importants étaient :

- Les conditionnements de 30 unités de forme galénique avec un total de 51 soit (60,7 %) ;
- Les conditionnements de 10 millilitres (ml) avec un total de 15 soit (17,8 %)

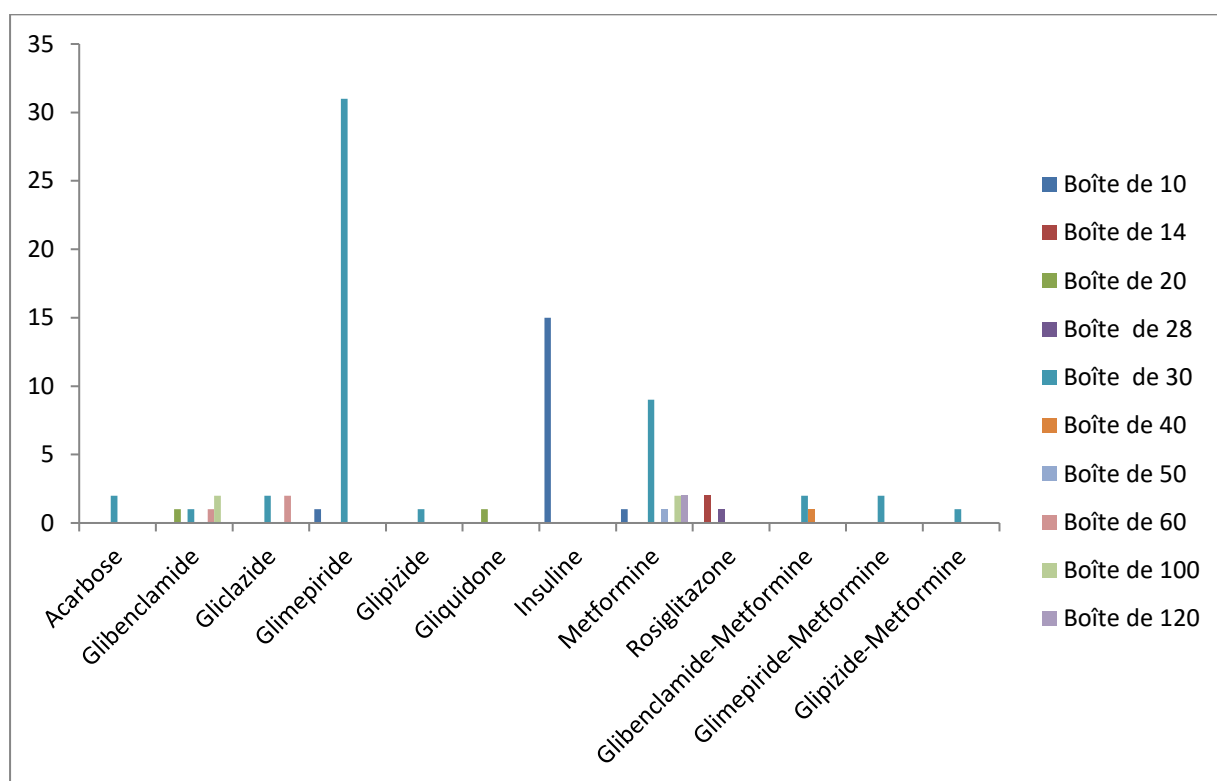


Figure 2 : REPARTION DES DIFFERENTES FORMES DE CONDITIONNEMENT EN FONCTION DES DCI

I.1.4- Types de médicaments

Les médicaments retrouvés étaient en majorité des médicaments génériques (53 sur 84) soit 63,1% et les spécialités princeps étaient au nombre de (31) soit 36,9 %.

La répartition des DCI en fonction du type de médicament est illustrée par le tableau XVII.

Tableau XVII : REPARTITION DES DCI EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT

DCI	PRINCEPS	GENERIQUE	TOTAL
Acarbose	2	0	2
Glibenclamide	2	3	4
Gliclazide	1	3	4
Glimepiride	4	28	32
Glipizide	1	0	1
Gliquidone	1	0	1
Insuline	12	3	15
Metformine	3	12	15
Rosiglitazone	3	0	3
Glibenclamide-Metformine	2	1	3
Glimepiride-Metformine	0	2	2
Glipizide-Metformine	0	1	1
Total	31	53	84

I.2- PRIX DE CESSION DES MEDICAMENTS IDENTIFIES CHEZ LES GROSSISTES

Les résultats montrent que parmi les différentes DCI, l'insuline est celle qui a le prix de cession médian le plus élevé à savoir 7115 F CFA et le glibenclamide, le prix de cession médian le plus bas à savoir 1259 F CFA. La glimépiride quant à elle possède un prix de cession médian de 3910 F CFA et la metformine a un prix de cession de 1876 F CFA. Le tableau XVIII rapporte les différents prix de cession en fonction des DCI.

Tableau XVIII : PARAMETRES STATISTIQUES DU PRIX DE CESSION (FCFA) DES MEDICAMENTS CHEZ LES GROSSISTES

DCI	NOMBRE DE PRESENTATION	Prix de cession		
		MEDIANE	MINIMUM	MAXIMUM
Acarbose	2	3409,5	2380	4439
Glibenclamide	5	1259	1060	5257
Gliclazide	4	4569	3970	8651
Glimepiride	31	3910	1230	8429
Glipizide	1	2317		
Gliquidone	1	2119		
Insuline	15	7115	5240	17481
Metformine	15	1876	890	6890
Rosiglitazone	3	2693	2693	5386
Glibenclamide-Metformine	3	2832	2172	2832
Glimepiride-Metformine	2	3453	2771	4135
Glipizide-Metformine	1	3030		
Total	83	3822	890	17481

I.3- VOLUME ET VALEURS DES MEDICAMENTS VENDUS PAR LES GROSSISTES EN 2012

Le volume en unité d'emballage officiel des hypoglycémiants vendus par les grossistes au cours de l'année 2012 était de 391.363 et ce volume représentait 1,59 milliards de francs CFA en valeur.

