



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 92

# PANDEMIE DE LA COVID-19 ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT ATTEINT DE DIABETE DE TYPE 2 : QUEL IMPACT ?

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Madame Khaoula BOUGRINE**

*Née le 08 Juin 1997 à Casablanca*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : Diabète de type 2; Pandémie; Confinement; SARS-COV2

**Membres du Jury** :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Madame Samira SERRAGUI**

Professeur de Pharmacologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Madame Mouna OUADGHIRI**

Professeur de Microbiologie et Biologie Moléculaire

**Madame Amal YASSINE**

Médecin généraliste, titulaire d'un doctorat d'état en sciences de la vie  
et de la santé, Agence Nationale de l'Assurance Maladie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Membre associé**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحاننا لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم



صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines***

**Professeur Brahim LEKEHAL**

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

**Professeur Taoufiq DAKKA**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

**Professeur Younes RAHALI**

***Secrétaire Général*** : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

***Chef du Service des Affaires Administratives***

**Mr. Abdellah KHALED**

***Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats***

**Mr. Azzeddine BOULAAJOU**

***Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages***

**Mr. Najib MOUNIR**

***Chef du service des Finances***

**Mr. Rachid BENNIS**

***\*Enseignant militaire***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Mat. Orangers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen FMPT</u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale– <u>Dir. du CHIS Rabat</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie <u>Inspecteur du SSM</u>
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

***\*Enseignant militaire***

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

***\*Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOULE Yamina  
Pr. OUILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophthalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophthalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophthalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*

Médecine interne  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*



Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-Orthopédie

***\*Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophthysiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Ne Urologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Ophthalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***\*Enseignant militaire***

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

***\*Enseignant militaire***

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# Dédicaces





*Au nom d'ALLAH le Tout puissant, Tout miséricordieux.*

*Que la paix soit sur le sceau des prophètes Mohammad, sa noble famille, ses compagnons ainsi que tous ceux qui l'ont suivi et le suivent encore jusqu'au jour du jugement dernier.*

*Louange à Dieu qui m'a inspiré, m'a guidé dans le bon chemin, m'a donné la force pour survivre et l'audace de dépasser toutes les difficultés.*

*Je dédie cette thèse. . .*

***À mes très chers parents MOUSLIH Mina et BOUGRINE Mustapha :***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma gratitude et mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez dû endurer pour mon avenir et mon bien-être. À qui, baisser les bras n'était pas une option. J'espère être toujours digne de votre estime et je vous remercie d'être toujours à mes côtés.*

***À ma très chère maman,***

*La plus merveilleuse de toutes. Tu as toujours été pour moi un symbole de bonté, générosité et de tendresse. Merci de m'avoir aidée à trouver mon chemin. Merci pour ton temps, tes conseils et pour tous tes sacrifices. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude et de toute mon affection.*

*Puisse Dieu, Tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie.*

***À mon très cher papa,***

*Merci pour tous tes efforts, tes prières et tes sacrifices. Merci d'être à mes côtés durant toutes ses années d'études, m'aider à avancer et me pousser à me surpasser pour être une personne meilleure. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation.*

*Que Dieu le Tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

***À ma chère sœur BOUGRINE Salma,***

*À notre futur médecin, à mon amie et ma conseillère.*

*Tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral. Puisse ALLAH pérenniser et consolider ce lien fraternel encore et encore et puissions-nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.*

*Je te souhaite longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je t'aime.*

***À mon cher frère BOUGRINE Abderrahmane,***

*Je t'ai vu venir au monde, J'ai assisté à tes premiers pas et je t'ai appris tes premiers mots. Mon plus grand souhait est de te voir t'épanouir et réussir dans tout ce que tu entreprends dans ta vie. Que Dieu te guide et illumine ton chemin.*

*Je te ferai plaisir et j'écrirai dans ma thèse « Dima Raja ».*

***À la mémoire de mes deux grands-pères BOUGRINE Mohammed et MOUSLIH Abdelkbir,***

*Vous avez toujours été dans nos esprits et dans nos cœurs, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le Miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

***À ma grand-mère HASSIBI Mahjouba,***

*À mon amour inconditionnel, au symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de prier pour moi.*

*À la femme adorable au grand cœur, que Dieu te protège.*

***À ma grand-mère EL ALLALI Zahra***

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon estime et de mon respect.*

*Puisse Dieu le Tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***À la famille MOUSLIH***

***Ma tante Kabira et son mari MOUH Aziz***

***Mon oncle Mustapha et sa femme HARRAQ Saliha***

***Mon oncle Brahim et sa femme SAMADI Hanane***

***Mon oncle Mohammed***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour vos encouragements. Vous m'avez soutenu tout au long de mon parcours. Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

*Que Dieu le Tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

***À la famille BOUGRINE***

***Mon oncle Jamal et sa femme ABID Mina***

***Mon oncle Moubarak et sa femme JEMMOUJ Hind***

***Ma tante Fatima***

***Mon oncle Aziz***

*Aucune dédicace ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous porte. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que j'ai à votre égard et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours de vous honorer.*

*Que Dieu vous procure bonheur et prospérité.*

***À mes cousines et cousins***

***BOUGRINE Mohamed, MOUH Oussama, MOUH Mohammed Amine, BOUGRINE Nada, MOUSLIH Rania, MOUSLIH Imane, MOUSLIH Maryam, BOUGRINE Rayan, BOUGRINE Rania, MOUSLIH Salman, BOUGRINE Mohammed Amine, MOUSLIH Ilyass***

*Merci pour tous les bons moments de joie et de folie qu'on a vécus ensemble et qu'on va vivre encore inchaallah. Je vous aime inconditionnellement et j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite.*

*Veuillez trouver l'expression de ma grande affection et mon profond attachement.*

**À mon amie GUOURSSA Fatima Ez-zahra**

*Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens à ton égard. Merci pour ton écoute et ta disponibilité. Auprès de toi, je trouve un réconfort et une oreille attentive à tout moment. Nos fous-rires, nos petits moments de bonheur, nos années passées ensemble seront à jamais les plus belles années de ma vie. Je ne te remercierai jamais assez pour ta présence. Je t'aime fort.*

**À mon amie Dr. HAIKAL Basma**

*Ma meilleure amie, même si nous sommes loin l'une de l'autre désormais, cela n'a aucune importance. Nous sommes toujours les meilleures amies du monde. Si nos rencontres me manquent, nos échanges restent quotidiens avec nos petits textos ou nos longs audios. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection. Je ne peux imaginer ce qu'aurait été ce parcours sans toi. Merci d'avoir été à mes côtés à chaque instant. Je t'aime Petit cœur ;).*

**À mon amie BANAILLE Jihade**

*À ma meilleure amie et ma complice ☺. Nous avons vécu tellement d'aventures durant ce parcours universitaire! Aujourd'hui je souhaite te remercier d'être une amie si merveilleuse. En témoignage de l'amitié qui nous unit, des expériences qu'on a vécues, des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

**À mon amie et binôme CHENNAQ Meryem**

*À la meilleure binôme qu'on peut avoir. Depuis que je t'ai connue, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Je remercie Dieu qui a croisé nos chemins. Merci pour les moments de joie et rires qui nous ont unis. Tu es formidable chère amie. Je te souhaite tout le bonheur du monde. Je t'aime Hammoussa ☺*

**À mes chères amies ZIOUANI Zineb et HARFI Salma,**

*Je n'ai pas pris de vos nouvelles depuis très longtemps. Le tourbillon de la vie est tel que parfois on passe à côté des choses importantes. Mais je pense à vous régulièrement et j'aimerais vraiment que l'on prenne le temps de se voir comme au bon vieux temps. Que ce travail soit l'expression de ma grande affection et puisse honorer nos 20 ans d'amitié.*

***À mon amie et consœur Dr. LYOUSSI Zineb***

*Merci pour ta disponibilité, pour ta gentillesse, pour tes conseils et pour tes réponses à mes nombreuses questions. Je te dédie ce travail en témoignage de ma grande admiration et je te souhaite bonheur et prospérité dans ta vie familiale et professionnelle.*

***À mes chères amies AMARA Zeyneb, MOUDDANE Meryem, MOUFID Ilham, CHERKAOUI MALKI Sanae, BADIR Oulaya, ELBOU Salma, SALMI Ghita,***

*Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés et pour tout le bonheur que vous me procurez. Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.*

***À ma professeur ABAKA Malika***

*Qui a cru en moi et n'a jamais cessé de m'encourager, surtout durant mes moments les plus difficiles pendant ma première année à la faculté de médecine et de pharmacie. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.*

***À tous mes professeurs qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.***

***À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.***

***À tous ceux qui ont contribué à ce que je devienne celle que je suis aujourd'hui.***



# Remerciements



*À Notre maître et président du Jury de thèse  
Monsieur Pr. BOUSLIMAN Yassir  
Professeur de toxicologie*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre jury de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles n'ont cessé de susciter notre admiration.*

*Permettez-nous, professeur, de vous exprimer à travers ce travail notre respect et notre estime  
distinguée.*

*À notre maître et rapporteur de thèse  
Madame Pr. SERRAGUI Samira  
Professeur de pharmacologie*

*Ce fut un honneur de travailler sous votre tutelle.*

*Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils lors la réalisation de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles nous servent d'exemple.*

*Veillez accepter, chère professeur, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*



*À notre maître et juge de thèse  
Monsieur Pr. EL HARTI Jaouad  
Professeur de chimie thérapeutique*

*Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de participer à notre jury de thèse.  
Nous vous présentons tout notre respect devant votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et  
vos compétences professionnelles.  
Veuillez, cher maître, croire à l'expression de notre plus profond respect et notre sincère admiration.*

*À notre maître et juge de thèse  
Madame Pr. OUADGHIRI Mouna  
Professeur de microbiologie – biologie moléculaire*

*Nous vous remercions de nous avoir honorées de votre présence en ce jour si spécial.  
Nous sommes très touchées par votre gentillesse et votre modestie.  
Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre sincère respect et notre plus grande estime.*

*À notre juge de thèse  
Madame Dr. YASSINE Amal  
MD, Phd, Agence nationale de l'assurance maladie*

*Nous vous adressons nos remerciements pour avoir participé à ce jury et pour avoir pris le temps de juger notre travail. C'est un honneur pour nous d'avoir pu présenter cette thèse en votre présence.*

***À notre maître de stage Dr. IMOUNACHEN Zitouni***  
***Pharmacien d'officine***

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de nous recevoir dans votre officine de pharmacie.*

*Nous avons beaucoup apprécié votre compétence et vos qualités humaines.*

*Soyez rassurés de nos vifs remerciements et notre reconnaissance ultime.*

***À toute l'équipe de l'officine AL MOUNA***  
***Saida, Lamiaa et Milouda***

*Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre accompagnement, votre gentillesse et pour le temps que vous nous avez consacré tout au long de notre stage.*



# ***Liste des abréviations***



# Abréviations

<b>ACD</b>	: Acidocétose diabétique
<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ADO</b>	: Antidiabétique oral
<b>ADOPT</b>	: a diabetes outcome progression trial
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>AMP-kinase</b>	: Adénosine monophosphate kinase
<b>AOMI</b>	: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>ASC</b>	: Aire sous la courbe
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>Bpm</b>	: Battement par minute
<b>CANVAS</b>	: Canagliflozin cardiovascular assessment study
<b>CICr</b>	: Clairance de la créatinine
<b>Cmax</b>	: Concentration maximale plasmatique
<b>CMIM</b>	: Caisse mutualiste interprofessionnelle marocaine
<b>CMSS</b>	: Caisse mutuelle de sécurité sociale
<b>CNOPS</b>	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
<b>CNSS</b>	: Caisse nationale de sécurité sociale
<b>COVID-19</b>	: Coronavirus disease appeared in 2019
<b>CYP</b>	: Cytochrome P
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DFGe</b>	: Débit de filtration glomérulaire estimé
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>EHH</b>	: Etat hyperglycémique hyperosmolaire
<b>ETP</b>	: Education thérapeutique du patient
<b>FAR</b>	: Forces armées royales
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>FID</b>	: Fédération internationale du diabète
<b>GBD</b>	: Global burden of disease
<b>GIP</b>	: Glucose-dependent insulintropic polypeptide
<b>GLP-1</b>	: Glucagon like peptide-1
<b>Hb A1c</b>	: Hémoglobine glyquée
<b>HGPO</b>	: Hyperglycémie provoquée par voie orale

<b>HOMA</b>	: Homeostasis model assessment
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>iDPP4</b>	: Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4
<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IG</b>	: Index glycémique
<b>IgG</b>	: Immunoglobulines G
<b>IgM</b>	: Immunoglobulines M
<b>IMAO</b>	: Inhibiteurs de la monoamine oxydase
<b>INR</b>	: International normalized ratio
<b>INSERM</b>	: Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>MERS-COV</b>	: Middle east respiratory syndrome coronavirus
<b>MHD</b>	: Mesures hygiéno-diététiques
<b>MmHg</b>	: Millimètre de mercure
<b>MODY</b>	: Maturity onset diabetes of the young
<b>ND</b>	: Néphropathie diabétique
<b>NDP</b>	: Neuropathie diabétique périphérique
<b>NPH</b>	: Neutral protamine Hagedorn
<b>NYHA</b>	: New York heart association
<b>OAT3</b>	: Organic anion transporter 3
<b>OCF</b>	: Office chérifien des phosphates
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PEC</b>	: Prise en charge
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroxisome proliferator activated receptor-gamma
<b>RAMED</b>	: Régime d'assistance médicale
<b>RD</b>	: Rétinopathie diabétique
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcriptase polymerase chain reaction
<b>SARS-COV</b>	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus
<b>SARS-COV2</b>	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>SGLT-2</b>	: Cotransporteur sodium-glucose de type 2
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SUR</b>	: Sulfonyl urea receptor
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>Tmax</b>	: temps nécessaire pour atteindre la Cmax
<b>UGT</b>	: Uridine 5' diphosphoglucuronosyltransférase
<b>UKPDS</b>	: United kingdom prospective diabetes study
<b>USPPI</b>	: Urgence de santé publique de portée internationale
<b>Vd</b>	: Volume de distribution
<b>VIH</b>	: Virus d'immunodéficience humaine



## *Liste des illustrations*





# Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> Répartition des patients en fonction des tranches d'âge. ....	79
<b>Figure 2:</b> Répartition des patients en fonction du sexe. ....	80
<b>Figure 3:</b> Répartition des patients en fonction de la région d'habitat. ....	81
<b>Figure 4:</b> Répartition des patients en fonction du milieu d'habitat. ....	82
<b>Figure 5:</b> Répartition des patients en fonction de l'activité professionnelle. ....	83
<b>Figure 6:</b> Répartition des patients en bénéficiaires et non bénéficiaires de couverture médicale. ....	83
<b>Figure 7:</b> Répartition des patients bénéficiaire de couverture médicale en fonction du type de cette dernière. ....	84
<b>Figure 8:</b> Répartition des patients qui travaillent en fonction de l'intensité de l'activité physique au travail. ....	85
<b>Figure 9:</b> Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du diabète en années. ....	86
<b>Figure 10:</b> Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte du diabète de type 2. ....	87
<b>Figure 11:</b> Répartition des patients en fonction du secteur du suivi du diabète de type 2. ....	87
<b>Figure 12:</b> Répartition des patients en fonction du médecin traitant. ....	88
<b>Figure 13:</b> Répartition des patients en fonction du changement du médecin traitant. ....	88
<b>Figure 14:</b> Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du changement du médecin traitant en années. ....	89
<b>Figure 15:</b> Répartition des patients en fonction de la cause du changement du médecin traitant. ....	90
<b>Figure 16:</b> Répartition des patients présentant des comorbidités en fonction du type de comorbidité. ....	91
<b>Figure 17:</b> Répartition des patients en fonction de leur atteinte par le SARS-COV2 ou non. ....	93
<b>Figure 18:</b> Fréquence des consultations médicales avant la pandémie. ....	94
<b>Figure 19:</b> Fréquence des consultations médicales pendant le confinement. ....	95
<b>Figure 20:</b> Fréquence des consultations médicales après le confinement. ....	96
<b>Figure 21:</b> Causes du changement de la fréquence des consultations médicales durant le confinement. ....	97
<b>Figure 22:</b> Causes du changement de la fréquence des consultations médicales après le confinement. ....	98
<b>Figure 23:</b> Modalités des consultations médicales avant la pandémie. ....	99
<b>Figure 24:</b> Modalités des consultations médicales pendant le confinement. ....	100
<b>Figure 25:</b> Modalités des consultations médicales après le confinement. ....	101
<b>Figure 26:</b> Causes du changement des modalités des consultations médicales durant le confinement. ....	102
<b>Figure 27:</b> Traitement du diabète de type 2 avant la pandémie. ....	103

<b>Figure 28:</b> Traitement du diabète de type 2 pendant le confinement.....	104
<b>Figure 29:</b> Traitement du diabète de type 2 après le confinement.....	105
<b>Figure 30:</b> Nature du changement de traitement pendant le confinement.....	106
<b>Figure 31:</b> Causes du changement de traitement pendant le confinement. ....	107
<b>Figure 32:</b> Personne effectuant le changement de traitement pendant le confinement. ....	108
<b>Figure 33:</b> Causes du changement de traitement après le confinement. ....	110
<b>Figure 34:</b> Personne effectuant le changement du traitement après le confinement.....	111
<b>Figure 35:</b> Qualité de l'adhésion au traitement. ....	112
<b>Figure 36:</b> Fréquence de l'autosurveillance glycémique.....	114
<b>Figure 37:</b> Fréquence de réalisation d'analyses médicales pour suivi du diabète de type 2. ....	115
<b>Figure 38:</b> Changements survenus sur les valeurs de l'Hb A1c pendant les trois périodes. ....	116
<b>Figure 39:</b> Types de l'activité physique pratiqués par les patients avant la pandémie.....	118
<b>Figure 40:</b> Types d'activité physique pendant le confinement.....	119
<b>Figure 41:</b> Types d'activité physique après le confinement.....	120
<b>Figure 42:</b> Changements de la durée de l'activité physique durant les trois périodes. ....	122
<b>Figure 43:</b> Changements de la fréquence de l'activité physique durant les trois périodes.....	123
<b>Figure 44:</b> Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique pendant le confinement.....	124
<b>Figure 45:</b> Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique après le confinement.....	125
<b>Figure 46:</b> Observance nutritionnelle en termes de qualité.....	126
<b>Figure 47:</b> Observance nutritionnelle en termes de quantité.....	127
<b>Figure 48:</b> Pourcentages de survenue d'épisodes dépressifs durant les trois périodes. ....	128
<b>Figure 49:</b> Pourcentages de survenue d'anxiété durant les trois périodes.....	129
<b>Figure 50:</b> Qualité de sommeil pendant les trois périodes.....	130

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Ajustement des doses de l'empagliflozine en fonction du DFGe ou de la ClCr .....	53
<b>Tableau 2.a:</b> Molécules utilisées pour traiter les comorbidités.....	92
<b>Tableau 2.b:</b> Molécules utilisées pour traiter les comorbidités.....	93
<b>Tableau 3:</b> Nature du changement de traitement après le confinement. ....	109
<b>Tableau 4:</b> Répartition des patients en fonction des complications du diabète de type 2 durant les trois périodes.....	117

# Liste des annexes

<b>Annexe 1:</b> Questionnaire utilisé dans la présente étude.....	152
--	-----



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie bibliographique</b> .....	4
<b>1 Diabète</b> .....	5
1.1 Définition du diabète .....	5
1.2 Différents types de diabète existant .....	5
1.3 Epidémiologie .....	5
1.4 Diagnostic .....	6
1.5 Complications .....	6
1.5.1 Complications aiguës .....	7
1.5.1.1 Hypoglycémie .....	7
1.5.1.2 Hyperglycémie .....	7
1.5.1.3 Acidocétose diabétique (ACD) et état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH) .....	7
1.5.2 Complications chroniques .....	8
1.5.2.1 Microangiopathies .....	8
1.5.2.1.1 Rétinopathie diabétique (RD) .....	8
1.5.2.1.2 Neuropathie diabétique .....	9
1.5.2.1.3 Néphropathie diabétique (ND) .....	9
1.5.2.2 Macroangiopathies .....	10
1.5.2.2.1 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .....	10
1.5.2.2.2 Cardiopathie ischémique .....	10
1.5.2.2.3 Accident vasculaire cérébral (AVC).....	11
<b>2 Diabète de type 2</b> .....	12
2.1 Epidémiologie .....	12
2.2 Causes du diabète de type 2 .....	12
2.3 Physiopathologie .....	12
2.4 Prise en charge .....	13
2.4.1 Traitement médicamenteux .....	13
2.4.1.1 Les médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline .....	13

2.4.1.1.1 Les biguanides .....	13
2.4.1.1.2 Les glitazones ou thiazolidinediones .....	16
2.4.1.2 Les médicaments stimulant la production de l'insuline .....	20
2.4.1.2.1 Les sulfamides hypoglycémiantes .....	20
2.4.1.2.2 Les glinides ou métaglinides .....	28
2.4.1.3 Les médicaments réduisant l'absorption des sucres .....	32
2.4.1.4 Les médicaments agissant par le biais des incrétines .....	36
2.4.1.4.1 Les analogues des incrétines ou gliptines .....	36
2.4.1.4.2 Les agonistes des récepteurs du GLP-1 .....	45
2.4.1.5 Les médicaments favorisant l'élimination des sucres .....	51
2.4.1.6 L'insuline .....	57
2.4.2 Education thérapeutique du patient (ETP) .....	66
2.4.2.1 Prise en charge nutritionnelle .....	67
2.4.2.2 Activité physique .....	68
<b>3 La pandémie de la COVID-19 .....</b>	<b>70</b>
3.1 Définition d'une pandémie .....	70
3.2 La pandémie de la COVID-19 : chronologie.....	70
3.3 Le SARS-COV2 .....	71
3.4 Symptomatologie et évolution de la maladie .....	72
3.5 Diagnostic biologique et radiologique .....	72
3.5.1 Diagnostic biologique .....	72
3.5.1.1 Tests moléculaires 'reverse transcriptase polymerase chain reaction' (RT-PCR) .....	72
3.5.1.2 Sérologie .....	72
3.5.2 Diagnostic radiologique .....	73
3.6 Protocole de traitement adopté par le Maroc .....	73
<b>Partie pratique.....</b>	<b>75</b>
<b>1 Caractéristiques de l'étude .....</b>	<b>76</b>
1.1 Type de l'étude .....	76
1.2 Lieu de l'étude .....	76

<b>2 Objectifs de l'étude</b> .....	<b>76</b>
2.1 Objectif général .....	76
2.2 Objectifs spécifiques .....	76
<b>3 Patients et méthodes</b> .....	<b>77</b>
3.1 Patients .....	77
3.1.1 Critères d'inclusion .....	77
3.1.2 Critères d'exclusion .....	77
3.1.3 Considérations éthiques .....	77
3.2 Méthodes .....	77
3.2.1 Questionnaire .....	77
3.2.2 Collecte des données .....	78
3.2.3 Traitement et analyse des données .....	78
<b>4 Résultats</b> .....	<b>78</b>
4.1 Durée de l'étude .....	78
4.2 Informations générales de la population étudiée .....	79
4.2.1 Nombre de patients .....	79
4.2.2 Age.....	79
4.2.3 Sexe.....	80
4.2.4 Région d'habitat .....	81
4.2.5 Milieu d'habitat .....	82
4.2.6 Activité professionnelle .....	83
4.2.7 Couverture médicale .....	83
4.2.8 Type de couverture médicale .....	84
4.2.9 Activité physique au travail .....	85
4.2.10 Ancienneté du diabète .....	86
4.2.11 Découverte de la maladie .....	87
4.2.12 Secteur du suivi médical .....	87
4.2.13 Médecin traitant .....	88
4.2.14 Changement du médecin traitant .....	88



4.2.15 Ancienneté du changement du médecin traitant .....	89
4.2.16 Causes du changement du médecin traitant .....	90
4.2.17 Pourcentage de comorbidités .....	91
4.2.18 Types de comorbidités.....	91
4.2.19 Molécules utilisées dans le traitement des comorbidités .....	92
4.2.20 Infection au SARS-COV2 .....	93
4.3 Suivi médical .....	94
4.3.1 Fréquence des consultations médicales avant la pandémie .....	94
4.3.2 Fréquence des consultations médicales pendant le confinement .....	95
4.3.3 Fréquence des consultations médicales après le confinement .....	96
4.3.4 Causes du changement de la fréquence des consultations médicales durant le confinement .....	97
4.3.5 Causes du changement de la fréquence des consultations médicales après le confinement .....	98
4.3.6 Modalités des consultations médicales avant la pandémie .....	99
4.3.7 Modalités des consultations médicales pendant le confinement .....	100
4.3.8 Modalités des consultations médicales après le confinement .....	101
4.3.9 Causes du changement des modalités des consultations médicales durant le confinement .....	102
4.3.10 Causes du changement des modalités des consultations médicales après le confinement .....	103
4.4 Traitement du diabète de type 2 .....	103
4.4.1 Traitement du diabète de type 2 avant la pandémie .....	103
4.4.2 Traitement du diabète de type 2 pendant le confinement .....	104
4.4.3 Traitement de diabète de type 2 après le confinement .....	105
4.4.4 Nature du changement de traitement pendant le confinement .....	106
4.4.5 Causes du changement de traitement pendant le confinement .....	107
4.4.6 Personne effectuant le changement de traitement pendant le confinement .....	108
4.4.7 Nature du changement de traitement après le confinement .....	108
4.4.8 Causes du changement de traitement après le confinement .....	110
4.4.9 Personne effectuant le changement du traitement après le confinement .....	111
4.4.10 Adhésion au traitement.....	112
4.5 Analyses médicales et autosurveillance glycémique .....	113

4.5.1	Fréquence de l'autosurveillance glycémique.....	113
4.5.2	Fréquence de réalisation d'analyses médicales pour suivi du diabète de type 2 .....	115
4.5.3	Valeurs d'Hb A1c .....	116
4.6	Complications du diabète de type 2 .....	117
4.7	Activité physique .....	118
4.7.1	Types d'activité physique avant la pandémie : .....	118
4.7.2	Types d'activité physique pendant le confinement .....	119
4.7.3	Types d'activité physique après le confinement .....	120
4.7.4	Durée de l'activité physique par séance .....	121
4.7.5	Fréquence de l'activité physique .....	123
4.7.6	Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique pendant le confinement .....	124
4.7.7	Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique après le confinement .....	125
4.8	Observance nutritionnelle .....	126
4.8.1	Observance nutritionnelle en termes de qualité .....	126
4.8.2	Observance nutritionnelle en termes de quantité .....	127
4.9	Etat psychologique .....	128
4.9.1	Episode dépressif .....	128
4.9.2	Anxiété .....	129
4.9.3	Qualité du sommeil .....	130
<b>5</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>131</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>144</b>
	<b>Résumés</b> .....	<b>147</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>151</b>
	<b>Références</b> .....	<b>159</b>



# ***Introduction***



Les pandémies ne constituent pas un nouveau phénomène, elles ont depuis toujours menacé la vie de l'Homme [1].

La pandémie que nous vivons actuellement est causée par un virus appartenant à la famille des Coronaviridae [2], découvert pour la première fois à Wuhan en Chine [3]. En effet, sept Coronavirus sont connus pour causer une infection chez l'Homme dont le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV), le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-COV) et le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère apparu en 2019 (SARS-COV2) qui peuvent causer des maladies sévères [2].

Le 11 Mars 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que la maladie due au coronavirus apparue en 2019 (COVID-19) dont l'agent causal est le SARS-COV2 est considérée comme une pandémie. Ce virus est à l'origine d'une symptomatologie essentiellement respiratoire bénigne dans la plupart des cas. Néanmoins, l'infection au SARS-COV2 peut se manifester par des formes plus graves surtout en présence de comorbidités [3].

Suite à cette déclaration de l'OMS, le Maroc a annoncé l'état d'urgence sanitaire le 20 Mars 2020 et a mis en place un ensemble de mesures de protection sanitaire dont le principal était le confinement afin de faire face à la propagation du virus et protéger les individus surtout les plus vulnérables d'entre eux, notamment les personnes diabétiques qui risquent de développer des formes graves de la maladie une fois infectées [4].

En effet, le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique définie par une insulino-résistance [5]. Il en résulte des taux anormalement augmentés de glucose dans le sang (hyperglycémie) qui se compliquent à long terme par des microangiopathies (rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique, neuropathie diabétique) et des macroangiopathies (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, insuffisance artérielle des membres inférieurs) [6].

Cette pathologie demeure l'un des principaux problèmes de santé publique à l'échelle mondiale du fait qu'elle affectait plus de 463 millions de personnes entre 20 et 79 ans autour du monde en 2019 selon la fédération internationale du diabète (FID) avec une estimation de 578,4 millions d'adultes vivant avec le diabète d'ici 2030 [7]. Le diabète de type 2 est le type de diabète le plus courant et il représente environ 90 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde [7]. L'incidence du DT2 augmente avec l'âge. La maladie se manifeste généralement après 40 ans et elle est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans. L'incidence est maximale entre 75 et 79 ans avec 20% des hommes et 14% des femmes traités pour cette maladie selon l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) [8].

L'objectif de notre travail est d'étudier l'impact de cette pandémie et des mesures de protection sanitaire l'accompagnant sur le patient diabétique de type 2 aussi bien sur le plan thérapeutique qu'hygiéno-diététique que psychologique. Nous allons également chercher les éventuelles adaptations du système de santé marocain en temps de crise. L'étude comportera une comparaison entre la période précédant la pandémie, celle du confinement et celle le suivant en termes d'habitudes quotidiennes du patient diabétique de type 2 afin d'en tirer des leçons pour l'avenir.



# *Partie bibliographique*



# 1 Diabète:

## 1.1 Définition du diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, hormone régulatrice de la glycémie, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'hyperglycémie est un effet fréquent du diabète non équilibré, qui entraîne avec le temps des atteintes graves de nombreuses parties de l'organisme et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins [9].

## 1.2 Différents types de diabète existent:

- Le diabète de type 1 : dû à la destruction des cellules  $\beta$ , entraînant généralement une carence absolue en insuline
- le diabète de type 2 : dû à une perte progressive de la sécrétion d'insuline sur fond de résistance à l'insuline.
- le diabète gestationnel : diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse, mais qui n'est pas clairement un diabète déclaré.
- Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes :
  - les syndromes de diabète monogénique tels que le diabète néonatal et le diabète des jeunes en phase de maturité (MODY)
  - les maladies du pancréas exocrine
  - le diabète induit par des médicaments ou des produits chimiques tels que l'utilisation de glucocorticoïdes, le traitement du virus d'immunodéficience humaine (VIH)/ syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou la transplantation d'organes [10].

## 1.3 Epidémiologie :

En 2010, on prévoyait que le diabète toucherait environ 438 millions de personnes dans le monde à l'horizon de 2025. En 2019, cette estimation a déjà été dépassée de 25 millions de cas, avec environ 463 millions de personnes souffrant de diabète dans le monde [11]. Au

Maroc, selon l'enquête nationale sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles réalisée en 2018 par le ministère de la santé, 2,5 millions de marocains âgés de plus de 18 ans sont diabétiques [12].

#### **1.4 Diagnostic :**

Le diabète peut être diagnostiqué sur la base de la glycémie plasmatique, en cherchant soit la valeur de la glycémie plasmatique à jeun, soit la valeur de la glycémie plasmatique 2 heures après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Il peut être également diagnostiqué à partir de la valeur de l'hémoglobine glyquée (Hb A1c) [10]. Le diagnostic de diabète sucré est posé après deux résultats de glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L [10] ou une glycémie supérieure à 2 g/L à 2 heures après une charge de 75 g de glucose [13].

Chez un patient présentant des symptômes classiques, la mesure de la glycémie plasmatique est suffisante pour diagnostiquer un diabète (symptômes d'hyperglycémie plus une glycémie plasmatique aléatoire  $\geq 2$  g/L). Dans ces cas, il est essentiel de connaître le taux de glucose plasmatique car, en plus de confirmer que les symptômes sont dus au diabète, il éclairera les décisions de prise en charge. La confirmation du diagnostic nécessite deux résultats de test anormaux, provenant soit du même échantillon, soit de deux échantillons de test distincts [10].

Certains praticiens peuvent également vouloir connaître la valeur de l'Hb A1c pour déterminer la chronicité de l'hyperglycémie [10]. Cette méthode est utile lorsqu'il n'est pas possible de déterminer la glycémie à jeun. Pour confirmer le diagnostic du diabète, la valeur de l'Hb A1c doit être supérieure ou égale à 6.5% [14].

#### **1.5 Complications :**

Concernant les complications du diabète, on distingue des complications aiguës et d'autres chroniques :



## **1.5.1 Complications aiguës :**

### **1.5.1.1 Hypoglycémie :**

On parle d'hypoglycémie lorsque la concentration de glucose plasmatique est inférieure à 70 mg/dL. Elle se manifeste par des sueurs, des tremblements, des palpitations, des troubles de la concentration, des troubles comportementaux, une humeur instable et, en fin de compte, un coma [14].

### **1.5.1.2 Hyperglycémie :**

Lorsque le patient contracte une maladie aiguë, la glycémie peut se dérégler rapidement. Il s'agit le plus souvent de maladies infectieuses comme la grippe ou une infection urinaire. Une corticothérapie peut également provoquer un dérèglement de la glycémie. En cas d'hyperglycémie importante et persistante, il faut augmenter la posologie des médicaments antidiabétiques oraux temporairement, ou instaurer un traitement temporaire par insuline, ou augmenter la dose d'insuline en cours. La nécessité d'une hospitalisation est tributaire notamment de la possibilité de concrétiser les conditions basiques de surveillance de la glycémie et de l'administration de l'insuline, de la gravité de la situation pathologique et de la nécessité d'hydratation par voie parentérale [14].

### **1.5.1.3 Acidocétose diabétique (ACD) et état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH) :**

L'approche du diagnostic et du traitement de ces crises d'hyperglycémie étant similaire, nous avons choisi de les aborder ensemble.

L'ACD survient généralement chez des patients plus jeunes et maigres atteints de diabète de type 1 et se développe en l'espace d'un jour ou deux, tandis que l'EHH est plus susceptible de survenir chez des patients plus âgés et obèses atteints de diabète de type 2 et peut prendre des jours ou des semaines pour se développer complètement. L'EHH survient généralement chez les patients diabétiques âgés dont la fonction rénale est réduite et qui n'ont pas accès à l'eau.

L'ACD et l'EHH se manifestent souvent par une polyurie et une polydypsie, bien que la polydypsie puisse être absente chez les patients âgés atteints d'EHH. Dans les deux cas, des

douleurs abdominales accompagnées de nausées et de vomissements peuvent se développer en raison d'une acidose en soi ou d'une diminution de la perfusion mésentérique. La respiration rapide et profonde avec haleine d'acétone est typique de l'ACD mais est absente dans l'EHH. Bien que la déshydratation se produise dans les deux cas, elle est souvent plus prononcée dans le cas de l'EHH.

Le succès du traitement de l'ACD et de l'EHH dépend de la correction adéquate de la déshydratation, de l'hyperglycémie, de l'acidocétose et des déficits électrolytiques. Tout événement précipitant comorbide doit être identifié et traité de manière appropriée. L'ACD et l'EHH sont toutes les deux des urgences médicales, et les patients qui en sont atteints doivent être hospitalisés [15].

## **1.5.2 Complications chroniques :**

Les complications chroniques du diabète comprennent les microangiopathies et les macroangiopathies.

### **1.5.2.1 Microangiopathies :**

#### **1.5.2.1.1 Rétinopathie diabétique (RD) :**

En occident, la rétinopathie diabétique demeure encore et toujours la cause la plus fréquente de cécité acquise dans le groupe d'âge de 25 à 75 ans [14]. Sa prévalence est fortement liée à la fois à l'ancienneté du diabète et au niveau de contrôle de la glycémie [16].

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré, résultant de l'atteinte des vaisseaux de la rétine, mettant en jeu le pronostic visuel [17]. Elle correspond généralement à une atteinte oculaire bilatérale, et ne donne lieu qu'à des symptômes visuels minimes tant qu'elle n'entraîne pas une perte de vision [17].

Pour réduire le risque ou ralentir la progression de la rétinopathie diabétique, il faut optimiser le contrôle de la glycémie ainsi que le contrôle de la pression artérielle et des lipides sériques [16]. Des études cliniques d'actualité ont mené à conclure que le remplacement des cellules bêta par des greffes d'îlots de Langerhans jouera un rôle important dans la prévention de la RD et/ou l'atténuation de sa gravité [18].

### **1.5.2.1.2 Neuropathie diabétique :**

La neuropathie diabétique périphérique (NDP) est une affection courante qui est associée à un dysfonctionnement neuromusculaire et à une déficience sensorielle périphérique. Ces déficits prédisposent les patients à des limitations des systèmes sensoriels et moteurs [19].

Elle se traduit par de l'engourdissement, des picotements, des douleurs ou une faiblesse qui commence généralement au niveau des pieds et progresse en remontant le long des jambes [20].

Parmi les autres types de neuropathie diabétique, on retrouve la neuropathie diabétique autonome. Les principales manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique comprennent la méconnaissance de l'hypoglycémie, la tachycardie au repos, l'hypotension orthostatique, la gastroparésie, la constipation, la diarrhée, l'incontinence fécale, la dysfonction érectile, la vessie neurogène et la dysfonction sudomotrice avec augmentation ou diminution de la transpiration.

On retrouve également le syndrome de la neuropathie autonome cardiaque. Il est associé à la mortalité indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires. Dans ses premiers stades, la neuropathie autonome cardiaque peut être totalement asymptomatique. À un stade avancé, la maladie peut être associée à une tachycardie au repos (>100 bpm) et à une hypotension orthostatique (chute de la tension systolique ou diastolique de >20 mmHg ou >10 mmHg, respectivement, en position debout).

Le contrôle glycémique peut prévenir efficacement la neuropathie périphérique diabétique et la neuropathie autonome cardiaque dans le diabète de type 1 et peut modestement ralentir leur progression dans le diabète de type 2, mais il n'inverse pas la perte neuronale [16].

### **1.5.2.1.3 Néphropathie diabétique (ND) :**

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire, s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale : on constate un déséquilibre du tonus des artères afférentes et efférentes, et les glomérules sont

moins à l'abri de la pression artérielle systémique. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent et filtrent plus à court terme. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent, la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse [21].

Il est à noter qu'il est nécessaire de détecter l'excrétion urinaire d'albumine par le rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon d'urine recueilli à tout moment de la journée [21]. Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé au moins à deux occasions à plus de trois mois d'écart [22]. Les signes cliniques sont tardifs : hypertension artérielle (HTA) quand la protéinurie est établie, œdèmes accompagnant la protéinurie quand elle est abondante et quand l'insuffisance rénale s'installe [21].

### **1.5.2.2 Macroangiopathies :**

#### **1.5.2.2.1 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs [23].

L'AOMI se singularise par l'inconstance des symptômes classiques (abolition des pouls périphériques et claudication intermittente peuvent être absents) en raison d'une atteinte distale des artères de petit calibre. L'AOMI est un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied. Son dépistage par la mesure de l'index de pression systolique est indiqué tous les cinq ans à « pouls battant ». Inférieur à 0,9, l'index indique une AOMI probable; supérieur à 1,3, il indique une probable médiacalcosse qui correspond à une calcification de la media et de la limitante élastique interne des artères de calibre moyen. Cette atteinte est très évocatrice de diabète bien qu'elle n'en soit pas spécifique [24].

#### **1.5.2.2.2 Cardiopathie ischémique :**

La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. La dysfonction endothéliale, plus diffuse, favorise la survenue de nouvelles lésions. Le pronostic est plus sévère avec une mortalité plus élevée quel que soit le type de

syndrome coronarien aigu, avec ou sans sous-décalage ST. Les recommandations préconisent de réaliser un dépistage ciblé d'ischémie silencieuse lorsque les antécédents, l'interrogatoire, l'examen clinique et la biologie sont en faveur d'un risque élevé. Elle devrait être recherchée chez les patients âgés de plus de 60 ans ou ayant un diabète connu depuis plus de dix ans et plus particulièrement chez ceux qui ont d'autres localisations de la maladie athéromateuse, une rétinopathie ou une atteinte rénale même débutante. Les tests non invasifs sont à privilégier en première ligne, la coronarographie ou le scanner coronarien n'étant indiqués que s'ils sont positifs [24].

#### **1.5.2.2.3 Accident vasculaire cérébral (AVC):**

L'accident vasculaire cérébral est provoqué par l'occlusion d'une artère du cerveau ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau [25].

Le risque d'AVC ischémique est augmenté de 2 à 5 fois dans le diabète, davantage chez la femme que chez l'homme. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important. Plusieurs études ont décrit une relation entre le diabète et les accidents lacunaires [24].

## **2 Diabète de type 2 :**

Notre étude a été limitée au diabète de type 2 (autrefois appelé diabète non insulino-dépendant) résultant d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme.

Il représente la majorité des cas de diabète. Il résulte en grande partie d'une surcharge pondérale et d'un manque d'activité physique. Ses symptômes peuvent être similaires à ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications sont déjà présentes [9].

### **2.1 Epidémiologie :**

Il est à noter que le diabète sucré de type 2 représente plus de 90% des cas de diabète chez les adultes [26]. Selon les données de la 'global burden of disease' (GBD), la prévalence mondiale du DT2 était d'environ 6% chez les hommes et 5% chez les femmes en 2019, ce qui reflète une augmentation considérable depuis 1990, où elle était estimée à 3,9% chez les hommes et 3,5% chez les femmes. Actuellement, environ 80% des cas de DT2 surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [27].

### **2.2 Causes du diabète de type 2 :**

La cause du DT2 est complexe et on sait qu'elle est influencée par de nombreux facteurs de risque; dont certains ne sont pas modifiables, comme l'âge et la génétique, et d'autres qui sont modifiables par des changements de mode de vie, comme le respect d'un régime alimentaire sain et un niveau d'activité physique adéquat. La recrudescence du DT2 au cours des dernières années a été largement attribuée aux changements du mode de vie.

Les conséquences du DT2 sur la santé sont graves et débilitantes du fait qu'elles sont des causes fréquentes de décès précoce et de réduction de la productivité au travail [27].

