

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Salah Bounider
CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE
Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé du mémoire :

**Statut vitaminique B12 chez
Les diabétiques type 02 sous metformine**

Soutenue publiquement : le 10 juillet 2019

Présenté par :

- Abidi Selma
- Sehili Nafissa
- Tafar Amira

Encadré par :

Dr. Bensaad. S

Membres de jury :

- Pr. Hamma. S.A
- Dr.Kouloughli.K

Année universitaire : 2018/2019

Table des matières:

Introduction	12
Données bibliographiques	
Chapitre I: Diabète	
1. Définition du diabète sucré	15
2 Epidémiologie.....	16
2.1 Dans le monde.....	16
2.2 En Algérie.....	18
3. Diabète de type 2.....	18
3.1 Facteurs de risques.....	18
3.2 Symptômes.....	19
3.3 Physiopathologie.....	20
3.3.1 Facteurs génétiques.....	20
3.3.2 Facteurs environnementaux.....	20
3.3.3 L'insulinorésistance.....	20
3.3.4 L'isulinodéficience.....	21
3.4 Dépistage et manifestations cliniques.....	22
3.4.1 Manifestations cliniques.....	22
3.4.2 Dépistage.....	22
3.5 Diagnostic.....	23
3.5.1 Diagnostic différentiel.....	23
3.5.2 Stratégie diagnostique.....	24
3.5.3 Pré-diabète.....	24
3.6 Complications de diabète type 2.....	25
3.6.1 Complications aiguës.....	25
3.6.1.1 Hypoglycémie.....	25
3.6.1.2 Hyperglycémie.....	26
3.6.1.3 Le coma hyperosmolaire.....	26
3.6.1.4 L'acidose lactique.....	26
3.6.2 Complications chroniques.....	26
3.6.2.1 Complications micro-vasculaires.....	26
3.6.2.1.1 La rétinopathie diabétique.....	26

3.6.2.1.2 La néphropathie diabétique.....	27
3.6.2.1.3 La neuropathie diabétique.....	27
3.6.2.2 Complications macro-vasculaires.....	28
3.6.2.2.2 Accident vasculaire cérébral (AVC).....	29
3.6.2.2.3 Hypertension artérielle (HTA).....	29
3.6.2.2.4 Coronaropathie.....	29
3.7 Bilan des complications.....	29
3.8 La prise en charge.....	30
3.9 Les outils de prise en charge.....	31
3.9.1 Règles hygiéno-diététiques.....	31
3.9.2 Exercice physique.....	31
3.9.3 Education thérapeutique du patient.....	31
3.9.4 Traitement pharmacologique.....	31
3.10 La surveillance et le suivi.....	32
3.10.1 L'autocontrôle ou l'autosurveillance.....	32
3.10.2 Bilans de surveillance.....	32
3.11 Prévention du diabète.....	33
3.12 Traitement.....	34
3.12.1 Objectifs du traitement.....	34
3.12.2 Choix du traitement.....	34
3.12.3 Les antidiabétiques oraux.....	35
3.12.3.1 Les insulinosécréteurs.....	35
3.12.3.2 Les biguanides.....	35
3.12.3.3 Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG).....	35
3.12.3.4 les thiazolidine-diones (TZD).....	36
3.12.3.5 L'insulinothérapie.....	36
3.12.3.6 L'insulinothérapie+antidiabétiques oraux (ADO).....	37

Chapitre II Metformine

1. Rappel historique.....	39
2. Composition et formule chimique.....	40
2.1 Composition (pour un comprimé).....	40
3. Données cliniques.....	40
3.1. Indication.....	40

3.2 Posologie et mode d'administration	41
3.2.1 En monothérapie.....	41
3.2.2 En association.....	41
3.3 Contre-indications	41
3.4. Interactions médicamenteuses	42
3.5. Effets indésirables	42
4. Propriétés pharmacologiques	42
4.1. Pharmacocinétique.....	42
4.2 Pharmacodynamie.....	43
4.3 Mécanisme d'action.....	43
4.4 Efficacité et sécurité clinique.....	44