L'insuline avait un volume de 99.708 en terme d'unité d'emballage soit 25,5% du volume total des hypoglycémiants, ce qui représentait en terme de valeur total 726.806.166 F CFA soit 45,7% de la valeur totale, la glimépiride quant à elle avait un volume de 64.894 soit 16,6% du volume total des hypoglycémiants avec une valeur de 250.979.369 F CFA soit 15,9% de la valeur totale et enfin on retrouve la metformine avec un volume de 98.655 en terme d'unité d'emballage soit 25,2% du volume total ce qui équivaut à une valeur de 195.590.888 F CFA de la valeur totale des hypoglycémiants soit un taux de 12,3%.

Le volume et la valeur des stocks des médicaments chez les grossistes sont mis en évidence dans le tableau qui suit.

Tableau XIX : VOLUME ET VALEUR DES MEDICAMENTS CHEZ LES GROSSISTES.

DCI	NOMBRE DE PRESENTATION	VOLUME EN UNITES D'EMBALLAGE OFFICIEL (2012)		VALEUR EN FRANC CFA (2012)	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Acarbose	2	8046	2,05	29012090	1,82
Glibenclamide	5	40066	10,2	62690188	3,94
Gliclazide	4	31858	8,14	182 000 000	11,4
Glimépiride	32	64894	16,6	251 000 000	15,8
Glipizide	1	2026	0,52	4694242	0,29
Gliquidone	1	2660	0,68	5636540	0,35
Insuline	15	99708	25,48	727 000 000	45,7
Metformine	15	98655	25,21	196 000 000	12,3
Rosiglitazone	3	0	0	0	0
Glibenclamide-Metformine	3	35727	9,13	94702284	5,96
Gliclazide-Metformine	2	4373	1,12	1786115	1,12
Glimépiride-Metformine	1	3350	0,85	16850500	1,06
Total	84	391363	100	1 590 000 000	100

II-COUT MENSUEL DES TRAITEMENTS

II.1-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DCI

Nous remarquons à partir des résultats du tableau XXI que le coût mensuel du traitement à base de gliclazide est le plus élevé (médiane : 13 255 F CFA) et plus bas pour un traitement à base de glipizide (médiane : 3 581 F CFA). Cependant, les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives la valeur « p » étant de 0,267. L'effectif 30 correspond au nombre de médicaments pour lesquels on a trouvé les bons de fournitures des produits pharmaceutiques à l'officine.

**Tableau XX : PARAMETRES STATISTIQUES DU COUT MENSUEL
DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DCI.**

DCI	NOMBRE DE PRESENTATION	MEDIANE	MINIMUM	MAXIMUM
Acarbose	1	12300		
Glibenclamide	1	6042		
Gliclazide	1	13255		
Glimepiride	6	8191	3104	12916
Glipizide	1	3581		
Insuline	6	11377	4441	15917
Metformine	9	4921	1197	7940
Glibenclamide- Metformine	3	7644	2519	8734
Glimepiride- Metformine	1	8712		
Glipizide- Metformine	1	7736		
Total	30	7656	1197	15917

Test de KRUSKAL-WALLIS $p = 0,267$

II.2-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CLASSE PHARMACOCHEMIQUE

Le coût mensuel du traitement avec les insulines est plus élevé (médiane : 11 377 FCFA) et moins élevé avec les biguanides (médiane : 4 921 F CFA) la valeur « p » étant de 0,105, il n'existe pas de différence significative dans le coût mensuel des traitements des différentes classes pharmaco-chimiques. Le tableau XXI met en évidence ces différents résultats.

Tableau XXI : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CLASSE PHARMACOCHEMIQUE

CLASSE PHARMACOCHEMIQUE	NOMBRE DE PRESENTATION	MEDIANE	MINIMUM	MAXIMUM
Biguanide	9	4921	1197	7940
Insuline	6	11377	3441	15917
Sulfamide	11	8006	3581	13255
Association de principes actifs	3	7736	2519	8712

Test de KRUSKAL-WALLIS $p = 0,105$

II.3. COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE

A travers le tableau ci-dessous, nous observons que le coût de traitement est plus élevé avec les solutions injectables (médiane : 11 377 F CFA) et moins élevé avec les comprimés nus (médiane : 6739 F CFA). La valeur « p » qui est de 0,239 nous permet d'affirmer qu'il n'existe pas de différence significative entre le coût mensuel du traitement des différentes formes galéniques.

Tableau XXII : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE

FORME GALENIQUE	NOMBRE DE PRESENTATION	MEDIANE	MINIMUM	MAXIMUM
Comprimé	22	6739	1197	12916
Comprimé sécable	2	9649	6042	13255
Solution injectable	6	11377	3441	15917

Test de KRUSKAL-WALLIS $p = 0,239$

II.4. COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT

Nous avons observé à partir des résultats du tableau XXIV que les spécialités princeps donnent un coût mensuel du traitement plus élevé (médiane : 9 006 F CFA) que le traitement avec les médicaments génériques (médiane : 5 063 F CFA).

La valeur « p » étant égale à 0,018 ; il existe une différence significative du coût mensuel du traitement selon le type de médicament.

Tableau XXIII : COUT MENSUEL DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TYPE DE MEDICAMENT

TYPE DE MEDICAMENT	NOMBRE DE PRESENTATION	MEDIANE	MINIMUM	MAXIMUM
Médicament de référence	17	9006	4603	15917
Médicament générique	13	5063	1197	8712

Test de MANN-WHITNEY $p = 0,018$

III-PAYEURS DES DEPENSES DES MEDICAMENTS DANS LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE

III.1- Volume des ventes

Nous avons pu observer à partir des résultats du tableau XXIV que les ventes en paiement direct en terme de volume (72%) étaient plus élevées et représentaient (2 150 unités d'emballage officiel sur 2 986) des ventes totales en comparaison aux ventes avec tiers payants qui étaient plus basses soit (28%) c'est-à-dire (836 unités d'emballage officiel sur 2 986).

La metformine représente la molécule la plus vendue avec 1183 ventes (292 ventes par tiers paiement et 891 ventes par paiement direct) suivie de la glimépiride avec 501 ventes soit (157 ventes par tiers paiement et 344 ventes par paiement direct), ensuite l'insuline avec 443 ventes soit (110 ventes par tiers paiement et 333 ventes par paiement direct) et le gliclazide avec 315 ventes soit (115 ventes par tiers paiement et 200 ventes par paiement direct).