### **2.3 Physiopathologie :**

Les deux principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2 sont la résistance à l'insuline et le déficit de sécrétion pancréatique en insuline [5]. En cas de dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , la sécrétion d'insuline est réduite, ce qui limite la capacité de l'organisme à maintenir un taux de glucose physiologique. D'autre part, l'insulinorésistance contribue à une diminution de l'absorption du glucose à la fois dans le muscle, le foie et le

tissu adipeux. Même si les deux processus interviennent tôt dans la pathogenèse et contribuent au développement de la maladie, le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  est généralement plus grave que l'insulinorésistance. Toutefois, lorsque le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  et l'insulinorésistance sont tous les deux présents, l'hyperglycémie est amplifiée, ce qui entraîne la progression du DT2 [28]. En outre, on constate une production excessive de glucose par le foie du fait d'une hyperglucagonémie [5]. Des données de plus en plus nombreuses montrent que le dérèglement des adipokines, les anomalies du microbiote intestinal, le dérèglement immunitaire et l'inflammation jouent également un rôle important dans la physiopathologie du DT2 [28].

## **2.4 Prise en charge :**

### **2.4.1 Traitement médicamenteux :**

#### **2.4.1.1 Les médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline:**

##### **2.4.1.1.1 Les biguanides :**

Le seul biguanide encore commercialisé comme antidiabétique est la metformine (diméthylbiguanide) [5].

##### **Mode d'action et effets pharmacodynamiques :**

La metformine agit en diminuant la résistance à l'insuline [29]. Son mode d'action principal est une réduction de la libération hépatique de glucose, via une activation de l'adénosine monophosphate kinase (AMP-kinase) et une diminution de la néoglucogénèse hépatique. Elle a également un effet anti-lipolytique favorisant l'action de l'insuline sur le foie et le muscle ainsi que des modes d'action intestinaux [30]. Elle retarde l'absorption intestinale du glucose [31]. Elle freine la prise de poids, ne provoque pas d'hypoglycémie significative et réduit les complications cardio-vasculaires chez les patients obèses [32].

##### **Pharmacocinétique :**

###### **Absorption :**

La concentration maximale plasmatique ( $C_{max}$ ) est atteinte en 2,5 H environ. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine n'ont pas excédé 5  $\mu\text{g/mL}$ , même aux posologies maximales [33]. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60% chez le sujet sain [33]. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24

à 48 H, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL [33]. L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine [33].

#### Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable [33]. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution [33]. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 L [33].

#### Biotransformation :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme [33].

#### Élimination :

La metformine est éliminée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 H [33].

#### Indications :

Lorsque les interventions liées au mode de vie ne permettent pas d'atteindre ou de maintenir un contrôle glycémique adéquat dans le cas du DT2, la metformine est généralement préférée comme traitement pharmaceutique de première intention [34].

Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres traitements antihyperglycémiques oraux ou injectables ou avec l'insuline [30].

#### Posologie et mode d'administration:

La metformine doit être prise, de préférence, pendant ou immédiatement après les repas, en 2 à 3 prises quotidiennes [14]. La dose efficace habituelle est de 1500 à 2000 mg par jour. La dose maximale est de 3000 mg par jour [29].

#### Effets indésirables :

Les effets indésirables de type digestif (diarrhée, nausées) sont fréquents au cours des premières semaines qui suivent le début du traitement. Ils disparaissent souvent spontanément en augmentant lentement la dose [14]. Un effet indésirable extrêmement rare, mais parfois mortel, de la metformine est l'acidose lactique. Les situations dans lesquelles la production d'acide lactique peut fortement augmenter ou dans lesquelles l'élimination de celui-ci est



perturbée représentent de ce fait une contre-indication [32]. Le facteur favorisant le plus fréquent de l'acidose lactique sous metformine n'est pas l'insuffisance rénale chronique mais l'insuffisance rénale aiguë, notamment en cas d'épisodes de déshydratation menant à une insuffisance rénale fonctionnelle. Des malabsorptions et/ou des déficits en vitamine B12 (avec risque théorique potentiel d'anémie mégaloblastique ou de neuropathie) ont aussi été décrites suite au traitement à la metformine [30].

### Contre-indications :

L'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 mL/min est une contre-indication absolue à la metformine. En cas de DFG compris entre 30 et 60 mL/min, il faut essayer de ne pas dépasser la posologie maximale de 1 g de metformine par jour [14]. La metformine empêchant l'élimination de l'acide lactique, toute situation générant une synthèse accrue d'acide lactique contraindra son utilisation. Ceci implique que la prise de metformine devra être interrompue chez le patient cirrhotique, l'insuffisant respiratoire oxygénéodépendant et en phase aiguë de décompensation cardiaque [35].

La metformine est également contre-indiquée en cas de :

- Hypersensibilité à cette substance active
- Précoma diabétique
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: déshydratation, infection grave, choc [33].

### Interactions médicamenteuses :

#### **Associations déconseillées :**

- Alcool :

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeun, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique [33].

- Produits de contraste iodés :

Le traitement par metformine doit être interrompu pour une durée de 48 H après l'injection d'un produit de contraste iodé mais il n'est plus recommandé de l'interrompre 48 H avant l'examen. Le traitement doit être réintroduit après contrôle de la fonction rénale [30].

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

▪ Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire [33].

▪ Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques); Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement et ajuster si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci [33].

#### **2.4.1.1.2 Les glitazones ou thiazolidinediones :**

Cette famille est représentée par la rosiglitazone et la pioglitazone.

#### **Mode d'action et effets pharmacodynamiques :**

Les thiazolidinediones ou glitazones agissent comme agonistes des récepteurs 'peroxisome proliferator activated receptor-gamma' (PPAR- $\gamma$ ), présents notamment dans le tissu adipeux [30]. Ces molécules potentialisent l'action de l'insuline sans en stimuler la sécrétion. Elles diminuent l'insulinorésistance au niveau du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux. C'est à ce dernier niveau qu'elles jouent leur rôle principal en stimulant la différenciation adipocytaire. Elles diminuent la libération des acides gras libres et leur taux circulant, diminuant ainsi l'insulinorésistance musculaire [5]. Les thiazolidinediones ont un début d'action lent [34]; l'action de réduction de la glycémie n'intervient que progressivement et est maximale après environ six à douze semaines [32]. Si elles ne sont pas plus puissantes que les autres agents antihyperglycémiques, elles ont par contre montré une meilleure durabilité de l'effet par comparaison à un sulfamide ou à la metformine dans l'étude 'a diabetes outcome progression trial' (ADOPT) avec la rosiglitazone et dans diverses études de moindre envergure avec la pioglitazone [30].

L'analyse 'homeostasis model assessment' (HOMA) a montré que la pioglitazone améliore également le fonctionnement des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline. Des études cliniques sur deux ans montrent le maintien de cet effet. Dans les études cliniques sur un an, la pioglitazone entraîne uniformément une réduction statistiquement significative du ratio albumine/créatinine par rapport à la valeur de base [36].

### Indications :

Les glitazones sont indiquées en seconde ou en troisième intention dans le traitement du patient diabétique de type 2 comme indiqué ci-dessous :

En monothérapie : chez les adultes, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

En bithérapie en association avec :

- la metformine, chez les adultes, en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.
- un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les adultes intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.

En triple association avec : la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant [36,37].

### Posologie et mode d'administration:

#### ROSIGLITAZONE :

La dose initiale est de 4 mg par jour. Après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique s'avère nécessaire, la dose pourra être augmentée à 8 mg par jour. Cette augmentation de posologie devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique [37].

La rosiglitazone peut être administrée en une ou deux prises par jour [37].

### PIOGLITAZONE :

Le traitement par la pioglitazone peut être initié à la dose de 15 mg ou 30 mg en une seule prise quotidienne. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 45 mg en une seule prise quotidienne. En association à l'insuline, la dose d'insuline peut être maintenue lors de l'initiation du traitement par pioglitazone. En cas d'hypoglycémie, la dose d'insuline devra être diminuée [36].

### Pharmacocinétique :

#### ROSIGLITAZONE :

##### Absorption :

La rosiglitazone est rapidement absorbée (C<sub>max</sub> de 1H) [5]. La biodisponibilité absolue de la rosiglitazone est environ de 99% après l'administration d'une dose orale de 4 mg ou de 8 mg [37].

##### Distribution :

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 L. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99.8%). La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxysulfate) est très importante (>99.99%) [37].

##### Biotransformation :

La rosiglitazone subit un métabolisme hépatique [5]. Les voies majeures du métabolisme de la rosiglitazone sont une N-déméthylation et une hydroxylation, suivies par une sulfo ou une glucuroconjugaison. Des études in vitro ont montré que la rosiglitazone était principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP2C9 constituant une voie mineure [37].

##### Élimination :

La demi-vie d'élimination de la rosiglitazone est de trois à quatre heures [5]. L'insuffisance rénale modifie peu ces caractéristiques pharmacocinétiques [5]. La voie principale d'excrétion de la rosiglitazone est rénale avec environ les 2/3 de la dose éliminés par voie urinaire, alors que l'élimination fécale représente environ 25% de la dose [37].

## PIOGLITAZONE :

### Absorption :

La pioglitazone est rapidement absorbée (Cmax de 2H) [5]. La biodisponibilité absolue de la pioglitazone est supérieure à 80% [36].

### Distribution :

Le volume de distribution estimé de la pioglitazone est de 0,25 L/kg. La pioglitazone et tous ses métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (>99%) [36].

### Biotransformation :

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylène aliphatiques, essentiellement dû au cytochrome P4502C8, et peut être à de nombreux autres isoformes dans une moindre mesure [36].

### Élimination :

La demi-vie d'élimination de la pioglitazone est de 5 à 6 H. L'insuffisance rénale modifie peu ces caractéristiques pharmacocinétiques [5]. La pioglitazone a été retrouvée essentiellement dans les selles (55%) et à un moindre degré dans les urines (45%) [36].

## Effets indésirables :

Il convient de noter que les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention d'eau et un risque d'œdème, ce qui pourrait précipiter ou exacerber l'insuffisance cardiaque. À ce titre, l'utilisation d'une thiazolidinedione est contre-indiquée en Europe à tout stade d'insuffisance cardiaque (stades I-IV de la New York heart association (NYHA)) [34].

Des fractures osseuses ont été fréquemment observées avec la rosiglitazone et la pioglitazone [36,37]. La prise de poids est plutôt observée avec la pioglitazone [36].

L'hypercholestérolémie est par contre un effet indésirable fréquent de la rosiglitazone [37].

## Contre-indications :

Les glitazones sont contre-indiquées en cas de :

- une hypersensibilité à la substance active
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades I à IV),

- une insuffisance hépatique
- une acidocétose diabétique [36,37].

La pioglitazone est également contre-indiquée chez les patients ayant :

- un cancer de la vessie ou des antécédents de cancer de la vessie
- une hématurie macroscopique non explorée [36].

La rosiglitazone est contre-indiquée en cas de syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST) [37].

### Interactions médicamenteuses :

Etant métabolisées par le CYP2C8, les interactions médicamenteuses relatives aux glitazones concernent les inhibiteurs et les inducteurs de ce cytochrome.

Le gemfibrozil étant un inhibiteur du CYP2C8, son association aux glitazones entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces dernières augmentant ainsi le risque de survenue d'effets indésirables dose-dépendants. Une diminution de la dose des glitazones peut être nécessaire et une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée. L'association rifampicine-glitazone entraîne une diminution de 66% des concentrations plasmatiques de la rosiglitazone et une diminution de 54% de l'aire sous la courbe (ASC) de la pioglitazone du fait que la rifampicine est un inducteur enzymatique du CYP2C8. Une augmentation de la dose des glitazones peut être nécessaire et une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée [36,37].

### **2.4.1.2 Les médicaments stimulant la production de l'insuline :**

#### **2.4.1.2.1 Les sulfamides hypoglycémiantes :**

Citons quelques exemples : le gliclazide, le glimépiride et le glipizide.

### Mode d'action et effets pharmacodynamiques :

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes repose sur l'augmentation de la sécrétion insulinaire endogène [14]. Ils se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques, appelé 'sulfonyl urea receptor' (SUR). La liaison des sulfamides à leurs récepteurs spécifiques entraîne la fermeture des canaux potassiques

adénosine triphosphate (ATP) dépendant de la cellule bêta-pancréatique source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose [5]. L'étude 'united kingdom prospective diabetes study' (UKPDS) a montré que les sulfamides hypoglycémiantes ont des effets bénéfiques sur les complications microvasculaires mais pas sur les complications macrovasculaires. Cependant, les données de recherche semblent montrer une légère préférence pour le gliclazide en raison de son profil cardiovasculaire peut-être plus favorable [14].

### Pharmacocinétique :

#### GLICLAZIDE :

##### Absorption :

Après administration orale, la concentration plasmatique augmente progressivement pendant les 6 premières heures pour atteindre un plateau entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure [38]. Le gliclazide est complètement absorbé [38]. Les aliments ne modifient pas la vitesse ou le taux d'absorption [38].

##### Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95% [38]. Le volume de distribution est d'environ 30 L [38].

##### Biotransformation :

Le gliclazide est métabolisé principalement au niveau hépatique. Aucun métabolite actif circulant n'a été détecté [38].

##### Élimination :

La demi-vie d'élimination du gliclazide est de 12 à 20 H [38]. L'excrétion est essentiellement urinaire [38].

### GLIMEPIRIDE :

#### Absorption :

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La Cmax est atteinte en environ 2 H 30 après la prise (en moyenne 0,3 µg/mL après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg). La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie [39].

#### Distribution :

Le glimépiride a un Vd très faible (environ 8,8 L) comparable à celui de l'albumine, une fixation aux protéines plasmatiques importante (>99%) ainsi qu'une clairance faible (approximativement 48 mL/min). Le glimépiride franchit la barrière placentaire. Son passage par la barrière hémato-encéphalique est faible [39].

#### Biotransformation et élimination :

Après administration de glimépiride radiomarqué, 58% de la radioactivité est retrouvé dans les urines et 35% dans les selles. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le cytochrome CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les selles. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 H et 5 et 6 H [39].

### GLIPIZIDE :

#### Absorption :

L'absorption du glipizide est rapide et pratiquement complète. Le taux plasmatique maximal est atteint en 1 à 3 H [40]. L'absorption et la biodisponibilité ne sont pas affectées par la nourriture, seul un retard à l'absorption d'environ 40 minutes a été constaté. Ainsi le glipizide a été plus efficace quand il a été administré chez le diabétique, environ trente minutes avant le repas par rapport à l'ingestion au cours du repas [44].



### Distribution :

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 98 à 99% [40].

### Biotransformation :

Le métabolisme du glipizide est important principalement au niveau du foie; les principaux métabolites sont des produits d'hydroxylation et des conjugués polaires inactifs [40].

### Elimination :

L'excrétion est principalement urinaire, 65 à 85% de la dose administrée est retrouvée dans les urines après 24 H, alors que 5 à 15% est éliminée dans les selles [40].

### Indications :

Les sulfamides hypoglycémiants sont indiqués dans le diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique [38]. Ils peuvent être efficaces à court terme pour contrôler l'hyperglycémie chez les personnes qui conservent un nombre de cellules  $\beta$  fonctionnelles important; cependant, la durabilité de leur efficacité est souvent faible, reflétant probablement la diminution de la réactivité sécrétoire des cellules  $\beta$  [34]. Les sulfamides hypoglycémiants restent une alternative, en première intention, en cas de contre-indication ou de non-tolérance à la metformine. Ils peuvent être également utilisés en association avec la metformine, ce qui a représenté la combinaison classique pendant plusieurs décennies. Diverses études, parues depuis 2012, ont également validé l'utilisation d'un sulfamide en combinaison avec une gliptine [41].

### Posologie et mode d'administration:

#### GLICLAZIDE :

La dose initiale est de 30 mg en une seule prise par voie orale au petit-déjeuner. Si la glycémie n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour par paliers successifs, en respectant un intervalle d'un mois au minimum entre chaque palier [38]. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, Hb A1c) [38].

### GLIMEPIRIDE :

La dose initiale est de 1 comprimé de 1 mg par jour. L'adaptation de la posologie est faite ensuite, en fonction de la glycémie, en respectant des paliers d'au moins une semaine. La dose maximale quotidienne est de 6 mg [42].

### GLIPIZIDE :

- Adulte de moins de 65 ans :

La dose initiale est d'un comprimé de 5 mg par jour. L'adaptation de la posologie en fonction de la glycémie est faite progressivement, en respectant des paliers de plusieurs jours [43]. La posologie maximale est de 4 comprimés de 5 mg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant le début des repas [40].

- Sujet âgé de plus de 65 ans :

Le traitement doit être débuté par un 1/2 comprimé de 5 mg une fois par jour. Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à l'équilibre glycémique du patient, en respectant des paliers de 7 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite [40].

En cas de patient dénutri, présentant une altération marquée de l'état général ou dont la ration calorique est irrégulière et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible avec un respect scrupuleux des paliers posologiques de façon à éviter les réactions hypoglycémiques [40].

### Effets indésirables :

Leurs effets indésirables sont les suivants : risque d'hypoglycémies, prise de poids et déclin peut-être plus rapide du fonctionnement des cellules bêta. Les sulfamides hypoglycémiantes pouvant provoquer des hypoglycémies, il est conseillé d'augmenter prudemment la dose si le résultat obtenu est insuffisant et de veiller à éduquer le patient. Il est cependant conseillé de ne plus instaurer de traitement par les sulfamides hypoglycémiantes de l'ancienne génération (par ex. le glibenclamide) en raison du risque accru d'hypoglycémies. Les sulfamides hypoglycémiantes à plus courte durée d'action se prennent de préférence avant le repas pour améliorer la sécrétion insulinaire précoce et réduire l'hyperglycémie postprandiale. Les sulfamides hypoglycémiantes à action prolongée se prennent le matin au

petit déjeuner [14]. Les effets indésirables comprennent également les troubles digestifs incluant douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées et constipation [38,40,42]. Des éruptions cutanéomuqueuses ont été aussi déclarées telles que le prurit, l'urticaire, l'érythème, les éruptions maculopapuleuses, les réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses) [44]. Des troubles hépatobiliaires tels que l'élévation des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatases alcalines), les hépatites (cas isolés) ont été également rapportés. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement [44]. Bien qu'ils soient rares, des troubles hématologiques peuvent survenir avec l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant. Ils peuvent inclure : anémie, leucopénie, thrombopénie, granulocytopenie [38].

### Contre-indications :

Lors de la prescription des sulfamides hypoglycémiant, il faut tenir compte des contre-indications suivantes: grossesse, allaitement, diabète de type 1, insuffisance rénale ou insuffisance hépatique sévères, allergie [14]. Parmi les contre-indications des sulfamides hypoglycémiant, nous retrouvons également l'association au miconazole [40,44].

### Interactions médicamenteuses :

#### GLICLAZIDE ET GLIPIZIDE :

Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'hypoglycémie :

#### **Associations contre-indiquées :**

- Miconazole (voie générale, gel buccal) : Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

#### **Associations déconseillées :**

- Phénylbutazone (voie générale) : Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiant (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et /ou diminution de leur élimination).
- Alcool : Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique [44].

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

- Bêta-bloquants : Tous les bêta-bloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie tels que les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardio-sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.
- Fluconazole : Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril - énalapril) : L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémians.
- Salicylés (acide acétylsalicylique) (voie générale) : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique) [40].

### Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :

#### **Associations déconseillées :**

- Danazol : Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'auto surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

- Chlorpromazine: A fortes posologies (>100 mg par jour de chlorpromazine) : élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).
- Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).
- Ritodrine, salbutamol, terbutaline (voie intraveineuse) : Elévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants [40].

Il faut savoir que :

- L'association du glipizide aux progestatifs fait l'objet d'une précaution d'emploi du fait de l'effet diabétogène des progestatifs macrodosés [40].
- L'exposition au gliclazide est diminuée par le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), d'où l'importance de surveiller la glycémie [44].

Les produits suivants peuvent causer une dysglycémie avec le gliclazide :

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

- Fluoroquinolones: Dans le cas d'une utilisation concomitante du gliclazide avec une fluoroquinolone, le patient doit être prévenu du risque de dysglycémie et la surveillance de la glycémie doit être renforcée.

**Associations à prendre en compte :**

- Anticoagulants (warfarine...): Les sulfamides hypoglycémiant peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire [44].

**GLIMEPIRIDE :**

L'effet hypoglycémiant du glimépiride peut être augmenté par des médicaments tels que l'aspirine et d'autres salicylés, les autres antidiabétiques, les antibiotiques de la famille des cyclines ou des quinolones, les anticoagulants oraux, les hypolipémiants de la famille des fibrates, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), fluoxétine), les antifongiques (miconazole, fluconazole), les antigoutteux (allopurinol, probénécide), les stéroïdes androgènes. Son effet hypoglycémiant peut être diminué par la prise des médicaments tels que les progestatifs, les estrogènes, certains diurétiques, les dérivés de la cortisone, les hormones thyroïdiennes, les décongestionnants et autres dérivés de l'adrénaline, les antiacides locaux, les neuroleptiques de la famille des phénothiazines [42]. Les antagonistes des récepteurs H2, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent provoquer une potentialisation ou une diminution de l'effet hypoglycémiant. Sous l'influence des médicaments sympatholytiques tels que bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine, les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents. La prise d'alcool peut exacerber ou atténuer

l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible. Le glimépiride peut exacerber ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques [39].

#### **2.4.1.2.2 Les glinides ou métaglinides :**

Cette famille comporte le répaglinide et le natéglinide.

##### **Mode d'action et effets pharmacodynamiques :**

Les métaglinides, comme les sulfonylurées, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques de manière non dépendante du glucose [34]. Le répaglinide, dérivé de l'acide carbamoyleméthylbenzoïque, stimule la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane de la cellule bêta-pancréatique. Il agit sur un récepteur spécifique différent de celui des sulfamides hypoglycémiantes. Le natéglinide, dérivé de la phénylalanine, agit sur le récepteur des sulfamides hypoglycémiantes et stimule ainsi la sécrétion d'insuline [5]. L'apparition plus rapide et la durée d'action plus courte de l'effet insulinoporteur des métaglinides pourraient offrir des avantages par rapport aux sulfonylurées pour les patients présentant un risque d'hypoglycémie inter-prandiale et nocturne [34].

##### **Indications :**

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire lorsqu'un équilibre glycémique satisfaisant n'est pas atteint grâce au régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids [45]. Il est également indiqué en association avec la metformine lorsque le traitement par la metformine seule n'est pas suffisant [45]. Le natéglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie [46].

##### **Posologie et mode d'administration:**

###### **REPAGLINIDE :**

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg. Une éventuelle adaptation posologique ne devra être faite qu'après une à deux semaines. En cas d'un traitement en cours par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg. La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg et la dose journalière totale maximale ne doit pas dépasser 16 mg. Le répaglinide est à administrer avant les repas [45].

### NATEGLINIDE :

La dose initiale recommandée est de 60 mg trois fois par jour avant les repas, en particulier pour les patients proches de l'objectif thérapeutique en terme d'Hb A1c. La dose peut être augmentée à 120 mg trois fois par jour [46]. Les ajustements posologiques doivent reposer sur les dosages périodiques de l'hémoglobine glyquée ou sur les mesures de la glycémie post-prandiale (1 à 2 H après le repas) [46]. La dose maximale journalière recommandée est de 180 mg trois fois par jour, à prendre avant les 3 principaux repas [46].

### Pharmacocinétique :

#### REPAGLINIDE :

##### Absorption :

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63% [45].

##### Distribution :

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 L. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 H environ. Chez l'Homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98%) [45].

##### Biotransformation :

Le répaglinide est métabolisé par le foie [30] et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif [45].

##### Élimination :

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile [45]. Sa pharmacocinétique est caractérisée par une demi-vie courte, justifiant des prises multiples dans la journée [30]. La voie d'élimination principalement hépatique du répaglinide permet son utilisation chez les personnes dont la fonction rénale est altérée [34].

## NATEGLINIDE :

### Absorption :

Le natéglinide est rapidement absorbé, les pics moyens de concentrations plasmatiques étant généralement atteints en moins d'une heure. La biodisponibilité absolue par voie orale est estimée à 72% [46].

### Distribution :

Les données obtenues après administration intraveineuse ont permis d'estimer à environ 10 L le volume de distribution du natéglinide à l'état d'équilibre. Des études in vitro montrent que le natéglinide est très fortement lié (97–99%) aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine [46].

### Biotransformation :

Les données d'expérimentation in vitro et in vivo disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4 [46].

### Elimination :

La majorité (83%) du natéglinide est excrétée par voie urinaire, la voie fécale représentant un pourcentage complémentaire de 10% [46].

## Effets indésirables :

L'effet indésirable le plus fréquent concerne les fluctuations de la glycémie, notamment les hypoglycémies. Les troubles digestifs à type de douleurs abdominales et diarrhée sont également fréquemment rapportés [45,46]. Une prise pondérale est généralement observée sous glinides [30].

## Contre-indications :

Les glinides sont contre-indiquées dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au glinide
- Diabète de type 1



- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma
- Insuffisance hépatique sévère [45,46].

Le répaglinide est également contre-indiqué en association avec le gemfibrozil [45]. Le natéglinide est contre-indiqué en cas de grossesse et allaitement [46].

### Interactions médicamenteuses :

#### REPAGLINIDE :

Le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4 qui joue un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé [45].

Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide: gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprime, ciclosporine, clopidogrel, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, bêtabloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alcool [45].

Les substances suivantes peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du répaglinide: contraceptifs oraux, rifampicine, barbituriques, carbamazépine, thiazidiques, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes et sympathomimétiques [45].

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, la surveillance du patient est nécessaire afin de détecter toute modification de la glycémie [45].

#### NATEGLINIDE :

Le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4 [46].

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du natéglinide: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les inhibiteurs de monoamine oxydase, les bêta-bloquants non sélectifs et les hormones anabolisantes [46].

Les médicaments suivants peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du natéglinide: diurétiques, corticostéroïdes, bêta 2-agonistes, somatropine, analogues de la somatostatine (ex. lanréotide, octréotide), rifampicine, phénytoïne et millepertuis (*Hypericum perforatum*) [46].

Une surveillance glycémique étroite doit être instaurée lors de l'administration ou de l'arrêt de ces traitements - qui augmentent ou réduisent l'effet hypoglycémique du natéglinide - [46].

Une attention particulière est conseillée lors de la coadministration du natéglinide avec d'autres inhibiteurs plus puissants du CYP2C9 (comme le fluconazole, le gemfibrozil ou le sulfapyrazone), ou chez des patients connus pour être des métaboliseurs lents pour les substrats du CYP2C9 [46].

#### **2.4.1.3 Les médicaments réduisant l'absorption des sucres :**

Il s'agit des inhibiteurs de l'alpha glucosidase. Ils sont représentés par l'acarbose et le miglitol.

##### **Mode d'action et effets pharmacodynamiques:**

Ils sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie postprandiale. Ces analogues structuraux des oligosaccharides alimentaires inhibent de façon compétitive et réversible les alpha glucosidases de la bordure en brosse de l'intestin grêle (glucoamylase, maltase, isomaltase et sucrase). Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales jouant le rôle de faux substrats retardant l'hydrolyse enzymatique des glucides complexes en mono et disaccharides qui sont alors absorbés dans l'iléon. L'absorption du glucose après un repas est ainsi retardée dans le temps [5]. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ne provoquent pas d'hypoglycémie ni de prise de poids et peuvent utilement réduire l'hypoglycémie inter-prandiale chez les patients traités par l'insuline en prolongeant le temps d'absorption prandiale [34]. Le traitement par le miglitol permet également une réduction de la glycémie à jeun et une modification du taux d'hémoglobine glyquée [47].

##### **Indications :**

Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques [47,48].

## Posologie et mode d'administration:

### ACARBOSE :

La dose initiale est de 50 mg 3 fois par jour. En fonction de l'effet observé sur les paramètres glycémiques, la dose pourra être augmentée à 100 mg 3 fois par jour et dans de rares cas à 200 mg 3 fois par jour. L'acarbose est à administrer au début des repas [48].

### MIGLITOL :

La posologie initiale est de 50 mg 3 fois par jour. Après 4 à 12 semaines de traitement, la dose pourra être augmentée à 100 mg 3 fois par jour en fonction de la tolérance [47].

## Pharmacocinétique :

### ACARBOSE :

#### Biotransformation :

Après administration orale, l'acarbose est dégradé dans la lumière intestinale par des enzymes bactériennes et des enzymes de la muqueuse digestive [48].

#### Absorption :

L'acarbose et son métabolite pharmacologiquement actif sont peu absorbés par la muqueuse digestive. Leur biodisponibilité absolue est de l'ordre de 1% [48].

#### Distribution :

L'acarbose est peu fixé aux protéines plasmatiques (environ 15%) [48].

#### Élimination :

Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 8 H. Les métabolites inactifs formés au niveau intestinal, sont absorbés et excrétés par voie urinaire dans une proportion de 35% de la dose administrée. Dans les fèces, on retrouve 51% de la dose administrée [48].

### MIGLITOL :

#### Absorption :

Après administration orale de faibles doses (12,5 à 25 mg), le miglitol est presque totalement absorbé. Pour les doses recommandées de 50 mg et 100 mg, le taux d'absorption est respectivement de 90% et 60% [47].

### Distribution :

Son volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,18 L/kg, ce qui indique que le miglitol est distribué principalement dans l'espace extracellulaire. Le miglitol se fixe de façon négligeable aux protéines plasmatiques (<4 %) [47].

### Elimination :

Le médicament n'est pas métabolisé dans l'intestin ni après absorption, mais est éliminé sous forme inchangée presque exclusivement par voie rénale [47].

### Effets indésirables :

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase ne sont pas beaucoup utilisés car ils ne sont pas très puissants et provoquent souvent des troubles gastro-intestinaux en raison des gaz qui apparaissent lors de la dégradation bactérienne des saccharides partiellement digérés dans le colon [32]. Des cas de troubles hépatiques, des anomalies de la fonction hépatique et des lésions hépatiques ont été déclarés comme effets indésirables de l'acarbose [48]. Des cas peu fréquents d'augmentation des enzymes hépatiques et de rares cas d'ictère ont été également observés avec l'acarbose [48]. Des cas d'hypoglycémie ont été fréquemment rapportés lors de l'association du miglitol avec d'autres traitements antidiabétiques (sulfamides et insuline) [47]. Le miglitol cause aussi des élévations fréquentes des transaminases [47].

### Contre-indications :

Toute maladie gastro-intestinale chez les adultes plus âgés constitue une mise en garde majeure contre leur utilisation [34]. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase sont contre-indiqués chez les patients présentant des maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, des maladies inflammatoires de l'intestin, des ulcérations du côlon, une hernie intestinale majeure, une obstruction intestinale partielle ou une prédisposition à l'obstruction intestinale [47,48]. Ils sont également contre-indiqués chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est <25 mL/min [47,48]. L'acarbose est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère [48]. Le miglitol est contre-indiqué en cas d'allaitement [47].

## Interactions médicamenteuses :

### ACARBOSE :

En cas d'association de l'acarbose à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine ou à l'insuline, une baisse de la glycémie peut survenir conduisant ainsi à une hypoglycémie. L'ajustement de la posologie de ces médicaments peut être nécessaire [48].

Dans certains cas, l'acarbose peut interférer sur la biodisponibilité de la digoxine, nécessitant une adaptation posologique [48].

L'administration simultanée de colestyramine, d'absorbants intestinaux ou de médicaments à base d'enzymes digestives doit être évitée en raison de la modification possible de l'activité de l'acarbose [48].

La prise concomitante de néomycine orale peut augmenter la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux et entraîner une baisse plus importante de la glycémie postprandiale. Si les symptômes sont sévères, une réduction provisoire de la dose de l'acarbose peut être envisagée [48].

### MIGLITOL :

La biodisponibilité du glibenclamide et celle de la metformine sont légèrement diminuées en cas d'administration concomitante de miglitol [47].

Le miglitol pouvant entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que des selles molles et des diarrhées, les effets des laxatifs peuvent être majorés [47]. Comme avec toute autre cause de diarrhées, il faut prendre en compte les effets potentiels sur l'activité des médications concomitantes, particulièrement les préparations à libération prolongée, en raison de la modification possible du temps de transit gastro-intestinal [47].

Comme l'administration de miglitol peut réduire l'absorption du propranolol, un ajustement de la posologie de ce médicament peut s'avérer nécessaire en cas d'association avec le miglitol [47].

Les adsorbants intestinaux (ex: charbon) ou les produits à base d'enzymes digestives responsables de la digestion des hydrates de carbone (ex: amylase, pancréatine) peuvent diminuer les effets du miglitol et ne doivent donc pas être administrés simultanément au miglitol [47].

#### 2.4.1.4 Les médicaments agissant par le biais des incrétines :

##### 2.4.1.4.1 Les analogues des incrétines ou gliptines :

Citons : la vildagliptine, la sitagliptine, la linagliptine et la saxagliptine.

##### Mode d'action et effets pharmacodynamiques :

Leur mode d'action repose sur une augmentation glucose-dépendante de la sécrétion insulinaire et une diminution glucose-dépendante de la sécrétion de glucagon [14]. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4), agents dits «incrétino-potentiateurs», favorisent l'équilibre glycémique en empêchant la dégradation des hormones incrétines ('glucagon like peptide-1' (GLP-1) ; 'glucose-dependent insulintropic polypeptide' (GIP)) via l'inhibition de l'enzyme DPP4. Les effets périphériques sont dominés par une majoration de la sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon, toutes les deux de façon glucose-dépendante, régulant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales [30]. L'efficacité anti-hyperglycémique des iDPP4 est relativement bonne (Hb A1c -0,7 à 0,9% vs placebo). Leur effet pondéral est neutre et ils ne comportent pas de risque hypoglycémique en dehors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline [30]. En plus du faible risque d'hypoglycémie, les bons profils de tolérance et l'administration orale en une seule prise quotidienne (de la plupart des inhibiteurs de la DPP4) ont conduit à une utilisation accrue de ces agents chez les personnes âgées [34].

##### Indications :

Les gliptines sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique et en association avec :

- la metformine
- un sulfamide hypoglycémiant (à l'exception de l'alogliptine, faute de données probantes)
- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine (à l'exception de l'alogliptine, faute de données probantes)
- la metformine et l'insuline [49].

## Posologie et mode d'administration:

### VILDAGLIPTINE :

En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptine est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir [50]. En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Dans ce cas-là, une dose plus faible du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie [50]. La dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale est de 50 mg par jour en une seule prise [50].

### SITAGLIPTINE :

La posologie est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour [51]. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ , la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  doit être maintenue. Par contre, quand la sitagliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie [51]. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFG $\geq$ 30 et <45mL/min, la posologie de la sitagliptine est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG $\geq$ 15 et <30mL/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG<15mL/min), y compris celles nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de la sitagliptine est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse [51].

### LINAGLIPTINE :

La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour à prendre au cours ou en dehors du repas [52]. En cas de l'association de la linagliptine à la metformine, la posologie de cette dernière doit être maintenue. Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie [52].

### SAXAGLIPTINE :

La dose recommandée de saxagliptine est de 5 mg une fois par jour à prendre au cours ou en dehors du repas. Lorsque la saxagliptine est utilisée en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie [53]. La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère [53].

### Pharmacocinétique :

#### VILDAGLIPTINE :

##### Absorption :

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 H. La biodisponibilité absolue est de 85% [50].

##### Distribution :

La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3%). Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse est de 71 L, ce qui suggère une distribution extravasculaire [50].

##### Biotransformation :

Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyanure, représentant 57% de la dose, suivi par les produits d'hydrolyse de la fraction glucuronide et amide. Des données in vitro issues de microsomes de rein humains suggèrent que le rein pourrait être l'un des organes principaux contribuant à l'hydrolyse de la vildagliptine en son principal métabolite inactif, LAY 151 [50].

##### Élimination :

Après administration orale de la vildagliptine, environ 85% de la dose est excrétée dans les urines et 15% de la dose est retrouvée dans les selles. Après administration intraveineuse la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 H. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 H [50].



## SITAGLIPTINE :

### Absorption :

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique atteint entre 1 et 4 H. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87% [51].

### Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 L. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38%) [51].

### Biotransformation :

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée; la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79% de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée. Des études in vitro ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8 [51].

### Élimination :

La sitagliptine est principalement éliminée dans les urines (87%) et dans les selles (13%). La demi-vie apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 H [51].

## LINAGLIPTINE :

### Absorption :

Après l'administration orale d'une dose de 5 mg aux volontaires sains ou aux patients, la linagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant 1,5 H après l'administration. La biodisponibilité absolue de la linagliptine est d'environ 30% [52].

### Distribution :

Compte tenu de sa liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine chez des sujets sains a été d'approximativement 1110 L, montrant que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques de la linagliptine est dépendante de la concentration, passant d'environ 99% pour une concentration de 1 nmol/L à 75-89% pour une concentration  $\geq 30$  nmol/L, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine [52].

### Biotransformation :

Le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine. Un métabolite principal présentant une exposition relative de 13,3% de linagliptine à l'état d'équilibre a été détecté, mais s'est avéré pharmacologiquement inactif [52].

### Élimination :

Après l'administration d'une dose orale de [14C] linagliptine à des sujets sains, environ 85% de la radioactivité administrée a été éliminée dans les selles (80%) ou l'urine (5%) dans les 4 jours suivant l'administration [52].

## SAXAGLIPTINE :

### Absorption :

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les C<sub>max</sub> de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en 2 et 4 H respectivement [53].

### Distribution :

In vitro, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (ex. insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine [53].

### Biotransformation :

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P4503A4/5. Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50% de celle de la saxagliptine [53].

### Elimination :

La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au carbone 14, 24%, 36% et 75% de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. D'une autre part, 22% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les selles, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif [53].

### Effets indésirables :

Les nausées sont le principal effet secondaire des inhibiteurs de la DPP4 [14]. Les taux d'événements cardiaques indésirables majeurs n'ont pas été affectés par l'utilisation des inhibiteurs de la DPP4 dans de grandes études prospectives, bien que certaines préoccupations persistantes concernant une légère augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggèrent que ces agents doivent être utilisés avec prudence chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque [34].

### VILDAGLIPTINE :

Lorsqu'elle est utilisée seule :

- sensations vertigineuses (fréquent)
- maux de tête, constipation, hypoglycémie, douleur articulaire (peu fréquents)
- rhume, infections des voies respiratoires (très rares) [54].

En association à la metformine :

- nausées, tremblements, maux de tête, sensations vertigineuses, hypoglycémie (fréquents)
- fatigue (peu fréquent) [54].

En association à un sulfamide hypoglycémiant:

- tremblements, maux de tête, sensations vertigineuses, fatigue, hypoglycémie (fréquents)
- constipation (peu fréquent)
- rhume (très rare) [54].

En association à l'insuline:

- maux de tête, frissons, nausées, brûlure d'estomac, hypoglycémie (fréquents)
- diarrhées, ballonnement (peu fréquents).

Ont également été observées depuis la commercialisation : réaction allergique (urticaire, éruption cutanée parfois grave), pancréatite, hépatite [54].

### SITAGLIPTINE :

Lorsqu'elle est utilisée seule :

- hypoglycémie, maux de tête, infection des voies respiratoires, nez bouché, mal de gorge, arthrose, douleurs aux bras ou aux jambes (fréquents)
- étourdissements, constipation (peu fréquents)
- vomissements, douleurs musculaires, douleurs dorsales, atteinte pulmonaire (plus rarement) [55].

En association à la metformine : hypoglycémie, nausées, vomissements, ballonnements, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, somnolence [55].

En association à un sulfamide hypoglycémiant : hypoglycémie [55].

En association à l'insuline : hypoglycémie, bouche sèche, maux de tête [55].

Ont également été observées depuis la commercialisation des réactions allergiques et pancréatites [55].

#### LINAGLIPTINE :

La linagliptine cause très fréquemment une hypoglycémie lorsqu'elle est associée à une bithérapie faite de metformine et sulfamide hypoglycémiant [52]. L'augmentation de la lipase est fréquemment observée avec la linagliptine [52]. Les effets indésirables peu fréquents de la linagliptine sont : la constipation lorsqu'elle est associée à l'insuline, la rhinopharyngite, la toux et les éruptions cutanées [52].

#### SAXAGLIPTINE :

En association à la metformine :

- infection des voies respiratoires, infection urinaire, gastroentérite, sinusite, rhume, maux de tête, nausées, vomissements, brûlure d'estomac, digestion difficile, douleurs musculaires (fréquents)
- douleurs articulaires, troubles de l'érection (peu fréquents) [56].

En association à un sulfamide hypoglycémiant :

- hypoglycémie (très fréquent)
- infection des voies respiratoires, infection urinaire, gastroentérite, sinusite, maux de tête, vomissements, fatigue, étourdissement (fréquents) [56].

Ont également été observés depuis la commercialisation: éruption cutanée, démangeaisons, et plus rarement, réaction allergique (œdème de Quincke, choc anaphylactique), pancréatite [56].

#### Contre-indications :

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'antécédents ou de risque élevé de pancréatite [14]. Ils sont également contre-indiqués en cas d'une hypersensibilité à la substance active [50–53]. Les gliptines ne doivent pas être utilisées pour le traitement du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique [50–53]. La vildagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant

des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale [50]. La saxagliptine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse. Elle n'est pas recommandée aussi chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère [53].

### Interactions médicamenteuses :

#### VILDAGLIPTINE :

Le risque d'angioœdème peut être augmenté chez les patients prenant en même temps des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [50]. L'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être diminué par certaines substances actives, notamment par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes et les sympathomimétiques [50].

#### SITAGLIPTINE :

L'association de la sitagliptine avec les corticoïdes, les antiasthmatiques bronchodilatateurs, les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut nécessiter un contrôle plus fréquent de la glycémie, voire une modification de la posologie du fait que ces médicaments sont susceptibles de faire varier le taux de sucre dans le sang et de déséquilibrer la glycémie [55]. En cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline, le médecin peut être amené à diminuer les doses de ces médicaments pour éviter une hypoglycémie [55].

#### LINAGLIPTINE :

Etant un puissant inducteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, la rifampicine fait diminuer l'ASC et la Cmax de linagliptine respectivement de 39,6% et de 43,8% à l'état d'équilibre. Elle entraîne aussi une diminution de l'inhibition de la DPP-4 d'environ 30% aux concentrations résiduelles. Par conséquent, une efficacité complète de la linagliptine en association avec des puissants inducteurs de la glycoprotéine P pourrait ne pas être atteinte, en particulier s'ils sont administrés à long terme [52]. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 5 mg de linagliptine et de doses orales multiples de 200 mg de ritonavir, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, a augmenté d'environ deux fois l'ASC et trois fois la Cmax de la linagliptine [52]. La linagliptine a une faible tendance à

provoquer des interactions médicamenteuses avec des substrats des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C8, de la glycoprotéine P et du système de transport cationique organique [52]. Après l'administration concomitante d'une dose suprathérapeutique de 10 mg de linagliptine avec 40 mg de simvastatine une fois par jour pendant 6 jours, l'ASC plasmatique de la simvastatine est augmentée de 34% et la Cmax plasmatique de 10% [52].

