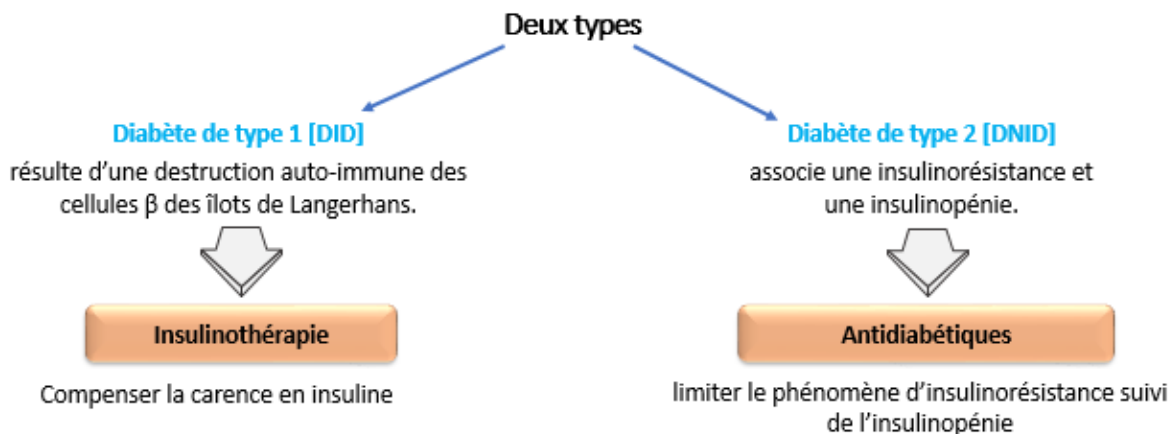
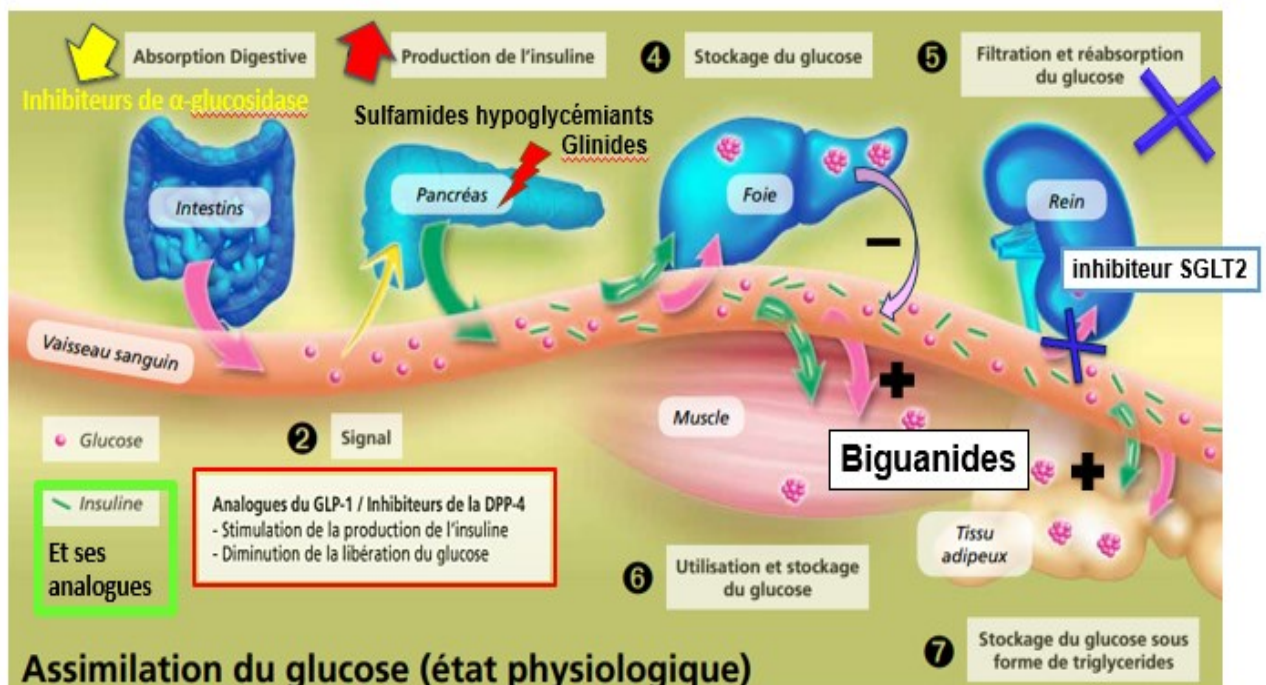


Introduction

Le diabète sucré se définit par une **hyperglycémie chronique** résultant de la sécrétion diminuée d'insuline et/ou de la diminution de son efficacité.