Les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau XXIV : VOLUME DES VENTES (UNITE D'EMBALLAGE OFFICIEL) SELON LE MODE DE PAIEMENT

DCI	EFFECTIF	TOTAL DES VENTES	PAIEMENT DIRECT (%)	TIERS PAYANTS (%)
Acarbose	2	86	51 (59,3)	35 (40,7)
Glibenclamide	4	128	92 (71,9)	36 (28,1)
Gliclazide	4	315	200 (63,5)	115 (36,5)
Glimépiride	17	501	344 (68,7)	157 (31,3)
Glipizide	1	20	19 (95)	1 (5)
Gliquidone	1	9	9 (100)	0 (0)
Insuline	8	443	333 (75,2)	110 (24,8)
Metformine	12	1183	891 (75,7)	292 (24,3)
Glibenclamide-Metformine	3	108	88 (81,5)	20 (18,5)
Glimépiride-Metformine	2	162	101 (62,3)	61 (37,7)
Glipizide-Metformine	1	31	22 (71)	9 (29)
Total	55	2986	2150 (72)	836 (28)

III.2- VALEUR DES VENTES SELON LE MODE DE PAIEMENT

Selon le type de payeur, nous avons observé que la valeur des ventes en paiement direct était supérieure à celle des ventes avec tiers payant, avec respectivement 13 021 650 FCFA soit (69%) et 5 856 285 F CFA soit (31%).

La proportion de vente en paiement direct la plus élevée étant observée avec l'insuline (4 570 325 F CFA) puis le gliclazide et la metformine avec respectivement 4 094 355 FCFA et 3 974 235 F CFA et enfin la glimépiride avec 3 463 075 F CFA. Ces résultats sont illustrés dans le tableau suivant

**Tableau XXV : VALEUR DES VENTES EN FRANCS CFA SELON LE
MODE DE PAIEMENT**

DCI	EFFECTIF	VALEUR TOTALE DES VENTES	PAIEMENT DIRECT (%)	TIERS PAYANTS (%)
Acarbose	2	517101	309275 (59,8)	207735 (40,2)
Glibenclamide	4	476380	311445 (65,4)	164935 (34,6)
Gliclazide	4	4094355	2591880 (63,3)	1502475 (36,7)
Glimépiride	17	3463075	2413760 (69,7)	1049315 (30,3)
Glipizide	1	70600	67070 (95)	3530 (5)
Gliquidone	1	28800	28800 (100)	0 (0)
Insuline	8	4570325	3248615 (71)	1321710 (29)
Metformine	12	3974235	2902325 (73)	1071910 (27)
Glibenclamide- Metformine	3	435090	349985 (80,4)	85105 (19,6)
Glimépiride- Metformine	2	1011690	630745 (62,3)	380945 (37,7)
Glipizide- Metformine	1	236375	167750 (71)	68625 (29)
Total	57	18877935	13021650 (69)	5856285 (31)

III.3- ORGANISMES TIERS PAYANTS

Les médicaments sur les bons de fournitures de produits pharmaceutiques étaient tous prescrits sous leur nom commercial et la modalité de paiement pour le patient était le ticket modérateur. La valeur de ce ticket variait de 0 à 30 %. La part patient à 30 % était la plus représentée avec (73,1%) des ventes par tiers paiement, suivi de la part à 20% avec (13,3%), la part à 0% (5,8%) et enfin les part à 10% et 25% avec respectivement (3,5% et 2,3%)

Les organismes tiers payants étaient des compagnies d'assurance, des gestionnaires de portefeuille maladie, des entreprises en qualité d'employeur, des mutuelles, ...

CHAPITRE III : DISCUSSION

I-LIMITES DE L'ETUDE

L'analyse des données en vue de décrire le profil pharmaceutique des médicaments hypoglycémiants a été limitée aux médicaments retrouvés chez les grossistes alors que certains médicaments ont été retrouvés uniquement dans les officines.

L'échantillonnage d'officines privées de pharmacie a été effectué volontairement par choix raisonné. En effet, la représentativité de cet échantillon n'était pas nécessaire pour l'estimation du coût mensuel du traitement puisque les paramètres d'estimation de cette variable ne dépendent pas de l'officine. Le prix public est conventionné et identique sur tout le territoire national ; il en va de même pour la taille du conditionnement et la posologie est déterminée à l'extérieur de l'officine.

La répartition des dépenses selon le payeur en officine ne prend pas en compte une partie de la population qui n'est pas dans la clientèle de ces officines car elle n'a pas les moyens de payer les prix indiqués ou elle préfère s'adresser aux marchés parallèles.

Ainsi, les proportions des dépenses couvertes par un organisme tiers payant pourraient être surestimées par rapport à ce qu'il en serait dans la population générale.

En outre, la possibilité de transférer les dépenses à un organisme tiers payant varie d'une officine à une autre. Aussi, l'échantillon d'organisme tiers payant observé ne peut-il être considéré comme représentatif. Cependant, il est intéressant de comparer le volume et la valeur des dépenses supportées par ces organismes.

II.PROFIL PHARMACO-THERAPEUTIQUE

Dans notre étude, nous avons retrouvé chez les grossistes quatre (04) classes d'hypoglycémiants sur huit (08) décrites dans la littérature (dont une classe retirée du marché). Parmi ces quatre classes, se retrouvent les trois (03) classes d'hypoglycémiants majeures utilisées pour l'initiation et la poursuite du traitement en monothérapie ou en association (sulfamides hypoglycémiants, biguanides et insulines) de même que les inhibiteurs des alpha-glucosidases. Ne sont pas retrouvées chez les grossistes, deux (02) classes d'hypoglycémiants également mises sur le marché (les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4). Par ailleurs, un représentant des glitazone (la rosiglitazone) apparaissait encore dans les listes des grossistes, mais n'a pas fait l'objet de vente en 2012. En effet les molécules actuellement connues de cette classe pharmacochimique ont été retirée du marché en 2001 et 2010.

Il ressort de notre étude que la classe la plus représentée et la plus vendue était celle des sulfamides hypoglycémiants suivis des insulines et des biguanides. Une telle répartition pourrait s'expliquer par le fait que les sulfamides hypoglycémiants sont particulièrement indiqués si le diabète est découvert alors que la glycémie est d'emblée élevée [93,94]. Quant à la metformine (biguanide), elle est indiquée en première intention dans le diabète de type 2 en cas de surcharge de pondérale et l'insuline quant à elle est indiquée dans le diabète de type 1 et de type 2 insulino réquérant [50,51,57]. Cette répartition de ces trois (03) classes pharmacochimiques pourrait traduire les pratiques de prescription des hypoglycémiants qui varient selon un certain nombre de critères et selon le patient (co-morbidité du patient, coûts relatifs des traitements en première intention et les bithérapies lorsque les monothérapies n'ont pas obtenu un résultat optimal.