#### SAXAGLIPTINE :

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63% et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44% et 34% [53]. L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62% et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95% et 88% [53]. L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, a réduit la Cmax et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53% et de 76%. L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP4 n'étaient pas influencées par la rifampicine [53]. L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5 [53].

#### **2.4.1.4.2 Les agonistes des récepteurs du GLP-1 :**

Citons par exemple : le liraglutide et le dulaglutide.

#### Mode d'action et effets pharmacodynamiques :

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 appartiennent à la famille des «incrétinomimétiques» et agissent par l'activation des récepteurs du GLP-1. Ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et inhibent celle de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques de façon glucose-dépendante, contrôlant ainsi les glycémies à

jeun et postprandiales. Ils ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété [30]. L'efficacité des agonistes des récepteurs du GLP-1 sur la diminution de l'Hb A1c est importante (-0,8 à 1,9% vs placebo), avec par ailleurs un effet favorable de perte pondérale et de baisse tensionnelle. Comme pour les iDPP4, le risque hypoglycémique est faible et est principalement rapporté en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline [30].

### Indications :

Ces médicaments injectables sont placés après échec de la metformine (comme alternative aux autres antidiabétiques oraux) et en triple thérapie (le plus souvent en association avec la metformine et un sulfamide) [41].

### Posologie et mode d'administration:

Ils sont administrés en injection quotidienne (exénatide, liraglutide, lixisénatide) ou en injection hebdomadaire (exénatide à longue durée d'action, dulaglutide, albiglutide) [41].

#### LIRAGLUTIDE :

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. La dose devra être augmentée à 1,2 mg par jour après au moins une semaine. Après au moins une semaine de traitement, la dose pourra être augmentée à 1,8 mg par jour chez certains patients pour obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée [57]. En cas d'association du liraglutide à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie [57]. Le liraglutide doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras une fois par jour [57].

#### DULAGLUTIDE :

En monothérapie, la dose recommandée du dulaglutide est de 0,75 mg une fois par semaine. En association à un autre antidiabétique, la dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine [58]. Pour renforcer le contrôle glycémique, la dose de 1,5 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins à 3 mg une fois par semaine et la dose de 3 mg peut être augmentée si nécessaire, après 4 semaines au moins à 4,5 mg une fois par semaine [58]. La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine [58]. Lorsqu'il est ajouté



à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie [58]. Le dulaglutide doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras [58].

### Pharmacocinétique :

#### LIRAGLUTIDE :

##### Absorption :

L'absorption du liraglutide administré par voie sous-cutanée est lente. La concentration sérique maximale est atteinte entre 8 et 12 H après l'injection. La biodisponibilité absolue du liraglutide après administration sous-cutanée est d'environ 55% [57].

##### Distribution :

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent est de 11 à 17 L. Après administration intraveineuse du liraglutide, le volume de distribution moyen est de 0,07 L/kg. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (>98%) [57].

##### Biotransformation :

Dans les 24 H suivant l'administration d'une dose unique de liraglutide radiomarqué à des patients sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés ( $\leq 9\%$  et  $\leq 5\%$  de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines [57].

##### Élimination :

Après administration d'une dose de liraglutide radiomarqué, le liraglutide intact n'a pas été détecté dans les urines ni dans les selles. Seule une proportion minime de la radioactivité administrée a été excrétée dans les urines ou dans les fèces sous forme de métabolites issus du liraglutide. La radioactivité urinaire et fécale a été principalement excrétée pendant les 6 à 8 premiers jours respectivement, sous la forme de trois métabolites mineurs. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de liraglutide, la clairance moyenne est d'environ 1,2 L/H avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 H [57].

## DULAGLUTIDE :

### Absorption :

Le dulaglutide atteint les concentrations plasmatiques maximales au bout de 48 heures après administration sous-cutanée. Les expositions maximales moyennes (C<sub>max</sub>) et totales (ASC) ont été d'environ 114 ng/mL et 14 000 ng.H/mL, respectivement, après plusieurs injections sous-cutanées de doses de 1,5 mg de dulaglutide chez des patients ayant un diabète de type 2. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes 2 à 4 semaines après l'administration hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg). La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous cutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été respectivement de 47% et 65% [58].

### Distribution :

Le volume de distribution central apparent a été de 3,09 L en moyenne et le volume de distribution périphérique apparent a été de 5,98 L en moyenne [58].

### Biotransformation :

Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines [58].

### Elimination :

La clairance apparente moyenne du dulaglutide est de 0,142 L/H et la demi-vie d'élimination est d'approximativement 5 jours [58].

## Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit) [30]. La diminution de l'appétit et la fatigue sont fréquemment observés avec le liraglutide et le dulaglutide [57,58]. La déshydratation, la cholécystite et la lithiase biliaire sont des effets indésirables peu fréquents de ces deux médicaments [57,58]. Il semble que le risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, un moment suspecté, ait été largement surestimé et les dernières données disponibles avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont rassurantes à cet égard [41].

### LIRAGLUTIDE :

Les effets indésirables suivants sont fréquemment observés avec le liraglutide :

- Rhinopharyngite, bronchite,
- Céphalées, vertiges
- Augmentation de la fréquence cardiaque [57].

Parmi les effets indésirables peu fréquemment observés avec le liraglutide nous trouvons :

- Hypoglycémie (les hypoglycémies sévères peuvent survenir peu fréquemment avec le liraglutide et ont principalement été observées lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant)
- Insuffisance rénale aiguë [57].

### DULAGLUTIDE :

L'hypoglycémie est très fréquemment rapportée avec le dulaglutide en cas d'association de ce dernier avec l'insuline, la metformine, glimépiride ou metformine plus glimépiride [58].

D'une autre part, l'hypoglycémie est fréquemment rapportée lorsque le dulaglutide est utilisé en monothérapie ou en association à la metformine plus la pioglitazone [58].

### Contre-indications :

Le liraglutide et le dulaglutide sont contre-indiqués chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique [57,58]. Ces médicaments ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire [57,58]. Une prudence d'utilisation et/ou une contre-indication est suggérée chez les patients atteints de pathologies pancréatiques anciennes ou présentes ou chez ceux aux antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie multiple endocrinienne de type 2 [30]. Le liraglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère [57]. Le dulaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (<15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [58].

## Interactions médicamenteuses :

### LIRAGLUTIDE :

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide peut influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interactions n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif et aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire [57]. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue malgré la non disponibilité d'études d'interactions. Lors de l'initiation du traitement par le liraglutide chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le 'international normalized ratio' (INR) [57]. Le liraglutide fait diminuer la Cmax du paracétamol, de l'atorvastatine, de la digoxine, du lisinopril, l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel mais sans effet cliniquement significatif [57].

### DULAGLUTIDE :

Le dulaglutide retarde la vidange gastrique et peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale [58].

Le dulaglutide interagit avec certains médicaments sans effet cliniquement significatif:

- Après une première dose de 1 et 3 mg de dulaglutide, la Cmax du paracétamol a été réduite respectivement de 36 et 50% [58].
- La coadministration de 1,5 mg de dulaglutide et d'atorvastatine a réduit la Cmax et l'ASC respectivement de 70% et de 21% au maximum pour l'atorvastatine et son principal métabolite, l'o-hydroxyatorvastatine [58].
- Après la coadministration de digoxine à l'état d'équilibre avec 2 doses consécutives de 1,5 mg de dulaglutide, la Cmax est diminuée jusqu'à 22 % [58].
- La coadministration de plusieurs doses de 1,5 mg de dulaglutide avec du lisinopril à l'état d'équilibre a entraîné un allongement statistiquement significatif du temps nécessaire pour atteindre la Cmax (Tmax) du lisinopril d'environ 1 H aux jours 3 et 24 de l'étude [58].

- L'administration concomitante d'une dose unique de 1,5 mg de dulaglutide et de métoprolol a donné lieu à une augmentation de l'ASC et de la Cmax du métoprolol respectivement de 19% et 32% [58].
- Des réductions statistiquement significatives de la Cmax de 26% et 13% et des allongements du Tmax de 2 H et 30 minutes ont été observés pour la norelgestromine et l'éthinylestradiol, respectivement lorsqu'ils sont associés au dulaglutide [58].
- Après coadministration de plusieurs doses de 1,5 mg de dulaglutide avec de la metformine à l'état d'équilibre (formulation à libération immédiate), l'ASC de la metformine est augmentée de 15% et la Cmax est diminuée de 12% [58].
- Après l'administration concomitante de 2 doses consécutives de 1,5 mg de dulaglutide, l'ASC et la Cmax de la sitagliptine ont diminué respectivement d'environ 7,4% et 23,1%. Le temps nécessaire pour atteindre la Cmax de la sitagliptine a été allongé d'environ 30 minutes après l'administration concomitante de dulaglutide par rapport à l'administration de sitagliptine seule [58].

#### **2.4.1.5 Les médicaments favorisant l'élimination des sucres :**

Ces médicaments sont les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines. Ils sont représentés, entre autres, par la dapagliflozine et l'empagliflozine.

#### **Mode d'action et effets pharmacodynamiques :**

Leur mode d'action repose sur une augmentation de la glucosurie par le biais du blocage de la réabsorption du glucose au niveau rénal. Ainsi ils abaissent la glycémie indépendamment de l'activité de la cellule bêta [14]. La dapagliflozine et l'empagliflozine améliorent la glycémie à jeun et post-prandiale [59,60]. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) au niveau rénal ont l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémie. Ils induisent également une diminution du poids et une diminution de la tension artérielle [14]. Les résultats des grands essais de sécurité cardiovasculaire menés avec ces molécules chez des patients diabétiques de type 2 ont montré, au-delà de l'effet sur la

glycémie, des résultats impressionnants en termes d'amélioration du pronostic cardiovasculaire et de réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque [61]. La canagliflozine a aussi démontré un effet néphroprotecteur dans une analyse du programme 'canagliflozin cardiovascular assessment study' (CANVAS) [30].

### Indications :

Les inhibiteurs du SGLT-2 sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique:

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2 [62,63]
- Ils sont également indiqués chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite [62,63].

La dapagliflozine est indiquée aussi chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique [62].

### Posologie et mode d'administration:

#### DAPAGLIFLOZINE :

La posologie de dapagliflozine recommandée dans le traitement du diabète de type 2 est 10 mg une fois par jour [59]. Une diminution de la dose de l'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline (ex. sulfamide hypoglycémiant) pourra être envisagée en cas d'association à la dapagliflozine afin de réduire le risque d'hypoglycémie [59]. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg [59]. Les comprimés sont à prendre pendant ou en dehors du repas [59].

#### EMPAGLIFLOZINE :

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. La dose peut

être augmentée à 25 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict. La dose quotidienne maximale est de 25 mg [60]. Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie [60]. L'adaptation posologique en fonction du DFGe ou de la clairance de la créatinine (CICr) se fait comme suit :

**Tableau 1:** Ajustement des doses de l'empagliflozine en fonction du DFGe ou de la CICr [60].

Indication	DFGe [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ] ou CICr [mL/min]	Dose journalière totale
Diabète de type 2	$\geq 60$	Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Chez les patients qui tolèrent 10 mg d'empagliflozine et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine.
	45 à <60	Commencer par 10 mg d'empagliflozine. <sup>b</sup> Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous empagliflozine.
	30 à <45 <sup>b</sup>	Commencer par 10 mg d'empagliflozine. Continuer avec 10 mg d'empagliflozine chez les patients déjà sous empagliflozine.
	<30	L'empagliflozine n'est pas recommandée.

<sup>b</sup> Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée.

## Pharmacocinétique :

### DAPAGLIFLOZINE :

#### Absorption :

La dapagliflozine est rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine sont généralement atteintes dans les 2 H suivant la prise à jeun. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78% [59].

#### Distribution :

La dapagliflozine est liée à environ 91% aux protéines. Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre est de 118 L [59].

#### Biotransformation :

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'uridine 5' diphosphoglucuronosyltransférase (UGT1A9), une enzyme présente dans le foie et les reins [59].

#### Élimination :

La demi-vie plasmatique terminale moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 H après la prise par voie orale d'une seule dose de 10 mg de dapagliflozine chez les sujets sains. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2% de dapagliflozine sous sa forme inchangée [59].

### EMPAGLIFLOZINE :

#### Absorption :

Après administration par voie orale, l'empagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant à 1,5 H après l'administration. L'aire sous la courbe plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la Cmax étaient respectivement de 1 870 nmol.H/L et 259 nmol/L pour l'empagliflozine 10 mg et de 4 740 nmol.H/L et 687 nmol/L pour l'empagliflozine 25 mg, une fois par jour. L'exposition systémique à l'empagliflozine est augmentée proportionnellement à la dose [60].



### Distribution :

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 L. La répartition sur les globules rouges était d'environ 37% et la liaison aux protéines plasmatiques de 86% [60].

### Biotransformation :

Les métabolites les plus abondants sont trois glucuronides conjugués (les 2-, 3-et 6-O glucuronides). Les études in vitro suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9 [60].

### Elimination :

La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine a été estimée à 12,4 H. Suite à l'administration orale d'une solution de [14C]-empagliflozine à des volontaires sains, environ 96% de la radioactivité liée au médicament était éliminée dans les fèces (41%) ou l'urine (54%) [60].

### Effets indésirables :

Les manifestations indésirables rapportées consistent essentiellement en une augmentation des mycoses génitales, surtout chez la femme, sensibles aux antifongiques classiques et peu récidivantes [30]. Des infections urinaires fréquentes ont été également observées avec la dapagliflozine et l'empagliflozine [59,60]. Les gliflozines entraînent très fréquemment une hypoglycémie lorsqu'elles sont associées à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant [59,60]. Des effets indésirables liés à la déplétion volémique (hypotension orthostatique) sont rares, mais il convient d'être attentif chez les patients âgés plus fragiles ou chez les personnes traitées par diurétiques. En cas de carence insulinaire importante, les inhibiteurs du SGLT2 peuvent favoriser une acidocétose qui a la particularité, piègeuse, d'être peu hyperglycémique. Enfin, il a été rapporté une incidence accrue de fractures osseuses et d'amputations des orteils dans le programme CANVAS avec la canagliflozine, ce qui a amené à une mise en garde par la 'food and drug administration' (FDA) aux Etats-Unis même si pour ce dernier effet indésirable, le nombre d'événements répertoriés est très limité [30]. Un autre effet indésirable déclaré comme étant très rare avec la dapagliflozine et rare avec l'empagliflozine est la fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) [59,60].

### Contre-indications :

Les gliflozines sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à ces substances actives [59,60]. Ils sont moins efficaces en cas d'insuffisance rénale [14]. Ces médicaments ne sont d'ailleurs pas indiqués lorsque le DFG se situe en-dessous de 45 ou 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (selon la molécule considérée) et doivent être interrompus si la valeur atteint le seuil de 30 ou 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [30].

### Interactions médicamenteuses :

#### DAPAGLIFLOZINE :

La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension [59]. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19% de l'ASC de la simvastatine. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine n'est pas considérée cliniquement significative [59]. Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22% de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 H. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu [59]. Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55% de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 H. Aucun ajustement posologique n'est recommandé [59].

#### EMPAGLIFLOZINE :

L'empagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension [60].

L'administration concomitante d'empagliflozine et de digoxine, un substrat de la glycoprotéine P, a entraîné une augmentation de 6% de l'ASC et une augmentation de 14% de la Cmax de la digoxine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives [60]. L'administration concomitante d'empagliflozine et de probénécide a entraîné une augmentation de 26% du pic de concentration plasmatique d'empagliflozine et une augmentation de 53% de l'aire sous la courbe en fonction du temps. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives [60]. L'effet de l'induction des UGT (par ex., l'induction par la rifampicine ou la phénytoïne) sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Le traitement concomitant par des inducteurs connus des enzymes UGT n'est pas recommandé en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité. Si l'administration concomitante d'un inducteur de ces enzymes UGT est jugée nécessaire, il convient d'effectuer un suivi du contrôle glycémique afin d'évaluer si la réponse à l'empagliflozine est adéquate [60]. Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur in vitro des transporteurs 'organic anion transporter 3' (OAT3) et OATP1B1/1B3, a montré que la Cmax de l'empagliflozine augmente de 15% et l'ASC de 59% suite à une administration concomitante. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives [60]. L'inhibition des transporteurs OATP1B1/1B3 par l'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation de 75% de la Cmax et une augmentation de 35% de l'ASC de l'empagliflozine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives [60].

#### **2.4.1.6 L'insuline :**

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés aux molécules suivantes :

- l'insuline humaine (insuline rapide)
- l'insuline lispro, l'insuline aspart, l'insuline glulisine (analogues de l'insuline d'action rapide)
- l'insuline détémir et l'insuline glargine (analogues de l'insuline d'action lente)[64].

### Mode d'action et effets pharmacodynamiques :

L'insuline agit par activation des récepteurs à l'insuline [30]. L'efficacité anti-hyperglycémique de l'insuline est majeure (Hb A1c -1,5 à 3,5% en moyenne) [30]. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose [65].

### Indications :

Elle est le traitement de recours fréquent en deuxième ou troisième ligne dans le DT2 quand les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints avec les autres agents antihyperglycémiques [30]. Elle est également utilisée en cas de contre-indications pour les antidiabétiques oraux ou en cas de grossesse (à commencer dès le moment du désir de grossesse), les antidiabétiques oraux étant contre-indiqués pendant la grossesse. L'insuline est souvent temporairement nécessaire en cas de dérèglement aigu de la glycémie, comme lors d'une infection, d'un infarctus du myocarde, d'une intervention chirurgicale ou de l'utilisation de corticostéroïdes [32].

### Posologie et mode d'administration:

#### INSULINE HUMAINE :

L'insuline humaine est administrée par voie sous-cutanée. Si nécessaire, elle peut être administrée par voie intraveineuse par des professionnels de santé [66]. La posologie de l'insuline humaine dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour [66]. Dans les 30 minutes qui suivent l'injection, le patient doit prendre un repas contenant des glucides [66].

#### INSULINE LISPRO :

Les préparations d'insuline lispro doivent être administrées par injection sous cutanée ou par pompe externe sous-cutanée et peuvent, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administrées par injection intramusculaire. Si nécessaire, l'insuline lispro peut également être administrée par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler la glycémie en cas

d'acidocétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire [67]. La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient. L'insuline lispro peut être administrée peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, elle peut être administrée juste après les repas [67].

#### INSULINE ASPART :

L'insuline aspart est administrée par voie sous cutanée. Si nécessaire, elle peut être administrée par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical [68]. La posologie de l'insuline aspart dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70% de ces besoins peuvent être couverts par l'insuline aspart et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée [68].

En raison de son délai d'action plus rapide, l'insuline aspart doit généralement être administrée immédiatement avant un repas. Si nécessaire, elle peut être injectée peu après un repas [68].

#### INSULINE GLULISINE :

L'insuline glulisine doit être administrée en injection sous-cutanée un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas ou en perfusion sous-cutanée continue par pompe. Elle peut être administrée par voie intraveineuse. Cela doit être réalisé par des professionnels de santé [69]. La dose de l'insuline glulisine doit être ajustée individuellement [69].

#### INSULINE DETEMIR :

L'insuline détémir doit être administrée par voie sous-cutanée uniquement [70]. Lorsque l'insuline détémir est utilisée en association avec les antidiabétiques oraux ou ajoutée à un traitement par des agonistes des récepteurs du GLP-1, il est recommandé d'utiliser cette insuline une fois par jour, initialement à la dose de 0,1- 0,2 unités/kg ou de 10 unités chez les patients adultes. La dose de l'insuline détémir doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient [70]. Lorsqu'un agoniste des récepteurs du GLP-1 est ajouté à l'insuline détémir, il est recommandé de diminuer la dose de l'insuline détémir de 20% afin de

minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement [70]. Lorsque l'insuline détémir est utilisée dans le cadre d'un schéma de type basal-bolus, elle doit être administrée une ou deux fois par jour en fonction des besoins du patient [70].

Il faut savoir que lorsqu'une insuline est administrée par voie sous-cutanée, elle peut être injectée dans la paroi abdominale, la cuisse, la région deltoïde ou la région fessière. Il convient de changer le site d'injection, d'une injection à l'autre pour diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée [65–71].

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel, en cas de maladie concomitante ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie [65–71].

#### INSULINE GLARGINE :

Cette insuline doit être uniquement injectée par voie sous-cutanée [71]. La dose d'initiation recommandée pour les patients diabétiques de type 2 est de 0,2 unités/kg, suivie par des ajustements individuels de dose [65].

#### Pharmacocinétique :

##### INSULINE HUMAINE :

##### Absorption :

La concentration plasmatique maximale est atteinte 1,5 à 2,5 H après l'administration sous cutanée [66].

##### Distribution :

Aucune forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'exception d'éventuels anticorps anti-insuline présents dans la circulation, n'a été observée [66].

##### Biotransformation :

L'insuline humaine serait dégradée par une insuline-protéase ou par des enzymes de dégradation de l'insuline et, peut-être, par une protéine disulfure isomérase. Plusieurs sites de

clivage (hydrolyse) sur la molécule d'insuline humaine ont été proposés. Aucun des métabolites formés après clivage n'est actif [66].

#### Elimination :

La demi-vie terminale est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale mesure donc l'absorption plutôt que l'élimination de l'insuline du plasma (dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes). Les essais ont mis en évidence une demi-vie de 2 à 5 H environ [66].

#### INSULINE LISPRO :

##### Absorption :

L'insuline lispro a un profil d'absorption prolongée, le pic sanguin d'insuline étant atteint 6 H environ après l'administration [67].

##### Distribution :

La moyenne géométrique du volume de distribution de l'insuline lispro est de 34 L après administration intraveineuse en bolus d'une dose de 15 unités chez des sujets sains [72].

##### Elimination :

La moyenne géométrique de la clairance de l'insuline lispro est de 32 L/H et la demi-vie médiane de l'insuline lispro est de 44 minutes après l'administration intraveineuse en bolus d'une dose de 15 unités chez des sujets sains [72].

#### INSULINE ASPART :

##### Absorption :

L'insuline aspart est absorbée plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir du tissu sous cutané. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble [68]. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients présentant un diabète de type 2, se traduisant par une Cmax inférieure et un Tmax retardé à 60 minutes [68].

### Distribution :

L'affinité de liaison de l'insuline aspart avec les protéines plasmatiques est faible (<10%). Après administration intraveineuse, le volume de distribution est de 0,22 L/kg [73].

### Biotransformation :

La dégradation de l'insuline aspart est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs [73].

### Elimination :

Après administration sous-cutanée, la demi-vie de l'insuline aspart est de 57 minutes [73]. Après administration intraveineuse, la clairance de l'insuline aspart est rapide (1 L/H/kg) et sa demi-vie d'élimination est de 10 minutes [73].

## INSULINE GLULISINE :

### Absorption :

L'absorption de l'insuline glulisine est environ deux fois plus rapide avec un pic de concentration approximativement deux fois plus élevé comparativement à l'insuline rapide humaine [69]. La biodisponibilité absolue de l'insuline glulisine est de 70%. L'administration en bolus intraveineux d'insuline glulisine entraîne une exposition systémique plus élevée comparée à une injection sous-cutanée, avec une Cmax approximativement 40 fois supérieure [69].

### Distribution :

Après administration intraveineuse, la distribution de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont comparables avec respectivement des volumes de distribution de 13 L et 22 L. L'insuline glulisine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, similaire à l'insuline humaine [69].

### Elimination :

Après administration intraveineuse, l'élimination de l'insuline glulisine et de l'insuline rapide humaine sont comparables avec respectivement des demi-vies de 13 et 18 minutes. Après administration sous-cutanée, l'insuline glulisine est éliminée plus rapidement que l'insuline rapide humaine avec une demi-vie apparente de 42 minutes versus 86 minutes [69].



### INSULINE DETEMIR :

#### Absorption :

La concentration sérique maximale est atteinte entre 6 et 8 H après l'administration. La biodisponibilité absolue de l'insuline détémir administrée par voie sous-cutanée est d'environ 60% [70].

#### Distribution :

Le volume de distribution apparent de l'insuline détémir (environ 0,1 L/kg) indique qu'une part importante de l'insuline détémir circule dans le sang [70].

#### Biotransformation :

La dégradation de l'insuline détémir est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites formés sont inactifs [70].

#### Elimination :

La demi-vie terminale est comprise entre 5 et 7 H en fonction de la dose [70].

### INSULINE GLARGINE :

#### Absorption :

Après l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, les concentrations sériques d'insuline témoignaient d'une absorption plus lente et prolongée ainsi que d'une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme sur 24 H et dépourvue de pic prononcé, comparativement à l'insuline humaine 'neutral protamine Hagedorn' (NPH) [74].

#### Biotransformation :

Après injection sous-cutanée, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 et M2. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine sont principalement dus au métabolite M1 [65].

### Elimination :

La demi-vie de l'insuline glargine après injection sous-cutanée est de 18-19 H, indépendamment de la dose administrée [65].

### Effets indésirables :

Une prise de poids est généralement observée avec l'insuline et le risque hypoglycémique est très élevé [30]. Il convient d'être prudent lors de l'instauration de l'insuline, en particulier chez les personnes vivant seules, dépendant de soignants ou présentant une comorbidité grave [34]. L'insuline est une hormone dotée d'un potentiel mitogène et une suspicion de lien entre la prise d'analogues de l'insuline, notamment l'insuline glargine, et l'augmentation du risque de cancer a été évoquée, mais n'a pas été confirmée après analyse de l'ensemble des études par les agences de santé, notamment française et européennes [30].

### INSULINE HUMAINE, INSULINE ASPART ET INSULINE DETEMIR :

Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique [66,68,70]. Des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection peuvent survenir au début du traitement [66,68,70]. La lipodystrophie est peu fréquemment observée avec ces insulines et des cas d'amyloïdose cutanée ont été aussi rapportés [66,68,70].

### INSULINE LISPRO :

L'allergie locale se manifestant par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au niveau du point d'injection est fréquemment rapportée avec l'insuline lispro. L'allergie générale se manifestant par une éruption généralisée, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration est par contre rare. La lipodystrophie au site d'injection est peu fréquemment observée avec cette insuline et des cas d'œdèmes ont été également rapportés [67].

### INSULINE GLULISINE :

Les réactions au site d'injection sont des effets indésirables fréquents de l'insuline glulisine, alors que les réactions d'hypersensibilité systémique sont peu fréquentes. La lipodystrophie est un effet indésirable rare de cette insuline [69].

### INSULINE GLARGINE :

La lipohypertrophie et les réactions au site d'injection sont des effets indésirables fréquents de l'insuline glargine alors que la lipoatrophie est peu fréquente avec cette insuline [65]. Les troubles légers de la vision apparaissent rarement en début de traitement [65,71]. Un autre effet indésirable rare de l'insuline glargine est l'aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique suite à une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique [65].

### Contre-indications :

Les différents types d'insuline sont en général contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif ou en cas d'hypoglycémie [65–70].

L'insuline glulisine ne doit pas être mélangée avec une solution de glucose ou de Ringer ou avec une autre insuline [69]. En cas d'administration par injection sous-cutanée, elle ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments sauf avec l'insuline humaine NPH [69].

L'insuline détémir ne doit pas être administrée par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit aussi être évitée [70]. L'insuline détémir ne doit pas être utilisée dans les pompes à perfusion d'insuline [70].

L'insuline glargine ne doit pas être administrée par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère [65]. Cette insuline ne doit pas être utilisée avec une pompe à insuline [65]. L'insuline glargine n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse [65].

### Interactions médicamenteuses :

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline. Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides. Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les phénothiazines, les médicaments sympathomimétiques, les hormones thyroïdiennes et les antipsychotiques atypiques. Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline [65–70]. D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénurgique compensatrice peuvent être atténués, voire absents [65–70].

#### **2.4.2 Education thérapeutique du patient (ETP) :**

D'après la définition de l'OMS établie en 1996 et reprise par la haute autorité de santé en 2007, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients ainsi que leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique [75].

Dans le cas du diabète de type 2, l'ETP a pour objectifs d'aider le patient à acquérir:

- des compétences d'auto-soins : par exemple, la maîtrise de l'injection d'insuline et l'adoption d'une alimentation équilibrée...etc.
- des compétences d'adaptation : qui permettent au patient de réagir correctement en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie par exemple.

Pour atteindre ces objectifs, il faut aider le patient diabétique de type 2 à :

- mieux comprendre sa maladie, son suivi et ses complications
- comprendre le rôle des médicaments prescrits, ce qui permettra une meilleure adhésion thérapeutique
- équilibrer un repas

- comprendre l'importance d'une activité physique régulière
- savoir pratiquer l'autosurveillance glycémique et interpréter les valeurs obtenues
- connaître les signes d'hypoglycémie et la conduite à tenir dans cette situation
- être en mesure d'adapter les doses d'insuline en fonction des paramètres tels que l'alimentation, les traitements et l'activité physique [76].
- bénéficier d'un soutien à l'arrêt du tabac (le tabagisme actif augmentant fortement le risque cardio-vasculaire)
- percevoir l'importance de l'hygiène des pieds et du port de chaussures adéquates [77].

Il est établi que la prise en charge hygiéno-diététique est la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2. La première étape de la prise en charge du diabète de type 2 repose sur l'éducation du patient aux mesures diététiques et à la promotion d'une activité physique régulière. [78].

#### **2.4.2.1 Prise en charge nutritionnelle :**

Une bonne adhésion aux mesures diététiques permet en effet de diminuer de 1% le taux d'Hb A1c chez des patients dont le diabète est connu depuis 4 ans en moyenne [78].

Le régime diabétique doit permettre une alimentation équilibrée et diversifiée répartie sur trois repas quotidiens. L'enjeu est aussi bien de limiter les hyperglycémies que d'éviter le plus possible les hypoglycémies, surtout chez les patients bénéficiant d'un traitement par insulinosécréteurs ou insuline [79].

L'index glycémique (IG) est un critère de classement des aliments contenant des glucides, à savoir les féculents, les fruits, les produits laitiers, les boissons sucrées ou alcoolisées, les gâteaux et confiseries et les légumes. Tous ces aliments contenant des glucides font varier la glycémie, mais de manière différente pour une même quantité de glucides ingérée. L'IG correspond au pouvoir hyperglycémiant de ces aliments sur une échelle numérique [80].

Afin de mieux préciser le pouvoir hyperglycémiant de ces aliments, la notion de charge glycémique est également utilisée. Elle permet de classer les aliments en trois catégories : aliments à charge glycémique faible, aliments à charge glycémique intermédiaire et aliments à charge glycémique élevée [81].

Les apports glucidiques doivent être répartis entre les repas de la journée et la personne diabétique doit choisir préférentiellement des aliments glucidiques à IG faible ou modéré pour manger le moins possible d'aliments à IG élevé (pâtisseries, pain, confiture, confiseries...).

En général, le patient diabétique doit limiter sa consommation de matières grasses. Il faut préférer une cuisson sans graisses (au four, à la vapeur, à l'autocuiseur, à l'eau...) et éviter les plats cuisinés industriels. Les aliments riches en acides gras trans doivent être évités. Les patients diabétiques doivent aussi limiter leurs apports en cholestérol à moins de 200 mg par jour [82].

Chez la personne âgée, la prise en charge nutritionnelle doit tenir compte du vieillissement physiologique, des comorbidités, des conditions psychosociales et du degré d'autonomie. Les modifications de l'appétit, la diminution de l'activité physique ou la présence d'un syndrome dépressif exposent le sujet âgé au risque de dénutrition par leur influence négative sur la prise alimentaire.

En cas d'insuffisance rénale, une intervention diététique est utile à partir du stade 3 et nécessaire au stade 4 afin de personnaliser les apports en eau, en sel, en potassium, en phosphore et en protides [83].

#### **2.4.2.2 Activité physique :**

L'activité physique est définie par l'OMS comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, responsable d'une augmentation significative de la dépense énergétique par rapport à la dépense de repos. L'activité physique au sens large inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et ne se réduit pas à la seule pratique sportive [84].

Le DT2 fait partie des pathologies pour lesquelles un programme d'activité physique adapté doit être prescrit en première intention avant la prescription de traitement médicamenteux. Les résultats de nombreuses études confirment l'efficacité de l'activité physique adaptée, d'intensité moyenne à forte, sur le contrôle de la glycémie et l'insulinorésistance avec une baisse de l'hémoglobine glyquée [85]. Une méta-analyse incluant plus de 8000 patients démontre l'importance de pratique hebdomadaire d'activité physique. En effet, chez les patients pratiquant plus de 150 minutes d'activité physique par semaine, l'efficacité du traitement est supérieure par rapport à ceux en pratiquant moins [85]. Les effets bénéfiques s'observent pendant l'exercice et en phase de récupération de cet exercice (dans les heures qui suivent l'arrêt de cet exercice).

Au cours de l'activité physique, l'exercice musculaire augmente la captation musculaire de glucose chez le sujet sain comme chez le diabétique de type 2. La période post-exercice est caractérisée par une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline. Ainsi, une augmentation de la captation du glucose en réponse à l'insuline est observée pendant plusieurs heures après l'arrêt d'une simple séance d'exercice chez le sujet sain comme chez le diabétique de type 2 [86].

## **3 La pandémie de la COVID-19 :**

### **3.1 Définition d'une pandémie :**

On parle de pandémie lorsqu'une épidémie survient au niveau du monde entier ou concerne une vaste zone géographique en franchissant les frontières internationales. Elle touche généralement un grand nombre de personnes. Cependant, les épidémies saisonnières comme la grippe ne constituent pas des pandémies. L'exception de la grippe A (H1N1) est due à la transmission du virus dans l'hémisphère nord du globe en dehors de la saison [87].

### **3.2 La pandémie de la COVID-19 : chronologie**

La pandémie en cours a commencé vers la fin de l'année 2019 quand les autorités sanitaires de la ville de Wuhan ont signalé 27 cas de pneumonie d'étiologie inconnue dont 7 cas graves au bureau de l'OMS en Chine. Selon le comité d'urgence de l'OMS réuni le 23 Janvier 2020, cette épidémie ne constituait pas une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Cependant, la prévention, la détection précoce des cas et le renforcement de la surveillance ont été fortement recommandés puisque le risque de propagation du virus a été qualifié d'élevé au niveau international et très élevé en Chine [79]. Une semaine plus tard, le directeur général de l'OMS a affirmé que la flambée due au SARS-COV2 est une USPPI avant de la déclarer en tant que pandémie le 11 Mars 2020 [89].

Au niveau national, plusieurs décisions ont été prises de peur que le système de santé ne soit dépassé comme c'était le cas dans certains pays européens en début de pandémie [90]. Depuis l'enregistrement du deuxième cas de l'infection au nouveau coronavirus en début Mars au Maroc, ces décisions ont permis de ralentir la propagation de l'épidémie, notamment, l'interdiction des rassemblements publics, la suspension des vols internationaux et des cours au niveau des établissements scolaires et universitaires, la fermeture des lieux publics (cafés, restaurants, salles de sports...) et l'interdiction de déplacement entre les villes. Toutefois, la décision la plus importante demeure l'annonce du confinement couplée à la sensibilisation à l'importance des gestes barrières, notamment l'instauration du port obligatoire des masques en début Avril 2020 ainsi que la distanciation sociale [90].



L'allègement du confinement a été progressif sur deux étapes : la première a débuté le 11 Juin 2020 et a divisé les préfectures et provinces du Royaume en deux zones ayant connues des mesures d'allègement différentes en fonction de leurs états épidémiologiques respectifs. La deuxième étape est commencée le 24 Juin 2020 [91,92].

Depuis le début de la pandémie, le monde se trouve soit dans une période de vague ou flambée épidémique due essentiellement aux nouveaux variants, soit dans une période dite « inter-vagues ». Alors que l'Europe vivait sa quatrième vague de la pandémie de la COVID-19, le Maroc n'est passé que par deux vagues jusqu'à l'été de 2021. Le nombre de cas a connu une accélération importante à la fin de l'année 2020 et aussi pendant l'été de 2021 [93–95]. La troisième vague au Maroc a eu lieu en fin 2021 et début 2022. Cette dernière vague est due au variant Omicron [96,97].

Les efforts de plusieurs laboratoires pharmaceutiques autour du monde ont pu aboutir au développement de plusieurs vaccins. Le premier vaccin anti-COVID-19 a été validé le 5 Janvier 2021 au titre de la procédure pour les situations d'urgence de l'OMS pour son efficacité contre la COVID-19 [98].

### **3.3 Le SARS-COV2 :**

Les coronavirus forment un grand groupe de virus infectant les mammifères et les oiseaux. Le terme «coronavirus» évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique [99]. Ce sont des virus enveloppés dont le génome est une molécule d'acide ribonucléique (ARN) de polarité positive de très grande taille.

Quant au SARS-COV2, son génome est fait d'environ 30000 nucléotides [100]. La comparaison faite par Andersen et al. [2] entre les alpha et bêta coronavirus dont le SARS-COV2 fait partie [101] permet d'identifier deux caractéristiques génomiques notables du SARS-COV2 :

- sur la base d'études structurales et d'expériences biochimiques, le SARS-COV2 semble être optimisé pour se lier au récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [2]
- la protéine Spike du SARS-COV2 possède un site de clivage polybasique fonctionnel à la frontière S1-S2 au niveau de la protéine S de surface grâce à l'insertion de 12 nucléotides [2].

### **3.4 Symptomatologie et évolution de la maladie :**

Lors de l'infection, les symptômes les plus courants sont la fièvre, la fatigue et la toux sèche. Parmi les symptômes moins fréquents, citons la production de crachats, les maux de tête, l'hémoptysie, la diarrhée, l'anorexie, les maux de gorge, les douleurs thoraciques, les frissons et les nausées et vomissements dans des études menées auprès de patients en Chine. Des troubles olfactifs et gustatifs ont également été signalés par des patients en Italie [102].

Le processus global de pathogenèse de la COVID-19 peut être résumé en trois phases cliniquement distinctes et potentiellement superposées : phase pulmonaire, phase pro-inflammatoire et phase prothrombique [103]. Cependant, l'évolution de la maladie reste naturelle chez plus de 80% des malades et se fait vers la guérison en moins de 10 jours [104].

### **3.5 Diagnostic biologique et radiologique :**

#### **3.5.1 Diagnostic biologique :**

Le diagnostic relève de la 'polymerase chain reaction' (PCR) réalisée sur un prélèvement nasopharyngé tout en sachant qu'il existe des faux négatifs (20–30%) [104].

##### **3.5.1.1 Tests moléculaires 'reverse transcriptase polymerase chain reaction' (RT-PCR) :**

Les échantillons sont prélevés dans les voies respiratoires supérieures par des écouvillons nasopharyngés et oropharyngés et dans les voies respiratoires inférieures par des crachats expectorés et un lavage broncho-alvéolaire. Enfin, les portions conservées du code génétique du SARS-COV2 sont identifiées sur le matériel génétique amplifié [105].

##### **3.5.1.2 Sérologie :**

La sérologie détecte des Immunoglobulines M (infection récente) et des Immunoglobulines G (infection plus ancienne). Les IgM et IgG apparaissent dès le septième au dixième jour après le début des symptômes [104].

### **3.5.2 Diagnostic radiologique :**

Bien que le test RT-PCR reste la norme de référence pour établir un diagnostic définitif de l'infection par le SARS-COV2, ce test est soumis à des spécifications de laboratoire rigoureuses et prend beaucoup de temps pour fournir les résultats [106].

La radiographie du thorax n'est généralement pas concluante aux premiers stades de la maladie et peut ne pas montrer de changements significatifs. Au fur et à mesure que l'infection progresse, on observe des opacités alvéolaires multifocales bilatérales, qui peuvent également être associées à un épanchement pleural [105].

La tomodensitométrie (TDM), a joué un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de COVID-19. La TDM du thorax est une technique de balayage de routine pour le diagnostic de la pneumonie. Elle peut être utilisée pour le diagnostic de la COVID-19, ainsi que pour le suivi de l'étendue des lésions et le repérage de tout changement chez les patients dont les tests RT-PCR et les images radiographiques simples sont négatifs. En fait, plusieurs études ont rapporté que la tomodensitométrie du thorax présente des caractéristiques d'imagerie typiques chez presque tous les patients atteints de la COVID-19. Hung et al. et Xie et al. soulignent que des caractéristiques d'imagerie similaires ont également été détectées chez les patients dont les tests RT-PCR étaient négatifs [106]. Certaines images sont très évocatrices de la COVID-19 : plages de verre dépoli, qui correspondent à une augmentation modérée de la densité du parenchyme pulmonaire secondaire à l'œdème, bilatérales et multifocales, plutôt périphériques et plutôt dans les régions inférieures et postérieures. En contexte épidémique, elles signent quasiment le diagnostic [107].

### **3.6 Protocole de traitement adopté par le Maroc :**

Dans la circulaire du 23 Mars 2020, le ministère de la santé a décidé l'introduction de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge thérapeutique des cas confirmés COVID-19 [108].

Dans le cadre de la mise à jour continue du plan national de veille et de riposte à l'épidémie COVID-19, le ministère de la santé a recommandé dans une circulaire de changer la durée des traitements de la COVID-19 de première ou de deuxième intention de 10 jours à 7 jours [109]. Le manuel de procédures de veille et de riposte à l'épidémie COVID-19 publié par le ministère de la santé en Novembre 2020 comporte une différenciation entre les cas symptomatiques et asymptomatiques en termes de durée de traitement [110].

Le traitement de 2<sup>ème</sup> intention à base de lopinavir-ritonavir, n'ayant pas démontré son efficacité, a été retiré du protocole national. En revanche, d'autres traitements peuvent être utilisés pour des indications particulières, notamment chez certains cas graves [110].

La pandémie de la COVID-19 a mis au défi les soins de santé dans le monde entier, non seulement par la gravité de la maladie et le taux de mortalité élevé, mais aussi par les conséquences sur la gestion des patients atteints de maladies chroniques. En fait, les règles restrictives qui en découlent ont totalement bouleversé la vie de ces gens nécessitant des rendez-vous médicaux réguliers et un contact étroit avec leurs soignants. D'autre part, la circulation planétaire d'un agent mortel chez certains sujets à risque en plus de l'instantanéité de l'information a semé un vent de panique générale surtout chez ces patients souvent plus à risque de forme grave de la maladie une fois infectés.

Compte tenu de ces données, qu'en est-il de l'impact de cette pandémie sur les activités quotidiennes, l'état psychologique et la gestion de la maladie chez les patients atteints de diabète de type 2 pendant et au-delà de la période du confinement?



# *Partie pratique*



## **1 Caractéristiques de l'étude :**

### **1.1 Type de l'étude :**

C'est une étude rétrospective descriptive portant sur une série de patients atteints de diabète type 2.