MÉDICAMENTS utilisés ???



I- Classification, Mécanisme d'action et indications :

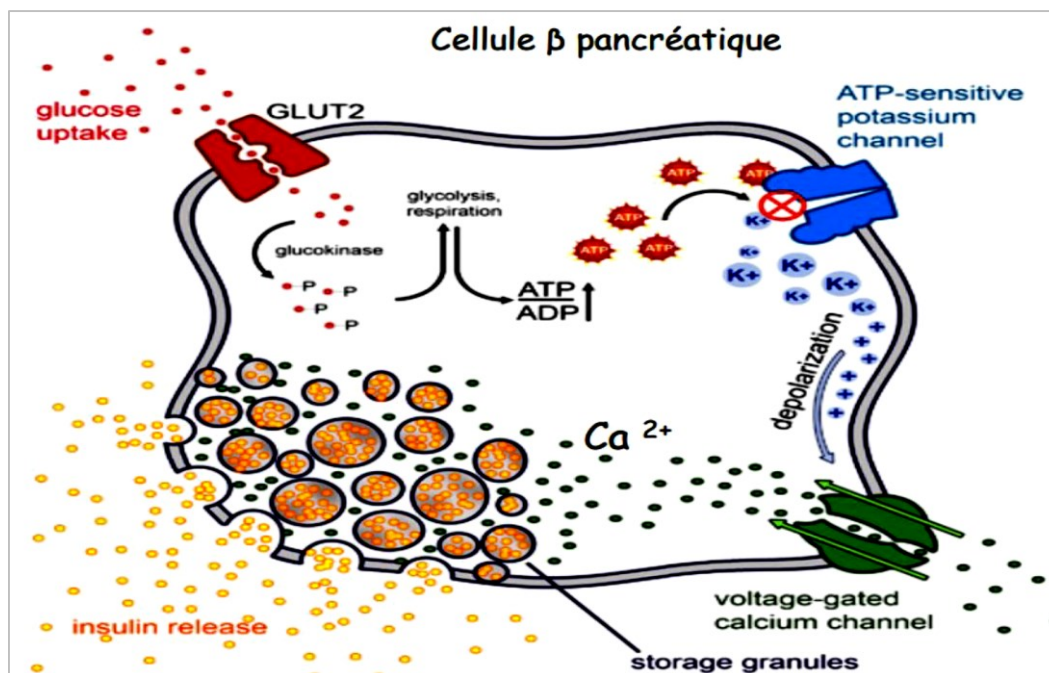
Classe		Mécanisme d'action	Indications
Insulines		Agissent via le récepteur de l'insuline à activité tyrosine entraînant une cascade biochimique complexe aboutissant aux effets de l'insuline : Voie de la PI3K → Effets Métaboliques Voie des MAPKs → Effets Mitotiques	- Diabète type 1 - Diabète gestationnel - Diabète type 2 insulino-requérant - Diabète type 2 si grossesse ou stress important (infection, chirurgie...)
Biguanides (metformine)		↓ apport glucose en réduisant sa production hépatique et en retardant son absorption intestinale et ↑ son utilisation en augmentant la sensibilité à l'insuline en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose	Diabète type 2
Sulfamides hypoglycémiants (ex : Gliclazide, Glimépiride, Glyburide)		Stimulation de la sécrétion d'insuline par fixation sur la protéine SUR1 du canal potassique des cellules bêta pancréatiques entraînant leur fermeture	Diabète type 2
Glinides (ex : Natéglinide, Répaglinide)			Diabète type 2
inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (ascarbose, miglitol)		Inhibition de manière compétitive des α-glucosidases → retard de l'absorption intestinale du glucose	Diabète type 2
Incrétinomimétique	agonistes du récepteur au GLP1 (ex : Exénatide, Liraglutide, Dulaglutide)	fixation sur les récepteurs au GLP1 au niveau pancréatique et central	Diabète type 2
	inhibiteurs de la DPP4 « gliptine » (ex : Sitagliptine, Linagliptine, Saxagliptine, Alogliptine)	inhibition de la dégradation des incrétines augmentant ainsi leur demi-vie et durée d'action	Diabète type 2
inhibiteurs SGLT2 « gliflozine » (ex : Canagliflozine, Dapagliflozine, Empagliflozine)		Inhibition du transporteur SGLT2 du glucose entraînant une inhibition de sa réabsorption tubulaire et favorisant son élimination dans les urines	Diabète type 2