Parmi les sulfamides hypoglycémiants, on retrouve la glimépiride dans trente-deux (32) présentations soit 74,4% de l'ensemble des sulfamides hypoglycémiants et 16% des ventes totales d'unité d'emballage officiel. Ceci

s'explique par le fait que la glimépiride est une molécule de troisième génération donc plus efficace que les autres sulfamides hypoglycémiants avec moins d'effet secondaire et surtout le fait qu'elles peuvent être utilisées en association avec la plupart des classes pharmaco chimiques [93,94].

Par ailleurs, parmi les cent cinquante-cinq (155) présentations retrouvées, il en existait soixante et onze (71) qui étaient retrouvés uniquement en officine mais non disponibles chez les grossistes répartiteurs. Cela laisse entrevoir que les officines s'approvisionnent par d'autres circuits auprès d'autres fournisseurs (commande en France, Etats-Unis, etc....) en plus des grossistes locaux.

La forme comprimé simple était la plus représentée à raison de soixante-deux (62) présentations (73,8%) suivie de la forme injectable avec quinze (15) présentations soit 19,9%, constituées par l'insuline.

Les présentations conditionnées en boîte de 30 comprimés étaient les plus utilisées soit un total de cinquante et un (51) présentations soit 60,7% suivi des présentations d'insuline conditionnées en flacon de 10 ml, dosées à 100 UI/ml avec un total de quinze (15) présentations soit 17,8%. Ceci permettant aux patients de se procurer les hypoglycémiants par mois (30 jours) ; un rythme qui serait favorable à l'observance du traitement lorsque la posologie est de 1cp/jr. En effet, la simplification du traitement améliore l'observance [95]. Les présentations génériques représentaient 63,1% de l'ensemble des présentations retrouvées et les spécialités princeps représentaient quant à elle 36,9% de l'ensemble des présentations. Ce taux des spécialités princeps avoisinant les 40% pourrait constituer un frein à l'accessibilité des médicaments hypoglycémiants à cause du prix élevée des spécialités par rapport aux génériques.

III-COUT MENSUEL DU TRAITEMENT

Le Coût Mensuel du Traitement (C.M.T) estimé a été celui des présentations couramment prescrites pour lesquelles ont été retrouvés les bons de fournitures de produits pharmaceutiques au sein des officines privées de pharmacie de l'étude. Ces présentations étaient au nombre de trente (30), dont neuf (09) pour la metformine, six (06) respectivement pour la glimépiride et l'insuline, un (01) respectivement pour l'acarbose, le glibenclamide, le gliclazide, le glipizide, et cinq (05) pour les associations de médicaments hypoglycémiants. Ce coût mensuel de traitement était plus élevé avec le gliclazide dont la médiane était 13 255 F CFA et moins élevé avec le glipizide dont la médiane était 3 581 F CFA.

Au regard de ces résultats, le coût minimum mensuel de traitement pour un hypoglycémiant couramment prescrit est de 1 197 F CFA avec la metformine et le coût maximum mensuel est de 15 917 F CFA avec l'insuline, en monothérapie.

En Côte d'Ivoire, le Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti (SMIG) pour un employé du secteur privé est de 36 607 F CFA [91].

La médiane la plus basse du coût mensuel d'un traitement hypoglycémiant couramment prescrit (3 581 F CFA) représente le dixième (1/10) du SMIG soit l'équivalent de trois (03) jours de travail. Par contre, la médiane la plus élevée du coût mensuel qui est de 13 255 F CFA représente près de la moitié du SMIG soit l'équivalent d'onze (11) jours de travail.

Un tel coût de traitement paraît inaccessible pour un ouvrier ivoirien non-qualifié. Ce dernier renoncera à l'achat des médicaments si cela l'empêche de couvrir tous ses besoins élémentaires (nourriture, logement, transport, etc....) compte tenu des ressources financières limitées dont il dispose [95,96,97].

IV-PAYEURS DES DEPENSES DES MEDICAMENTS DANS LES OFFICINES PRIVEES DE PHARMACIE

Les ventes par paiement direct des médicaments hypoglycémiants couramment prescrits au sein des officines ayant fait l'objet de notre étude représentaient 72% en volume et 69% en valeur de l'ensemble des ventes des médicaments hypoglycémiants. Ce qui indique que le transfert des dépenses vers un organisme tiers payant n'était pas effectué systématiquement pour les médicaments les plus chers.

Le pourcentage élevé des ventes par paiement direct rend compte de la faible couverture des populations en Côte d'Ivoire contre le risque maladie. Cela a été démontré par les comptes nationaux de la santé 2007 - 2008 où les ménages étaient au premier plan du marché des soins de santé avec 96% de leurs dépenses qui sont des paiements directs [98].

Une telle absence de couverture médicale constitue donc un frein à l'accessibilité économique des hypoglycémiants. Selon une étude menée en 2004 au Rwanda sur le rôle de l'assurance dans l'amélioration de l'accessibilité aux soins, il est ressorti que les mutuelles de santé ont montré un très grand potentiel à améliorer l'accessibilité financière de la population aux soins de santé. En effet, dans les zones de rayonnement des centres de santé où les mutuelles de santé sont déjà fonctionnelles l'on a constaté une très grande augmentation de la fréquentation par les populations membres de la mutuelle par rapport au non membres [99]. Malgré l'accessibilité améliorée par le rôle de l'assurance, un bon de fourniture de produits pharmaceutiques demeure inabordable si l'individu après l'achat n'a pas assez de ressources pour remplir ces besoins élémentaires [100-106].

Conclusion et recommandations

Notre étude sur l'accessibilité des médicaments hypoglycémiants a permis de retrouver chez les grossistes ou à l'officine cent cinquante-cinq (155) présentations médicamenteuses dont quatre-vingt-quatre (84) chez les grossistes, réparties dans cinq (05) classes pharmacochimiques avec une

prédominance des sulfamides hypoglycémiants, des insulines et des biguanides.