### **1.2 Lieu de l'étude :**

Elle a eu lieu au niveau de l'officine de pharmacie «AL MOUNA » à Mohammedia et au niveau de deux cabinets d'endocrinologie dans la même ville juste après le confinement.

## **2 Objectifs de l'étude :**

### **2.1 Objectif général :**

L'objectif général de notre travail consiste à évaluer l'impact de la pandémie de la COVID-19 sur le patient diabétique type 2.

### **2.2 Objectifs spécifiques :**

- Identifier l'impact de l'appréhension des patients diabétiques de type 2 surtout pendant le confinement sur leur suivi médical et la réalisation des analyses médicales.
- Chercher les éventuelles adaptations du système de santé marocain en temps de crise.
- Chercher les modifications qu'ont subies les mesures hygiéno-diététiques quotidiennes ainsi que celles thérapeutiques des personnes diabétiques de type 2 durant la pandémie et leur impact sur l'équilibre glycémique.
- Déterminer l'incidence des complications du diabète de type 2 chez les patients pendant le confinement et après celui-ci.
- Mettre en évidence les retombées psychologiques de la période de pandémie et surtout du confinement sur les patients diabétiques de type 2.

## **3 Patients et méthodes :**

### **3.1 Patients :**

#### **3.1.1 Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans l'étude sont :

- Des patients diabétiques de type 2
- Patients ayant visité l'officine de pharmacie ou l'un des deux cabinets d'endocrinologie durant la période de l'étude.
- Patients ayant accepté de participer à cette étude.

#### **3.1.2 Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion ont été par ailleurs :

- Les patients non diabétiques.
- Les diabétiques de type 1.
- Les femmes enceintes présentant un diabète gestationnel.
- Patients ayant refusé de participer à l'étude.

#### **3.1.3 Considérations éthiques :**

Au début de chaque interview avec chacun des participants, un consentement éclairé verbal a été obtenu. La collecte et le traitement des données ont été fait de manière anonyme et dans le respect absolu de la sécurité des données personnelles des participants.

### **3.2 Méthodes :**

#### **3.2.1 Questionnaire :**

Nous avons préparé un questionnaire incluant des items à propos des différents aspects de la prise en charge (PEC) du diabète type 2 qui peuvent être affectés par les mesures accompagnant la pandémie actuelle (Annexe 1).

Le questionnaire sous sa forme détaillée a été testé en réalisant des entretiens avec trois patients. Par conséquent, une restructuration du questionnaire a été faite dans le sens de le rendre plus pratique et moins long. En moyenne, l'entretien avec chacun des participants a duré 20 minutes.

Sa version finale se compose de 8 rubriques :

- Données personnelles du patient
- Suivi médical
- Traitement du diabète type 2
- Analyses médicales et autosurveillance glycémique
- Complications
- Activité physique
- Régime alimentaire
- Etat psychologique

### **3.2.2 Collecte des données :**

La collecte de données s'est faite par le billet d'entretiens en face à face avec les patients ayant accepté de participer à l'étude en respectant les mesures de distanciation physique et les gestes barrières visant à éviter la transmission du virus.

### **3.2.3 Traitement et analyse des données :**

Les données ont été traitées et analysées par Microsoft office EXCEL 2007.

## **4 Résultats**

### **4.1 Durée de l'étude :**

Cette étude s'est déroulée pendant une durée de quatre mois et demi à partir de la deuxième semaine de Février 2021.



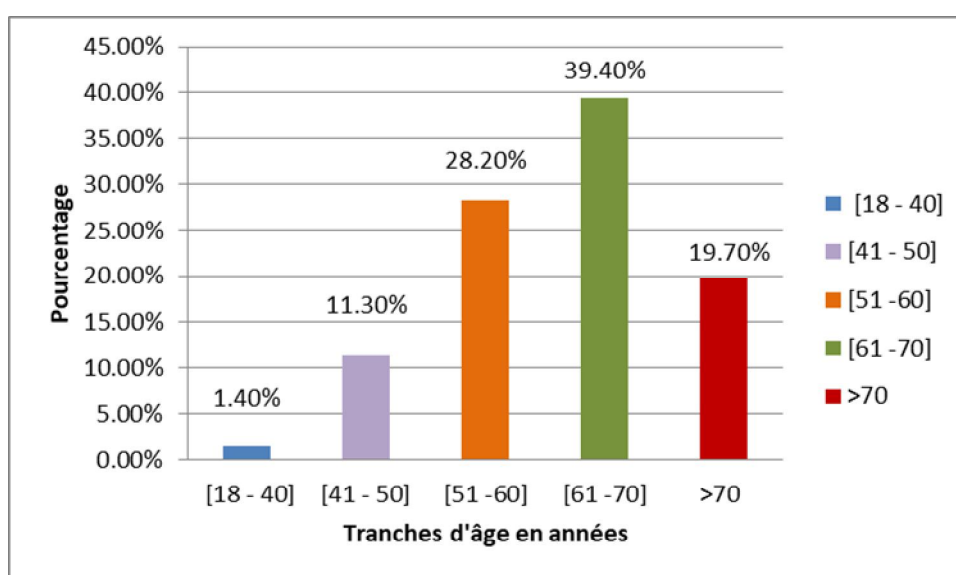
## 4.2 Informations générales de la population étudiée :

### 4.2.1 Nombre de patients :

Le nombre de patients inclus dans notre étude est de 71.

### 4.2.2 Age:

La tranche d'âge la plus représentée est celle des patients entre 61 et 70 ans. Elle représente 39,40% de la totalité des patients.



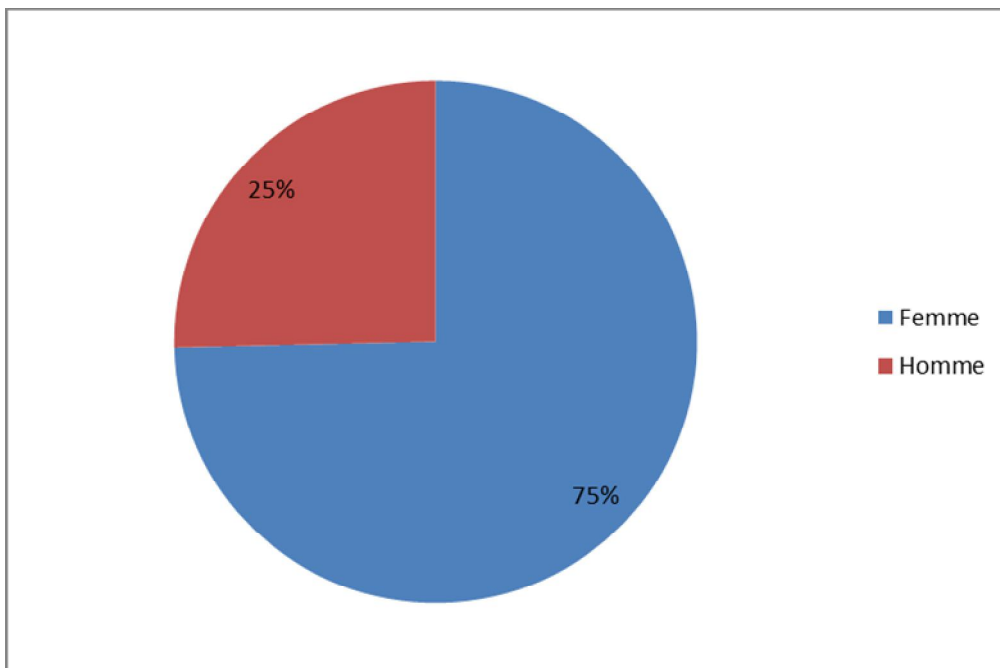
**Figure 1:** Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

### 4.2.3 Sexe:

Dans notre étude, le nombre des :

- Hommes était 18, soit 25% de l'ensemble des participants.
- Femmes était 53, soit 75% de l'ensemble des participants.

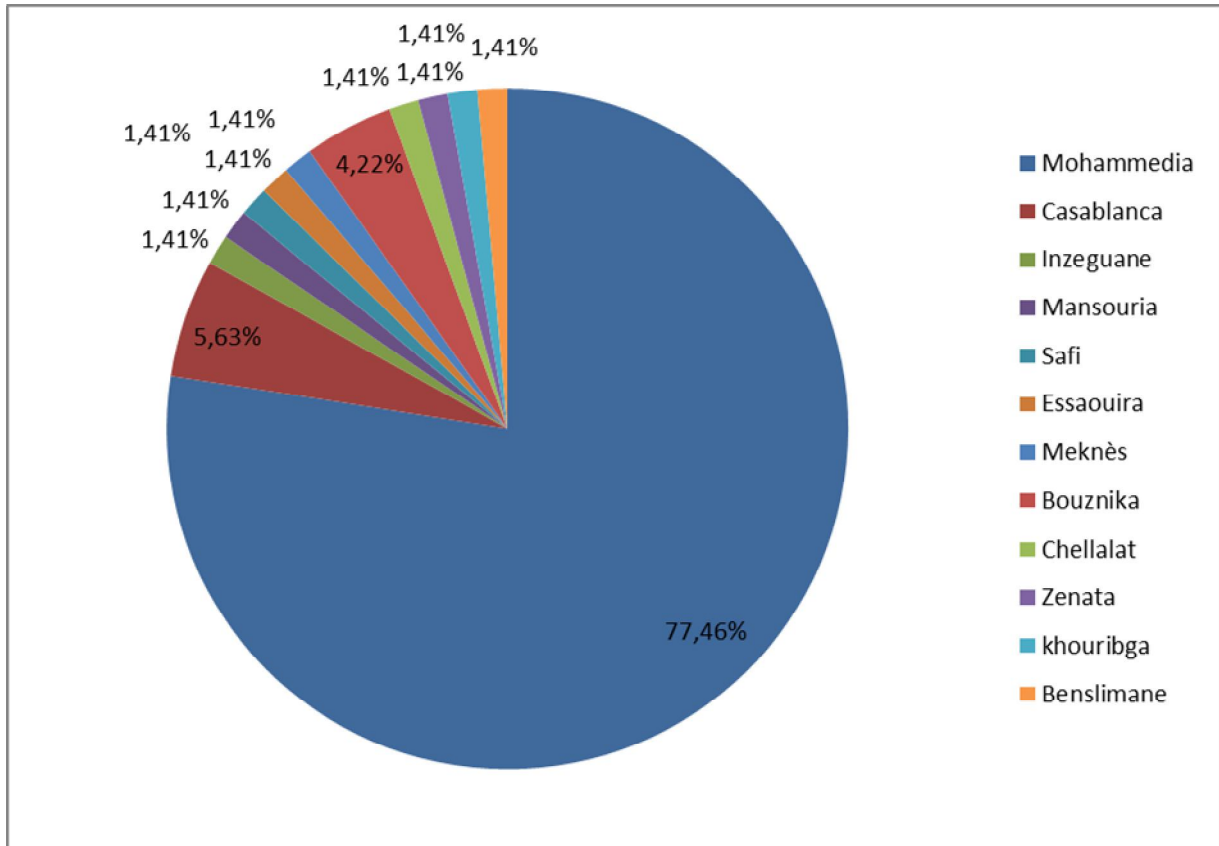
Le sexe ratio H/F est 0,33.



**Figure 2:** Répartition des patients en fonction du sexe.

#### 4.2.4 Région d'habitat :

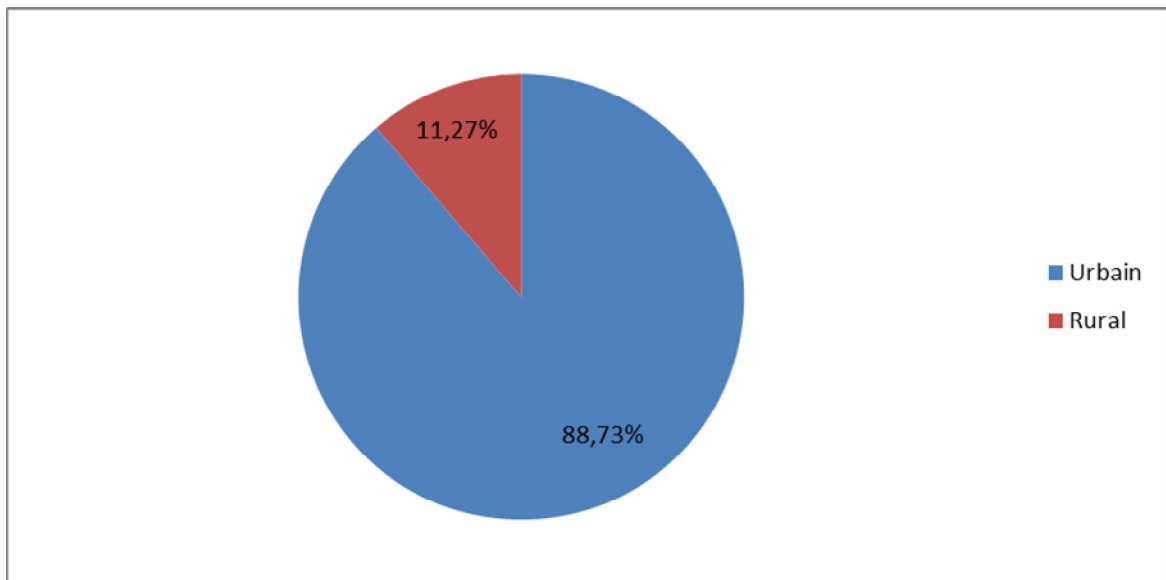
La plupart des patients de la population étudiée habitent à Mohammedia, soit 77,46%.



**Figure 3:** Répartition des patients en fonction de la région d'habitat.

#### 4.2.5 Milieu d'habitat :

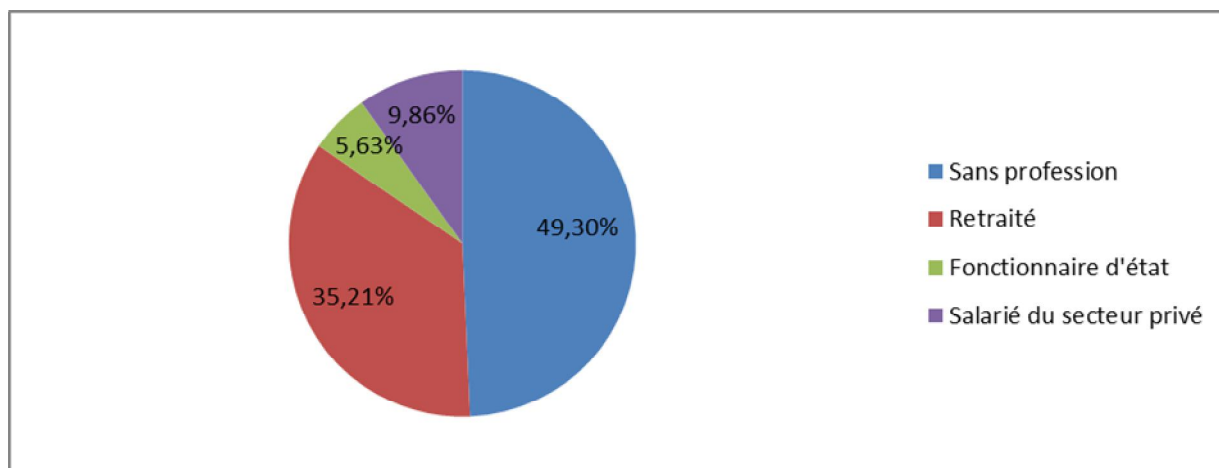
Les patients habitant en milieu urbain constituent la majorité de la population étudiée (88,73%) alors que ceux habitant en milieu rural ne représentent que 11,27%.



**Figure 4:** Répartition des patients en fonction du milieu d'habitat.

#### 4.2.6 Activité professionnelle :

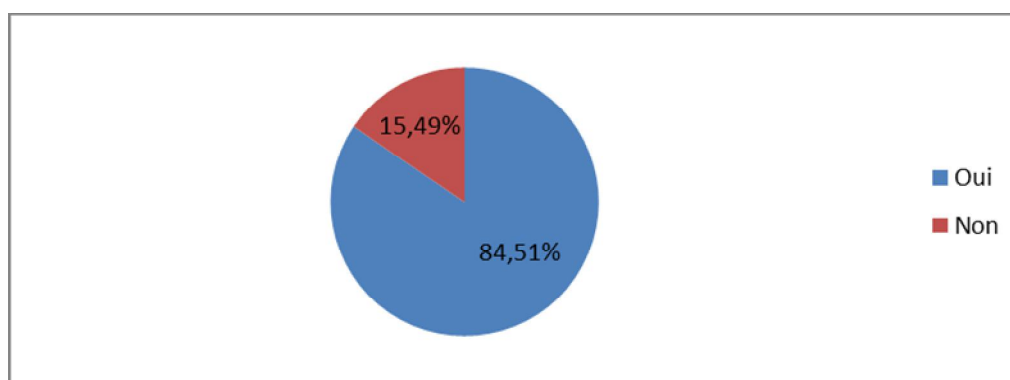
49,30% des patients n'exercent pas d'activité professionnelle et 35,21% de la population étudiée sont retraités. D'autre part, 5,63% sont des fonctionnaires d'état et 9,86% sont des salariés du secteur privé.



**Figure 5:** Répartition des patients en fonction de l'activité professionnelle.

#### 4.2.7 Couverture médicale :

Parmi les participants à cette étude, 60 personnes (84,51%) bénéficient d'une couverture médicale.



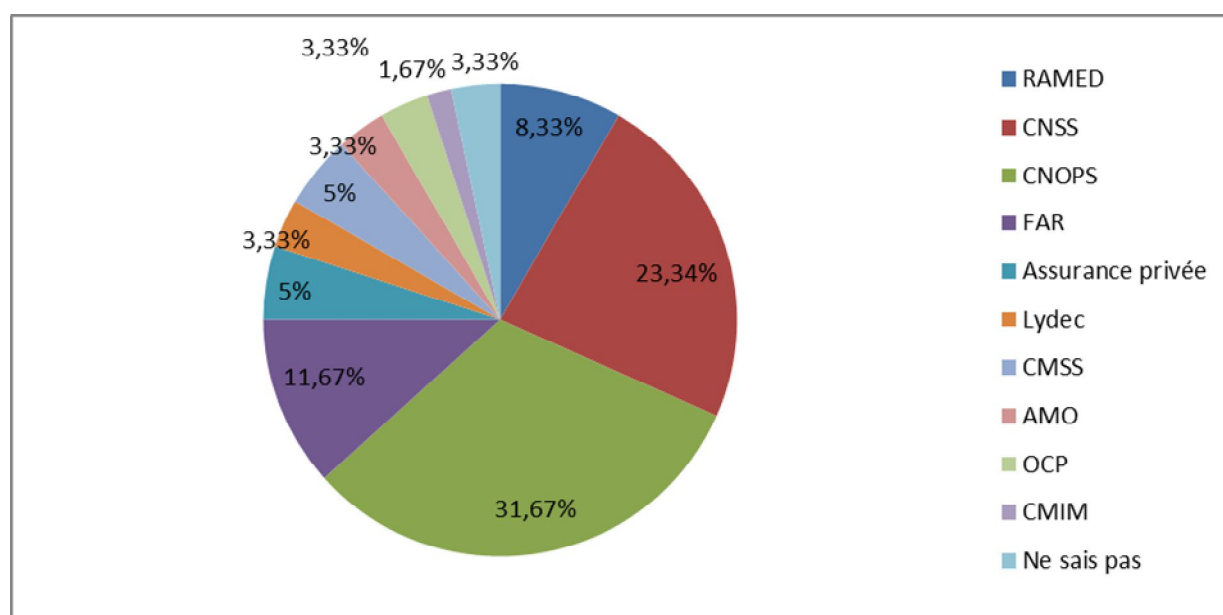
**Figure 6:** Répartition des patients en bénéficiaires et non bénéficiaires de couverture médicale.

#### 4.2.8 Type de couverture médicale :

Parmi les 60 personnes disposant d'une couverture médicale:

- 31,67% bénéficient de la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS)
- 23,34% bénéficient de la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS)
- 11,67% de la mutuelle des forces armées royales (FAR)
- 8,33% du régime d'assistance médicale (RAMED)

Il reste à noter que 3,33% des patients ne savent pas le nom de leur couverture médicale.

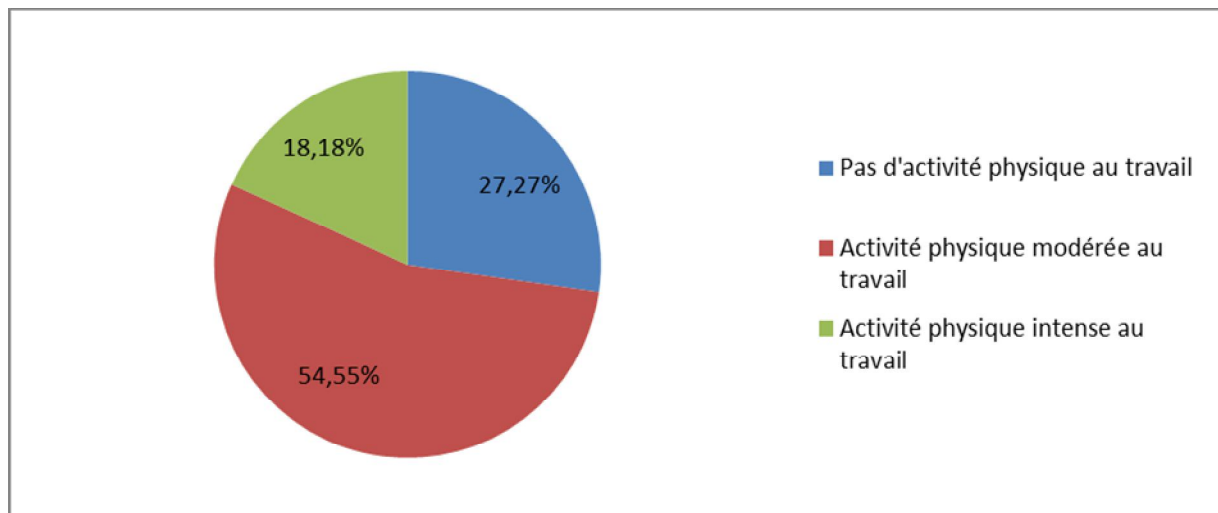


**Figure 7:** Répartition des patients bénéficiaire de couverture médicale en fonction du type de cette dernière.

#### 4.2.9 Activité physique au travail :

Parmi les 11 patients qui travaillent :

- 27,27% ne pratiquent aucune activité physique au travail
- 54,55% pratiquent une activité physique modérée au travail
- 18,18% dont le travail requiert une activité physique intense.

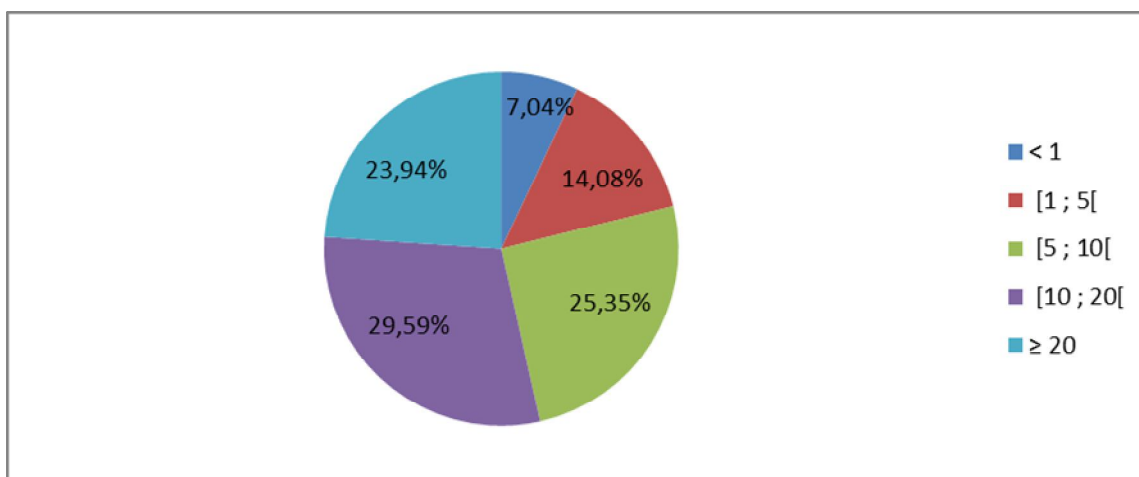


**Figure 8:** Répartition des patients qui travaillent en fonction de l'intensité de l'activité physique au travail.

#### 4.2.10 Ancienneté du diabète :

7,04% des patients n'ont découvert qu'ils étaient diabétiques de type 2 que dans l'année qui précède cette étude.

Les patients dont l'âge du diabète de type 2 est compris entre une année et 5 ans représentent 14,08% de la population étudiée, les patients dont l'âge du diabète est compris entre 5 ans et 10 ans représentent 25,35% et les patients dont l'âge du diabète est compris entre 10 et 20 ans représentent 29,59% de l'ensemble de notre population d'étude. 23,94% est le pourcentage représentant les patients diabétiques de type 2 depuis 20 ans ou plus.

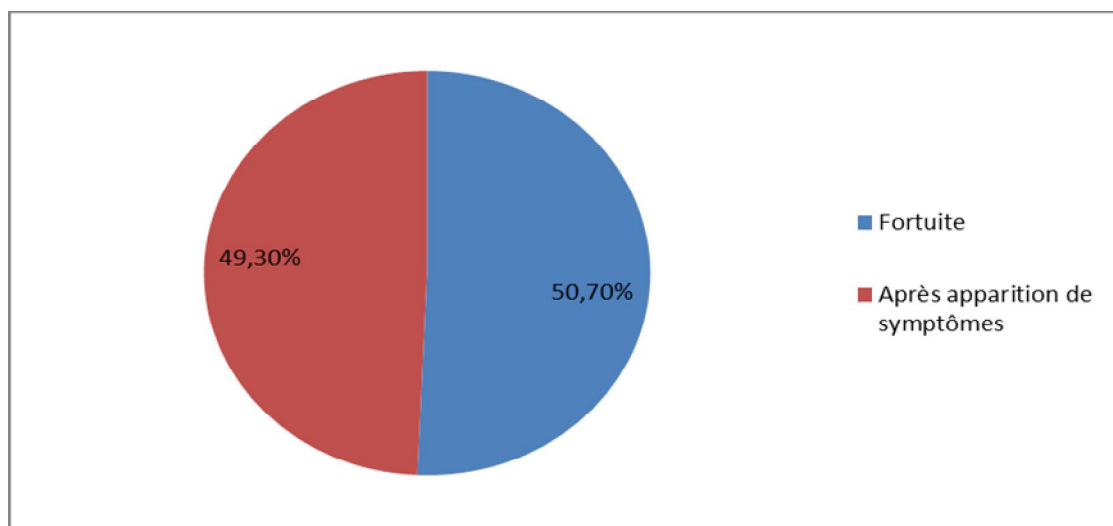


**Figure 9:** Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du diabète en années.



#### 4.2.11 Découverte de la maladie :

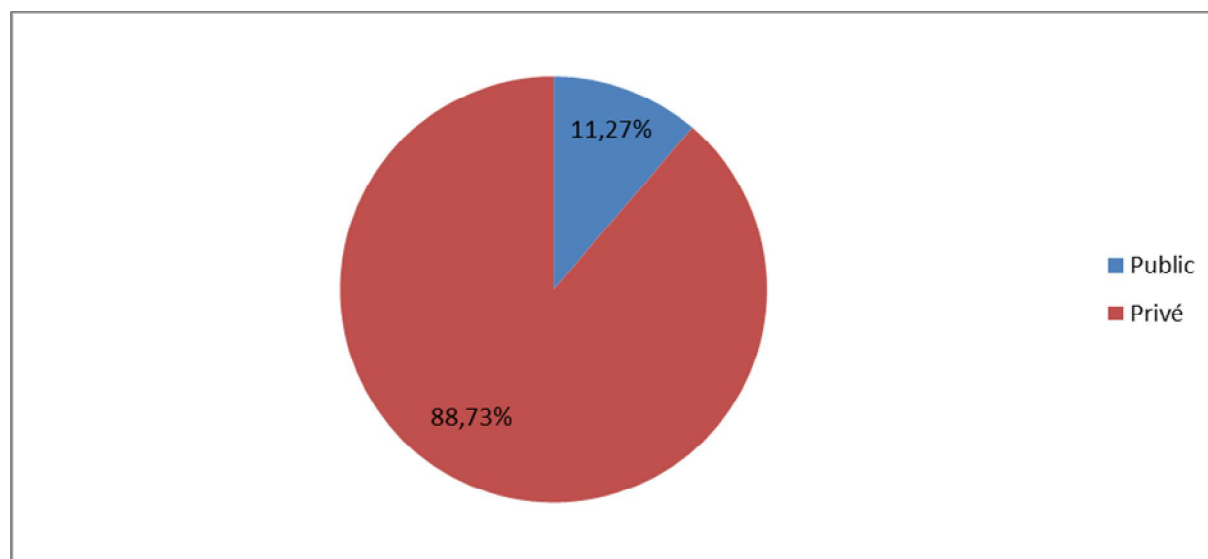
La moitié des patients environ (50,70%) ont découvert qu'ils étaient diabétiques de type 2 fortuitement, alors que 49,30% ne l'ont découvert qu'après apparition des symptômes.



**Figure 10:** Répartition des patients en fonction des circonstances de découverte du diabète de type 2.

#### 4.2.12 Secteur du suivi médical :

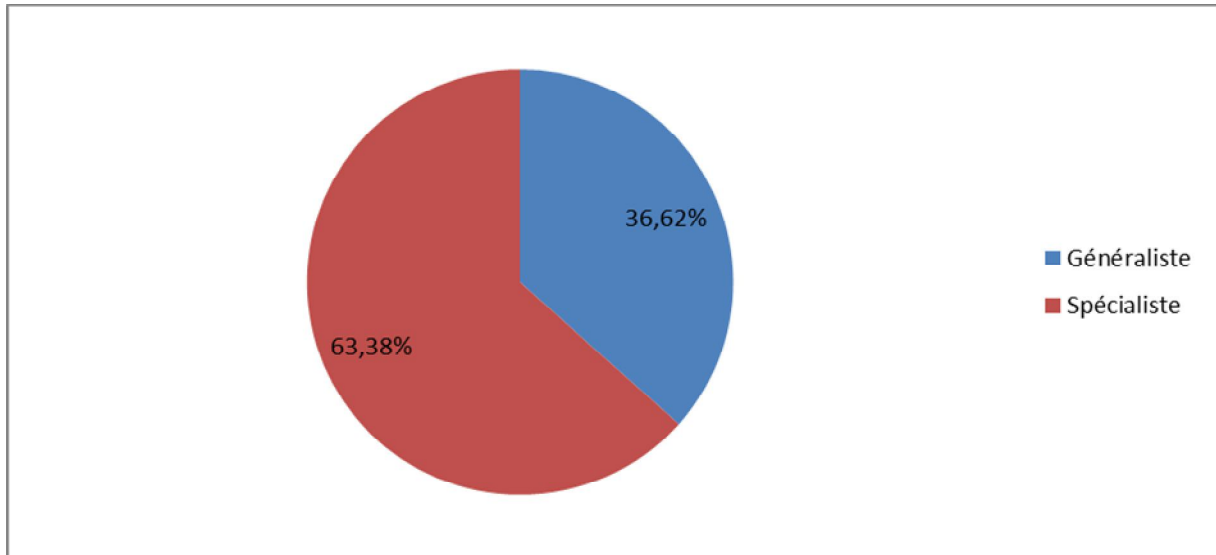
Les patients dont le suivi de la maladie est assuré dans une structure médicale privée étaient majoritaires (88,73%).



**Figure 11:** Répartition des patients en fonction du secteur du suivi du diabète de type 2.

#### 4.2.13 Médecin traitant :

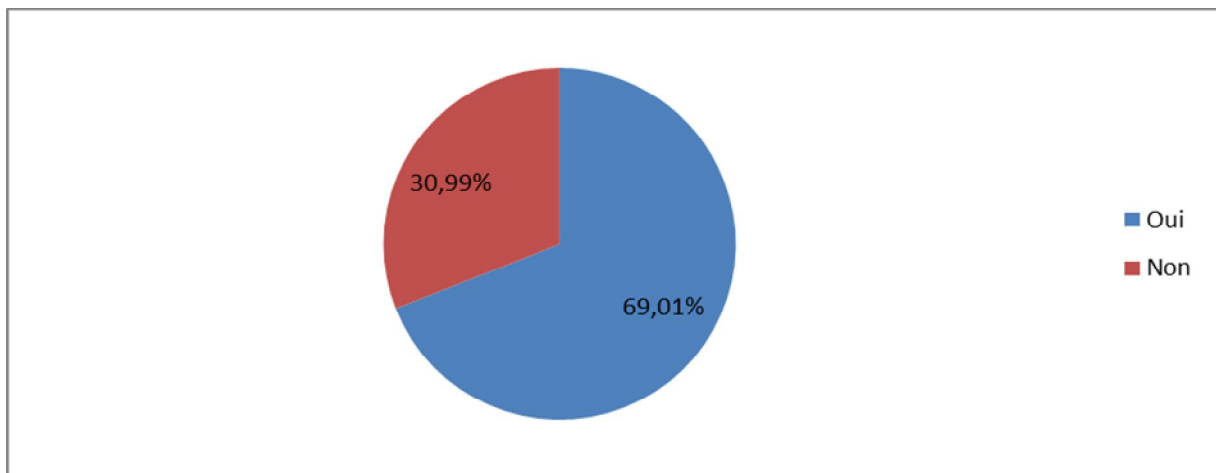
Le médecin traitant était un spécialiste pour la plupart des patients de la population étudiée, soit 63,38%.



**Figure 12:** Répartition des patients en fonction du médecin traitant.

#### 4.2.14 Changement du médecin traitant :

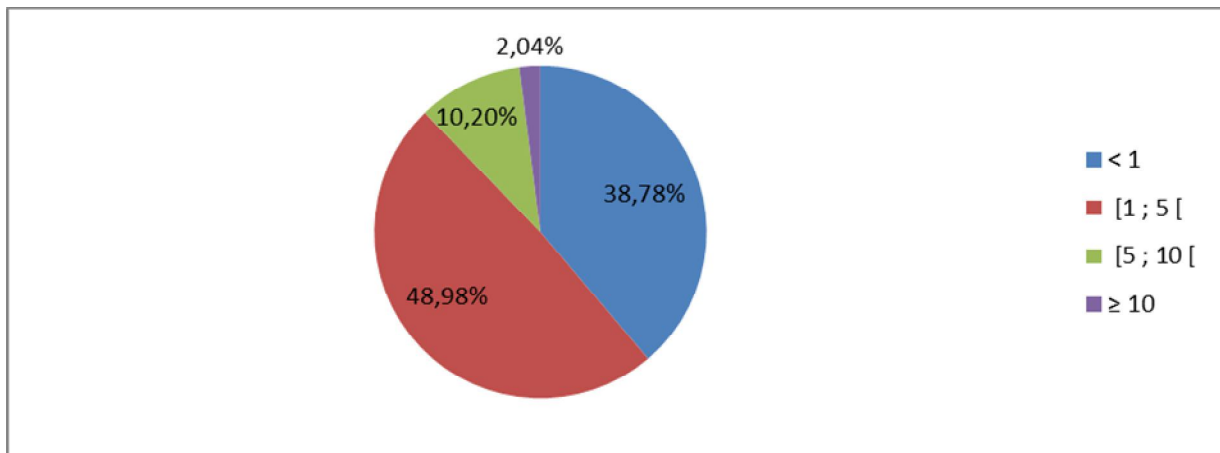
69,01% des patients ont affirmé avoir déjà changé de médecin traitant au moins une fois.



**Figure 13:** Répartition des patients en fonction du changement du médecin traitant.

#### 4.2.15 Ancienneté du changement du médecin traitant :

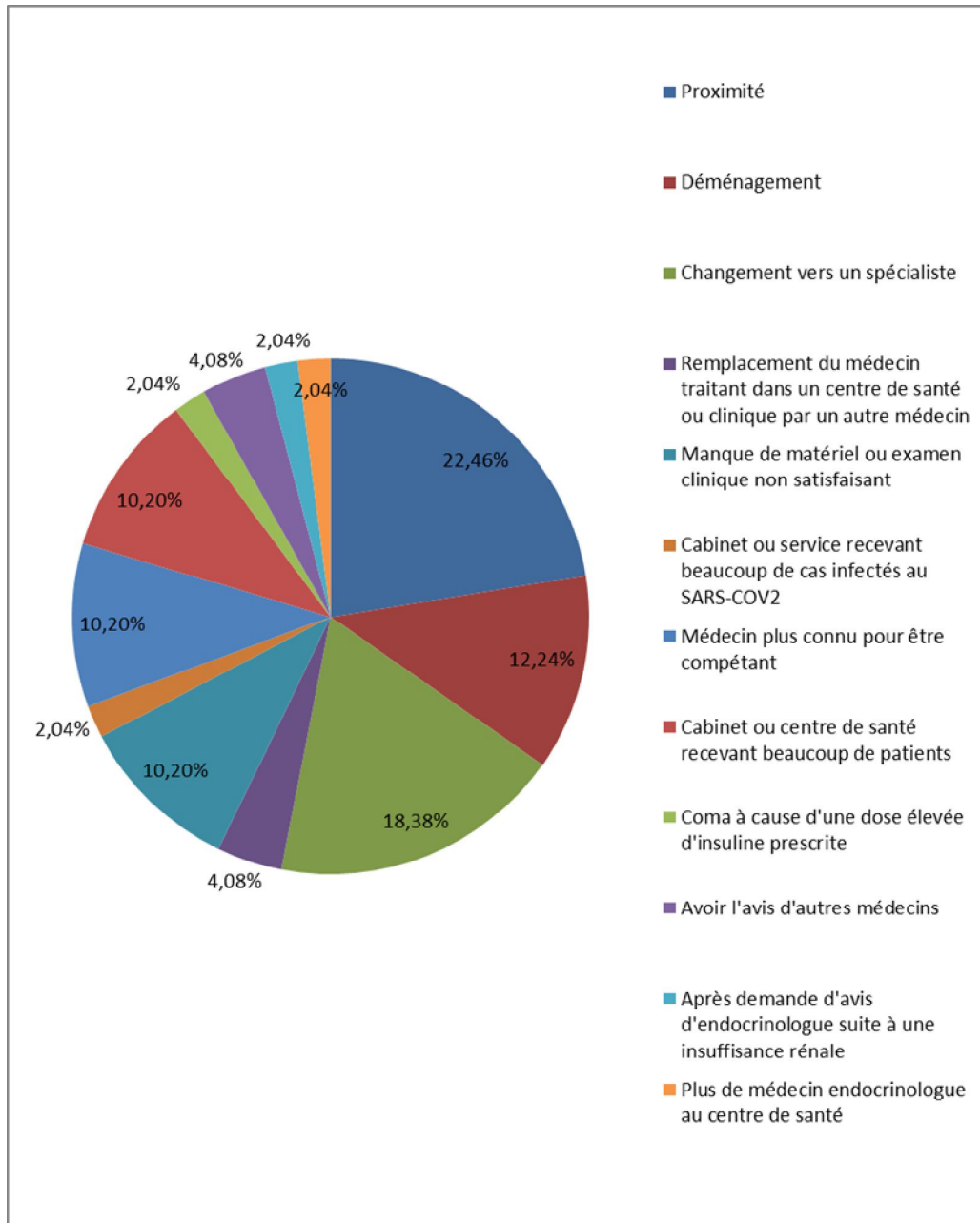
Presque la moitié des patients de la population étudiée ont changé de médecin traitant entre une année et 5 ans avant le début de l'étude. 10,20% des patients l'ont changé entre 5 et 10 ans avant le début de l'étude, tandis que 2,04% uniquement ont opté pour ce changement 10 ans ou même plus avant le début de cette étude. D'autre part, 38,78% des patients ont changé de médecin traitant pendant la pandémie.



**Figure 14:** Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du changement du médecin traitant en années.

#### 4.2.16 Causes du changement de médecin traitant :

22,46% des patients ont changé de médecin traitant pour des raisons de proximité et 12,24% à cause du déménagement, alors que 18,38% ont préféré changer leur médecin traitant généraliste par un spécialiste.



**Figure 15:** Répartition des patients en fonction de la cause du changement du médecin traitant.

#### 4.2.17 Pourcentage de comorbidités :

Parmi les 71 patients inclus dans cette étude, 50 personnes (70,42%) présentent au moins une comorbidité.

#### 4.2.18 Types de comorbidités:

Les comorbidités associées au diabète de type 2 chez les 50 patients sont réparties comme suit :

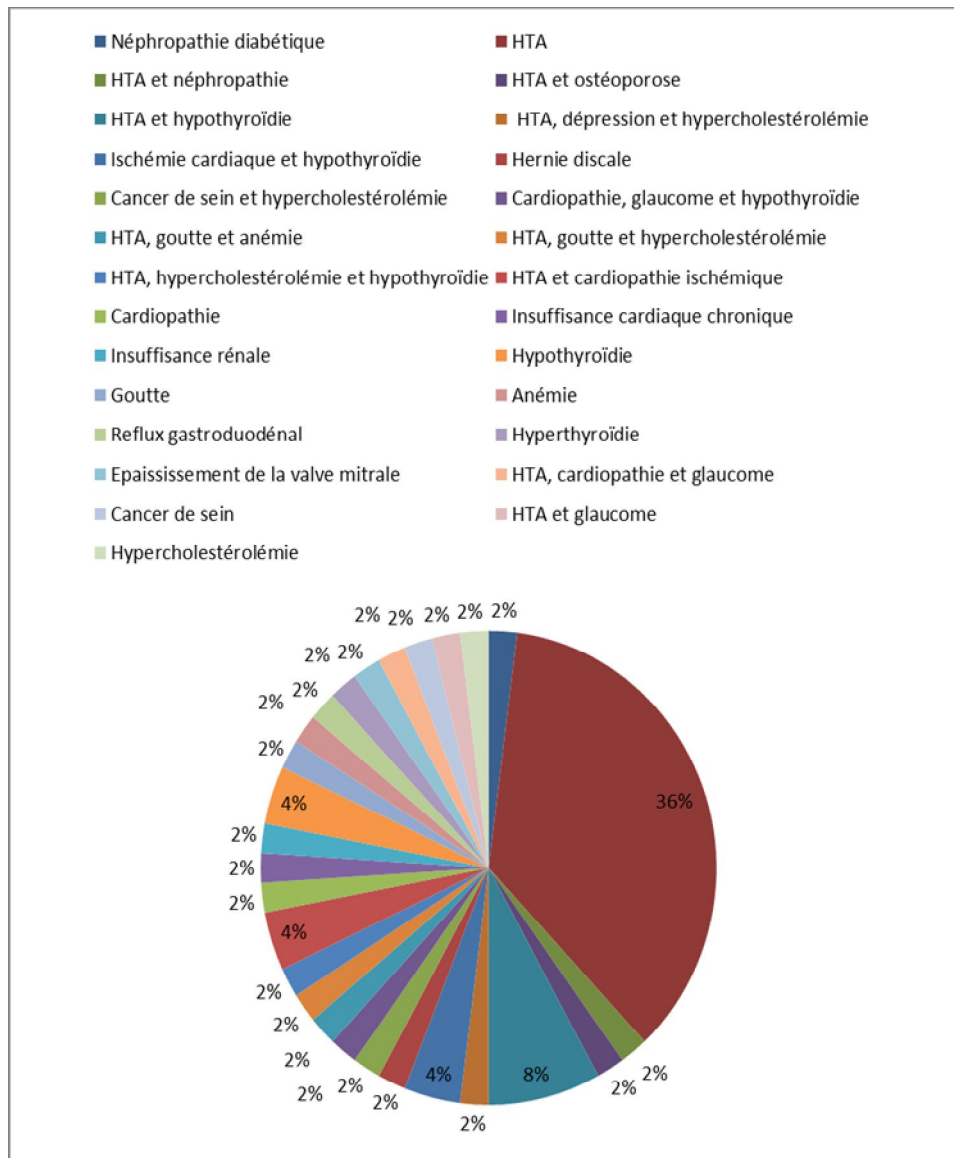


Figure 16: Répartition des patients présentant des comorbidités en fonction du type de comorbidité.