GLP1 : glucagon like peptide 1

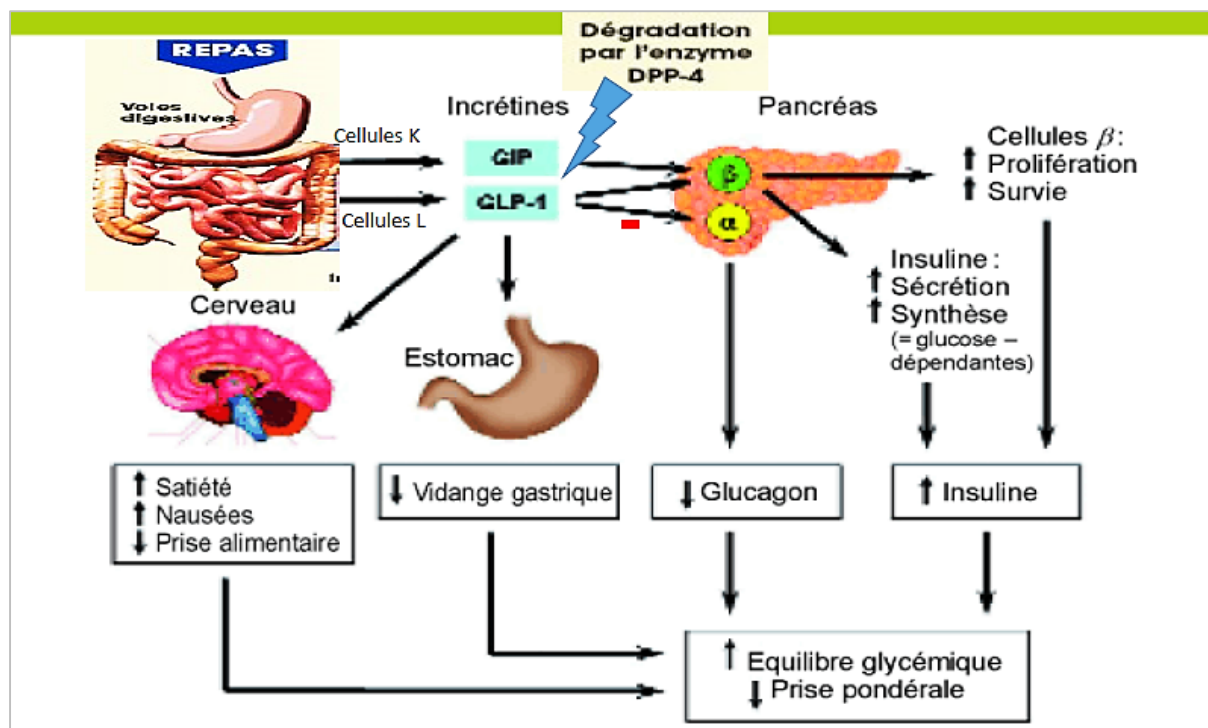
DPP4 : dipeptidyl peptidase-4

Note : Les incrétines (GLP-1 et GIP) ont les effets suivants :

- ↑ sécrétion d'insuline
- ↓ sécrétion du glucagon
- ↓ vidange gastrique
- ↑ satiété et nausées et ↓ prise alimentaire



Mécanisme de libération de l'insuline



Effets physiologiques des incrétines

II- Propriétés pharmacologiques et effets indésirables :

1- Insuline :

Polypeptides formée de 2 chaînes (chaîne A, à caractère acide, renferme 21 aa et chaîne B, à caractère neutre, est constituée de 30 aa) liés entre elles par 2 **ponts disulfures**, **Important pour l'activité hypoglycémiant**.