Par ailleurs, nous avons pu observer que ces quatre-vingt-quatre (84) présentations médicamenteuses correspondaient à neuf (09) principes actifs présentées en monothérapie et à trois (03) associations de principes actifs présentées en bithérapie. Parmi ces principes actifs la glimépiride était la plus retrouvée suivie de la metformine et de l'insuline. Ils étaient sous la forme comprimé et préparation injectable pour l'insuline avec des conditionnements 30 et 10 ml pour l'insuline.

Le coût mensuel médian du traitement avec les médicaments hypoglycémiants couramment prescrit variait de 3581F à 13255 F CFA ; et 69% des dépenses sont supportées directement par les patients et leurs familles.

Compte tenu du nombre de médicaments princeps et de leurs coûts élevés, vu que ces médicaments doivent être payés directement et toute la vie, vu la pauvreté qui a accru avec la crise socio-politique depuis 1999, vu les charges fixes prioritaires que sont le logement, le transport, la nourriture et vu que le prix du médicament n'est qu'une partie de toutes les charges financières liées à la maladie, nous déduisons que les hypoglycémiants couramment prescrits demeurent encore faiblement accessibles pour une large frange de la population.

En recommandation, nous suggérons :

- **Aux autorités ivoiriennes :**
 - Accélérer la mise en place de la couverture maladie universelle ;

- Sensibiliser les prescripteurs à prescrire des médicaments génériques efficaces ;
- Augmenter le SMIG ;
- Réduire les couts des médicaments hypoglycémiants en les subventionnant.
- **Aux industries pharmaceutiques ivoiriennes :**
 - Fabriquer des médicaments génériques efficaces et moins coûteux
- **Aux grossistes répartiteurs :**
 - Commander les nouvelles classes de médicaments hypoglycémiants ayant démontré leur efficacité mais pas encore disponibles sur le territoire ivoirien.
- **A la population :**
 - Adhérer aux mécanismes de co-paiement ;
 - Améliorer l'hygiène de vie par une alimentation saine, équilibrée et par la pratique d'exercice physique régulier (marche, footing, natation....).
- **Aux malades :**
 - Pratiquer une meilleure observance du traitement ainsi que tous les conseils hygiéno-diététiques associés.

Bibliographie & Webographie

1. OMS. Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles 2010. Genève : Organisation Mondiale de la Santé 2011, 20 p

2. Beaglehole R, Bonita R, Horton R et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *The lancet* 2011, 377 (9775): 1438-1447
3. Gaziano TA, Opic LH, weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost effectiveness analysis. *The lancet* 2006, 368 (9536): 679 – 686
4. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obst Gynecol Clin North Am* 2007; 34 (2): 173-1999, vii
5. International Diabete Federation / Côte d'Ivoire
www.idf.org/membership/afr/cote-d-ivoire
Accédée le 23/09/2014
6. Gning SB, Thiam M, Fall F et al. Le diabète sucré en Afrique Subsaharienne: aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge. *Med Trop* 2007 ; 67 : 607-11.
7. www.who.inp/medicines/areas
Les prix des médicaments au Tchad
Accédé le 23/09/2014
8. GRIMALDI A., HARTEMANN-HEURTIER A., JACQUEMINET S. et al. Guide pratique du diabète. Paris : Edition MASSON, 2005 : 271p
9. Summary of technical report and recommandations in definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report WHO/IDF Geneva 2006; 1-3

10. La glycémie: définition, taux normal à jeun, après le repas.

www.afd.asso.fr/node/12

Accédé le 3/10/2014

11. Oga Ass, Tebi A, Aka J et Col – le diabète sucré diagnostiqué en Côte d'Ivoire : Des particularités épidémiologiques – Med Trop 2006 ; 66 : 241-6

12. Qu'est ce que le diabète.htm

<http://www.diabete.qe.ca/html/le-diabete/qu'est-ce-que-dia.html>.

Accédé le 23/09/2014

13. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS, Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J med, 2001 ; 345 : 971-80

14. Perlemuter L, Collin G, Selam JL. Abrégé de diabète et maladies métaboliques. 3^{ème} Editions. Paris : Masson, 2000 ; 67-73, 257-80

15. GRIMALDI A

Guide pratique du diabète. 2^{ème} Edition. Paris : MIMI, 2001 : 368p

16. American Diabetes Associations ; diagnosis in classification of diabetes melitus ; diabetes care ; 2010 ; Vol 33 Suppl 1 ; pp.s 62-9

17. Physiopathologie du diabète de type 1

www.chups.jussien.fr/polys/diabeto/POLY.chp.2.html

Accédé le 23/09/2014

18. GRIMALDI A. et al. Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS, Paris, 2004
19. GUILLAUSSEAU P.-J., LALOI-MICHELIN M. Physiopathologie du diabète de type 2. La revue de médecine interne 24 - 730–737, 2003
20. Vambergue A, Valat A-S, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Physiopathologie du diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31(suppl au n°6) 4S3-4S10
21. American Diabetes Association (ADA). Gestionnal diabetes mellitus. Diabetes care 2003 ; 26 : S 103-5
22. Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Retinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine : dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude ENTRED 2001. Bull Epidémiol Hebd 2005 ; 12/13 : 48-50
23. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. Diabetes & metabolism 2000 ; 26 : 363-69
24. Romon I, Fosse S, Weill A, Varroud-Vial, Fagot-Campagna A. prévalence des complications macrovasculaires et niveau de risque vasculaire des diabétiques en France, étude ENTRED 2001. Bull Epidémio hebd ; 12/13 : 46-48

25. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes care* 1998; 21 (7): 1138-45.
26. Agence France de Sécurité Sanitaire des produits de Santé et la Haute Autorité de Santé. Recommandation professionnelles : traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. <http://www.has-sante.fr>
27. Guide affection de longue durée. ALD n°8 diabète de type 2. Juillet 2007. <http://www.has-sante.fr>
28. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies . Gènes : Organisation mondiale de la santé ; 1970, 182 : 92-93
29. HAS/Service des bonnes pratiques professionnelles-Service évaluation économique et santé publique/Janvier 2013
www.has-sante.fr
30. Kelley DE. Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev.* 1995; 3 : 366-77
31. Henry RR, wiest Kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG Olefsky JM. Metabolic consequences of very low calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and monodiabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35 : 155 – 64