#### 4.2.19 Molécules utilisées dans le traitement des comorbidités :

**Tableau 2.a:** Molécules utilisées pour traiter les comorbidités.

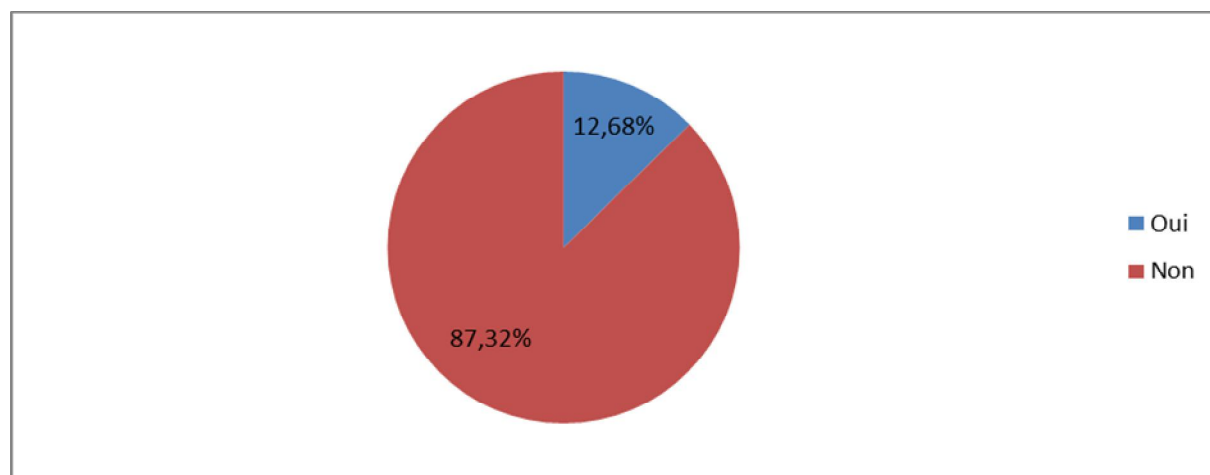
Molécules utilisées pour traiter les comorbidités	Nombre de prescriptions
Acénocoumarol	1
Acétylsalicylate de lysine	2
Acide acétylsalicylique	3
Acide alendronique	1
Allopurinol	2
Alprazolam	1
Amlodipine	7
Aténolol	1
Bisoprolol	4
Carbimazole	1
Carbomère (gel ophtalmique)	1
Clomipramine	1
Clopidogrel	1
Diclofenac	1
Diltiazem	1
Etilefrine	1
Fénofibrate	1
Fer protéinsuccinylate	1
Fumarate ferreux	1
Hydrochlorothiazide	1
Indapamide	2
Irbesartan	2
Ivabradine	1
Latanoprost	1
Levothyroxine	10
Losartan	6
Oméprazole	1
Périndopril	3

**Tableau 2.b:** Molécules utilisées pour traiter les comorbidités.

Molécules utilisées pour traiter les comorbidités	Nombre de prescriptions
Propranolol	2
Ramipril	4
Rosuvastatine	2
Simvastatine	2
Trinitrine	1
Acide hyaluronique/Ectoine hydrate ( gouttes ophtalmiques )	1
Charbon végétal/Levure de bière	1
Citrate d'alvéine/Siméticone	1
Irbesartan/Amlodipine	2
Irbesartan/Hydrochlorothiazide	3
Losartan/Hydrochlorothiazide	1
Périndopril/Amlodipine	1
Périndopril/Indapamide	1
Ramipril/Hydrochlorothiazide	1
Spironolactone/Hydrochlorothiazide	1
Valsartan/Hydrochlorothiazide	1

#### 4.2.20 Infection au SARS-COV2 :

Jusqu'au moment de la réalisation de l'étude, la plupart des patients admis (87,32%) n'ont jamais contracté le virus responsable de la maladie COVID-19.



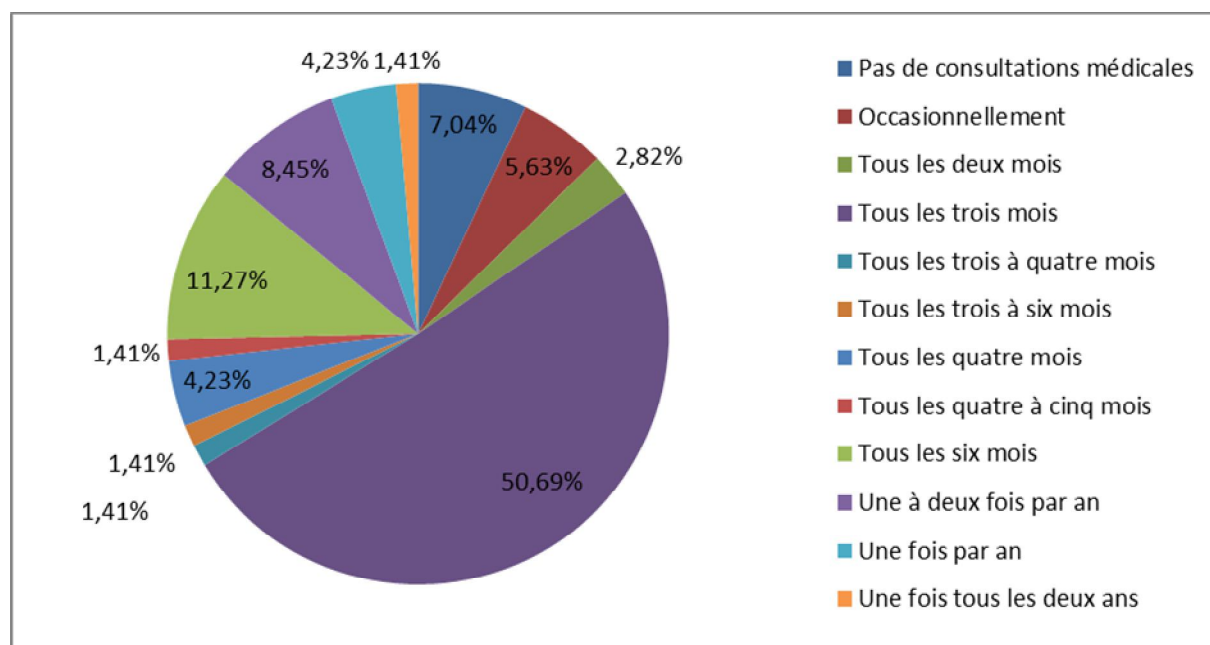
**Figure 17:** Répartition des patients en fonction de leur atteinte par le SARS-COV2 ou non.

### 4.3 Suivi médical :

#### 4.3.1 Fréquence des consultations médicales avant la pandémie :

La moitié des patients environ consultaient leurs médecins traitants une fois tous les trois mois, alors que 11,27% des patients ne consultaient qu'une seule fois tous les six mois et 8,45% une à deux fois par an. Les patients qui ne consultaient leurs médecins qu'occasionnellement représentent 5,63% de l'ensemble de la population étudiée.

Les 7,04% des patients qui n'ont jamais consulté de médecin pour le suivi du diabète de type 2 sont des patients qui n'ont découvert leur diabète qu'après le confinement.

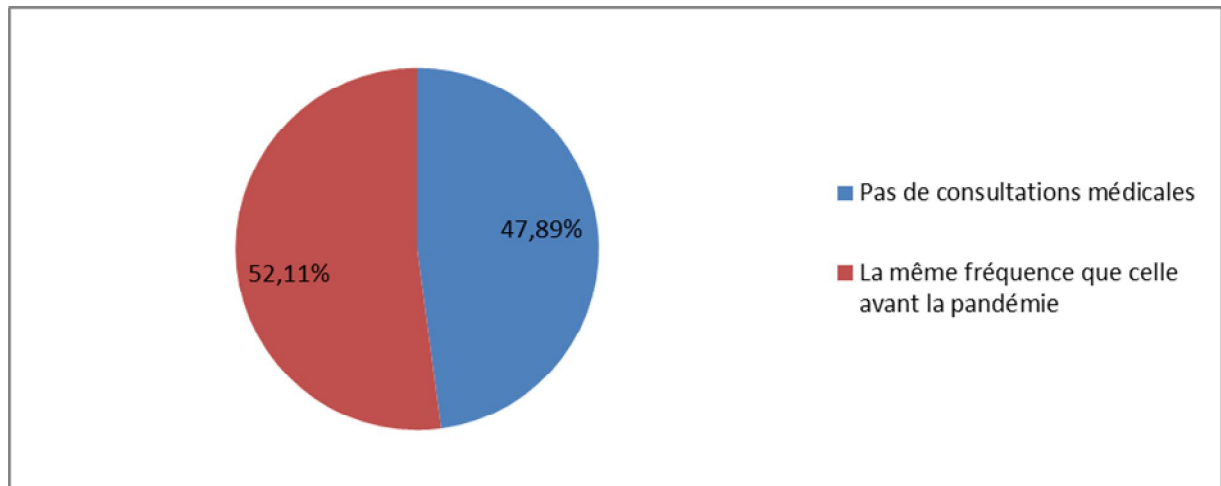


**Figure 18:** Fréquence des consultations médicales avant la pandémie.



### 4.3.2 Fréquence des consultations médicales pendant le confinement :

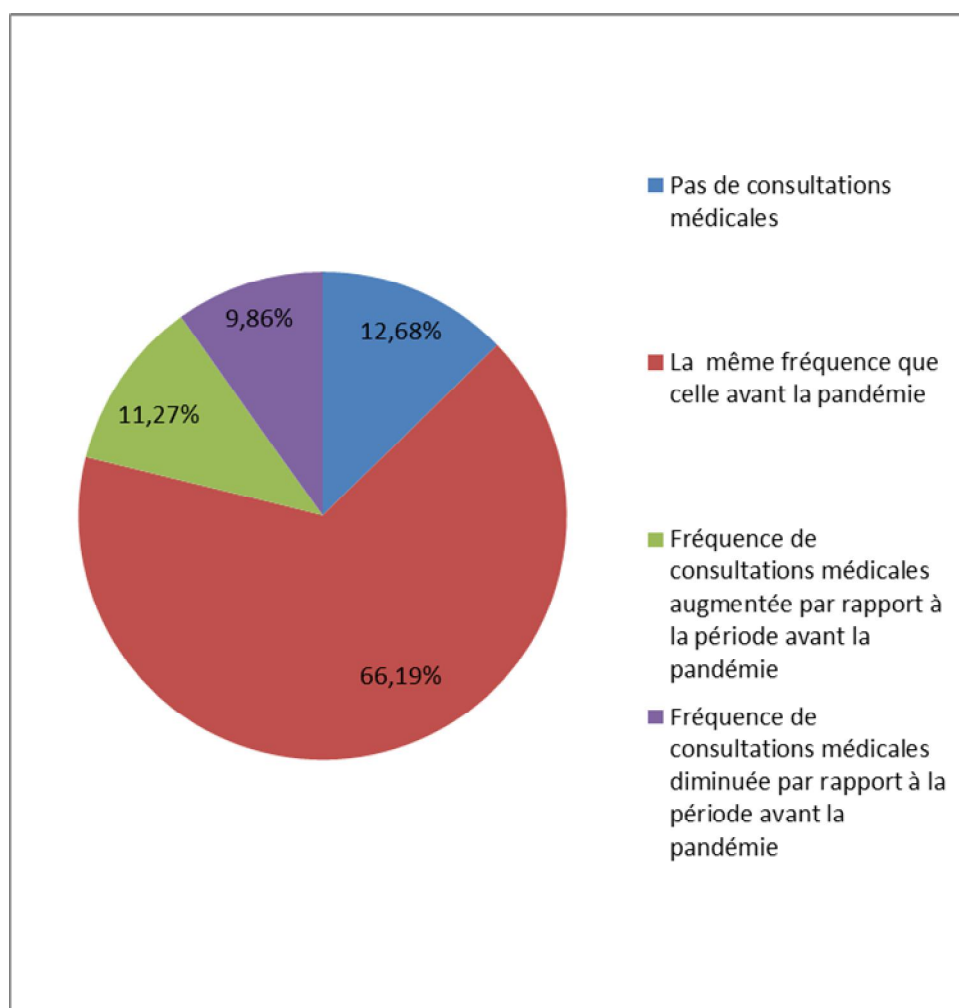
Pendant le confinement, 52,11% des patients ont gardé la même fréquence des consultations médicales en comparaison avec la période précédant le confinement. D'autre part, 47,89% ne consultaient pas leurs médecins traitants pendant le confinement.



**Figure 19:** Fréquence des consultations médicales pendant le confinement.

### 4.3.3 Fréquence des consultations médicales après le confinement :

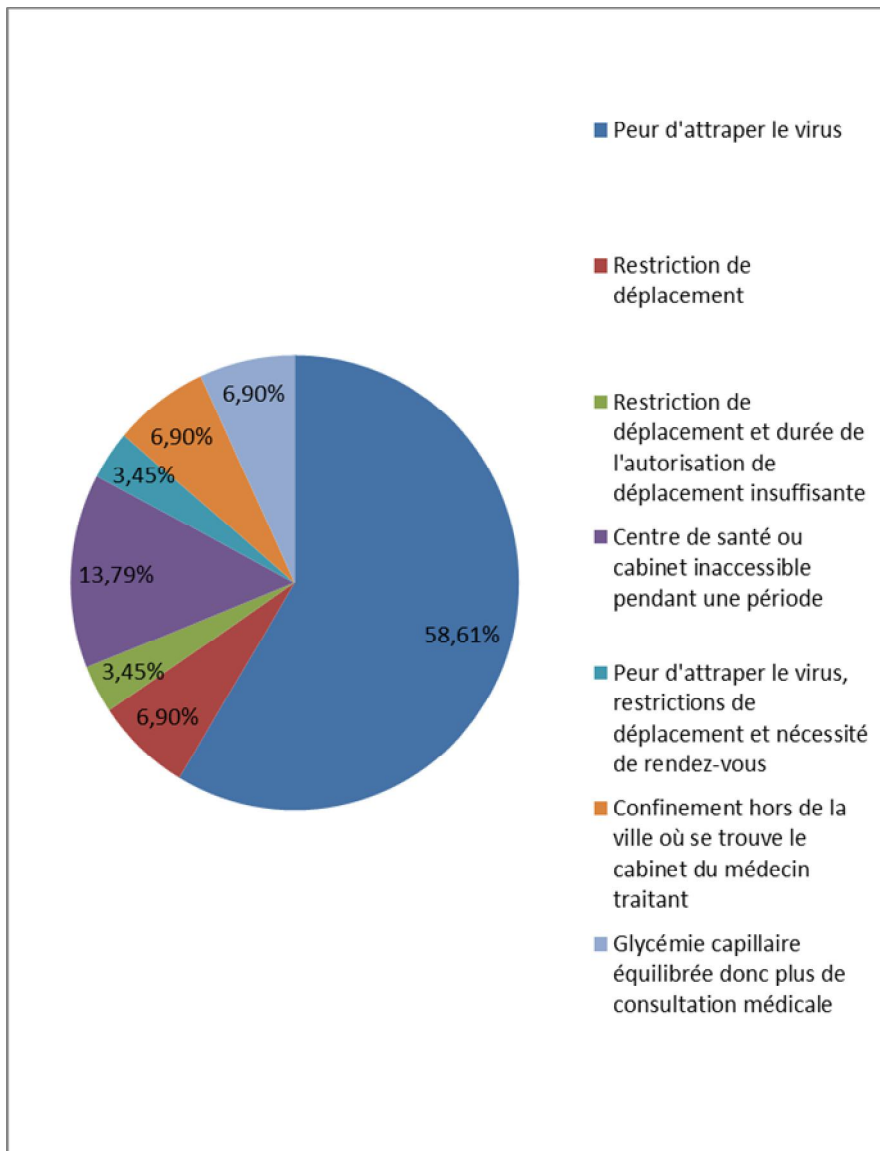
Après le confinement, le pourcentage des patients qui consultaient leurs médecins traitants à la même fréquence qu'avant la pandémie était 66,19%. Les patients qui n'ont pas consulté de médecin durant cette période jusqu'au moment de la réalisation de cette étude représentent 12,68% de la population étudiée. Chez certains patients (11,27%), nous constatons que la fréquence des consultations médicales est augmentée par rapport à la période avant la pandémie, tandis qu'elle est diminuée chez 9,86% des patients.



**Figure 20:** Fréquence des consultations médicales après le confinement.

#### 4.3.4 Causes du changement de la fréquence des consultations médicales durant le confinement :

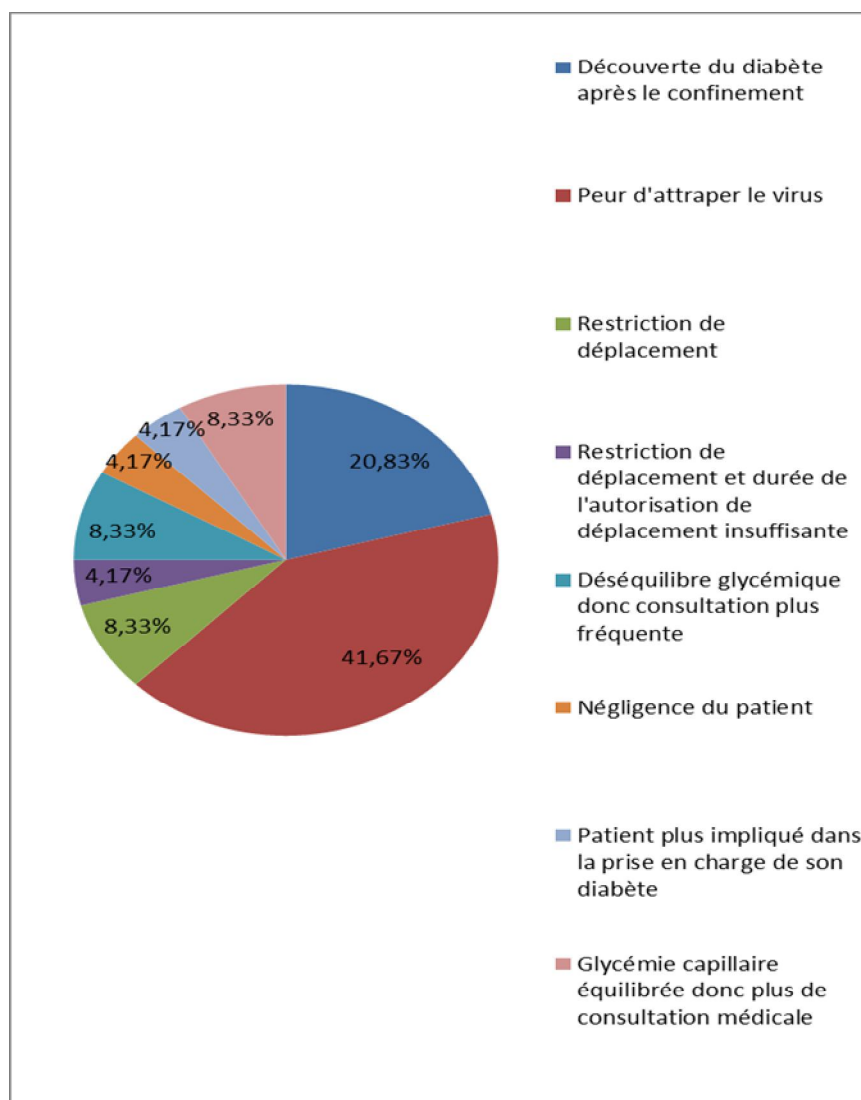
Ce changement a été constaté chez 29 personnes, dont 58,61% ont changé de fréquence de consultation médicale de peur de l'infection au SARS-COV2 et 13,79% à cause de l'inaccessibilité du cabinet ou du centre de santé pendant une période. La cause de ce changement était les restrictions de déplacement dans 13,80% des cas, dont la moitié était confiné en dehors de la ville où se situait le médecin traitant.



**Figure 21:** Causes du changement de la fréquence des consultations médicales durant le confinement.

### 4.3.5 Causes du changement de la fréquence des consultations médicales après le confinement :

Le changement de fréquence des consultations médicales a été observé chez 24 personnes dont 20,83% qui n'ont découvert qu'ils étaient diabétiques de type 2 qu'après le confinement, 8,33% qui jugeaient nécessaire de consulter plus fréquemment leur médecin traitant à cause de leur déséquilibre glycémique et 41,67% qui avaient peur de l'infection au SARS-COV2.

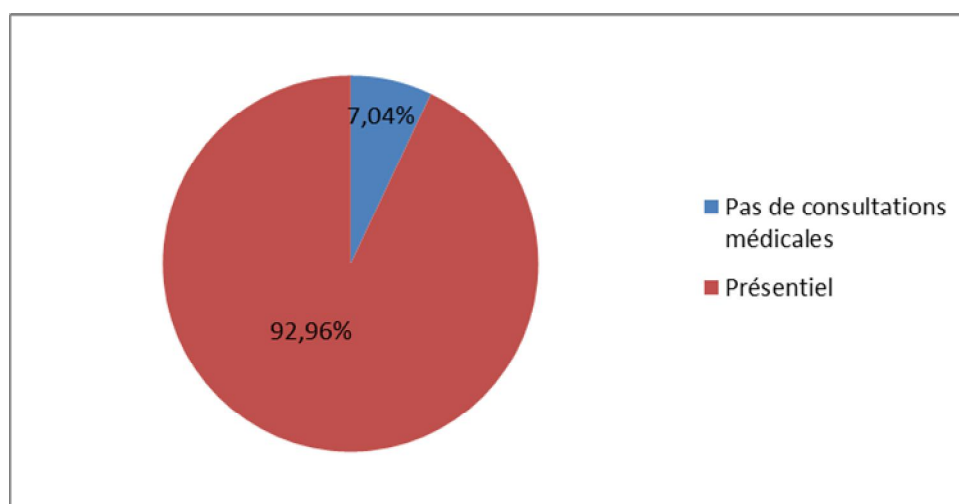


**Figure 22:** Causes du changement de la fréquence des consultations médicales après le confinement.

#### 4.3.6 Modalités des consultations médicales avant la pandémie :

Durant la période précédant la pandémie, la totalité des patients diabétiques de type 2 consultaient leurs médecins traitants au niveau de leurs cabinets ou au niveau des centres de santé.

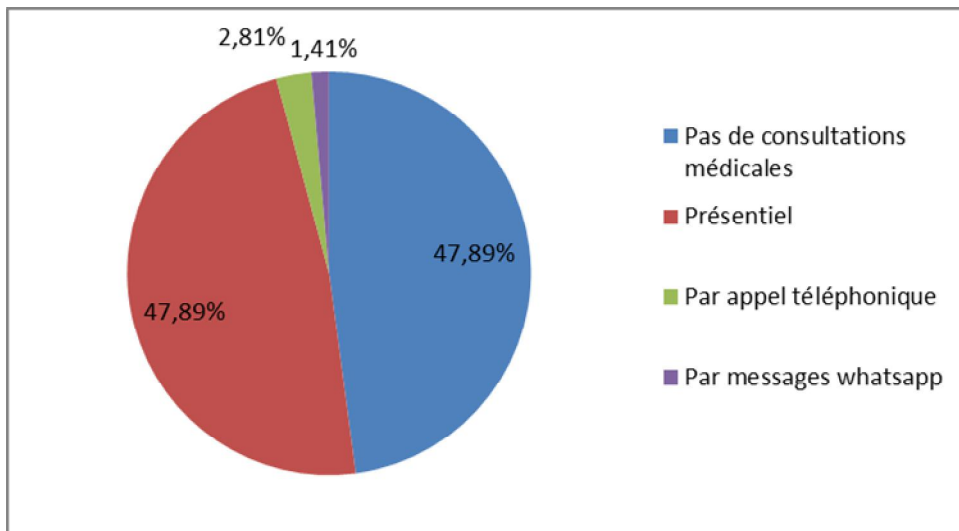
Les 7,04% figurant dans le diagramme ci-dessous n'ont découvert leur diabète qu'après le confinement.



**Figure 23:** Modalités des consultations médicales avant la pandémie.

#### 4.3.7 Modalités des consultations médicales pendant le confinement :

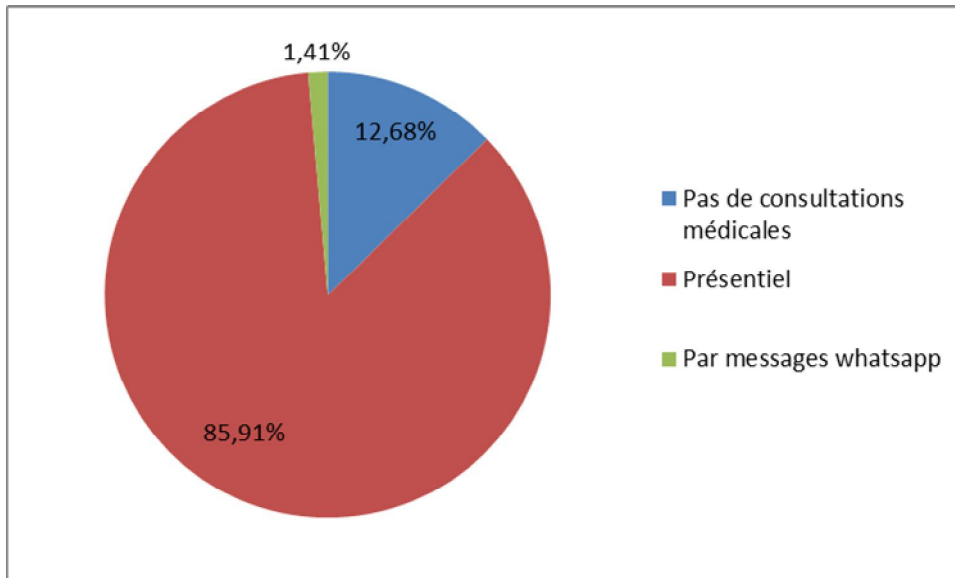
Pendant le confinement, certains patients ont opté pour des consultations médicales par appel téléphonique (2,81%) ou par messages à travers l'application Whatsapp (1,41%). 47,89% des patients ont préféré consulter leur médecins traitants en présentiel, alors que 47,89% n'ont pas rendu visite à leur médecin pendant le confinement.



**Figure 24:** Modalités des consultations médicales pendant le confinement.

#### 4.3.8 Modalités des consultations médicales après le confinement :

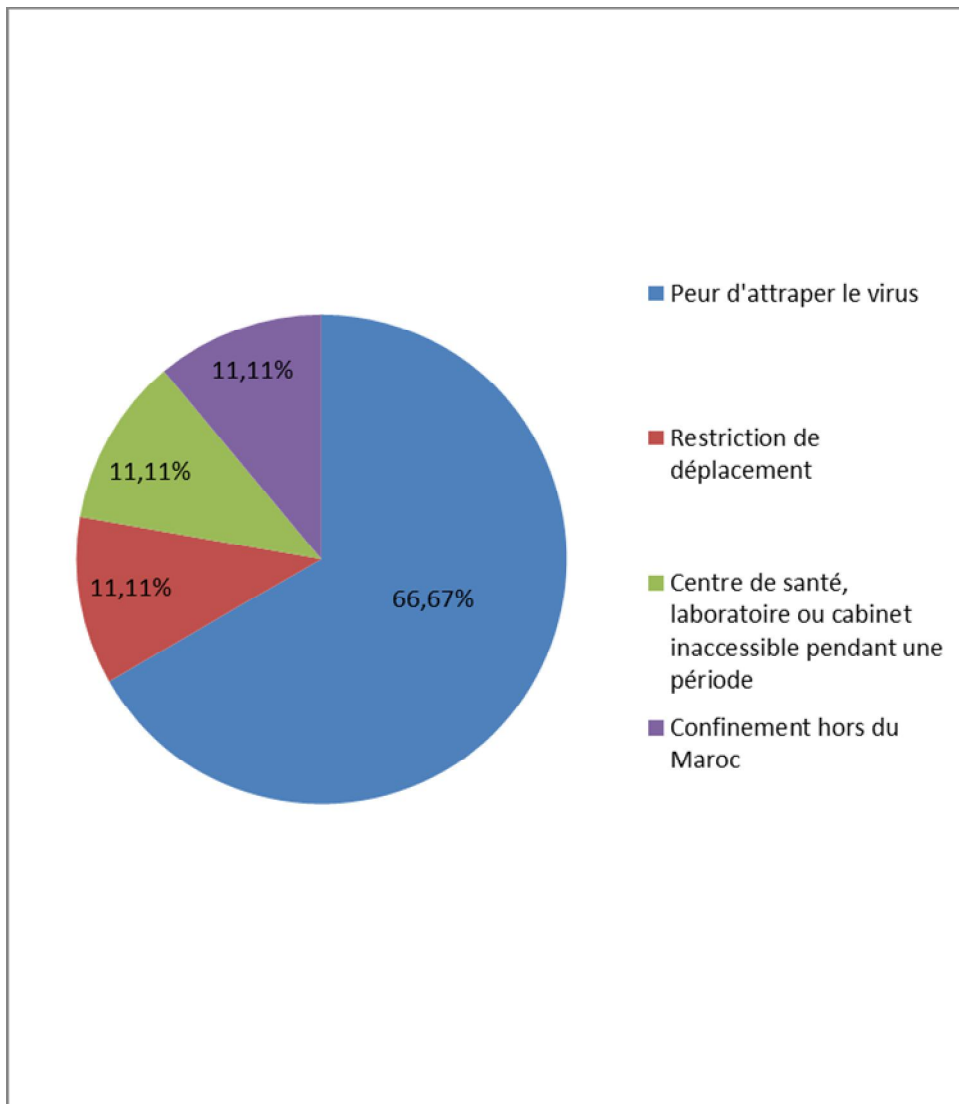
Après le confinement, 12,68% des patients n'ont pas consulté leurs médecins traitants, tandis que 1,41% continuaient à contacter leurs médecins à travers Whatsapp.



**Figure 25:** Modalités des consultations médicales après le confinement.

#### 4.3.9 Causes du changement des modalités des consultations médicales durant le confinement :

Durant le confinement, la cause du changement de modalité de consultation médicale était la peur de l'infection au SARS-COV2 dans 66,67% des cas, les restrictions de déplacement dans 11,11% des cas, l'inaccessibilité du laboratoire d'analyses médicales, du cabinet ou du centre de santé pendant une période donnée dans 11,11% des cas et le confinement hors du Maroc dans 11,11% des cas.



**Figure 26:** Causes du changement des modalités des consultations médicales durant le confinement.



### 4.3.10 Causes du changement des modalités des consultations médicales après le confinement :

Une seule personne de la population étudiée continuait à contacter son médecin traitant par le biais de l'application Whatsapp après le confinement à cause du risque de l'infection au SARS-COV2.

## 4.4 Traitement du diabète de type 2 :

### 4.4.1 Traitement du diabète de type 2 avant la pandémie :

Chez 29,58% des patients, le schéma thérapeutique adopté comprenait les mesures hygiéno-diététiques (MHD) en plus d'un seul antidiabétique oral (ADO). 35,20% des patients avaient besoin de deux antidiabétiques oraux en plus des MHD alors que 4,23% uniquement utilisaient trois ADO en plus des MHD. Les patients qui n'utilisaient que l'insuline en plus des MHD représentaient 5,63% de l'ensemble de la population étudiée, tandis que 12,68% avaient besoin d'un ADO en addition à l'insuline et aux MHD. Uniquement 1,41% des patients utilisaient 2 types de l'insuline en plus d'un ADO et des MHD.

Il est à noter que les patients qui ne prenaient aucun traitement, représentés par les 7,04%, sont des personnes qui n'ont découvert qu'ils étaient diabétiques qu'après le confinement.

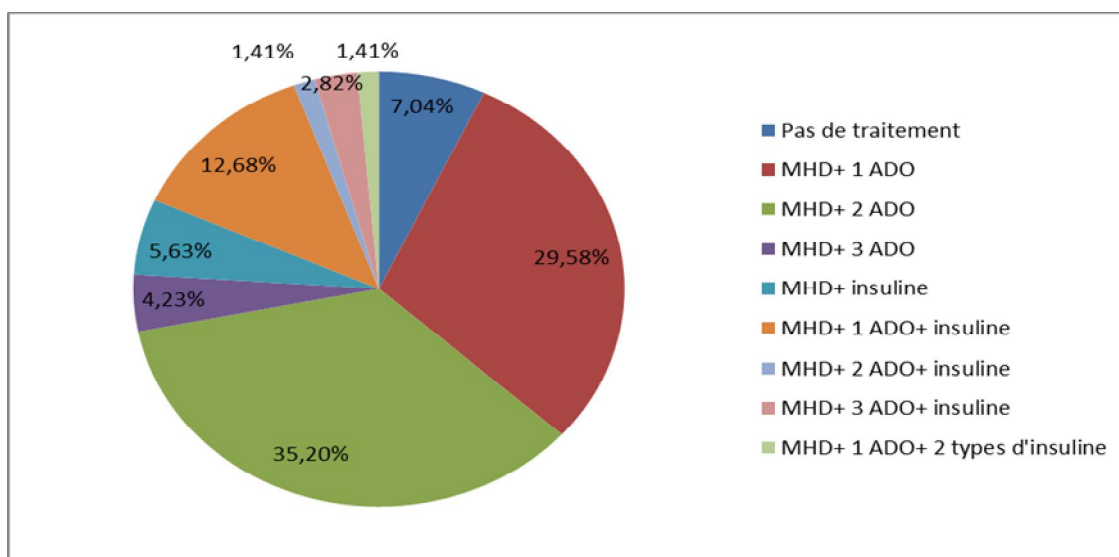
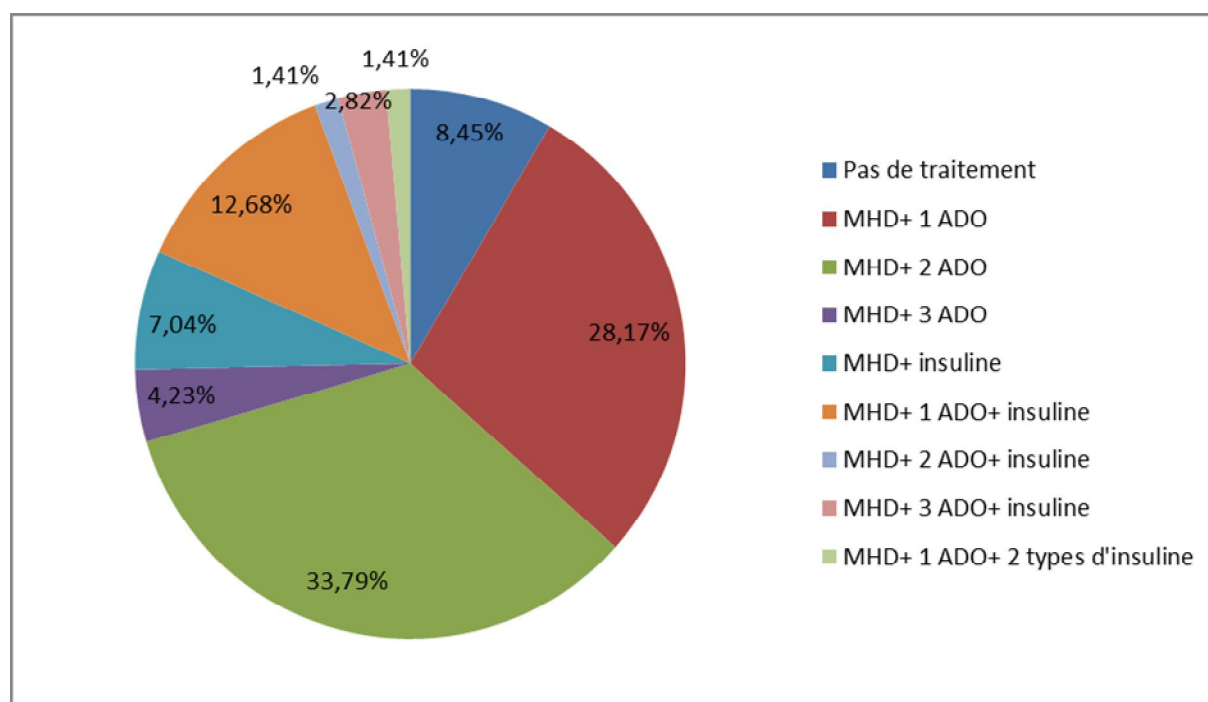


Figure 27: Traitement du diabète de type 2 avant la pandémie.

#### 4.4.2 Traitement du diabète de type 2 pendant le confinement :

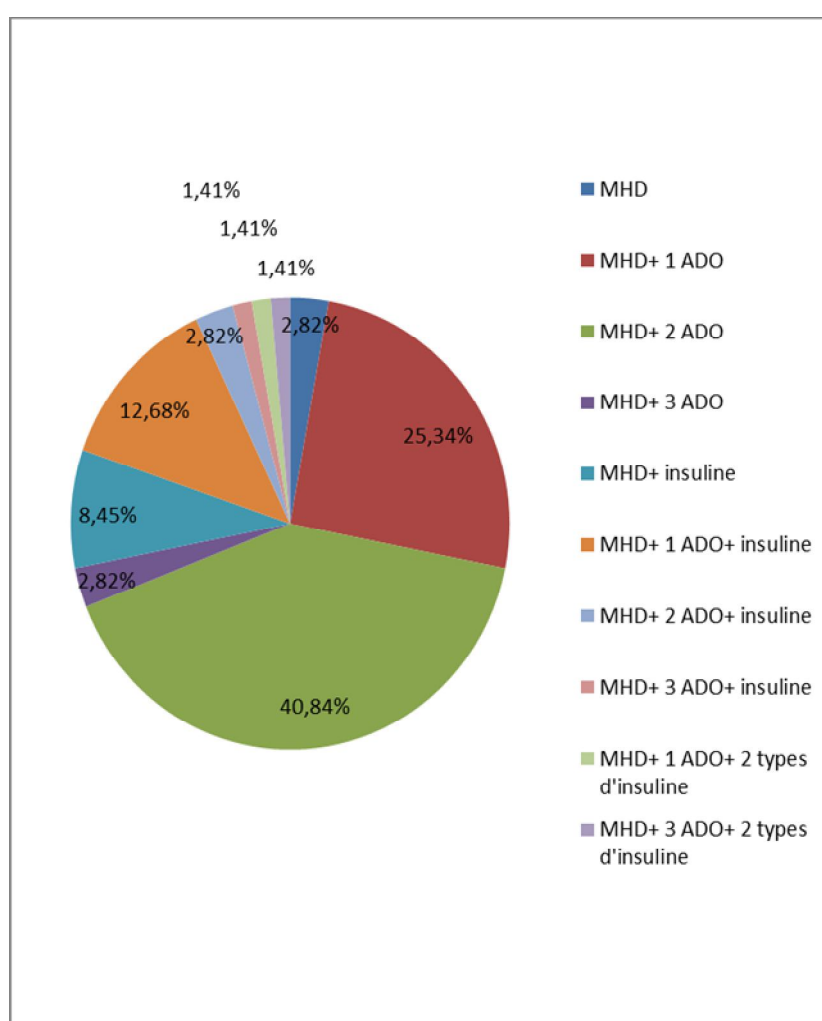
8,45% des patients ne prenaient pas de traitement de diabète de type 2 pendant le confinement dont la majorité sont des patients qui n'ont découvert leur maladie qu'après le confinement. Chez 28,17% des patients, le schéma thérapeutique adopté comprenait les mesures hygiéno-diététiques (MHD) en plus d'un seul antidiabétique oral (ADO). 33,79% des patients avaient besoin de deux antidiabétiques oraux en plus des MHD alors que 4,23% uniquement utilisaient trois ADO en plus des MHD. Les patients qui n'utilisaient que l'insuline en plus des MHD représentaient 7,04% de l'ensemble de la population étudiée, tandis que 12,68% avaient besoin d'un ADO en addition à l'insuline et aux MHD. Uniquement 1,41% des patients utilisaient 2 types de l'insuline en plus d'un ADO et des MHD.



**Figure 28:** Traitement du diabète de type 2 pendant le confinement.

#### 4.4.3 Traitement de diabète de type 2 après le confinement :

Le traitement de 2,82% des patients était basé uniquement sur les MHD, alors qu'il comportait les MHD en plus d'un ADO dans 25,34% des cas, les MHD en plus de 2 ADO dans 40,84% des cas et les MHD en plus de 3 ADO dans 2,82% des cas. Les patients qui n'utilisaient que l'insuline en plus des MHD représentaient 8,45% de l'ensemble de la population étudiée, tandis que 12,68% avaient besoin d'un ADO en addition à l'insuline et aux MHD. Uniquement 1,41% des patients utilisaient 2 types d'insuline en plus d'un ADO et des MHD. 1,41% ont commencé après le confinement à utiliser 2 types d'insuline et 3 ADO en addition aux MHD.