Insuline humaine et ses analogues : Obtenues par génie génétique.

- **Action rapide** par accélération de leur solubilisation et de leur absorption en modifiant des aa :
 - ✓ Inversion des aa : Lysine B28, Proline B29 (**lispro**).
 - ✓ Ac. Aspartique B28 (**aspart**).
 - ✓ Lysine B3, Ac. glutamique B28 (**glulisine**).
- **durée d'action prolongée** par
 - ✓ cristallisation avec Zn ou
 - ✓ fixation sur une protéine : la protamine.
- **La prolongation de l'action de l'insuline**
 - soit une absorption et une clairance lentes.
 - soit la précipitation de l'insuline au niveau du site d'injection (glargine).
 - soit la liaison de l'insuline à l'albumine au niveau du site d'administration ou dans le plasma (détémir, degludec).

Types d'insuline

Type d'insuline (marque)	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insulines prandiales (bolus)			
Analogues de l'insuline à action rapide (limpides)			
Insuline asparte (NovoRapid®)	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h
Insuline glulisine (Apidra®)	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h
Insuline lispro (Humalog®)	10 à 15 min	1 à 2 h	3,5 à 4,75 h
Insulines à action régulière (limpides)			
Humulin®-R	30 min	2 à 3 h	6,5 h
Novolin® ge Toronto			
Insulines basales			
Insulines à action intermédiaire (troubles)			
Humulin® -N	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h
Novolin® ge NPH			
Analogues de l'insuline à action prolongée (limpides)			
Insuline détémir (Levemir®)			
Insuline glargine (Lantus®)	90 min	Sans objet	Jusqu'à 24 h (glargine : 24 h; détémir : 16 à 24 h)
Insulines prémélangées			
Insulines régulière et NPH prémélangées (troubles)			
Humulin® 30/70	Un flacon ou une cartouche contient un pourcentage fixe d'insuline (pourcentage d'insuline à action rapide ou à courte durée d'action par rapport au pourcentage d'insuline à action intermédiaire)		
Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50			
Analogues de l'insuline prémélangés (troubles)			
insuline asparte biphasique (NovoMix® 30)			
insuline lispro/lispro protamine (Humalog® Mix25 et Mix50)			

Voies d'administration : Nature peptidique → voies

- Sous-cutanée (toutes) → action variable de 5min à 2h
- IV (insulines rapides et ultra-rapides) → action rapide en 5 min / durée de l'effet < 1h

Facteurs influençant l'absorption / la rapidité d'action de l'insuline ?	<u>Indice :</u> Administration de l'insuline (environnement)	- Type d'insuline - Profondeur de l'injection et épaisseur de la peau - Site d'injection : ▪ abdomen : résorption très rapide ▪ bras, épaules : résorption rapide ▪ cuisses, fesses : résorption plus lente ▪ Lipodystrophies : résorption anarchique - Activité des muscles situés au voisinage de la zone d'injection - Flux sanguin sous-cutané (soleil, sauna, bain chaud, exercice physique) - Volume injecté (un volume important ralentit le passage systémique) - Facteurs individuels (variabilité intra et inter-individuelle, populations particulières)
--	---	---

Propriétés de l'insuline :

- **Effets Métaboliques** (Voie de la PI3K) :
 - **action hypoglycémiante** : ↑ captation du glucose et ↓ sa libération par le foie.
 - **synthèse protéique, ↑ anabolisme.**
 - **stimulation glycogénogenèse (muscle et foie)**
 - action sur lipides : **↑ lipogenèse (foie et T. adipeux) et ↓ lipolyse** ; ↑ leptine.
- Effets Mitotiques (Voie des MAPKs)
- Autres : **↓ appétit, ↓ glucagon, ↓ kaliémie**

Effets indésirables

- ☐ Hypoglycémie.
- ☐ Insulino-résistance.
- ☐ Hypokaliémie.
- ☐ Réactions locales.
- ☐ Lipodystrophies.
- ☐ Réaction allergique locale ou générale exceptionnelle