32. Laakso M, Uusitupa M, Takala J, majander H, Reijonen T, Penttila I. Effects of hypocaloric and insulin therapy on metabolic control and mechanisms of hyperglycemia in obese non insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism* 1988; 37 : 1092-100
33. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7 : 228-33
34. HALIMI S. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). Corpus Médical site web: <http://www-sante.ujf-renoble.fr/sante/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233b/leconimprim.pdf>
35. Schlundt DG, Rea MR, Kline SS, Pichut YW situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes. *J Am diet assoc* 1994; 94 : 874-6, 879.
36. Travis T. Patient perceptions of factors that affect adherence to dietary regimens for diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1997; 23: 152-6
37. Center for disease control and prevention. Physical activity and health: a report of the surgeon general. Atlanta: US Department of health and
38. Gregg E.W., Gerzoff M.B, Caspersen C. J, Williamson D. F, Narayan K. M. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch intern Med* 2003; 163 (12): 1440-7
39. Stamler, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes care* 1993;16:434-44

40. Guillausseau P-J, Dupuy E. Anti thrombotiques et diabète. Bénéfices et précautions d'emploi. Arch mal cœur vaiss 1996 ; 89 : 1557-61
41. Grimaldi. Traité de diabétologie. 2^{ème} édition. Paris. Médecine-science Flammarion 2009 ; 1044 p
42. Vidal. Le dictionnaire. 88 eme éditions, 2012
43. Virally M, kevorkian J-P, Guillausseau P-J, Incrélines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. Sang thrombose vaisseaux 2008, 20(9) : 453-61
44. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Saxagliptin: a new DPP-4 Inhibitor for the treatment of type 2 Diabetes mellitus. Advances in therapy 2009; 26(3) : 249-62
45. MAGNAN C., KTORZA A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Endocrinologie-Nutrition, Elsevier, 2005.
46. OWENS D., ZINMAN B., BOLLI G. Insulins today and beyond. The Lancet, 2001, 358.
47. CRIMALDI A. et al. Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie.Elsevier SAS, Paris, 2004; 504p.
48. PROUD C G. Regulation of protein synthesis by insulin. Biochem Soc Trans, 2006; 34(2): 213-6
49. GRIMALDI A. et al. Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS, Paris, 2004

50. VERGÈS B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutrition clinique et métabolisme, 2007, 21, 9–16.
51. National institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG 66 in NICE clinical guideline 87 London: NICE; 2009 : 102 p
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG/wave 16/3>
52. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of Extensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet, 1998; 352 (9131):854-65.
53. Scottish intercollegiate Guideline Network, NHS Quality Improvement. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010:170 p
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Répaglinide Zydus 2mg comprimé sécable. Résumé des caractéristiques du produit. Saint Denis : AFSSAPS ; 2011 : 197 p
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rep/R0199938.htm>
55. Nermoto M, Tajima W, Kawamori R. Efficacy of combined use of miglitol in type 2 diabetes patients receiving insulin therapy placebo

controlled double blind comparative study. Acta diabeto 2011; 48 (1) : 15-20

56. Haute autorité de santé. ACTOS 15 mg comprimé B/28 (CIP:355632-4) B/50 (CIP:355633-0) B/84 (CIP:371688-0) ACTOS 30 mg comprimés B/28 (CIP: 355635-3) B/50 (CIP : 355637-6) B/84 (CIP : 371691-1) Laboratoires TAKEDA. Commission de la transparence avis du 20 Juillet 2011. Saint Denis La plaine : HAS ; 2011

[http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/actos-ct-10961.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/actos-ct-10961.pdf)

57. Vidal 2009

58. BOSQUET F., HARTEMANN-HEURTIER A. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004, 10-366-R-30

59. Yang X, Ko GTC, SO WY, Ma RCW, Yu LWL, Konj APS, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. Diabetes 2010; 59 (5): 1254-60.

60. Roi H, Aubert RE, Herman WH: fardeau mondial du diabète, 1995-2025: Prévalence, les estimations numériques et projections Diabetes care 1998 : 21: 1414-31.

61. Reaven GM : Banting Conférence : Rôle de la résistance à l'insuline dans la maladie humaine diabète care 1988 ; 37 : 1595 – 1607.

62. Eastman RC, CC Cowie, Harris MI : Diabète non diagnostiqué ou d'intolérance au glucose et le risque cardiovasculaire. *Diabetes Care* 1997; 20 : 127-2.
63. Pau XR, Licw, Hu YH et al. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
64. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERICKSSON JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, 344 (18): 1343-1350.
65. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
66. OMS/Diabète: le coût du diabète
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/fr/
Accédé le 3/10/2014
67. UK Prospective Diabete Study (UKPDS) Group. Intensive Blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications patients with type 2 diabetes (UKPDS33), *Lancet* 1998, 352 : 837-52
68. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 years follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N engl, J Med* 2008 ; 359 (15) : 1577-89

- 69.Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy- N Engl J Med 2006; 355 : 2427 – 43
- 70.Gaede P, Vedel P, Parving HJ et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and multialbuminuria: the steno type 2 randomised study. Lancet, 1999 ; 353 : 617-622
71. Gaede p, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 34 P, 383 – 93.
- 72.Evans JR, Ogston SA, Emslie – Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006, 49 : 930-6
- 73.Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trial of oral diabetes medication : a systematic review : Arch intern Med 2008 ; 168 : 2070 – 80
- 74.Mao AD, Kuhadiya N, Reynold K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with and increases risk of cardiovascular or all cause of morbidity? : A met-analysis of observational studies. Diabetes care 2008; 31: 1672-8.
- 75.Nessen SE, Nescolls 85, Wolski K et al, Comparison of pioglitazone VS glimepiride on progression of coronary atherosclerosis patients

with type 2 diabetes the periscope randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1561-73.

76. Dormady JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366 : 1279-89
77. Home PD, Pocock , Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (Record): a multicentre randomized, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-35
78. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med, 2004, 164; 2097-2104
79. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland Dja, Lefebvre P, Schee N A et al. On behalf.
80. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al, Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs : retrospective study using UK general practice research database. BMJ 2009; 339: 4731.
81. Chiasson JL, Josse RG, Gomi R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the stop N'DOM Trial. JAMA 2003 ; 290 : 486-94.