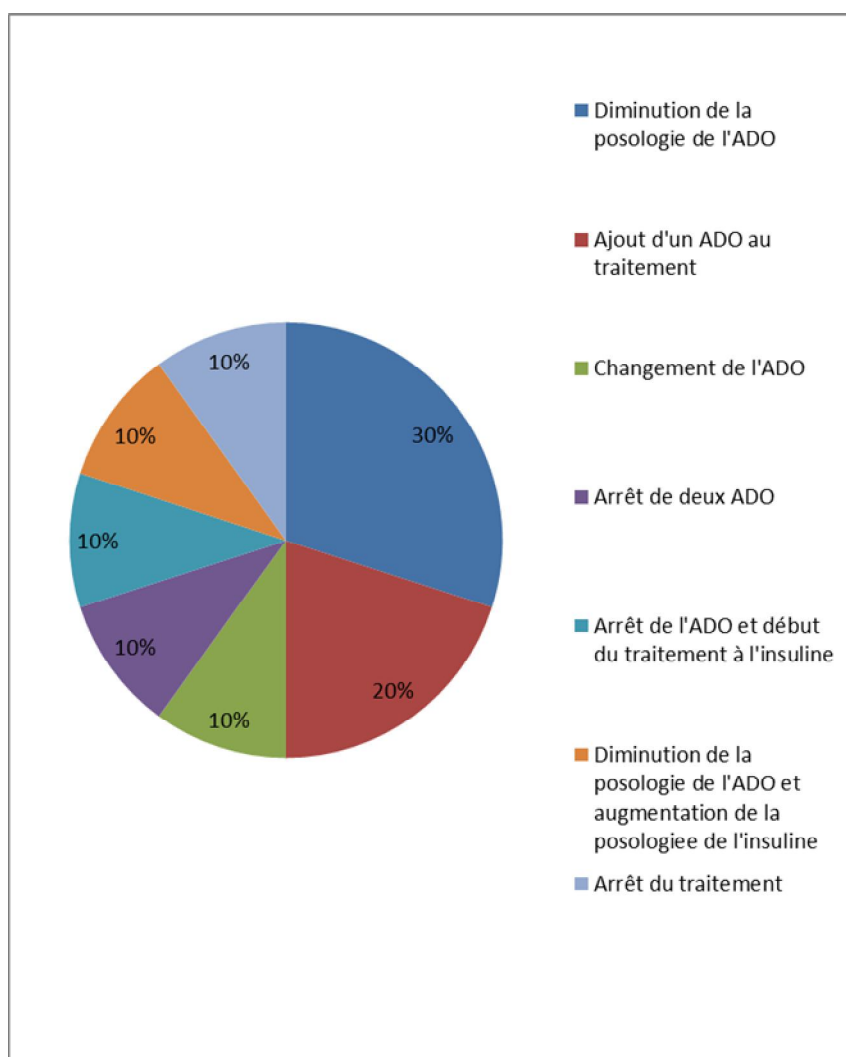


**Figure 29:** Traitement du diabète de type 2 après le confinement.

#### 4.4.4 Nature du changement de traitement pendant le confinement :

Nous n'avons noté un changement de traitement que chez 10 personnes.

Chez 30% de ces 10 personnes, nous notons une diminution de la posologie de l'ADO et dans 20% des cas l'ajout d'un ADO au traitement. Le traitement a connu un changement d'un ADO par un autre dans 10% des cas, l'arrêt de 2 ADO dans 10% des cas, l'arrêt de l'ADO et le début du traitement par l'insuline dans 10% des cas et la diminution de la posologie de l'ADO avec augmentation de la posologie de l'insuline dans 10% des cas. D'autre part, 10% des patients ont arrêté leur traitement pendant le confinement.

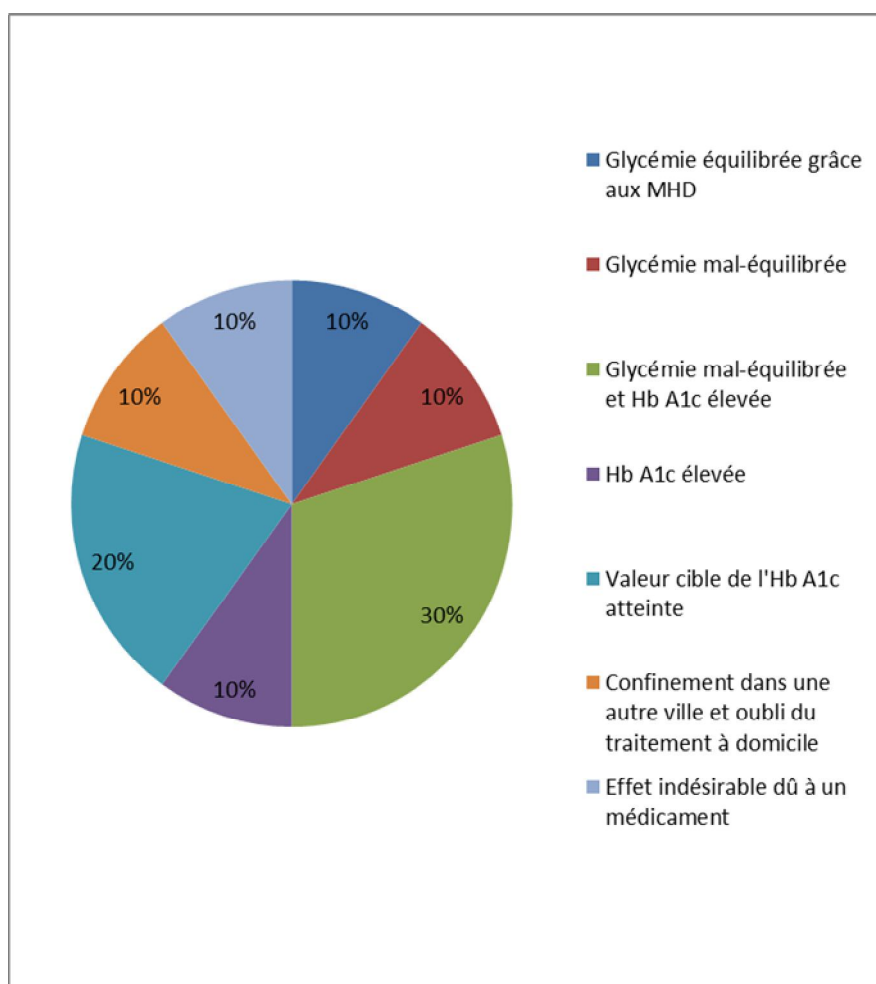


**Figure 30:** Nature du changement de traitement pendant le confinement.

#### 4.4.5 Causes du changement de traitement pendant le confinement :

Le changement de traitement pendant le confinement concernait 10 personnes de notre population étudiée.

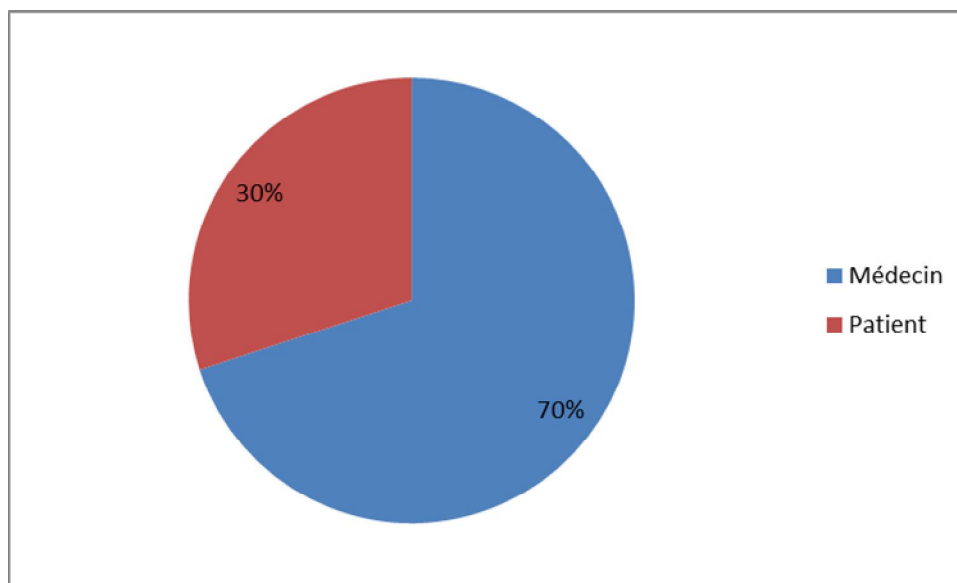
La cause du changement de traitement pendant le confinement était la glycémie mal-équilibrée chez 10% de ces patients, la glycémie mal-équilibrée et l'Hb A1c élevée chez 30% d'entre eux et l'Hb A1c élevée chez 10%. D'une autre part, le traitement de 20% de ces patients a connu un changement du fait que la valeur cible de l'Hb A1c a été atteinte. Le confinement dans une autre ville et l'oubli du traitement à domicile était également une cause de changement de traitement dans 10% des cas. Enfin, le traitement du diabète de type 2 a connu un changement à cause d'un effet indésirable dû à un médicament dans 10% des cas.



**Figure 31:** Causes du changement de traitement pendant le confinement.

#### 4.4.6 Personne effectuant le changement de traitement pendant le confinement :

70% des changements des traitements des patients ont été faits par les médecins traitants, alors que 30% uniquement de ces changements ont été effectués par les patients eux-mêmes.



**Figure 32:** Personne effectuant le changement de traitement pendant le confinement.

#### 4.4.7 Nature du changement de traitement après le confinement :

Nous avons noté un changement de traitement chez 27 personnes.

Le pourcentage des patients ayant subi une augmentation des doses de l'insuline après le confinement est de 5,64% alors que 4,23% de la population d'étude ont commencé à utiliser l'insuline après le confinement.

**Tableau 3:** Nature du changement de traitement après le confinement.

Nature du changement de traitement après le confinement (par rapport à la période avant la pandémie)	Pourcentage
Début du traitement suite à la découverte de la maladie	4,23%
Début des MHD suite à la découverte de la maladie	2,82%
Augmentation de la posologie de l'ADO	2,82%
Diminution de la posologie de l'ADO	4,23%
Ajout d'un ADO au traitement	2,82%
Diminution de la posologie de l'ADO et ajout d'un autre ADO au traitement	2,82%
Augmentation de la posologie de l'ADO et ajout d'un autre ADO au traitement	1,41%
Changement de l'ADO	4,23%
Arrêt de deux ADO	1,41%
Augmentation de la posologie de l'insuline	2,82%
Ajout de l'insuline rapide au traitement et augmentation de la posologie de l'insuline lente	1,41%
Arrêt d'un ADO et ajout de l'insuline au traitement	2,82%
Changement d'un ADO et ajout de l'insuline au traitement	1,41%
Diminution de la posologie de l'ADO et augmentation de celle de l'insuline	1,41%
Diminution de la posologie de l'insuline et de l'ADO	1,41%

#### 4.4.8 Causes du changement de traitement après le confinement :

Parmi les 27 personnes dont le traitement a connu un changement après le confinement, la cause du changement était la glycémie mal-équilibrée chez 14,81% de ces patients, la glycémie mal-équilibrée et l'Hb A1c élevée chez 14,81% des patients et l'Hb A1c élevée chez 18,53% des patients. D'une autre part, le traitement de 7,41% de ces patients a connu un changement du fait que la valeur cible de l'Hb A1c a été atteinte. La survenue de complications de diabète de type 2 était également une cause de changement de traitement dans 7,41% des cas. Enfin, le traitement du diabète de type 2 a connu un changement à cause d'un effet indésirable dû à un médicament chez 3,70% de ces patients. Il est à noter que le traitement de 3,70% de ces patients a connu un changement à cause d'une glycémie mal-équilibrée suite à l'infection au SARS-COV2.

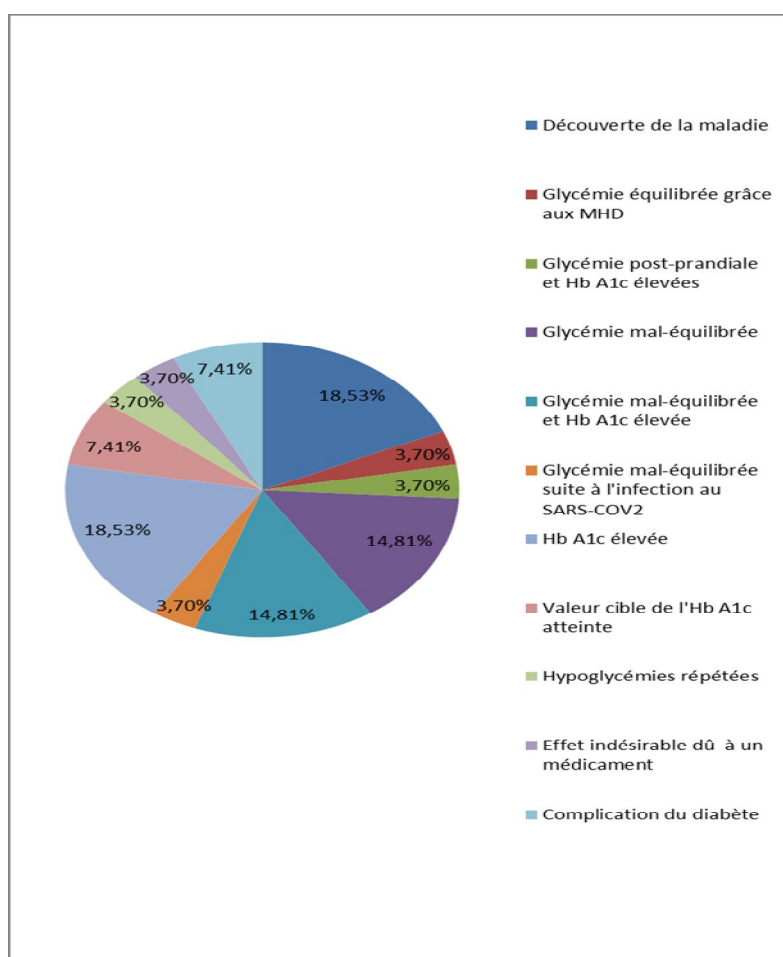
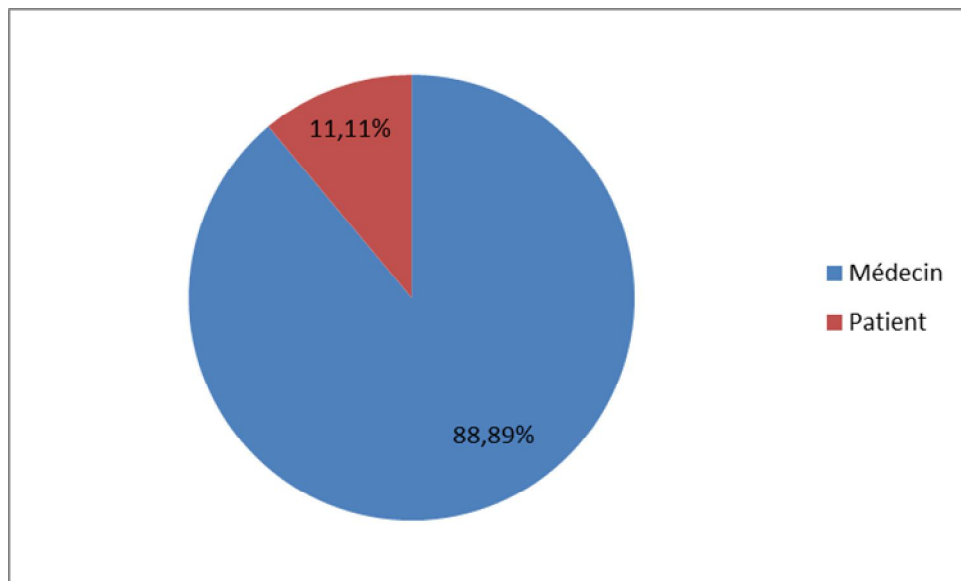


Figure 33: Causes du changement de traitement après le confinement.



#### 4.4.9 Personne effectuant le changement du traitement après le confinement :

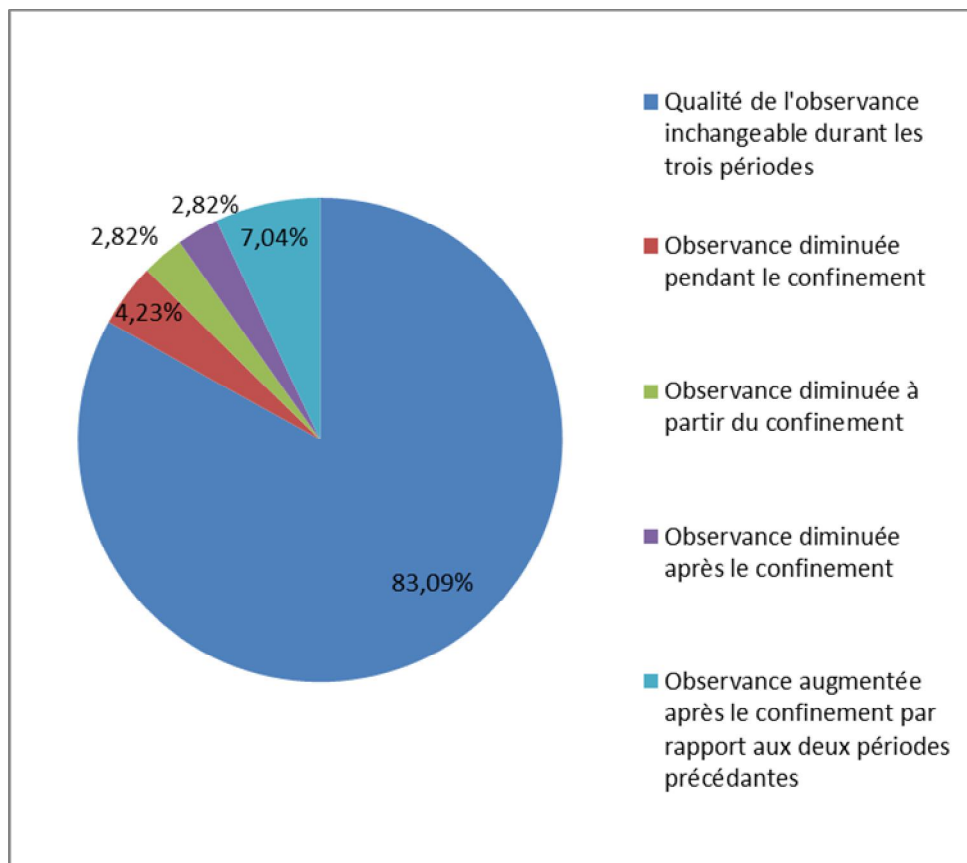
La majorité des changements effectués sur les traitements des patients (88,89%) ont été faits par les médecins traitants, alors que 11,11% uniquement de ces changements ont été effectués par les patients.



**Figure 34:** Personne effectuant le changement du traitement après le confinement.

#### 4.4.10 Adhésion au traitement:

Dans la majorité des cas (83,09%), la qualité de l'adhésion au traitement du diabète de type 2 n'a pas changé durant les trois périodes (avant la pandémie, pendant le confinement et après le confinement) alors qu'elle est diminuée pendant le confinement dans 4,23% des cas. Sur la totalité des réponses, seulement 2,82% ont affirmé que leur adhésion au traitement est diminuée à partir du confinement tandis qu'elle a commencé à diminuer après le confinement chez 2,82% des patients. Enfin, 7,04% des patients ont commencé à prendre leurs traitements régulièrement après le confinement.

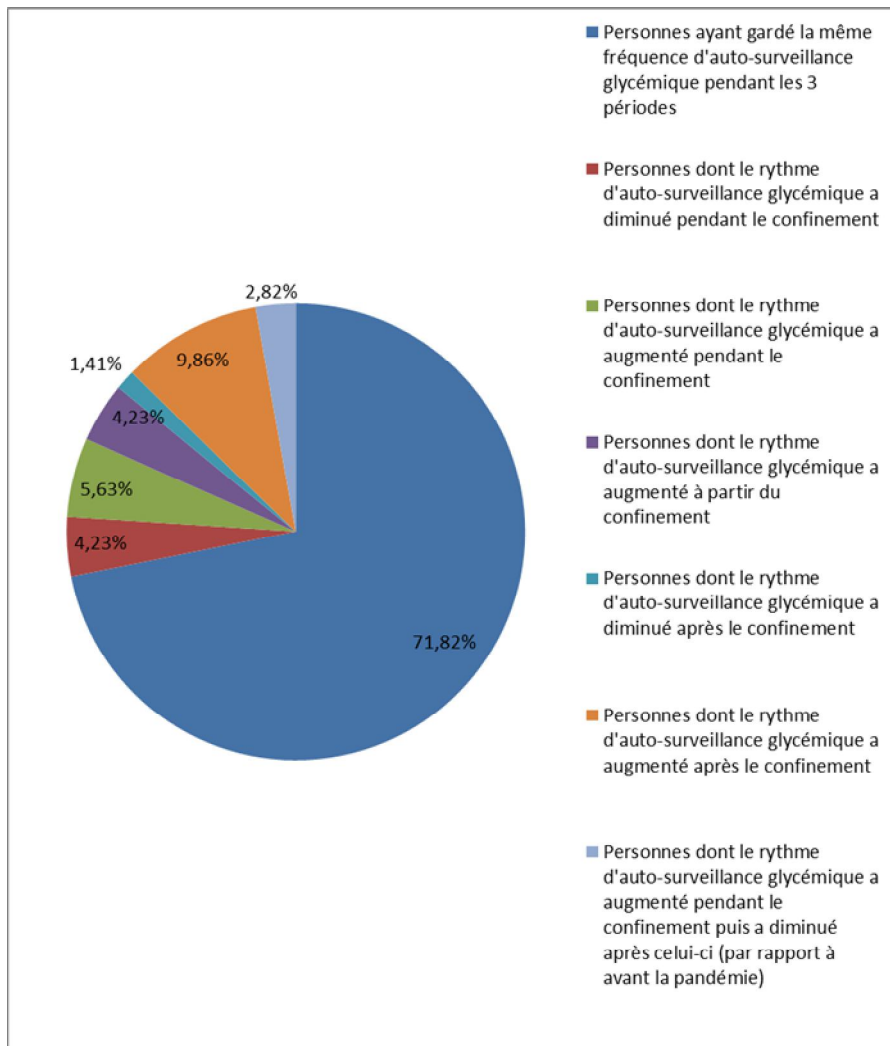


**Figure 35:** Qualité de l'adhésion au traitement.

## 4.5 Analyses médicales et autosurveillance glycémique :

### 4.5.1 Fréquence de l'autosurveillance glycémique:

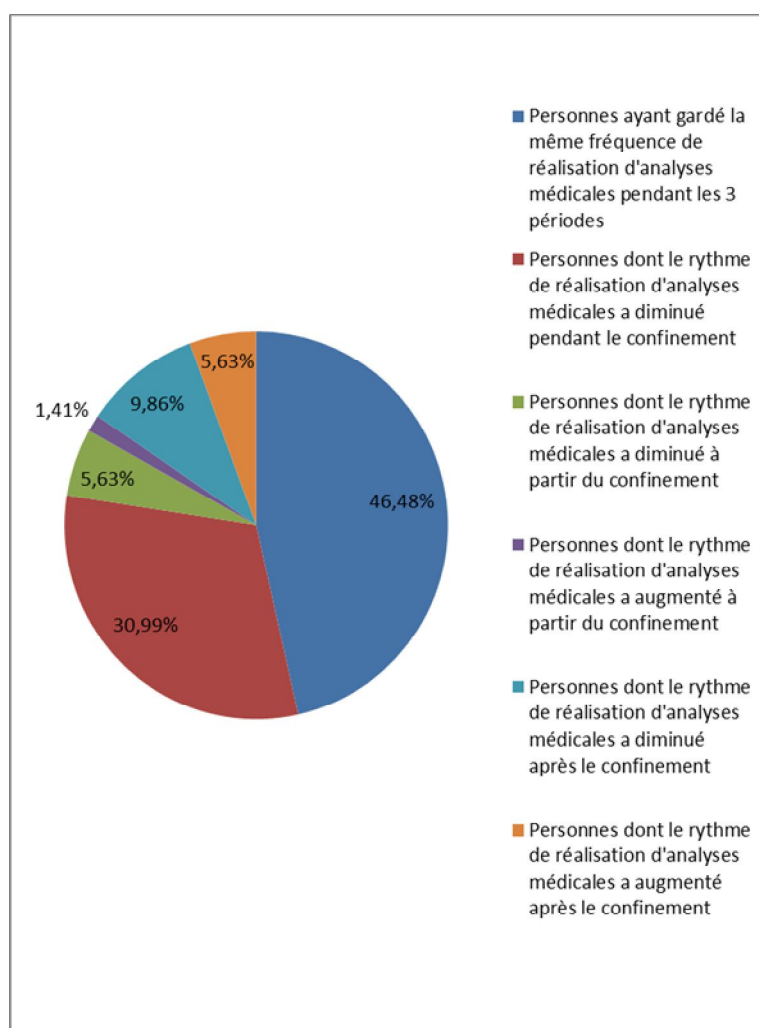
Avant la pandémie, 33,80% des patients n'avaient pas l'habitude de surveiller leur glycémie capillaire, 16,90% la surveillaient occasionnellement, 4,23% tous les 15 jours et 15,48% une fois par semaine. Pendant cette période, uniquement 18,31% des patients surveillaient leur glycémie capillaire au moins une fois par jour. Pendant le confinement, 35,20% des patients ne surveillaient pas leur glycémie capillaire, 14,08% la surveillaient occasionnellement, 4,23% tous les 15 jours et 14,08% une fois par semaine. Pendant cette période, uniquement 19,72% des patients surveillaient leur glycémie capillaire au moins une fois par jour. Après le confinement, 23,93% des patients ne surveillaient pas leur glycémie capillaire, 18,30% la surveillaient occasionnellement, 4,23% tous les 15 jours et 15,49% une fois par semaine. Pendant cette période, 23,95% des patients surveillaient leur glycémie capillaire au moins une fois par jour. Le diagramme ci-dessous montre que 71,82% des patients ont gardé la même fréquence d'autosurveillance glycémique pendant les trois périodes, alors que le rythme d'autosurveillance glycémique pendant le confinement est diminué chez 4,23% des patients et est augmenté dans 5,63% des cas pendant la même période. Concernant la période suivant le confinement, nous n'avons noté une diminution de fréquence d'autosurveillance glycémique que chez 1,41% des patients, tandis que cette fréquence a connu une augmentation chez 9,86% de l'ensemble de la population étudiée pendant la même période.



**Figure 36:** Fréquence de l'auto-surveillance glycémique.

#### 4.5.2 Fréquence de réalisation d'analyses médicales pour suivi du diabète de type 2 :

46,48% des patients ont gardé la même fréquence de réalisation d'analyses médicales pendant les trois périodes, alors que le rythme de réalisation de ces analyses pendant le confinement est diminué chez 30,99% des patients et est diminué à partir du confinement dans 5,63% des cas. En ce qui concerne la période suivant le confinement, nous avons noté une diminution de fréquence de réalisation d'analyses médicales chez 9,86% des patients, tandis que cette fréquence a connu une augmentation chez 5,63% de l'ensemble de la population étudiée.

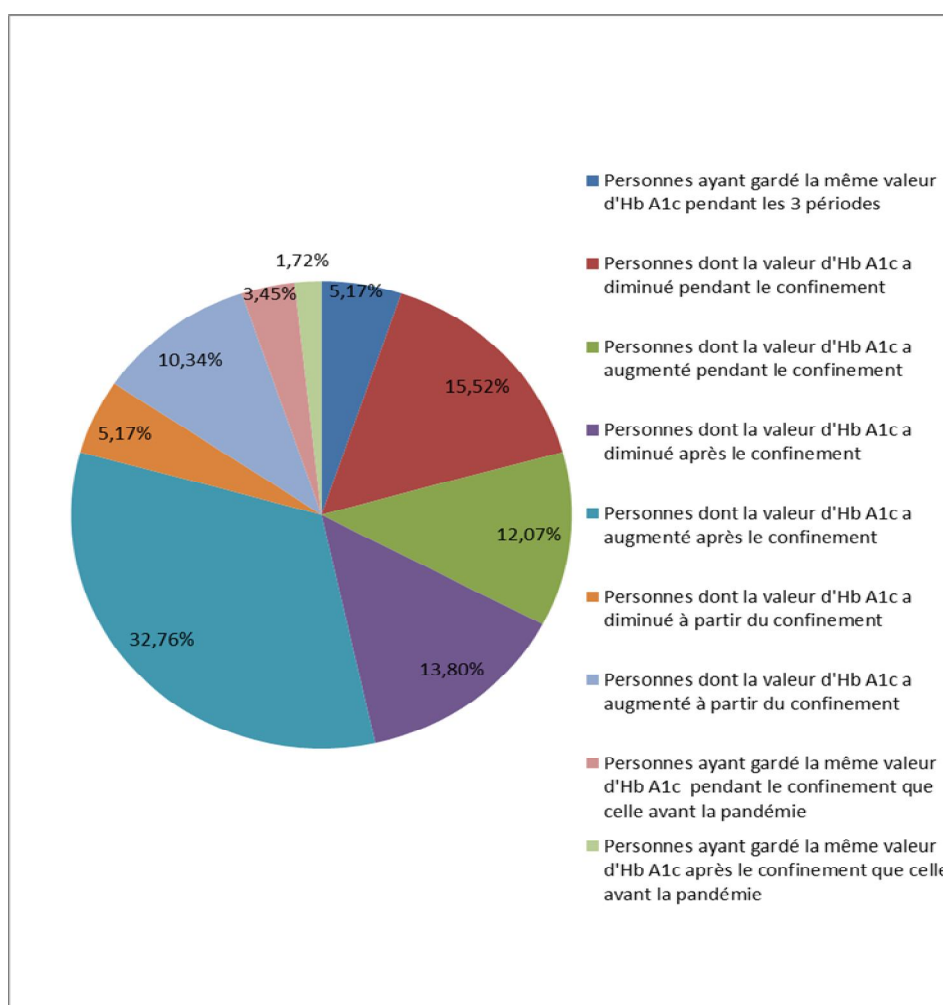


**Figure 37:** Fréquence de réalisation d'analyses médicales pour suivi du diabète de type 2.

### 4.5.3 Valeurs d'Hb A1c :

Le diagramme ci-dessous n'inclut pas les patients ne disposant que d'une seule valeur d'Hb A1c (9 patients) ou les patients qui ne disposent d'aucune valeur d'Hb A1c (4 patients).

Les patients ayant gardé la même valeur d'Hb A1c pendant les trois périodes ne représentaient que 5,17%, alors que les personnes dont la valeur d'Hb A1c est diminuée pendant le confinement représentaient 15,52% et ceux dont la valeur d'Hb A1c est augmentée pendant le confinement représentaient 12,07%. La période suivant le confinement a connu une augmentation des valeurs de l'Hb A1c chez 32,76% des patients et une diminution de ces valeurs dans 13,80% des cas.



**Figure 38:** Changements survenus sur les valeurs de l'Hb A1c pendant les trois périodes.

Les résultats suivants ne concernent que les participants disposant d'au moins une valeur d'Hb A1c. Ils sont au nombre de 67. Avant la pandémie, la plus petite valeur d'Hb A1c retrouvée dans notre population était 5%. Pendant le confinement, la plus petite valeur d'Hb A1c était 5,5%. Après le confinement, cette valeur était de 5,7%. La valeur la plus élevée d'Hb A1c était 13% avant la pandémie, 13,74% pendant le confinement et 14% après le confinement. Le taux de normalité de l'Hb A1c (Hb A1c <6,5%) dans notre population est de 17,91% avant la pandémie. Il est de 11,94% pendant le confinement et 8,95% après le confinement.

#### 4.6 Complications du diabète de type 2 :

Le pourcentage des patients qui ne présentaient pas de complications de diabète de type 2 avant la pandémie n'a pas changé durant le confinement (74,64%). Après le confinement, ce pourcentage s'est réduit à 63,37%. Le tableau ci-dessous montre la répartition des patients en fonction des complications du diabète de type 2 durant les trois périodes.

**Tableau 4:** Répartition des patients en fonction des complications du diabète de type 2 durant les trois périodes.

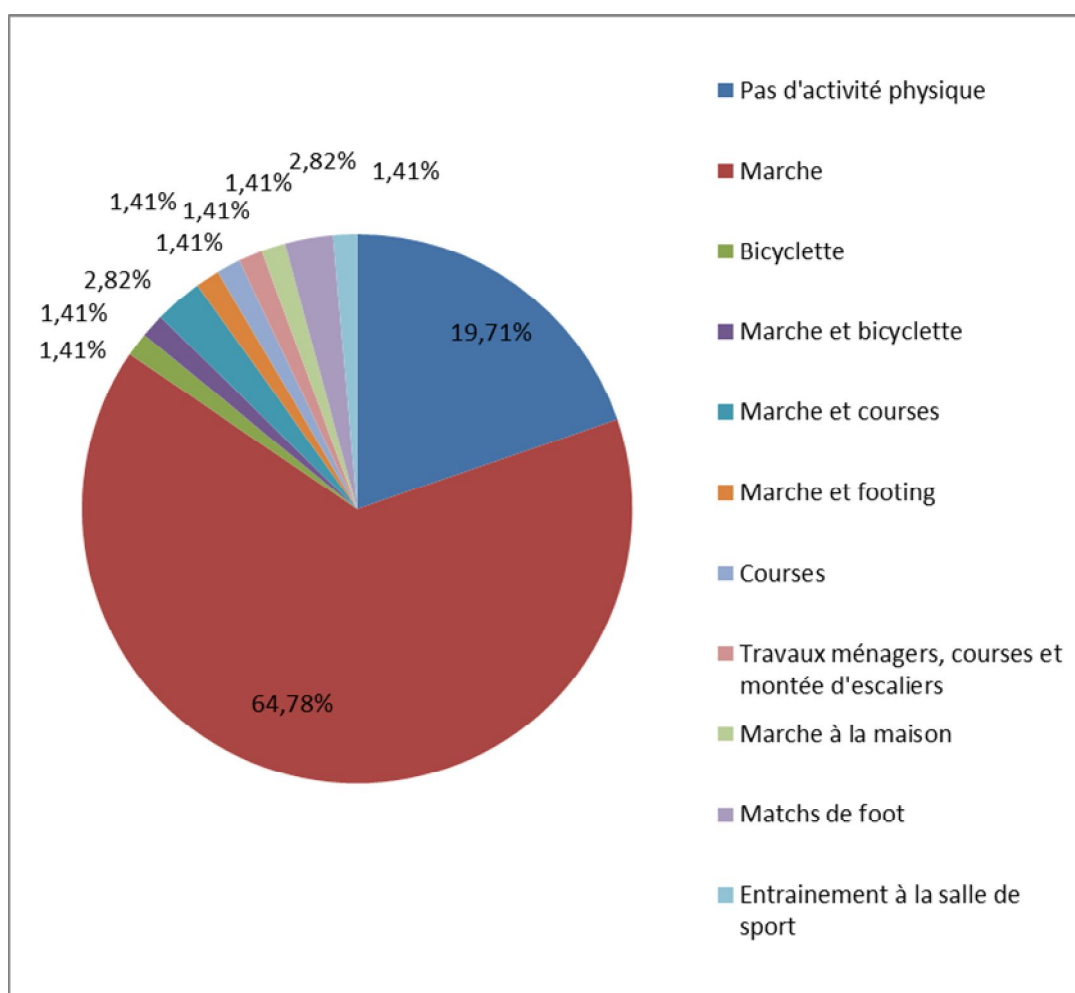
Complications du diabète de type 2	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Sans complications	74,65%	74,65%	63,38%
Hypoglycémies	5,63%	5,63%	7,04%
Hyperglycémies	2,82%	2,82%	2,82%
Coma hypoglycémique	1,41%	0,00%	0,00%
Coma hyperosmolaire	0,00%	0,00%	1,41%
Néphropathie diabétique	4,23%	4,23%	4,23%
Neuropathie diabétique	1,41%	2,82%	5,63%
Rétinopathie diabétique	4,23%	4,23%	5,63%
Néphropathie diabétique et rétinopathie diabétique	1,41%	1,41%	2,82%
Neuropathie diabétique et rétinopathie diabétique	2,82%	2,82%	4,23%
Néphropathie diabétique et neuropathie diabétique	1,41%	1,41%	1,41%
Hyperglycémies et neuropathie diabétique	0,00%	0,00%	1,41%

## 4.7 Activité physique :

Avant la pandémie, les patients qui ne pratiquaient pas d'activité physique étaient au nombre de 14, soit 19,71%. Pendant le confinement, le nombre s'est élevé à 50, soit 70,42% alors que durant la période suivant le confinement, 21 personnes ne pratiquaient pas d'activité physique (29,57%).

### 4.7.1 Types d'activité physique avant la pandémie :

Le type d'activité physique le plus pratiqué avant la pandémie par notre population d'étude était la marche (64,78%).



**Figure 39:** Types de l'activité physique pratiqués par les patients avant la pandémie.



#### 4.7.2 Types d'activité physique pendant le confinement :

Pendant le confinement, seulement 18,31% des patients pratiquaient la marche. Alors que les autres types d'activité physique (courses, travaux ménagers, matchs de foot, montée d'escaliers...) n'étaient pratiqués qu'à des pourcentages très faibles, 5,63% des patients pratiquaient la marche chez eux.

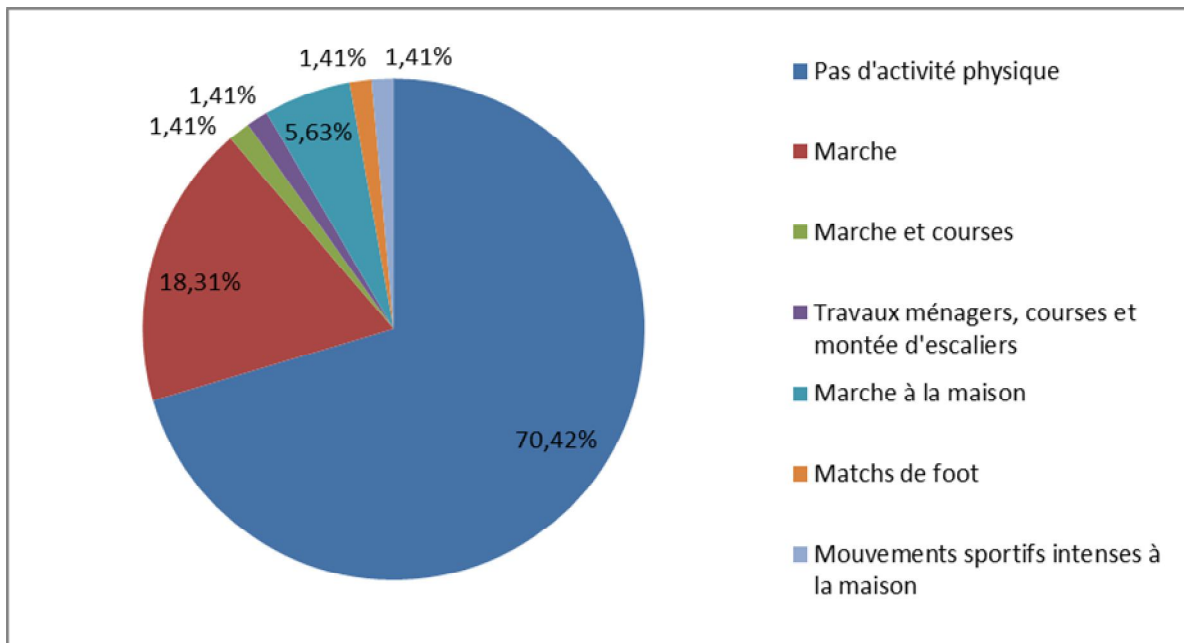
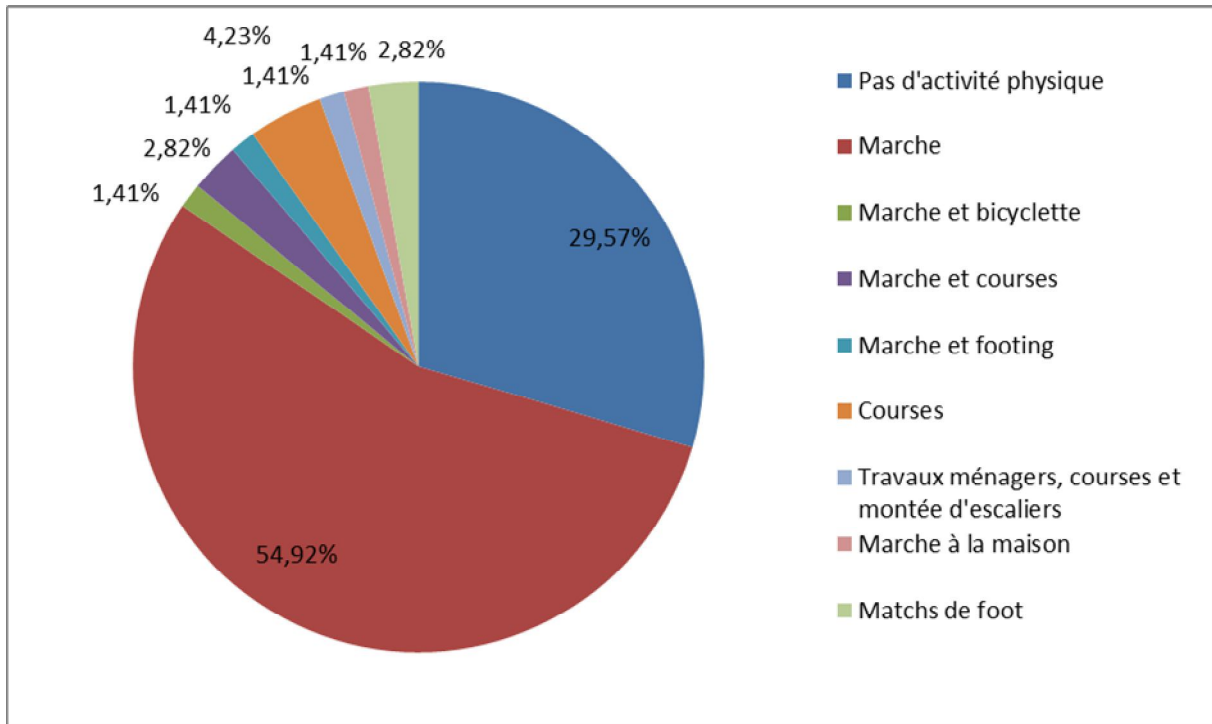


Figure 40: Types d'activité physique pendant le confinement.