Sensibilité à l'insuline ↓ femmes enceintes, obésité, IH, polymorphisme génétique,

pas de contre-indication au traitement par insuline
Sauf Allergies

interactions médicamenteuses

Interaction	Conséquence
Insuline + certains médicaments (IEC, β- bloquants, salicylés à fortes doses, octréotide, théophylline)	Hypoglycémie
Insuline + (progestatifs macrodosés, neuroleptiques à fortes doses, corticoïdes, β2- stimulants injectables).	Hyperglycémie
Insuline + (amphotéricine B IV, corticoïdes, diurétiques ou laxatifs stimulants).	Hypokaliémie

2- Incrétinomimétiques

↑ insuline / ↓ glucagon
 ↑ satiété, nausée / ↓ prise alimentaire
 ↓ vidange

Analogues du GLP1

- Peptides synthétiques agonistes du récepteur du GLP-1.
- Résistant à la dégradation par l'enzyme DPP-IV.
- Administration par voie sous-cutanée.
- Entraînent une diminution de la glycémie (post prandiale+++) et de l'HbA1c.

Effets indésirables

- ☐ Troubles digestifs.
- ☐ Amaigrissement.
- ☐ Pancréatite (rare mais grave).
- ☐ Réactions d'hypersensibilité.
- ☐ Cancer de la thyroïde.

Les incrétinomimétiques

Inhibiteurs de la DPP4

« gliptines »

- permettent de prolonger la demi-vie et les effets des incrétines endogènes (GLP-1 et GIP).
- Administration par voie orale → biodisponibilité élevée à l'exception de la linagliptine.
- ↓ glycémie (postprandiale +++) et l'HbA1c.
- **pas d'impact sur le poids.**

Effets indésirables

- ☐ Troubles digestifs,
- ☐ Pancréatites,
- ☐ Anomalies hépatiques,
- ☐ Affections cutanées,
- ☐ Réactions d'hypersensibilité

- ☐ infections respiratoires hautes,
- ☐ vertiges,
- ☐ Troubles musculo-squelettiques

Remarque :

Les incrétinomimétiques majorent le risque d'hypoglycémie quand ils sont associés à d'autres antidiabétiques comme les sulfamides hypoglycémiantes.

Contre-indications commune des incrétinomimétiques : Hypersensibilité.

3-

Les inhibiteurs des α -glucosidases

- ↓ glycémies postprandiales → administration **au début des repas**
- **Pas** de risque d'**hypoglycémie**
- **efficacité modeste** (baisse de l'HbA1c de 0,5 à 1%)
- **Pas** d'hyper-insulinémie ni de **prise de poids**
- bénignité des effets indésirables (troubles digestifs).

- ❑ **acarbose** est **métabolisé** au niveau **intestinal** et seul **1%** de la dose est **absorbée**,
- ❑ **miglitol** est absorbé à plus de 90% et **éliminé sous forme inchangé** par voie rénale
→ **Insuffisance rénale sévère**

Pathologies chroniques de l'appareil digestif

Effets indésirables

Troubles digestifs (flatulences, diarrhées et douleurs abdominales)

[dose-dépendant / régime alimentaire / début du TRT]



instauration progressive du traitement

CI : Hypersensibilité (acarbose), pathologies digestives, IR, âge < 15 ans

4- inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose

Les inhibiteurs des SGLT2

« **glifozines** »

- entraînent une **glycosurie** →
 - ✓ ↓ Glycémie à jeun et postprandiale
 - ✓ ↓ HbA1c
 - ✓ **Perte de poids**
- **Pas d'hypoglycémie**
- ↓ Morbimortalité (empagliflozine)

- ↓ volémie et PA
- ↑ diurèse et natriurèse

Effets indésirables

- ❑ Infections uro-génitales
- ❑ hypotension
- ❑ déshydratation
- ❑ pollakiurie, polyurie et nycturie

Précautions

- ❑ Infections uro-génitales
- ❑ acidocétose
- ❑ intervention chirurgicale (arrêt du traitement avant)

CI : Hypersensibilité, IR sévère

5- Insulinosécréteurs ou Sécrétagogues de l'insuline

Classification :

- 1^{ère} génération : Tolbutamide, Chlorpropamide.
- 2^{ème} génération : Glibenclamide, Glimépiride, Glipizide, Gliclazide.