82. HERMANSEN K., MORTENSEN L.S., HERMANSEN M-L.
Combining insulins with oral antidiabetic agents: effect on hyperglycemic control, markers of cardiovascular risk and disease. *Vascular Health and Risk Management*, 2008; 4(3) 561-74.
83. RACCAH D. Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment to Target Fasting and Postprandial Blood Glucose Levels. *Insulin* 2006; 1, 158-65.
84. GRIMALDI A., HARTEMANN-HEURTIER A., JACQUEMINET S. et al. *Guide pratique du diabète de type 2*. Edition Masson, Paris, 2009.
85. OMS. Stratégie pharmaceutique de l'OMS : 2000-2003. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments décembre 2000. Genève 2000. 6p.
86. Velasquez G et Boulet P. Mondialisation et accès aux médicaments. *Les implications de l'accord ADPIC/OMC* 2005. Edition révisée. Série économie de la santé et médicaments. Genève : Organisation Mondiale de la Santé 1999.
Who/DAP/98.9 rev .
87. Dumoulin J, Kaddar M, Vélasquez G *et al.* Guide d'analyse économique du circuit du médicament. Genève : Organisation Mondiale de la Santé 2001 ; 70p.
88. OMS. Statistiques sanitaires mondiales 2012
[http : //www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/fr/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/fr/)
Accédé le 3/10/2014

- 89.Niëns LM, Brouwer W B. Measuring the affordability of medicines: Importance and challenges. Health Policy 2013; 112(1):45-52.
- 90.OMS. Mesurer les prix, la disponibilité, l'accessibilité financière et les composantes des prix des médicaments.2ème éd, Genève, OMS 2008. 314p.
- 91.Legis.ci/salaires catégoriels : salaire de base revalorisé et les nouveaux salaires de base 1998 ; 25p.
[www.Loidici.com/nouveaux textes/](http://www.Loidici.com/nouveaux_textes/)
consulté le 3/10/2014
- 92.MEFP-Ministère de l'Emploi et de la Fonction publique. (1993) Décret N°93-608 du 2 juillet 1993.portant classification des Grades et Emplois dans l'administration de l'Etat et dans les Etablissements Publics Nationaux ; 3p.
- 93.The royal college of general practitioners. Clinical guidelines for type 2 diabetes. Management of blood glucose. Publié en 2002 et révisé en 2005 sur : www.nice.org.UK
- 94.IDF Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabetic Med 2006; 23 : 579-93
- 95.Niëns LM, Cameron A, Van de Poel E, Ewen M, Brouwer WB, Laing R. quantifying the impoverishing effects of purchasing medicines: a

cross-country comparison of the affordability of medicines in the developing world. PLoS Med 2010; 7:e1000333.

96. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. Lancet 2009; 373:240-9.
97. Flores G, Krishnakumar J, O'Donnell O, Van Doorslaer E. Coping with health-care costs: implications for the measurement of catastrophic expenditures and poverty. Health Economics 2008; 17:1393-412.
98. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP). Comptes nationaux de la santé. Exercices 2007, 2008. Compte général, sous compte VIH/sida. Abidjan 2010: 130p.
99. MINISANTE Rwanda: amélioration de l'accès aux services de santé au Rwanda. Le rôle de l'assurance, Kigali, Organisation Mondiale de la Santé 2004 : 15p.
100. Bradley R. Comment- defining health insurance affordability: unobserved heterogeneity matters. Journal of Health Economics 2008; 27:1129-40.
101. Whitehead CME. From need to affordability: an analysis of UK housing objectives. Urban Studies 1991; 28:871-87.
102. Komives K, Foster V, Halpern J, Wodon Q. Water, electricity, and the poor: Who benefits from utility subsidies? Washington, DC: The World Bank Group 2005; 306 p.

103. Stone ME. What is housing affordability? The case for the residual income approach. *Housing Policy Debate* 2006; 17:151-84.
104. Milne C. Telecoms demand: measures for improving demand in developing countries-a toolkit for action. Virginia: George Mason University; 2006. Main Report (World Dialogue on Regulation).
105. Niëns LM, Brouwer WBF. Better measures of affordability required. *Lancet* 2009; 373:1081, author reply 1081-82.
106. Niëns LM, Van de Poel E, Cameron A, Ewen M, Laing Ro, Brouwer WBF. Practical measurement of affordability: an application to medicines. *Bulletin of the world Health Organization* 2012; 90:219-27.

ANNEXE 1 : TABLEAU DE RECUEIL DES DONNEES CHEZ LE GROSSISTE

(TABLEAU GROSSISTE)

Code établissement :

[illegible]

ANNEXES 2 : TABLEAU DE RECUEIL DES DONNEES OFFICINE

(Formulaire 1)

[illegible]

ANNEXE 3 : TABLEAU DE RECUEIL DE DONNEES OFFICINE
(Formulaire 2)

ENQUETE OFFICINE: FORMULAIRE 2

Code de l'officine :

Bon N°

N° d'ordre

Compagnie d'assurance

Nom de vente :

Code CIP :

Quantité achetée :

Posologie (Unité de forme galénique/jr):...

Prescription : ☐ Nom commercial

☐ DCI

Mode de paiement :

☐ Direct

☐ Ticket modérateur

☐ Franchise

☐

Plafond

Si Tickets modérateur:

Part patient: /__/_/ %

CFA

Si plafond :

montant : /__/_/___/___/___/___/ F

**ANNEXE 4 : LISTE DES MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS
RECENSES DANS LA LITTERATURE**

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

DCI	Nom commercial
Glibenclamide	Glibenclamide Arrow générique cp sec 2,5 mg (B20, B60, B100)
	Glibenclamide Biogaran générique cp sec 2,5 mg et 5 mg (B20, B60, B90)
	Glibenclamide EG générique cp sec 5 mg (B20, B90)
	Glibenclamide Mylan générique cp sec 2,5 mg et 5 mg (B20, B60, B90 ; B180)
	Glibenclamide Ranbaxy générique cp sec 2,5 mg et 5 mg (B20, B60, B100 ; B180)
	Glibenclamide Ratiopharm générique cp sec 5 mg (B120)
	Glibenclamide Sandoz générique cp sec 2,5 mg et 5 mg (B20, B60, B90 ; B180)
	Daonil cp sec 5 mg (B20, B100)
	Daonil faible cp sec 1,25 mg (B30)
	Hermidaonil cp sec 2,5 mg (B60)
	Glidiabet cp 5 mg (B30)
Gliclazide	Gliclazide Actavis générique cp sec 80 mg (B20, B60, B180)
	Gliclazide Arrow générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide BGR générique cp LM 30 mg (B30, B60)
	Gliclazide Biogaran générique cp sec 80 mg (B120, B60, B180)
	Gliclazide Cristers générique cp sec 80 mg (B20, B60)
	Gliclazide EG générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide Isomed générique cp LM 30 mg (B30, B60, B180)
	Gliclazide KRKA générique cp LM 30 mg et 60 mg (B30, B60, B90, B180)
	Gliclazide Mylan générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide Ratiopharm générique cp LM 30 et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide RPG générique cp LM 30 mg (B30, B60)
	Gliclazide Sandoz générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)