### 4.7.3 Types d'activité physique après le confinement :

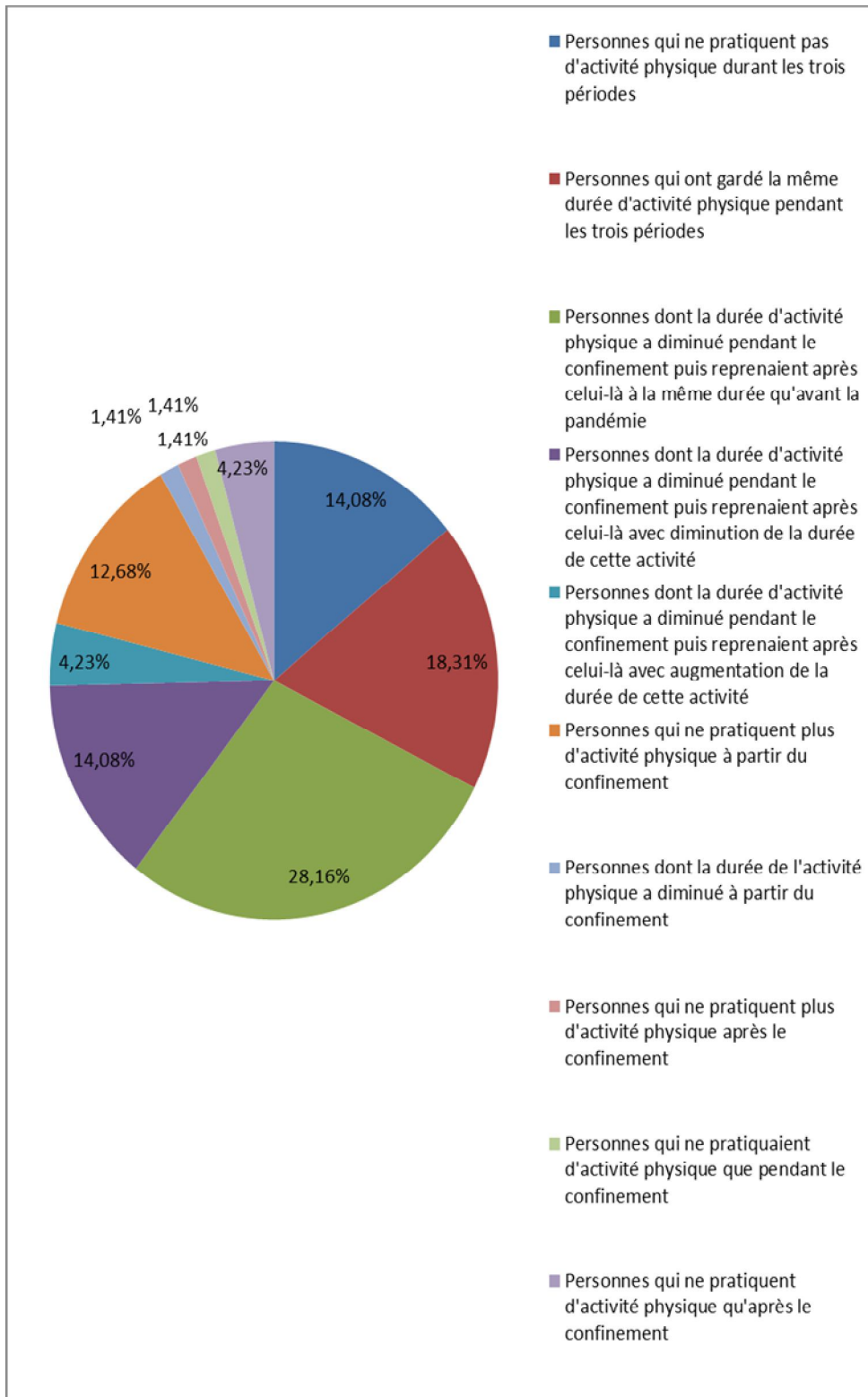
54,92% des patients optaient pour la marche comme activité physique durant la période suivant le confinement.



**Figure 41:** Types d'activité physique après le confinement.

#### **4.7.4 Durée de l'activité physique par séance :**

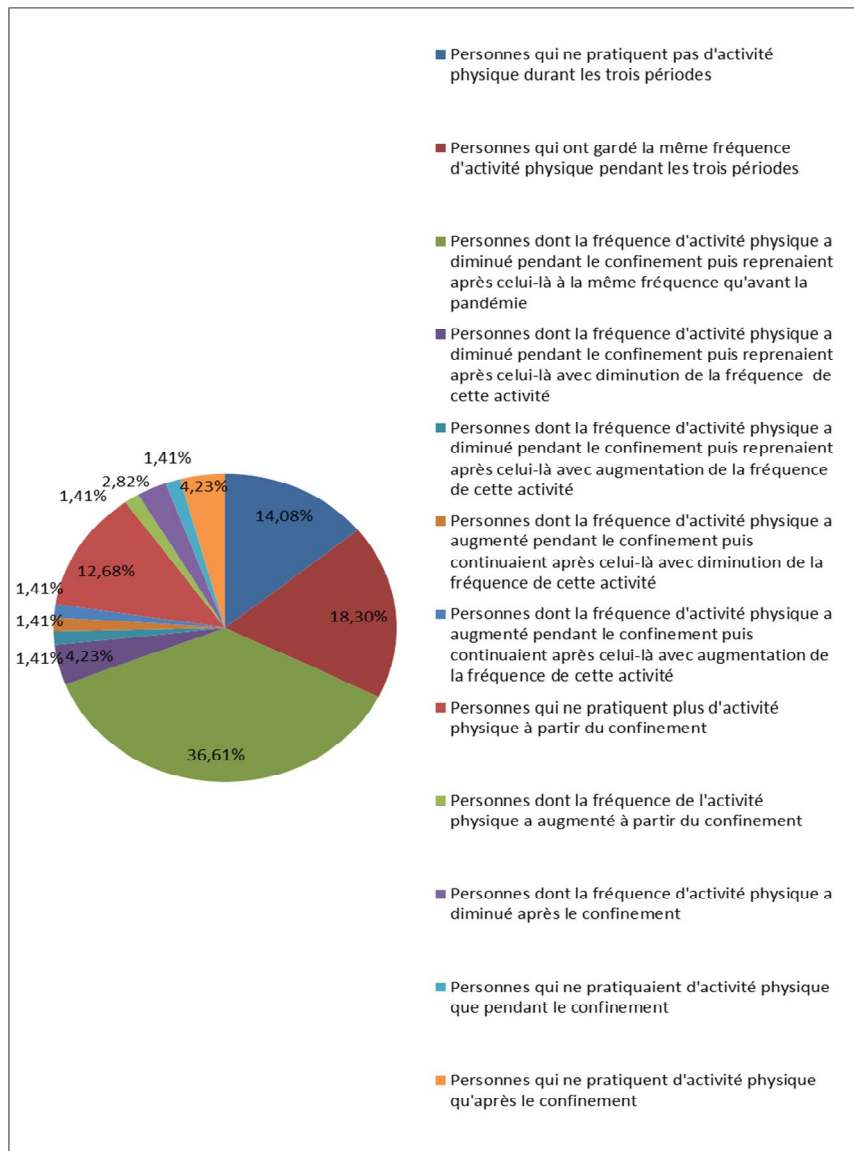
14,08% des patients ne pratiquaient pas d'activité physique durant les trois périodes alors que 18,31% ont gardé la même durée d'activité physique par séance durant les trois périodes. 28,16% des patients ont réduit la durée d'activité physique pendant le confinement puis ont repris après le confinement de la même manière qu'avant la pandémie. 14,08% des patients ont vu diminuer leur durée d'activité physique pendant le confinement et ont continué après le confinement à pratiquer une activité physique mais pendant des durées moins importantes par rapport à la période avant la pandémie. Alors que 12,68% des patients ne pratiquaient plus d'activité physique à partir du confinement, 4,23% des patients n'ont commencé à pratiquer d'activité physique qu'après le confinement.



**Figure 42:** Changements de la durée de l'activité physique durant les trois périodes.

#### 4.7.5 Fréquence de l'activité physique :

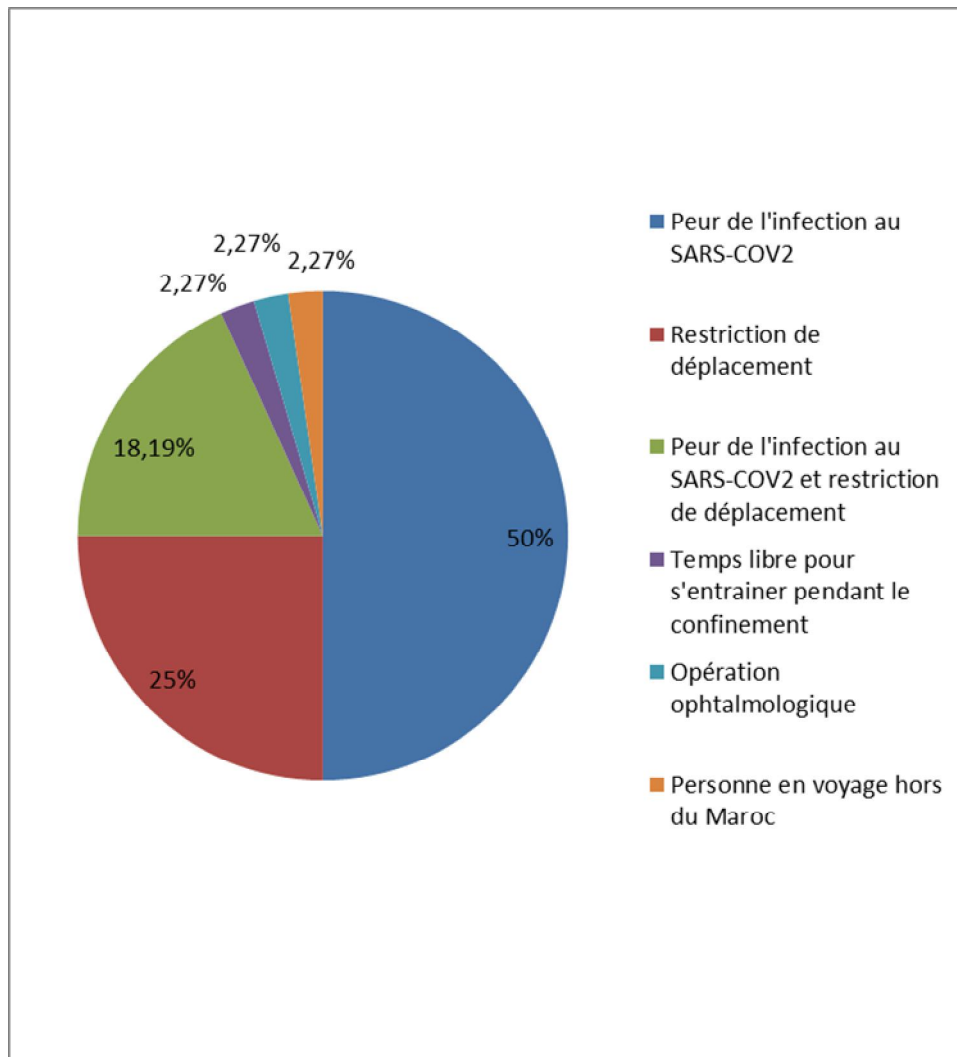
Nous constatons tout d'abord que 18,30% des personnes ont maintenu la même fréquence d'activité physique durant les trois périodes, tandis que 36,61% ont diminué leur fréquence d'activité physique pendant le confinement puis ont repris après le confinement à la même fréquence qu'avant la pandémie et 12,68% ne pratiquaient plus d'activité physique à partir du confinement. Enfin, d'après les statistiques obtenues, nous remarquons une diminution de fréquence de l'activité physique chez 2,82% des patients après le confinement.



**Figure 43:** Changements de la fréquence de l'activité physique durant les trois périodes.

#### 4.7.6 Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique pendant le confinement :

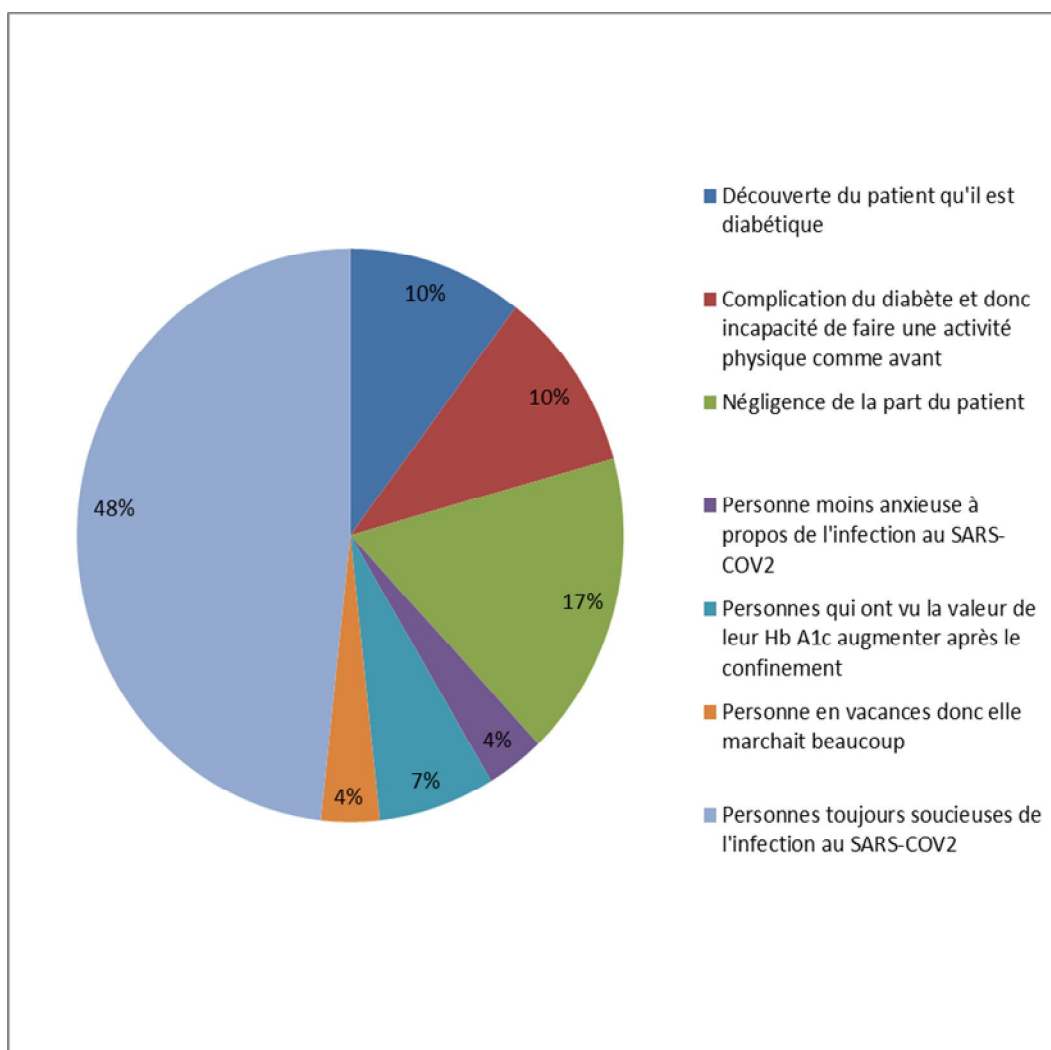
Pendant le confinement, la moitié des patients qui n'ont pas pu garder le même rythme d'activité physique avaient peur de s'infecter au SARS-COV2. 25% d'entre eux ont changé de fréquence ou de durée d'activité physique par séance à cause des restrictions de déplacement, tandis que 18,19% ont affirmé que ces restrictions en plus de la peur de l'infection ont été tous les deux des causes de ce changement.



**Figure 44:** Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique pendant le confinement.

#### 4.7.7 Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique après le confinement :

29 participants ont connu des changements concernant la durée ou la fréquence de l'activité physique après le confinement. Certains patients ont adopté une activité physique plus régulière en termes de durée et/ou de fréquence, d'autres pratiquaient une activité physique à une fréquence plus basse ou pendant des durées plus réduites par rapport à la période précédant la pandémie.

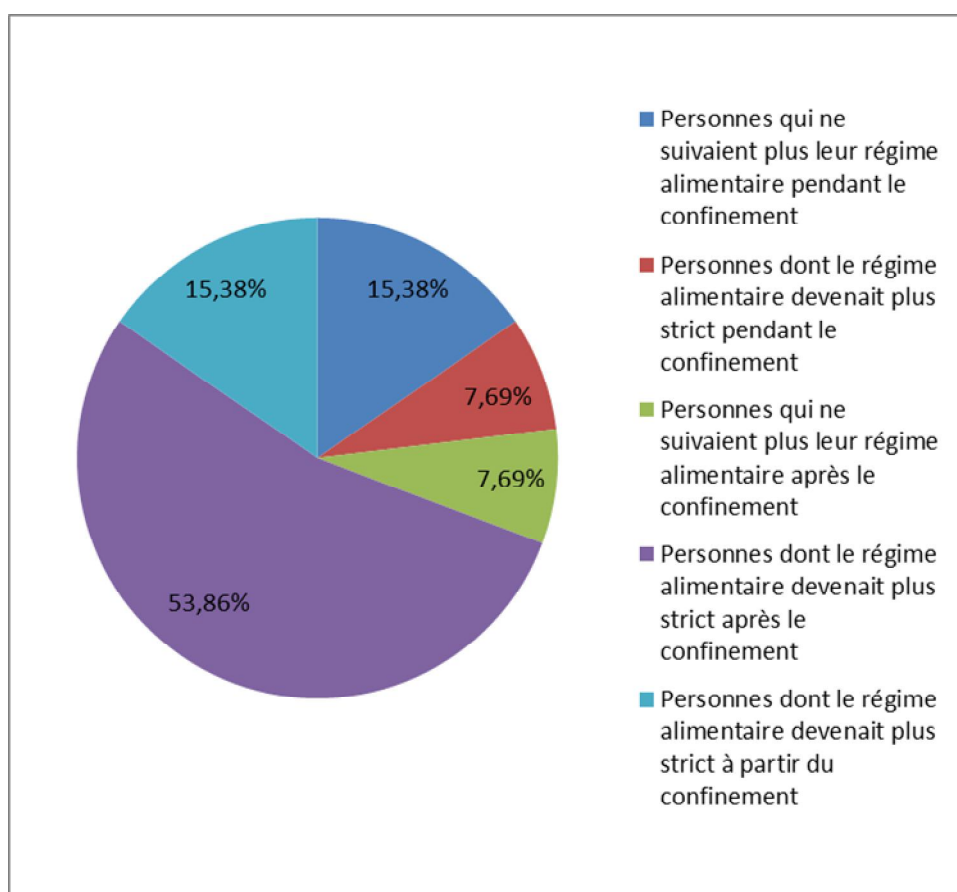


**Figure 45:** Causes des changements touchant la durée ou la fréquence de l'activité physique après le confinement.

## 4.8 Observance nutritionnelle :

### 4.8.1 Observance nutritionnelle en termes de qualité :

Pendant le confinement, 15,38% des patients ne suivaient plus un régime alimentaire adapté à leur maladie, tandis que le régime alimentaire de 7,69% des patients devenait plus strict pendant la même période. Après le confinement, juste 7,69% des patients ne suivaient plus un régime alimentaire alors que 53,86% ont commencé à suivre un régime alimentaire plus strict en termes de qualité. Il reste à noter que 15,38% adoptaient un régime alimentaire strict à partir du confinement.

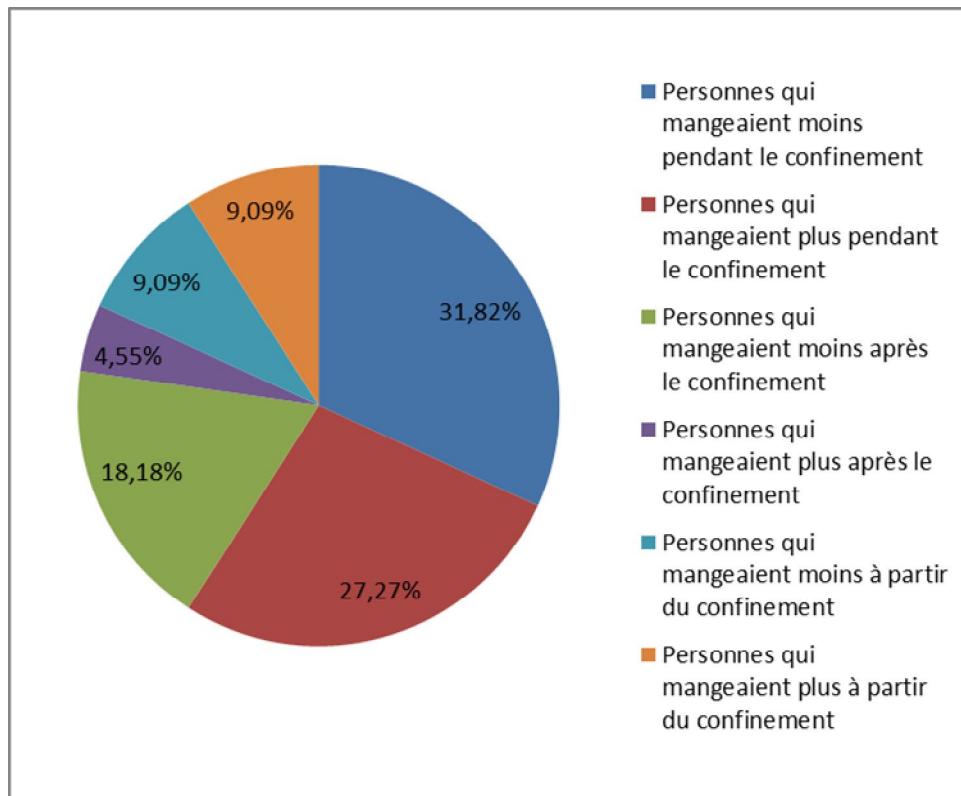


**Figure 46:** Observance nutritionnelle en termes de qualité.



#### 4.8.2 Observance nutritionnelle en termes de quantité :

31,82% des personnes mangeaient moins pendant le confinement, alors que 27,27% mangeaient une quantité plus importante pendant le confinement. Après le confinement, 18,18% mangeaient moins par rapport à la période avant la pandémie tandis que 4,55% uniquement mangeaient une quantité plus importante quotidiennement.

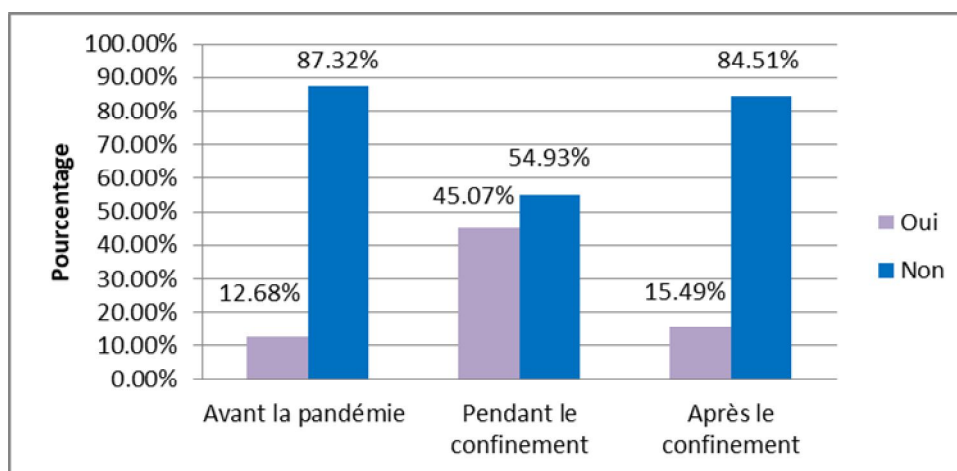


**Figure 47:** Observance nutritionnelle en termes de quantité.

## 4.9 Etat psychologique :

### 4.9.1 Episode dépressif :

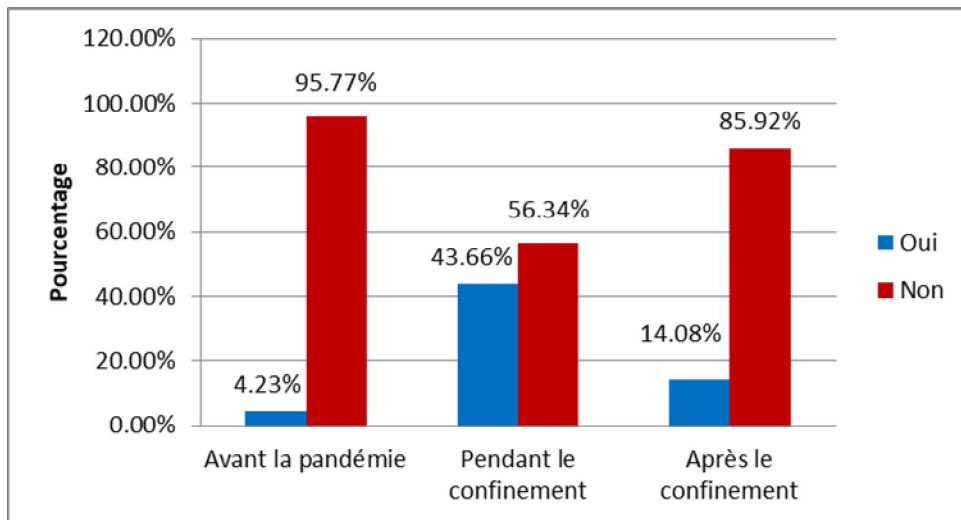
Le pourcentage des patients souffrant d'épisodes dépressifs est augmenté de 12,68% avant la pandémie à 45,07% pendant le confinement. Après le confinement, ce pourcentage est diminué à 15,49%.



**Figure 48:** Pourcentages de survenue d'épisodes dépressifs durant les trois périodes.

#### 4.9.2 Anxiété :

Avant la pandémie, les patients souffrant d'anxiété ne représentaient que 4,23% de l'ensemble de notre population d'étude. Pendant le confinement, le pourcentage des patients anxieux est nettement augmenté (43,66%). Après le confinement, ce pourcentage est diminué à 14,08%.

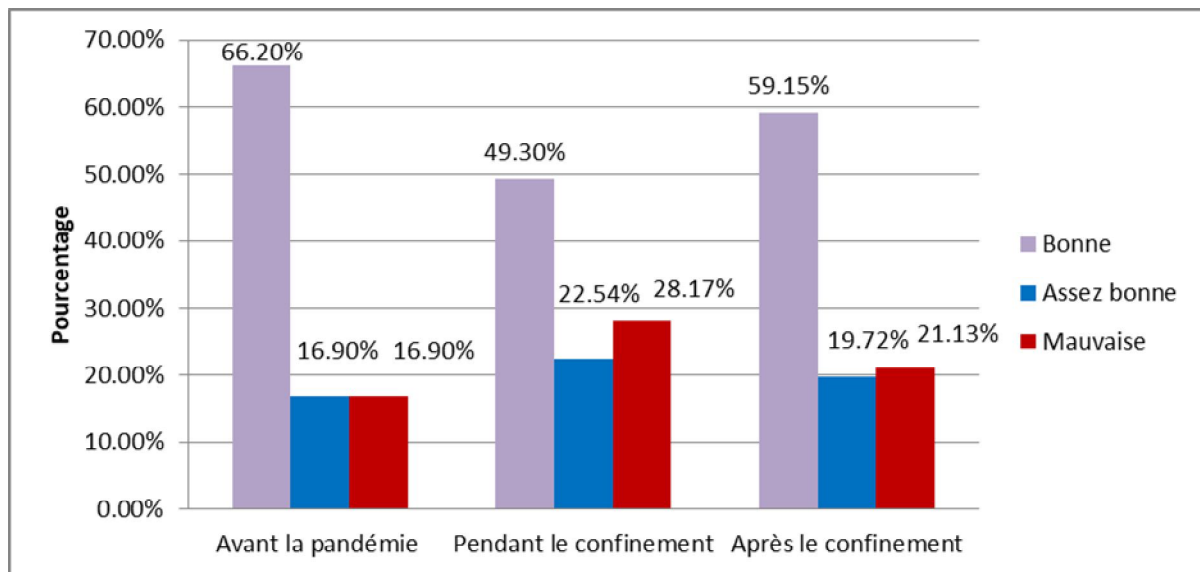


**Figure 49:** Pourcentages de survenue d'anxiété durant les trois périodes.

### 4.9.3 Qualité du sommeil :

Nous remarquons que le pourcentage des patients dont la qualité de sommeil est mauvaise est nettement augmenté pendant le confinement (28,17%).

Le pourcentage des patients dont la qualité de sommeil est assez bonne est également augmenté pendant le confinement (22,54%).



**Figure 50:** Qualité de sommeil pendant les trois périodes.

## 5 Discussion

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 repose essentiellement sur l'adhérence à une activité physique régulière et un régime alimentaire sain et adapté au patient diabétique. En plus, le patient diabétique de type 2 doit assurer la continuité du suivi médical ainsi qu'une bonne adhésion au traitement. Le confinement ainsi que les mesures restrictives mises en place dans le contexte de la pandémie en général ont entraîné un changement brutal du mode de vie du patient atteint de diabète de type 2.

Notre population étudiée comporte 71 patients atteints de diabète de type 2 avec une prédominance féminine (sexe ratio : 0,33). Les patients âgés de 61 à 70 ans sont les plus représentés.

Presque la moitié des patients consultaient leurs médecins traitants une fois tous les 3 mois avant la pandémie, 11,27% une fois tous les six mois et 4,23% une fois par an pendant la même période. Parmi notre population d'étude, 7,04% des patients n'ont découvert leur maladie qu'après le confinement, donc ne consultaient pas de médecin pour motif de diabète avant la pandémie ni pendant le confinement. Pendant le confinement, 47,89% des patients n'ont pas rendu visite au médecin traitant. Nos résultats montrent que le pourcentage des patients qui n'ont pas consulté de médecin traitant est augmenté de 40% environ pendant le confinement à cause de la peur de contracter l'infection au SARS-COV2 au niveau des hôpitaux ou des cabinets médicaux dans la plupart des cas. Le fait de savoir que les diabétiques sont plus susceptibles de développer la forme grave de la maladie COVID-19 explique ces résultats.

En effet, selon une étude réalisée en France, 72% des patients diabétiques de type 2 se sentaient plus à risque de contracter la maladie COVID-19 qu'une autre personne à cause de leur diabète [111]. Une autre étude au Japon a mis en évidence des réductions importantes à modérées des consultations médicales chez les patients diabétiques qui sont à haut risque de développer une COVID-19 sévère [112].

D'autres raisons en relation avec les mesures de protection sanitaire, entre autres, les restrictions de déplacement (13,80%), le confinement hors de la ville ou se situe le cabinet du

médecin traitant (6,90%), la durée insuffisante de l'autorisation de déplacement (3,45%) et l'inaccessibilité du centre de santé ou du cabinet médical pendant une période (13,79%) ont été décrites par notre population.

Une enquête réalisée par l'OMS dans 155 pays en Mai 2020 a montré une réduction considérable de l'offre en matière de soins des maladies non transmissibles au profit de la lutte contre la pandémie. Ceci se manifeste par la réaffectation du personnel des ministères de santé dans les services de COVID-19 dans environ 94% de ces pays. Le traitement du diabète a été partiellement ou totalement perturbé dans 49% des pays interrogés [113]. Par exemple, en Inde, tous les hôpitaux de soins tertiaires du secteur public ont été convertis en centres de soins COVID-19 [114]. Une revue de la littérature effectuée en Juillet 2020 a montré que la plupart des services ambulatoires ont été temporairement interrompus pendant la pandémie, tandis que ceux qui ont poursuivi leurs activités ont dû faire face à des réductions de personnel [115]. Ceci a été observé en Italie également où toutes les consultations externes au niveau des établissements de santé ont été interrompues, la plupart des professionnels de santé ayant été affectés dans les services de COVID-19 [116]. Au Maroc, compte tenu de l'état d'urgence sanitaire, une stratégie de réorganisation des hôpitaux a été développée, limitant les hospitalisations programmées et réservant la majeure partie de la capacité des services en lits à la gestion des urgences et des cas avec COVID-19 [117].

Les patients qui n'ont pas consulté leurs médecins traitants durant la période après le confinement jusqu'au moment de la réalisation de cette étude, soit pendant au-moins 7 mois représentent 12,68%. La majorité de ces 12,68% des patients consultaient leurs médecins traitants régulièrement avant la pandémie. Chez certains patients (11,27%), nous constatons que la fréquence des consultations médicales est augmentée par rapport à la période avant la pandémie. Ceci s'explique en partie par la découverte de 7,04% de la population d'étude qu'ils sont diabétiques de type 2 après le confinement. D'autre part, certains patients ont vu leurs valeurs d'Hb A1c augmenter après le confinement. La fréquence des consultations médicales est diminuée chez 9,86% des patients pour des raisons en rapport avec la pandémie actuelle dans la majorité des cas telles que la peur de l'infection ou les restrictions de déplacement.

Face à ces contraintes, certains patients préfèrent avoir recours aux outils technologiques afin d'éviter le déplacement. Dans notre population d'étude, les patients ayant choisi de contacter leurs médecins traitants pendant la pandémie par appel téléphonique ou à travers l'application Whatsapp ne constituaient qu'une minorité : 4,22% des patients pendant le confinement et 1,41% des patients après le confinement. Ces patients ont choisi ces alternatives de consultation médicale de peur de la contamination au SARS-COV2.

La télémédecine a été plus sollicitée par les pays occidentaux (par exemple : les Etats-Unis et le Royaume-Uni) pour assurer la continuité des soins tout en prévenant l'exposition nosocomiale à la COVID-19 [115]. Selon le département de médecine familiale et communautaire de l'université de Toronto, les évaluations virtuelles, notamment par téléphone, vidéo ou encore par messages sécurisés peuvent couvrir la majorité des aspects thérapeutiques du diabète [118]. Au défi du maintien du contrôle glycémique s'ajoute l'importance accrue accordée à l'autogestion du diabète en raison des nouvelles mesures mises en place dans les hôpitaux, qui ont conduit à la suppression des consultations en face à face [119]. L'utilisation de ces technologies a permis d'éduquer les personnes diabétiques sur les changements de dosage de l'insuline et sur les soins personnels en général. Cette communication continue renforce l'autonomie des individus et leur permet de gérer leur maladie de manière indépendante [115]. En vue de réduire l'accès aux structures de soins publiques et privées pendant la période du confinement, le ministère de la santé au Maroc en partenariat avec le conseil national de l'ordre des médecins, a lancé un service gratuit basé sur le téléconseil médical à travers une plateforme électronique. Cet outil a permis de mettre en contact les patients avec des médecins spécialistes soit par messagerie écrite, ou par message audio ou même par un appel audiovisuel [120]. Au Maroc, il existe trois lois qui régissent la pratique de la télémédecine, tout d'abord la loi 131-13 relative à l'exercice de la médecine qui a permis dès 2014 de définir et d'intégrer la télémédecine dans le système de santé, puis le décret 2-18-378 en Juillet 2018 qui délimite les contours réglementaires de tous les actes de télémédecine et enfin, et compte tenu de la sensibilité des données de santé des patients, la loi 09-08 relative à la confidentialité des données. Durant cette pandémie, le conseil national de l'ordre des médecins a autorisé l'utilisation de la téléconsultation pour assurer le suivi à distance des patients, notamment ceux atteints de maladies chroniques ou de cancers, les

personnes âgées et les femmes enceintes [117]. Cependant, il n'est pas toujours pratique d'utiliser cet outil du fait d'une connaissance limitée de l'utilisation de la technologie surtout chez les sujets âgés [115].

Les 27 changements apportés aux traitements antidiabétiques des patients après le confinement étaient essentiellement dus à l'hyperglycémie, à l'augmentation des valeurs de l'Hb A1c ou aux complications du diabète (62,96%) tandis que ceux en rapport avec une amélioration des valeurs de l'Hb A1c ou de la glycémie ne représentaient que 11,11%.

Selon nos résultats, le pourcentage des patients suivant un traitement antidiabétique se composant d'un seul ADO est diminué de 29,58% avant la pandémie à 25,34% après le confinement. D'une autre part, le pourcentage des patients ayant subi une augmentation des doses de l'insuline après le confinement est de 5,64% alors que 4,23% des patients ont commencé à utiliser l'insuline après le confinement.

Dans une étude menée par le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition à l'hôpital Mohammed 6 d'Oujda pendant la pandémie, le traitement médicamenteux a été adapté chez la majorité des patients. Une insulinothérapie a été initiée chez 7,2% des patients et les doses d'insuline ont été intensifiées chez 9,4% des patients [117].

Dans la majorité des cas (83,09%), la qualité de l'adhésion au traitement du diabète de type 2 n'a pas changé durant les trois périodes (avant la pandémie, pendant le confinement et après le confinement) avec 78,87% de patients qui n'ont jamais omis de prise médicamenteuse. D'une autre part, l'adhésion thérapeutique est diminuée pendant le confinement dans 4,23% des cas uniquement et après le confinement dans 2,82% des cas.

La régression de l'adhésion thérapeutique a été plus marquée dans une étude réalisée en France du 4 au 15 Mai 2020 qui a montré que 12% des patients diabétiques de type 2 interrogés disent avoir cessé partiellement ou totalement leur traitement pharmacologique, et ce par ordre décroissant : de l'hyperlipidémie, de l'hypertension artérielle, du diabète, et autres. Cependant, il s'agissait dans la majorité des cas de moins d'un oubli par semaine [111]. Nos résultats sont soutenus par ceux de Verma et al. dans lesquels la plus grande proportion de répondants ont déclaré ne jamais manquer leurs médicaments pendant le confinement, tandis que la proportion de personnes qui les ont arrêtés de leur propre chef pendant un certain



temps n'a pas changé de manière significative pendant le confinement par rapport aux jours normaux précédant le confinement [121].

Le rythme d'autosurveillance glycémique pendant le confinement est diminué chez 4,23% des patients de notre population d'étude et est augmenté dans 5,63% des cas pendant la même période.

Nos résultats sont en discordance avec ceux de Ghosh et al. qui ont trouvé que la fréquence de l'autosurveillance glycémique est diminuée chez 23% des patients par rapport à la situation avant le confinement.

Après le confinement, la fréquence d'autosurveillance glycémique a connu une augmentation chez 9,86% de l'ensemble de la population étudiée. Avant la pandémie, uniquement 18,31% des patients surveillaient leur glycémie capillaire au moins une fois par jour. Ce pourcentage s'est élevé à 23,95% après le confinement [122].

Une légère augmentation a été observée également dans l'étude d'Alshareef et al. En effet, 45,9% des patients surveillaient régulièrement leur taux de glycémie avant le confinement contre 46,2% après le confinement [123].

Dans notre étude, le rythme de réalisation des analyses médicales pendant le confinement est diminué chez 30,99% des patients.

Un grand laboratoire national aux États-Unis a signalé que le nombre de mesures de l'Hb A1c est diminué de 66% entre Mars et Avril 2020 par rapport à une période similaire avant la pandémie de la COVID-19 [124]. Une autre étude réalisée à Ontario, Canada entre Mars et Août 2020 a montré une baisse de 19% des tests Hb A1c [125]. Le taux de mesure des valeurs d'Hb A1c dans une clinique au Japon n'ayant pas imposé de confinement n'a pas été réduit pendant la pandémie, contrairement à ce qui s'est passé dans les pays qui l'ont imposé [124].

Dans notre population d'étude, les personnes dont la valeur d'Hb A1c est augmentée pendant le confinement représentaient 12,07%.

Une revue de littérature a montré qu'avec l'augmentation de la durée du confinement, l'augmentation de l'Hb A1c par rapport à la ligne de base continue à augmenter et entraîne avec elle l'augmentation des taux de complications annuels, prouvant ainsi la relation de cause à effet entre le confinement et l'augmentation des valeurs d'Hb A1c [126]. Une méta-analyse a démontré une différence moyenne des valeurs d'Hb A1c de + 0,14 (IC 95% -0,13 à 0,40) pendant le confinement [127].

Nous avons remarqué que la période suivant le confinement a connu une augmentation des valeurs de l'Hb A1c chez 32,76% des patients. Le taux de normalité de l'Hb A1c (Hb A1c <6,5%) dans notre population était de 17,91% avant la pandémie. Ce taux est diminué à 8,95% après le confinement.

Une étude de Tewari et al. en Inde a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de l'Hb A1c chez 62,30% patients après le confinement [114]. Au Japon, les valeurs de l'Hb A1c se sont considérablement détériorées après la déclaration de l'état d'urgence même en absence de confinement [124].

Le pourcentage des patients présentant des complications du diabète de type 2 est augmenté de 25,37% avant la pandémie et pendant le confinement à 36,63% après le confinement. Les patients ayant une neuropathie diabétique avant la pandémie représentaient 5,64% de l'ensemble de la population d'étude. Après le confinement, ce pourcentage est augmenté de 7,04% et a atteint 12,68%. Le pourcentage des patients présentant une rétinopathie diabétique a connu une hausse de 4,22% après le confinement. Ainsi, 12,68% de notre population présente une rétinopathie diabétique.

Une étude basée sur un modèle de simulation a utilisé une analyse de régression multivariée pour étudier les effets des catastrophes naturelles précédentes afin de prédire les effets du confinement COVID-19 sur les patients atteints de diabète. Ces auteurs ont conclu à l'existence d'une association linéaire entre la durée du confinement et l'aggravation des complications liées au diabète. L'augmentation annuelle prédite en pourcentage des taux de complications par rapport aux valeurs de référence à la fin de l'isolement de 30 jours dû à la pandémie de la COVID-19 était de 2,8% pour la rétinopathie diabétique non proliférante, de 2,9% pour la rétinopathie diabétique proliférante et 2,9% pour la neuropathie périphérique.

L'augmentation annuelle prédite en pourcentage des taux de complications par rapport aux valeurs de référence à la fin de l'isolement de 45 jours dû à la pandémie de la COVID-19 était de 4,5% pour la rétinopathie diabétique non proliférante, de 4,8% pour la rétinopathie diabétique proliférante et 17,1% pour la neuropathie périphérique [126]. Une étude marocaine réalisée à Oujda entre Mars et Octobre 2020 a constaté que 13,1% des patients ont installé des complications du diabète. Seuls 1,4% des patients ont développé une néphropathie diabétique tandis qu'aucun patient n'a développé de rétinopathie diabétique parmi ceux qui ont subi un examen ophtalmologique [117]. Une étude réalisée au Canada entre Mars et Septembre 2020 a trouvé que les complications aiguës et chroniques du diabète sont restées largement inchangées. Selon les auteurs, il était trop tôt pour connaître avec certitude les conséquences réelles sur la santé associées à la première vague de COVID-19, tout de même ils pensent que les complications du diabète n'ont pas diminué, mais que la réduction de ces conséquences suggère plutôt que les personnes étaient moins en mesure de demander des soins. Cette hypothèse est étayée par la baisse relative des complications aiguës et chroniques aux urgences et à l'hôpital, toutes causes confondues, chez les diabétiques, par rapport aux points de repère précédents [125].