Sulfamides

- ↓ glycémie, HbA1c et complications microvasculaires
- mécanisme complémentaire de celui des biguanides
- aucun intérêt pour le diabète de type 2 insulinoquéérant ou le diabète de type 1

Pharmacocinétique : - administration par voie orale **avant ou pendant le repas**, bonne absorption
 - forte liaison aux PP. - Métabolisme hépatique (CYP2C9). - Élimination urinaire +/- biliaire.

interactions médicamenteuses

accumulation possible si insuffisance rénale et/ou hépatique, patients âgés

Effets indésirables :

- ☐ **Hypoglycémie.**
- ☐ Troubles digestifs.
- ☐ Hypersensibilité.
- ☐ Toxicité hépatique.
- ☐ **Prise de poids.**

➔

Interactions médicamenteuses

- inhibiteurs puissants des CYP3A4 et CYP2C9
- autres hypoglycémifiants.

Populations à risque de surdosage

- insuffisants rénaux et hépatiques (modérée)
- sujets âgés
- jeûne
- effort physique intense

Contre-indications :

- IR, IH, éthyisme chronique (risque d'accumulation toxique).
- Allergie, patient présentant un risque d'hypoglycémie important, > 75 ans

Glinides

- ↓ glycémie (postprandiale+++) et HbA1c
- Hypoglycémies moins fréquentes.
- peuvent être **utilisés** en cas **d'insuffisance rénale** sévère 15 à 30 ml/min (en baissant la posologie unitaire)

Absorption très rapide, Métabolisme hépatique - Élimination biliaire ; t_{1/2} court.

à utiliser avec prudence et progressivité chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux.
contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique.
 Hypersensibilité, acidocétose avec ou sans coma, enfant < 12 ans

Effets indésirables

- ☐ Hypoglycémie
- ☐ Troubles digestifs

6- Médicament de l'insulinorésistance : Metformine

- Pas d'effet sur l'insulinosécrétion.
- **Action** uniquement **extra pancréatique**.
- Effet hypotriglycéridémiant modéré.
- **Pas d'hypoglycémie.**
- Perte de poids / stabilité pondérale si association avec antidiabétique favorisant une prise de poids
- ↓ glycémie, HbA1c et des complications.

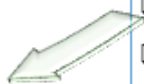


Diabétiques de type 2 et 1

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

Effets indésirables

Prise en cours ou fin de repas
↑ progressive de la posologie



- ☐ Troubles digestifs : anorexie, nausée, inconfort abdominal et diarrhée.
- ☐ Acidose lactique (grave et très rare / erreur iatrogénique)
- ☐ Dysgueusie
- ☐ Malabsorption de la vitamine B12 (après plusieurs années de traitement)

Pharmacocinétique :

Administration par voie orale (~ 50 %)

Pas de liaison aux protéines plasmatiques

Pas de métabolisation

Élimination rénale (proportionnelle au débit de filtration glomérulaire) sous forme inchangée.

Contre indications :

- Hypersensibilité
- situations associées à une anoxie / hypoxie tissulaire (insuffisances rénale, respiratoire, cardiaque, ...)
- insuffisance rénale
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, maladie infectieuse évolutive ...)
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

III- Résumé

Avantages

- Baisse de la glycémie et de l'HbA1c : Tous
- ↓ complications : insuline, metformine, sulfamides (micro), ARGLP-1 (macro), I-SGLT2
- Pas d'hypoglycémie : Metformine, Inhibiteurs de l' α glucosidase, Incrétinomimétiques, I-SGLT2
- Perte de poids : I-SGLT2, agonistes récepteurs GLP1, metformine
- Pouvant être utilisés si IR : insuline, autres médicaments selon le stade de l'IR et DFG.
- Pouvant être utilisés chez la femme enceinte : insuline

Problèmes

Risques d'hypoglycémie : Sulfamides, Glinides et insuline

Prise de poids : Sulfamides

Risque d'acidose lactique : Metformine

Troubles digestifs : Inhibiteurs de l' α glucosidase+++, sulfamides, glinides, metformine, Incrétinomimétiques

CI si Insuffisance rénale : diffère d'une molécule à une autre selon le stade et DFG.

CI si Insuffisance hépatique : Metformine, sulfamides, glinides (IH sévère)

CI si maladies chroniques de l'intestin : Inhibiteurs de l' α glucosidase

CI si grossesse / allaitement : Tous sauf insuline