	Gliclazide Teva générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide Zentium générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Gliclazide Zydus générique cp LM 30 mg et cp sec 80 mg (B20, B30, B60, B180)
	Diamicron cp LM 30 mg et 60 mg (B30, B60, B90)
Glimépiride	Glimépiride Accord Healthcare générique cp 1 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Arrow générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride BGR générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Cristers générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride EG générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Evolugen générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Mylan pharma générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Ranbaxy générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Sandoz générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Teva santé générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Zantiva générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Glimépiride Zydus générique cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30, B90)
	Amarel cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30,B90)
	Diabirel cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Diaglim cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Diapride cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Glema cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Glimulin cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Glorion cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
	Glyset cp 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (B30)
Glipizide	Glipizide Mylan générique cp sec 5 mg (B30)
	Dibizide cp 5 mg (B30)
Gliquidone	Glurenorm cp 30 mg (B40,100)

BIGUANIDES

DCI	Nom commercial
Metformine	Metformine Actavis générique cp pell 500 mg et 850 mg (B30, B90)
	Metformine Alter générique cp pell 850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Arrow générique cp pell 500 mg, cp pell sec 850 mg et 1000 mg (B30, B50, B90, B100)
	Metformine Biogaran générique cp pell 500 mg, 850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Cristers générique cp pell 500 mg, 850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine EG générique cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Evolugen générique cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Isomed générique cp pell 500 mg, 850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Mylan générique cp dispers 500 mg, 850 mg et 1000 mg (B30)
	Metformine Mylan Pharma générique cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine PHR LAB générique cp pell 500 mg, 850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Ranbaxy générique cp pell 500 mg et 850 mg (B30, B90)
	Metformine Ratiopharm générique cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine RPG générique cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Teva générique cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Zentiva générique cp pell 500 mg ,850 mg et 1000 mg (B30, B90)
	Metformine Zydus France générique cp pell 850 mg (B30, B90)
	Glucophage cp pell 500 mg, 850 mg et cp pell sec 1000 mg (B30, B50, B90)
	Metforal cp pell 850 mg (B30)
	Ranophage OD cp 1000 mg (B30)
	Stagid cp sec 700 mg (B30, B100)

GLITAZONES

DCI	Nom commercial
Rosiglitazone	Avandia cp pell 2 mg, 4 mg et 8 mg (B14, B28, B56, B84, B158)
	Avandia ECH cp pell 4 mg (B14)
Pioglitazone	Actos cp 15 mg et 30 mg (B28, B50, B84)

GLINIDES

DCI	Nom commercial
Repaglinide	Novonorm cp 0,5 mg, 1 mg et 2 mg (B90, B270)

INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES

DCI	Nom commercial
Acarbose	Acarbose Arrow générique cp 50 mg et 100 mg (B90)
	Acarbose Biogaran générique cp 50 mg et cp sec 100 mg (B90)
	Acarbose EG générique cp 50 mg et 100 mg (B90)
	Acarbose Mylan générique cp 50 mg et cp sec 100 mg (B90)
	Acarbose Zentiva générique cp 50 mg et cp sec 100 mg (B90)
	Glucor cp 50 mg et cp sec 100 mg (B90)
Miglitol	Diastabol cp 50 mg et 100 mg (B90)

INHIBITEURS DE LA DPP-4

DCI	Nom commercial
Sitagliptine	Januvia cp pell 50 mg et 100 mg (B28, B50)
	Xelevia cp pell 50 mg et 100 mg (B28)
Vildagliptine	Galvus cp 50 mg (B30, B60, B90)
Saxagliptine	Onglyza cp pell 5 mg (B30, B90)

GLIPTINES

DCI	Nom commercial
Exenatide	Byetta sol inj. en stylo 5 µg et 10 µg (cart 2,4 ml et 1,2 ml)
Liraglutide	Victoza sol inj. en stylo 6 mg/ml (2 stylo de 3 ml)

INSULINE

DCI	Nom commercial
Insuline	Insulatard 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Insulatard Flexpen 100 ui/ml sol inj. (5 stylo 3 mL)
	Insulatard Innolet 100 ui/ml sol inj. (5 stylo 3 mL)
	Insulatard penfill 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Actrapid 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Actrapid penfill 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Insulet mix 30 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Insulet NPH 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Insulet rapide 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Mixtard 30 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Novomix 30 Flexpen 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Novomix 30 Penfill 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Novomix 50 et 70 Flexpen 100 ui/ml sol inj. (5 stylo 3 mL)
	Novorapid 100 ui/ml sol inj. (FL 10 mL)
	Novorapid Flexpen 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Novorapid Penfill 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL)
	Lantus 100 ui/ml sol inj. (5 cart 3 mL) et (FL 10 mL)
	Lantus Solostar 100 ui/ml sol inj. (5 stylo 3 mL)

ASSOCIATIONS D'HYPOGLYCEMIANTS

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET BIGUANIDES

DCI	Nom commercial
Glibenclamide + Metformine	Glibomet cp 400 / 2,5 mg (B40)
	Glucovance cp pell 500 / 2,5 mg ; 500 / 5 mg et 1000 / 5 mg (B30)
Glimépiride + Metformine	Amaryl M cp 1 mg et 2 mg (B30)
Glipizide + Metformine	Dibizide M cp 5 mg (B30)

INHIBITEURS DE LA DPP-IV ET BIGUANIDES

DCI	Nom commercial
Vildagliptine +Metformine	Galvus met cp 50/500 mg (B30) et 50/1000 mg (B30)