Chapitre III Vitamine B12

1. Définition et structure chimique de la vitamine B12	47
2. Métabolisme de la vitamine B12	48
2.1. Apports et réserves.....	48
2.1.1. Sources alimentaires de vitamine B12.....	48
2.1.2. Les apports nutritionnels journaliers conseillés.....	49
2.1.3. Apport maximal tolérable.....	49
2.1.4. Réserve en vitamine B12.....	50
2.2. Absorption.....	50
2.3. Transport.....	51
3. Rôle de la vitamine b12	52
3.1. Rôle dans la synthèse de l'ADN.....	53
3.2. Conversion de l'homocystéine en méthionine : interrelation avec les folates et implication dans la synthèse du thymidylate.....	53
3.3. Conversion (intra mitochondriale) du méthylmalonyl Coenzyme A en succinyl CoA.....	54
3.4. Synthèse du thymidylate.....	54
4. Exploration du métabolisme de la vitamine B12	55
4.1. Dosage de la vitamine B12 circulante.....	55
4.1.1. Dosage microbiologique.....	55
4.1.2. Dosage radio-immunologique (technique par compétition).....	55
4.1.3. Technique froide d'électrochimiluminescence.....	55

4.2. Dosage du facteur intrinsèque dans le liquide gastrique.....	55
4.3. Recherche de la composante immune.....	55
4.4. Le test de Schilling.....	56
4.5. Autres tests.....	56
4.5.1. Dosage de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine plasmatique.....	56
4.5.2. Test de suppression par la désoxyuridine.....	56
4.5.3 Dosage de Cyanocobalamine.....	57
4.5.4 Dosage d'holotranscobalamine (HoloTC).....	57
5. Définitions de la carence en vitamine B12.....	57
6. Epidémiologie de la carence en vitamine B12.....	58
7. Etiologies de la carence en vitamine B12.....	58
7.1. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses (protéines alimentaires ou haptocorrines).....	59
7.2. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse.....	59
7.3. Malabsorption de la vitamine B12.....	59
7.4. Carence d'apport en vitamine B12.....	60
7.5. Autres.....	60
8. Patients à risque de développer une carence en B12.....	60
9. Manifestation cliniques des carences en vitamine B12.....	61
10. Prise en charge thérapeutique.....	62

Chapitre IV: Metformine et carence en vitamine B12

1. Prévalence de la carence en vitamine B12 chez les diabétiques de type 2 sous Metformine.....	65
2. Etiologies possibles de la carence en vitamine B12.....	67
2.1 Maldigestion des cobalamines alimentaires liée à la prise de Metformine.....	67
2.2 Carence en vitamine B12 et néphropathie diabétique.....	68
2.3 Carence en vitamine B12 chez les sujets âgés diabétiques de type 2.....	69
3. Suggestions thérapeutiques.....	69

PARTIE PRATIQUE

Matériels et methodes.....	72
I. Matériels.....	72
I.1.Population étudiée.....	72
I.1.1. Critères d'inclusion.....	72

I.1.2. Critères de non inclusion	72
I.2.Equipements	73
I.2.1. ARCHITECT ci8200	73
I.2.2. Analyseur D-10TM	73
I.2.3. IMMULITE 2000 XPI	74
I.2.4. Beckman Coulter LH780	74
II. Méthodes	75
II.1. Type de l'étude	75
II.2. Fiche de renseignements	75
II.2.1 Identité et habitudes de vie	75
II.2.2 Données cliniques	75
II.2.3 Donnés concernant le traitement	75
II.2.4 Manifestations cliniques	75
II.2.4.1. Neurologiques	75
II.2.4.2. Gastro-intestinaux	76
II.2.4.3. Hématologiques	76
II.2.5 Bilan biologique	76
II.3. Prélèvements	76
II.4. Méthodes de dosage	77
II.4.1. Vitamine B12	77
II.4.2. Glycémie	77
II.4.3Hémoglobine glyquée	78
II.4.4. Fer sérique	78
II.4.5. Ferritine	78
II.4.6. Cholestérol total	78
II.4.7. HDL cholesterol	79
II.4.8. LDL cholesterol	79
II.4.9. Triglycérides	79
II.4.10 Urée	80
II.4.11. Créatinine	81
II.5. Analyse statistique	81
III.Résultats	82
III.1 Description de la population étudiée	82