Avant la pandémie, nos patients qui ne pratiquaient pas d'activité physique étaient au nombre de 14, soit 19,71%. Pendant le confinement, le nombre s'est élevé à 50, soit 70,42% alors que durant la période suivant le confinement, 21 personnes ne pratiquaient pas d'activité physique (29,57%). Pendant le confinement, parmi les patients qui n'ont pas pu garder le même rythme d'activité physique, la moitié avait peur de s'infecter au SARS-COV2 alors que 25% ont changé de fréquence ou de durée d'activité physique par séance à cause des restrictions de déplacement, tandis que 18,19% ont affirmé que ces restrictions en plus de la peur de l'infection ont été toutes les deux des causes de ce changement.

D'Onofrio et al. en Italie ont trouvé que la proportion de patients ayant poursuivi une activité physique régulière pendant le confinement était de 41% contre 29,58% dans notre travail [128]. Une étude réalisée en France du 4 au 15 Mai 2020 auprès de 300 patients diabétiques de type 2 a montré que 43% des personnes interrogées ont déclaré avoir réduit leur activité physique [111]. Selon une étude réalisée au sud de l'Inde pendant le confinement,

l'activité physique n'est diminuée que dans 14,5% des cas. Ceci peut expliquer pourquoi le confinement n'a pas entraîné de changement majeur dans le contrôle global de la glycémie dans cette étude [129]. Dans une autre étude indienne réalisée au nord, le tiers des participants ont signalé une diminution de leur activité physique pendant le confinement. Une autre étude a signalé une diminution plus importante des niveaux d'activité physique quotidienne, car la majorité des personnes interrogées dans le cadre de cette étude présentaient des comorbidités et appartenaient à des zones urbaines. La peur de la mortalité chez les patients souffrant de comorbidités multiples et résidentes dans des zones urbaines pourrait avoir joué un rôle dans la restriction des mouvements pendant le confinement parmi les participants à cette étude [121]. Les difficultés d'accès aux centres d'exercice ou à l'exercice en plein air pourraient également expliquer la diminution de l'activité physique. Ceci est confirmé par une étude marocaine traitant le sujet de l'impact du confinement sur les patients diabétiques [130]. Devant ces restrictions de déplacement et la fermeture des parcs et salles de sport, l'adoption de comportements sédentaires a été remarquée dans la population générale en passant plus de temps à regarder la télévision ou à utiliser les écrans [131]. Selon une étude électronique turque sur le confinement à domicile, le temps passé en position assise est passé de 5 à 8 H par jour [132]. En réduisant les possibilités d'exercice physique, le confinement à domicile a entraîné une augmentation de poids moyenne de 1,5 kg chez des diabétiques obèses du nord de l'Italie, une augmentation principalement associée à une réduction de l'exercice en plus de l'augmentation de la consommation de la nourriture malsaine [116].

Pendant le confinement, 4,54% des patients dans notre étude ont augmenté leur activité physique puisqu'ils avaient plus de temps libre.

La même remarque a été faite par les auteurs d'une étude indienne où 62% des patients ont poursuivi leur activité physique et certains l'ont même augmentée, probablement en raison du temps libre dont ils disposaient [122].

Parmi les 29 participants à notre travail ayant apporté des changements à leur rythme d'activité physique après le confinement, 10% ont découvert qu'ils étaient diabétiques de type 2 après le confinement, 4% étaient moins soucieux de l'infection au SARS-COV2, 7% avaient des valeurs d'Hb A1c plus élevées que celles avant la pandémie et 4% marchaient

plus après le confinement du fait qu'ils étaient en vacances. Pour ces raisons, ces patients ont consacré plus de temps à l'activité physique ou ont commencé à la pratiquer à une fréquence plus élevée après le confinement. D'autres part, presque la moitié de ces patients (48%) étaient toujours anxieux à propos de l'infection au SARS-COV2 et donc ne pratiquaient pas d'activité physique au même rythme en comparaison avec la période précédant le confinement. Alors que 10% des patients étaient incapables de faire une activité physique après le confinement en raison des complications du diabète de type 2, 17% ont négligé l'activité physique après le confinement sans aucune cause.

Une étude marocaine a également constaté une légère baisse du score d'activité physique sur une échelle de 0 à 10 :  $5,06 \pm 2,41$  avant le confinement contre  $4,19 \pm 2,48$  après le confinement [130]. Une étude réalisée à Jeddah constate une diminution de 14,9% de la proportion de patients qui pratiquent régulièrement une activité physique après le confinement [123]. Dans une étude de Sisman et al. le pourcentage de patients ayant connu une diminution de leur activité physique pendant la pandémie est de 58,9% tandis que dans notre travail ce pourcentage ne dépasse pas 31% [133]. Récemment, une enquête menée au Japon auprès de 1600 personnes âgées vivant en communauté a montré une diminution des niveaux d'activité physique et une augmentation des taux de comportement sédentaire pendant la pandémie de la COVID-19 par rapport à avant la pandémie. Le souci d'éviter l'infection peut avoir réduit leur niveau d'activité [124].

D'après nos résultats, 15,38% des patients ne suivaient pas un régime alimentaire pendant le confinement.

Les changements touchant le régime alimentaire du diabétique de type 2 pendant le confinement ont été observés dans plusieurs études autour du monde. Une étude indienne a trouvé que la consommation des glucides est augmentée dans 21% des cas, tandis que 13% des patients ont signalé une augmentation de la consommation des graisses. Chez 23% des patients, une augmentation de la fréquence des grignotages (plus de 4 fois par jour) a été également constatée [122]. Une étude italienne a mis en évidence les changements survenus sur l'alimentation du patient diabétique de type 2 au cours du confinement pendant lequel les habitudes alimentaires de la plupart des familles italiennes ont changé. En effet, en raison à la

fois d'une plus grande disponibilité de temps libre et d'une augmentation des dépenses alimentaires, le temps passé à cuisiner est augmenté, ainsi que l'alimentation avec des aliments à indice glycémique élevé, comme la pizza, les pâtes, le pain et les desserts faits maison [116]. En France également, 31% ont dit avoir augmenté leur consommation en aliments gras et/ou sucrés, une proportion qui s'élève à 43% dans la région parisienne [111]. Munekawa et al. ont signalé que l'apport alimentaire global, la consommation de collations et la consommation d'aliments déjà préparés avaient augmenté pendant la pandémie. Kishimoto et al. ont rapporté que 57 patients présentaient des valeurs d'Hb A1c se détériorant de plus de 0,2% et 51 patients présentaient une Hb A1c améliorée de plus de 0,2%. Le premier groupe était probablement affecté par une augmentation de la consommation de snacks et de sucreries, ainsi que par des changements dans l'alimentation et la consommation d'alcool. Dans le second groupe, les patients ont déclaré avoir adopté un régime alimentaire sain et réduit leur consommation d'alcool [124].

D'une autre part, 23,07% de notre population ont commencé à adopter un régime alimentaire plus strict durant le confinement.

Une amélioration pareille a été observée dans le travail de Ghosh et al. [122] et celui de Sankar et al. qui a trouvé que plus que les trois quarts de la population étudiée ont pu éviter une prise de poids et une prise de poids modeste n'a été constatée que dans 22,3% des cas grâce à une augmentation générale rassurante des habitudes alimentaires saines et une participation accrue aux tâches ménagères, qui auraient contribué à prévenir une modification significative de l'Hb A1c et du poids corporel dans la majorité de la population étudiée [129].

Pendant le confinement, 40,91% de notre population d'étude mangeaient moins qu'avant.

Cette diminution de la quantité de nourriture a été observée dans une autre étude chez 25% des participants [122].

36,36% de notre population d'étude ont augmenté leur quantité d'alimentation quotidienne.

Les données de Sujana et al. suggèrent également que les patients diabétiques mangeaient davantage par rapport à la normale, ce qui était significativement associé aux soucis liés à la COVID-19 dans ce groupe. Comme les personnes ayant un mauvais système immunitaire sont plus sensibles à la COVID-19, les personnes diabétiques essayaient de renforcer leur système immunitaire en mangeant plus qu'avant [134].

La pandémie de la COVID-19 a eu des répercussions négatives sur le bien-être psychologique des personnes dans le monde entier. L'anxiété constante de contracter le virus sans le savoir, le stress d'être enfermé dans une pièce et de ne pas pouvoir rencontrer ses proches affectent considérablement la santé psychologique des masses. De plus, le flux soudain et quasi-constant de nouvelles concernant une épidémie peut rendre n'importe qui inquiet. Les personnes atteintes de diabète sucré ont déjà tendance à éprouver, à des degrés divers, des émotions négatives, telles que la dépression et l'anxiété, qui s'aggravaient naturellement pendant une épidémie [135]. Effectivement, une étude réalisée en 2004 a pu, en se basant sur les réponses de personnes diabétiques et de professionnels de santé, confirmer le fait que la détresse et les problèmes psychologiques liés au diabète sont courants chez les personnes diabétiques et que la plupart d'entre eux ont un mauvais bien-être psychologique [136]. D'après un sondage réalisé auprès d'infirmiers en Europe, la moitié des participants dans l'étude ont remarqué un impact important de la pandémie sur la santé psychique des patients diabétiques. Ceci se manifeste par l'augmentation du taux de dépression, l'anxiété et le stress lié au diabète chez ces patients [137]. La dépression entraîne un mauvais contrôle glycémique et un risque accru de développer des complications et des comorbidités diabétiques en activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux sympathique, ce qui entraîne une augmentation des taux périphériques de glucocorticoïdes et de catécholamines, une diminution de la sensibilité à l'insuline, une augmentation de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire [133].

Selon nos résultats, le pourcentage des patients souffrant de symptômes dépressifs est augmenté de 12,68% avant la pandémie à 45,07% pendant le confinement. Après le confinement, ce pourcentage est diminué à 15,49%. Cette augmentation peut être expliquée par l'inactivité physique de ces patients.

L'augmentation de la libération de  $\beta$ -endorphine pendant l'exercice physique a un effet protecteur sur les maladies psychiatriques. Dans la littérature, de nombreuses études ont suggéré une relation entre l'inactivité physique et l'anxiété et la dépression dans différentes populations, y compris les patients diabétiques. Une corrélation positive a été constatée entre la limitation des activités quotidiennes et l'anxiété, la dépression et le stress aigu [133].

Avant la pandémie, les patients souffrant d'anxiété ne représentaient que 4,23% de l'ensemble de notre population d'étude. Pendant le confinement, le pourcentage des patients anxieux a nettement augmenté (43,66%). Après le confinement, ce pourcentage est diminué à 14,08%.

Parmi les résultats d'une méta analyse évaluant l'impact du confinement sur la santé mentale dans la population générale, toutes les études ont signalé une prévalence élevée d'anxiété chez les participants à l'étude [138]. En concordance avec nos résultats, une autre étude indienne a indiqué que 40% de ses sujets diabétiques étaient anxieux face à la pandémie [139]. Dans une autre étude portant sur des patients diabétiques, 81,1% des participants ont déclaré être inquiets au sujet de la COVID-19 et 64,5% craignaient de ne pas pouvoir gérer leur diabète s'ils étaient infectés par le coronavirus [134]. Les niveaux d'anxiété et de stress mental étaient également élevés chez les personnes dont des proches travaillaient dans des centres de soins COVID-19 [129]. Les émotions malsaines affecteraient à leur tour le contrôle de la glycémie chez les personnes diabétiques au cours de la pandémie de la COVID-19 [135]. Ce déséquilibre glycémique est expliqué en partie par le manque d'observance des régimes qui est essentiellement une conséquence des problèmes psychologiques des patients [136]. Il n'est pas surprenant que l'ennui et le stress chronique soient connus pour exacerber l'envie et la consommation d'aliments malsains riches en sucre et en graisse. Effectivement, des niveaux élevés d'ennui et de stress ont été observés dans une étude réalisée sur la population générale chez les personnes ayant pris du poids pendant le confinement [131].

Certes, les troubles du sommeil sont souvent observés chez les patients atteints de DT2, avec des taux accrus d'insomnie, de sommeil excessif pendant la journée et un recours plus fréquent aux somnifères. Ces problèmes concernant les habitudes de sommeil peuvent être dus au DT2 lui-même ainsi qu'aux complications qui l'accompagnent, comme la polyurie



[115]. Or, lors de la pandémie nous avons remarqué une hausse de ces troubles de sommeil. Nos résultats révèlent que le pourcentage des patients dont la qualité de sommeil est mauvaise a nettement augmenté pendant le confinement (28,17%). Le pourcentage des patients dont la qualité de sommeil est assez bonne a également augmenté pendant le confinement (22,54%).

Une étude réalisée en Inde a révélé que 87% des personnes atteintes de DT2 étaient affectées par le stress psychologique et que 27% manquaient de sommeil pendant la période de confinement [129]. Munekawa et al. ont signalé que les niveaux de stress sont augmentés, tandis que le temps consacré au sommeil et à l'exercice est diminué après la déclaration de l'état d'urgence [124]. Un rapport d'Amérique du Sud a observé que les patients diabétiques présentaient une prévalence élevée des troubles de sommeil pendant le confinement [128]. Une étude récente menée au Brésil a fait état de détresse émotionnelle (29,2%) et de troubles du sommeil modérés ou sévères (77,5%) chez les patients diabétiques pendant la pandémie de la COVID-19 [134].

Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que les patients diabétiques courent un risque accru de problèmes mentaux liés à la pandémie, qui peuvent ensuite se traduire par une détérioration significative du contrôle métabolique, appelant les systèmes de santé à envisager un soutien psychologique spécial pour les patients de cette catégorie [128].



# *Conclusion*



La prise en charge du patient diabétique de type 2 est assez difficile dans sa globalité. Elle représente un lourd fardeau aussi bien pour le patient concerné que pour le système de santé en matière de morbidité et de coût. En effet, elle implique plusieurs facettes, vise à éviter différentes complications et requiert la participation active du patient. En plus du traitement antidiabétique, l'adhérence à un mode de vie sain constitue la pierre angulaire de la PEC du DT2 et garantit une réponse thérapeutique satisfaisante.

Le déclenchement de la pandémie de la COVID-19 a fait du contrôle du DT2 un sujet d'actualité, le déséquilibre glycémique étant un facteur de risque d'évolution défavorable de l'infection par le SARS-COV2. L'entrée en vigueur des mesures de protection sanitaire afin de faire face à la propagation du virus, notamment le confinement et les restrictions de déplacement en plus du fait de se sentir particulièrement vulnérable face au Coronavirus ont considérablement perturbé le mode de vie du patient diabétique de type 2.

La pandémie de la COVID-19 ainsi que les mesures mises en place par les autorités sanitaires pour ralentir la propagation du virus, notamment le confinement et les restrictions de déplacement ont affecté de manière négative certains aspects de la PEC du DT2. Ceci se manifeste clairement par la détérioration des valeurs d'Hb A1c chez un nombre important de patients, l'augmentation du nombre de patients dont le traitement par un seul ADO n'est plus suffisant et l'augmentation du taux de complications du DT2 après le confinement surtout la rétinopathie diabétique et la neuropathie diabétique. Ces résultats s'expliquent par l'adoption de comportement sédentaire et la rupture du suivi médical surtout en période de confinement. Une minorité de patients seulement ont pu assurer la continuité du suivi médical à distance. En effet, la télémedecine a été autorisée par le ministère de la santé et l'ordre national des médecins pour faire face à de telles situations. La pandémie de la COVID-19 a eu aussi des répercussions négatives sur le bien-être psychologique du patient diabétique de type 2; presque la moitié de la population d'étude avaient des symptômes dépressifs pendant le confinement, d'autres étaient anxieux à propos de l'infection au SARS-COV2 ou avaient une mauvaise qualité de sommeil pendant cette période. Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire d'accorder plus d'attention à l'impact psychologique et émotionnel de la pandémie sur la population diabétique et à ses conséquences sur la gestion du DT2 et la prestation des soins de santé liés au DT2.

D'une autre part, nous avons remarqué après le confinement une nette diminution du pourcentage des patients qui ne réalisent pas d'autosurveillance glycémique et une augmentation du pourcentage des patients réalisant l'autosurveillance glycémique au moins une fois par jour. Nous avons également observé une augmentation remarquable du taux d'adhésion à un régime alimentaire strict après le confinement. Enfin, l'adhésion au traitement du diabète de type 2 n'a pas été affectée par la pandémie.



# *Résumés*



## Résumé

**Titre :** Pandémie de la COVID-19 et prise en charge thérapeutique du patient atteint de diabète de type 2 : quel impact ?

**Auteur :** BOUGRINE Khaoula

**Directeur :** Pr. SERRAGUI Samira

**Mots-clés :** Diabète de type 2 – pandémie – confinement – SARS-COV2.

**Introduction :** En Décembre 2019, une pandémie causée par le SARS-COV2 s'est déclenchée. Le confinement et d'autres mesures de réorganisation de la santé publique visant à faire face à cette pandémie ont introduit de nombreux défis dans la gestion des maladies chroniques, notamment le DT2. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact de ces mesures sur chacun des aspects de la PEC du DT2.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive basée sur un questionnaire et portant sur une population de patients diabétiques de type 2.

**Résultats :** Notre étude a duré quatre mois et demi à partir de la deuxième semaine de Février 2021. La population étudiée comporte 71 patients avec une prédominance féminine (sexe ratio : 0,33). Les patients âgés de 61 à 70 ans sont les plus représentés. Pendant le confinement, 47,89% des patients n'ont pas consulté de médecins traitants et seulement 4,22% ont eu recours aux consultations à distance. Le pourcentage des patients nécessitant un seul ADO pour leur équilibre glycémique est diminué à 25,34% après le confinement. L'adhésion au traitement n'a pas été affectée par la pandémie. Après le confinement, l'adhésion à l'autosurveillance glycémique s'est améliorée et les valeurs de l'Hb A1c ont connu une hausse dans 32,76% des cas. Le pourcentage des patients présentant des complications du DT2 est augmenté à 36,63% après le confinement. 70% des patients ne pratiquaient pas d'activité physique pendant le confinement. Après le confinement, 53,86% des patients ont amélioré la qualité de leur régime alimentaire. 45,07% des participants ont vécu des sentiments de dépression pendant le confinement, 43,66% étaient anxieux à propos de l'infection au SARS-COV2 et 28,17% avaient une mauvaise qualité de sommeil.

**Conclusion :** Selon nos résultats, les aspects de la PEC du DT2 négativement impactés par la pandémie sont la continuité du suivi médical, les valeurs de l'Hb A1c, l'activité physique, les complications du DT2 sans oublier l'impact psychologique considérable.

## Abstract

**Title:** COVID-19 pandemic and therapeutic management of the patient with type 2 diabetes: which impact?

**Author:** BOUGRINE Khaoula

**Director:** Pr. SERRAGUI Samira

**Keywords:** Type 2 diabetes - pandemic - lockdown - SARS-COV2.

**Introduction:** In December 2019, a pandemic caused by SARS-COV2 was triggered. Lockdown and other public health reorganization measures to deal with this pandemic introduced many challenges in the management of chronic diseases, including T2D. The objective of our study is to evaluate the impact of these measures on each aspect of T2D management.

**Patients and methods:** This is a retrospective, questionnaire-based, descriptive study of a population of patients with type 2 diabetes.

**Results:** Our study took place over a period of four months and a half from the second week of February 2021. The study population consisted of 71 patients with a female predominance (sex ratio: 0,33). Patients aged 61 to 70 years were the most represented. During the lockdown, 47.89% of patients did not consult any physician and only 4.22% used teleconsultations. The percentage of patients requiring only one oral antihyperglycemic agent for glycemic control decreased to 25,34% after lockdown. Adherence to treatment was not affected by the pandemic. After lockdown, adherence to self-monitoring of blood glucose improved and Hb A1c values increased in 32,76% of cases. The percentage of patients with T2D complications increased to 36,63% after lockdown. 70% of patients were not physically active during lockdown. After lockdown, 53,86% of patients improved the quality of their diet. 45,07% of the participants experienced feelings of depression during lockdown, 43,66% were anxious about SARS-COV2 infection and 28,17% had poor sleep quality.

**Conclusion:** According to our results, the aspects of T2D management negatively impacted by the pandemic are continuity of medical monitoring, Hb A1c values, physical activity, complications of T2D and psychological well-being.

## ملخص

**العنوان:** جائحة كورونا والتدبير العلاجي لمرضى السكري من النوع 2: أي تأثير؟

**المؤلف:** بوكرين خولة

**المشرف:** الأستاذة. سراكي سميرة

**الكلمات الأساسية:** مرض السكري من النوع 2- الجائحة- الحجر الصحي- فيروس كورونا.

**مقدمة:** بحلول نهاية دجنبر 2019، بدأ تفشي جائحة كورونا. أدى الحجر الصحي المرافق لها و كذا باقي تدابير إعادة تنظيم الصحة العامة للتعامل مع هذا الوباء إلى ظهور العديد من التحديات في إدارة الأمراض المزمنة، بما في ذلك مرض السكري من النوع 2. الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير هذه التدابير على مختلف جوانب علاج السكري من النوع 2.

**المرضى و الأساليب:** هذه دراسة وصفية بأثر رجعي قائمة على استبيان. تخص هذه الدراسة المرضى المصابين بالسكري من النوع 2.

**النتائج:** تمت دراستنا على مدى أربعة أشهر ونصف ابتداء من الأسبوع الثاني من فبراير 2021. بلغ عدد المشاركين في الدراسة 71 مشاركا أغلبهم إناث (نسبة الجنس:0,33). المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 61 و70 سنة يشكلون الشريحة العمرية الأكثر تمثيلا. أثناء الحجر الصحي، لم يستشر 47,89% من المرضى طبييهم المعالج واستخدم 4,22% فقط من المشاركين الاستشارات الطبية عن بعد. انخفضت النسبة المئوية للمرضى الذين يحتاجون إلى عقار واحد لخفض نسبة الغليكوز في الدم إلى 25,34% بعد الحجر الصحي، في حين لم يتأثر الالتزام بالعلاج بالوباء وتحسن الالتزام بالمراقبة الذاتية لنسبة الغليكوز في الدم بعد الحجر الصحي. زادت قيم الهيموغلوبين السكري في الدم عند 32,76% من المرضى بعد الحجر الصحي وارتفعت نسبة المرضى الذين يعانون من مضاعفات مرض السكري إلى 36,63% بعد الحجر الصحي. 70% من المرضى لم يكونوا نشيطين بدنيا أثناء الإغلاق. بعد الحجر الصحي، قام 53,86% من المرضى بتحسين جودة نظامهم الغذائي. عانى 45,07% من المشاركين من الشعور بالاكنتاب أثناء الحجر الصحي، 43,66% كانوا قلقين بشأن الإصابة بالمرض و28,17% عانوا من سوء جودة النوم.

**خلاصة:** وفقا لنتائجنا فإن جوانب إدارة مرض السكري من النوع 2 التي تأثرت سلبا بالوباء هي استمرارية المراقبة الطبية، قيم الهيموغلوبين السكري، النشاط البدني، مضاعفات مرض السكري والصحة النفسية للمرضى.





# *Annexes*



**Annexe 1:** Questionnaire utilisé dans la présente étude.

## Evaluation de l'impact de la pandémie de la Covid-19 sur la prise en charge du diabète type 2 au Maroc.

Ce questionnaire a pour but de déceler les changements provoqués par la pandémie actuelle et leurs effets sur les différents aspects de la prise en charge du patient diabétique type 2 au Maroc.

### Données personnelles du patient :

Age :

- Moins de 18 ans
- Entre 18 ans et 40 ans
- Entre 41 ans et 50 ans
- Entre 51 ans et 60 ans
- Entre 61 ans et 70 ans
- Plus que 70 ans

Sexe :

- Féminin
- Masculin

Exercez-vous actuellement une activité professionnelle ?

- Oui, je suis salarié du secteur privé
- Oui, je suis fonctionnaire d'état
- Non, je suis à la retraite
- Non, je suis sans profession

Votre travail implique-t-il une activité physique ?

- Oui

Non

Si oui, cette activité est-elle...

Intense

Modérée

Avez-vous continué à travailler pendant le confinement ?

Oui

Non

Si oui, ceci était ...

En présentiel

Par télétravail

Habitez-vous en milieu...

Rural

Urbain

Dans quelle région habitez-vous ?

---

Avez-vous une couverture médicale ?

Oui

Non

Si oui, laquelle ?

CNSS

CNOPS

RAMED

AUTRE : .....

Quand est-ce que vous avez découvert que vous êtes diabétique type 2 ?

.....

La découverte de votre maladie était-elle fortuite ou après apparition de symptômes ?

.....  
.....

Etes-vous suivi pour votre maladie au secteur...

Public

Privé

Votre médecin traitant est-il...

Généraliste

Spécialiste

Avez-vous changé de médecin traitant depuis la découverte de votre pathologie?

Oui

Non

Si oui, quand et pourquoi ?

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

Etes-vous suivi pour une maladie autre que le diabète type 2 ?

Oui

Non

Si oui, laquelle ? Et depuis quand ?

.....  
.....

Quel traitement suivez-vous pour cette maladie ?

.....  
.....

Avez-vous été testé positif au SARS-COV 2 ?

Oui

Non

### Suivi médical :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Fréquence des consultations médicales			
Modalités des consultations médicales*			

\*En présentiel, par appel téléphonique, par appel vidéo....

Si changement de fréquence de consultation médicale, quelle était la cause ?

.....  
.....

## Traitement :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Traitement			
Adhésion au traitement*			

\*Evaluation de l'adhésion au traitement sur une échelle de 1 à 5

Si changement de traitement, quel était ce changement, par qui et pourquoi ?

.....

.....

## Analyses médicales et autosurveillance glycémique :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Fréquence de l'autosurveillance glycémique			
Fréquence de réalisation d'analyses médicales pour le suivi du diabète type 2			
Valeurs d'Hb A1c			

.....

.....

.....

### Complications :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Complications relatives au diabète type 2			

### Activité physique :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Type de l'activité physique			
Durée de l'activité physique			
Fréquence de l'activité physique			

Si changement de la fréquence ou la durée de l'activité physique, quelle était la cause ?

.....

.....

## Régime alimentaire :

		Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Observance nutritionnelle	En termes de qualité			
	En termes de quantité			

.....

.....

## Etat psychologique :

	Avant la pandémie	Pendant le confinement	Après le confinement
Episode dépressif			
Anxiété			
Qualité de sommeil*			

\*Bonne, assez bonne, mauvaise.

.....

.....

.....

.....





## *Références*



- [1] Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *MBio* 2020;11:e00812-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00812-20>.
- [2] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450–2. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- [3] Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health* 2020;13:1833–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
- [4] Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes* 2020;12:851–5. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13091>.
- [5] actualites\_dans\_le\_traitement\_du\_diabete\_type2.pdf n.d.
- [6] Les complications et le diagnostic du diabète de type 2. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/complications.html> (accessed June 16, 2022).
- [7] 20200302\_133352\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf n.d.
- [8] Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/> (accessed November 1, 2021).
- [9] Diabète n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed December 13, 2021).
- [10] Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44:S15–33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.
- [11] Hwalla N, Jaafar Z, Sawaya S. Dietary Management of Type 2 Diabetes in the MENA Region: A Review of the Evidence. *Nutrients* 2021;13:1060. <https://doi.org/10.3390/nu13041060>.

- [12] communiqués n.d. <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=341> (accessed June 17, 2022).
- [13] diabete\_rap\_2003.pdf n.d.
- [14] Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Nobels F, Sunaert P, et al. Recommandations de Bonne Pratique n.d.:122.
- [15] Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé J-M, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168:859–66.
- [16] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021;45:S185–94. <https://doi.org/10.2337/dc22-S012>.
- [17] Rétinopathie diabétique. Hôp - 15-20 n.d. <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/retinopathie-diabetique/> (accessed December 22, 2021).
- [18] Ipp E. Diabetic Retinopathy and Insulin Insufficiency: Beta Cell Replacement as a Strategy to Prevent Blindness. *Front Endocrinol* 2021;12:734360. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.734360>.
- [19] Orlando G, Balducci S, Boulton AJ, Degens H, Reeves ND. Neuromuscular dysfunction and exercise training in people with diabetic peripheral neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;0. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109183>.
- [20] Le contrôle renforcé de la glycémie pour la prévention et le traitement de la neuropathie diabétique n.d. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007543.pub2>.
- [21] Item 245 – UE 8 – Complications dégénératives du diabète. Société Fr Endocrinol 2020. <https://www.sfendocrino.org/item-245-ue-8-complications-degeneratives-du-diabete/> (accessed December 23, 2021).
- [22] La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d’avenir. *Rev Med Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/la-maladie-renale-diabetique-prise-en-charge-actuelle-et-perspectives-d-avenir> (accessed December 23, 2021).

- [23] Item 131 : Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs n.d.:13.
- [24] Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *Presse Médicale* 2013;42:839–48. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313>.
- [25] Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète n.d.:82.
- [26] Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract* 2021;30:109–21. <https://doi.org/10.1159/000511002>.
- [27] An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399949/> (accessed December 13, 2021).
- [28] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21:6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- [29] Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule. *Rev Med Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-477/metformine-nouvelles-donnees-pour-une-ancienne-molecule> (accessed March 9, 2022).
- [30] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Detournay B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 n.d.:91.
- [31] Metformine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html> (accessed March 9, 2022).
- [32] n\_rbp\_diabete2.pdf n.d.
- [33] Résumé des caractéristiques du produit - METFORMINE SUN 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67235735&typedoc=R> (accessed March 9, 2022).

- [34] Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:534–48. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>.
- [35] RMG382\_06-12.pdf n.d.
- [36] actos-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [37] avandia-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [38] Résumé des caractéristiques du produit - GLICLAZIDE SANDOZ 30 mg, comprimé à libération modifiée - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66496173&typedoc=R> (accessed March 10, 2022).
- [39] Résumé des caractéristiques du produit - AMAREL 1 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69506459&typedoc=R> (accessed March 10, 2022).
- [40] Résumé des caractéristiques du produit - GLIPIZIDE MYLAN 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67477432&typedoc=R> (accessed March 10, 2022).
- [41] Actualisation 2015 du traitement de l’hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/actualisation-2015-du-traitement-de-l-hyperglycemie-dans-le-diabete-de-type-2> (accessed January 11, 2022).
- [42] AMAREL. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/amarel-385.html> (accessed March 10, 2022).
- [43] OZIDIA. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ozidia-7344.html> (accessed March 10, 2022).

- [44] Résumé des caractéristiques du produit - DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68831670&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables> (accessed March 10, 2022).
- [45] repaglinide-accord-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [46] starlix-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [47] [agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64758214&typedoc=R&ref=R0328136.htm](https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64758214&typedoc=R&ref=R0328136.htm) n.d.
- [48] RCP - ACARBOSE BIOGARAN 50 mg, comprimé - 69116854 - BDM ANSM n.d. <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/#!rcep-69116854-4> (accessed March 14, 2022).
- [49] CT-19187\_GLIPTINES\_REEVAL\_PIC\_Avis def\_CTEVAL520.pdf n.d.
- [50] anx\_152156\_fr.pdf n.d.
- [51] anx\_151945\_fr.pdf n.d.
- [52] trajenta-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [53] anx\_131509\_fr.pdf n.d.
- [54] GALVUS. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/galvus-33628.html> (accessed March 17, 2022).
- [55] JANUVIA. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/januvia-31913.html> (accessed March 17, 2022).
- [56] ONGLYZA. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/onglyza-44063.html> (accessed March 17, 2022).
- [57] victoza-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [58] trulicity-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [59] anx\_153763\_fr.pdf n.d.
- [60] jardiance-epar-product-information\_fr.pdf n.d.

- [61] Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD): évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques* 2019;13:195–209. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30056-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30056-2).
- [62] FORXIGA 10 mg cp pellic. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html> (accessed March 21, 2022).
- [63] JARDIANCE 10 mg cp pellic. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html> (accessed March 21, 2022).
- [64] Les médicaments du diabète de type 1. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/medicaments.html> (accessed June 15, 2022).
- [65] anx\_146919\_fr.pdf n.d.
- [66] anx\_154466\_fr.pdf n.d.
- [67] anx\_134904\_fr.pdf n.d.
- [68] novorapid-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [69] apidra-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [70] levemir-epar-product-information\_fr.pdf n.d.
- [71] LANTUS. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lantus-40650.html> (accessed March 28, 2022).
- [72] Médicament LYUMJEV 200U/ML KWIKPEN 3ML 5 - Infos médicaments n.d. <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=652515&p=r00ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAA AAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphd mEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAAn04wAAAAJ0AAhSRVnJ UC1WMXQAAH==> (accessed May 3, 2022).
- [73] Médicament FIASP PENFILL 100U/ML CART 3ML5 - Infos médicaments n.d. <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=483925&p=r00ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYybAAA AAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphd mEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhwAAAdiVQAAAAJ0AAhSRVnJ UC1WMXQAAH==> (accessed May 3, 2022).

- [74] 00038213.pdf n.d.
- [75] Id H. Programmes d'éducation thérapeutique du patient et prise en charge du diabète de type 2: profil et suivi des patients de l'étude DELTADIAB n.d.:145.
- [76] Fougere É. Éducation thérapeutique et diabète de type 2. *Actual Pharm* 2021;60:57–8. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.06.015>.
- [77] strategie\_diabete\_t2\_pec.pdf n.d.
- [78] Azambourg S. Alimentation du patient diabétique de type 2: comment l'aborder en médecine générale? Étude qualitative auprès de médecins généralistes de Seine-Maritime n.d.:197.
- [79] poly-nutrition.pdf n.d.
- [80] 5guide\_diabete\_alimentation.pdf n.d.
- [81] Cheyroux B. Table des charges glycémiques des aliments. Brigitte Cheyroux Soins Énergétiques n.d. <http://alimentation-sante.over-blog.com/article-26942206.html> (accessed January 25, 2022).
- [82] Camille M. POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE n.d.:196.
- [83] Isabelle LP. Haute Autorité de santé 2014:71.
- [84] Clément Farcy V. Activité physique adaptée chez le diabétique de type 2 : pratique des médecins généralistes. Limoges, 2011.
- [85] IReSP\_QSP39.web\_.pdf n.d.
- [86] Meryem MBS. POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE n.d.:162.
- [87] Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive. *Bull World Health Organ* 2011;89:540–1. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.088815>.
- [88] Plan national de veille et de riposte à l'infection par le Coronavirus 2019-nCoV.pdf n.d.
- [89] A73\_14-fr.pdf n.d.



- [90] Derraji A. Covid-19 au Maroc : retour d'expérience d'un pharmacien d'officine. *J Algér Pharm* 2020;3:75–9.
- [91] الموقع الخاص بالبلاغات المتعلقة بفيروس كورونا المستجد n.d. <http://covid19.interieur.gov.ma/> (accessed November 24, 2021).
- [92] Assouplissement du confinement: Principaux points du communiqué des ministères de l'Intérieur et de la Santé. Maroc.ma 2020. <https://www.maroc.ma/fr/actualites/assouplissement-du-confinement-principaux-points-du-communique-des-ministeres-de> (accessed November 24, 2021).
- [93] Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* 2020.
- [94] Covid-19 : faut-il parler de quatrième ou de cinquième vague de l'épidémie ? LCI n.d. <https://www.lci.fr/sante/covid-19-faut-il-parler-de-quatrieme-ou-de-cinquieme-vague-de-l-epidemie-de-coronavirus-2202628.html> (accessed November 24, 2021).
- [95] البوابة الرسمية لفيروس كورونا بالمغرب n.d. <http://www.covidmaroc.ma/Pages/LESINFOAR.aspx> (accessed November 24, 2021).
- [96] Covid-19: la 3<sup>e</sup> vague, "très rapide" avec un temps de doublement de 4 jours (M. Mrabet) | MapNews n.d. <https://www.mapnews.ma/fr/actualites/social/covid-19-la-3%C3%A8-vague-tr%C3%A8s-rapide-avec-un-temps-de-doublement-de-4-jours-m-mrabet> (accessed June 15, 2022).
- [97] Covid. Le Maroc se prépare au pic de la vague Omicron, attendu dans une dizaine de jours. Médias24 2022. <https://medias24.com/2022/01/07/covid-le-maroc-se-prepare-au-pic-de-la-vague-omicron-attendu-dans-une-dizaine-de-jours/> (accessed June 15, 2022).
- [98] Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 n.d. <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (accessed November 26, 2021).
- [99] Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:149–60. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.02.018>.

- [100] Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 2020:135.
- [101] Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 2021;10:206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>.
- [102] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141–54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- [103] Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res* 2021;44:99–116. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01301-7>.
- [104] Caumes E. L'infection à SARS-CoV-2. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* 2020;2020:2–4. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.08.002>.
- [105] Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* 2021;97:312–20. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- [106] Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiogr Lond Engl* 2021;27:682–7. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>.
- [107] Imagerie pulmonaire de la COVID19 : le scanner, un examen clé à prescrire à bon escient. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/actualites/26133-imagerie-pulmonaire-de-la-covid-19-le-scanner-un-examen-cle-a-prescrire-a-bon-escient.html> (accessed December 10, 2021).
- [108] Covid-19Prise en charge thérapeutique des cas confirmés (23mars2020).pdf n.d.
- [109] Mise à jour du protocole de prise en charge des cas Covid 19.pdf n.d.
- [110] 2020 - Covid-19 et infection au SARS-CoV-2.pdf n.d.
- [111] Lalau J-D. COVID-19 et diabète de type 2 : des enquêtes nationales en France et leur analyse. *Médecine Mal Métaboliques* 2020;14:651–6. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.07.006>.

- [112] How do patients with chronic illnesses respond to a public health crisis? Evidence from diabetic patients in Japan during the COVID-19 pandemic | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100961>.
- [113] Dyer O. Covid-19: Pandemic is having “severe” impact on non-communicable disease care, WHO survey finds. *BMJ* 2020;m2210. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2210>.
- [114] Tewari A, Tewari V, Tewari J. Effect of COVID 19 Lockdown on glycemic parameters in people with type 2 diabetes. *J Fam Med Prim Care* 2021;10:2529–32. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1896\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1896_20).
- [115] Sciberras J, Camilleri LM, Cuschieri S. The burden of type 2 diabetes pre-and during the COVID-19 pandemic – a review. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:1357–65. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00656-4>.
- [116] Biamonte E, Pegoraro F, Carrone F, Facchi I, Favacchio G, Lania AG, et al. Weight change and glycemic control in type 2 diabetes patients during COVID-19 pandemic: the lockdown effect. *Endocrine* 2021;1–7. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02739-5>.
- [117] Elmehraoui O, Berrabeh S, Messaoudi N, Derkaoui N, Zerrouki D, Rouf S, et al. Monitoring of type 2 diabetic patients during the ‘Covid 19’ pandemic by teleconsultation. *Ann Med Surg* 2022;78:103689. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103689>.
- [118] Kiran T, Moonen G, Bhattacharyya OK, Agarwal P, Bajaj HS, Kim J, et al. Prise en charge du diabète de type 2 en soins primaires durant la pandémie de la COVID-19. *Can Fam Physician* 2020;66:e264–7.
- [119] Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijsen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9:e002035. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002035>.
- [120] communiqués n.d. <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=368> (accessed June 2, 2022).

- [121] Verma M, Sharma P, Chaudhari A, Sharma M, Kalra S. Effect of Lockdown on Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic: Result of a Telephone-Based Survey Among Patients Attending a Diabetic Clinic in Northern India. *Cureus* n.d.;13:e18489. <https://doi.org/10.7759/cureus.18489>.
- [122] Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.044>.
- [123] Alshareef R, Al Zahrani A, Alzahrani A, Ghandoura L. Impact of the COVID-19 lockdown on diabetes patients in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1583–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.051>.
- [124] Tanji Y, Sawada S, Watanabe T, Mita T, Kobayashi Y, Murakami T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on glycemic control among outpatients with type 2 diabetes in Japan: A hospital-based survey from a country without lockdown. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;176:108840. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108840>.
- [125] The Impact of the COVID-19 Pandemic on Diabetes Care for Adults with Type 2 Diabetes in Ontario, Canada | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2022.04.009>.
- [126] Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.014>.
- [127] Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13:95. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>.
- [128] D'Onofrio L, Peralice S, Maddaloni E, Mignogna C, Sterpetti S, Coraggio L, et al. Effects of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in subjects with type 2 diabetes: the glycalock study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1624–30. <https://doi.org/10.1111/dom.14380>.

- [129] Sankar P, Ahmed WN, Mariam Koshy V, Jacob R, Sasidharan S. Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1815–9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.005>.
- [130] Kaddar R, Tarik C, Atmani M, Enakhil I, Fakhri N, Khalis M, et al. Effect of COVID-19 lockdown on Moroccan patients with type 1 and type 2 diabetes. *Bull Natl Res Cent* 2022;46:142. <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00827-8>.
- [131] Bhutani S, vanDellen MR, Cooper JA. Longitudinal Weight Gain and Related Risk Behaviors during the COVID-19 Pandemic in Adults in the US. *Nutrients* 2021;13:671. <https://doi.org/10.3390/nu13020671>.
- [132] Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes* 2021;15:424–7. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.01.003>.
- [133] Sisman P, Polat I, Aydemir E, Karsi R, Gul OO, Cander S, et al. How the COVID-19 outbreak affected patients with diabetes mellitus? *Int J Diabetes Dev Ctries* 2022;42:53–61. <https://doi.org/10.1007/s13410-021-00992-y>.
- [134] Sujan MdSH, Tasnim R, Islam MdS, Ferdous MostZ, Apu MdAR, Musfique MdM, et al. COVID-19-specific diabetes worries amongst diabetic patients: The role of social support and other co-variates. *Prim Care Diabetes* 2021;15:778–85. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.06.009>.
- [135] Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14:351–4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.013>.
- [136] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005;22:1379–85. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x>.

- [137] The Impact of the COVID-19 Pandemic on People with Diabetes and Diabetes Services: A pan-European Survey of Diabetes Specialist Nurses undertaken by the Foundation of European Nurses in Diabetes survey consortium n.d.:24.
- [138] Hossain MM, Sultana A, Purohit N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: A systematic umbrella review of the global evidence. *Epidemiol Health* 2020:e2020038. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020038>.
- [139] Nachimuthu S, Vijayalakshmi R, Sudha M, Viswanathan V. Coping with diabetes during the COVID – 19 lockdown in India: Results of an online pilot survey. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:579–82. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.053>.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسْمٌ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ





المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 92

سنة : 2022

# جائحة كورونا والتدبير العلاجي لمريض السكري من النوع 2: أي تأثير؟

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

## من طرف

السيدة خولة بوكرين

المزداة في 08 يونيو 1997 بالدار البيضاء

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرض السكري من النوع 2؛ الجائحة؛ الحجر الصحي؛ فيروس كورونا

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرفة	السيدة سميرة السراكي أستاذة في علم الصيدلة
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضوة	السيدة منى الودغيري أستاذة في علم الأحياء الدقيقة والبيولوجيا الجزيئية
عضوة مشاركة	السيدة أمال ياسين طبيبة عامة، حاصلة على دكتوراه الدولة في علوم الحياة والصحة، الوكالة الوطنية للتأمين الصحي