III.1.1 Paramètres anthropométriques et cliniques.....	82
III.1.2 Habitudes de vie.....	83
III.2 Description de la population selon l'état pathologique et thérapeutique	
III.2 .1 Age du diabète.....	83
III.2.2 Dose journalière et durée de traitement sous metformine.....	84
III.2.3 Autres traitements associés à la Metformine.....	84
III.2.4 Complications.....	85
III.3 Description de la population selon les bilans biologiques.....	86
III.3.1 statut vitaminique B12 chez la population étudiée.....	86
III.3.2 Hémoglobine.....	86
III.3.3 Hématocrite et CCMH.....	87
III.3.4 Fer sérique et ferritinémie.....	88
III.3.5 VGM.....	90
III.3.6 Glycémie et hémoglobine glyquée.....	91
III.3.7 Bilan lipidique.....	91
III.3.8 Bilan renal.....	92
III.3.9 Bilan hépatique.....	93
III.4 Etude analytique.....	93
III.4.1 Corrélations entre le statut vitaminique B12 chez les patients DT2 et les paramètres cliniques.....	93
III.4.2 Corrélations entre le statut vitaminique B12 et les variables pathologiques et thérapeutiques.....	94
III.4.3. Corrélations entre le statut vitaminique B12 et les bilans biologiques.....	95
III.4.4.Corrélations entre le statut vitaminique B12 et les bilans biologiques.....	96
III.4.4.1 Vitamine B12, paramètres hématologiques et bilan martial.....	96
III.4.4.2 Vitamine B12 et bilan lipidique.....	96
III.4.4.3 Vitamine B12 et bilan hépatique.....	97
II.4.4.4 Vitamine B12 et bilan rénal.....	97
Discussion.....	98
Conclusion.....	103

Résumé

Introduction :

De nombreuses études récentes ont montré qu'un traitement à long terme sous metformine chez les DT2 pourrait être associé à une hypovitaminose B12. L'objectif de notre étude est d'étudier le profil de la vitamine B12 sérique chez ces patients en terme de prévention contre d'éventuelles complications.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique menée sur un échantillon de 50 patients, atteints de diabète de type 2, et prenant de la metformine, recrutés parmi les patients hospitalisés et/ou ayant consulté à l'unité de diabétologie de Belle vue. Nous avons évalué le statut vitaminique B12 chez ces patients avec collection de renseignements cliniques.

Résultats :

La durée moyenne de traitement par la metformine était de 6.88 ± 4.85 ans. La valeur moyenne de la vitamine B12 était de 221.14 ± 108.99 pg/ml. 48% des patients avaient une carence en vitamine B12 (< 200 pg/ml), 38% avaient un déficit en vitamine B12 (>200 et <300 pg/ml), et 14% avaient un taux vitaminique B12 normal (300- 983pg/ml).

Notre étude a montré qu'il n'existe pas une différence significative entre les diabétiques équilibrés et non équilibrés concernant les concentrations plasmatique de la vitamine B12..

Une corrélation significative a été retrouvée entre le statut vitaminique B12, l'âge de diabète et la durée de traitement par la metformine ($p < 0.01$), mais aussi, entre le statut vitaminique B12 et le taux de l'hémoglobine ($p=0.002$).

Par ailleurs, aucune corrélations significative n'a été objectivé entre le statut en vitamine B12, la survenue de complications, le bilan rénal, hépatique et lipidique à l'exception des triglycérides ($p=0.009$) et du cholestérol ($p = 0,02$).

Conclusion :

Presque la quasi-totalité des diabétiques étaient déficient en vitamine B12.

Notre étude a montré une relation entre un traitement à long terme sous metformine et la survenue de l'hypovitaminose B12.

Néanmoins une étude plus approfondie est nécessaire pour confirmer ces données.

Mots clefs : diabète de type 2, metformine, vitamine B12, carence, déficit.