

TRAITEMENT ORAL DU DIABETE SUCRE

Présenté par Dr. BOUDAIRA S.

I- Introduction

Les antidiabétiques oraux sont des hypoglycémiantes ou anti hyperglycémiantes prescrits essentiellement dans le DS type 2, mais certains d'entre eux peuvent être associés à l'insuline dans le diabète sucré type 1.

Les différentes classes sont :

- ✓ les insulino sécrétagogues,
- ✓ les insulinosensibilisateurs,
- ✓ les inhibiteurs de l' α -glucosidase.

II- Les bases physiopathologiques du traitement oral

Le DT2, résulte à la fois d'anomalie de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas et d'une résistance périphérique des tissus à l'action de l'insuline.

L'approche thérapeutique consiste à :

- ✓ Stimuler la sécrétion de l'insuline
- ✓ Favoriser l'utilisation périphérique du glucose et diminuer sa production hépatique.
- ✓ Réduire la résorption intestinale des hydrates de carbone.

L'objectif du traitement par les ADO est l'obtention d'un taux d'HbA1c < 6,5%.

III- Les insulinosécrétagogues

On distingue 03 types:

- ✓ Les sulfamides hypoglycémiantes (SH)
- ✓ Les insulinosécrétagogues d'action rapide et brève (les glinides) .
- ✓ Les insulino mimétiques et les insulino modulateurs.

A- Les sulfamides hypoglycémiantes (SH)

Les sulfamides sont utilisés dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de l'adulte, non acido-cétosiques et non équilibrés par un régime

Mécanismes d'action

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (SulfonylURée) des canaux KATP des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATP-sensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline. L'efficacité hypoglycémiantes des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

Pharmacocinétique

- Absorption: digestive.
- Circulent sous forme liée aux protéines plasmatiques (albumine).
- Biotransformation au niveau hépatique en métabolites inactifs (exception pour le glibenclamide). Pas d'effet hypoglycémiant en l'absence d'accumulation anormale.
- Elimination : surtout urinaire, biliaire pour : glibenclamide et glimépéride.

Présentation et posologie

DCI	Spécialité	Dosage	Dose/Min/Max (mg)	Demi-vie (h)
Glibenclamide	Daonil	5 mg	1,25 – 15	5 – 10
	Hémi-daonil Générique : DIABENIL	2,5 mg		
Gliclazide	Diamicron	80 mg	80 – 240	8 -20
	Générique : DIAPHAG Diamicron 30 LM	30 mg		
Glimepiride	Amarel	1, 2, 3, 4 mg	1 – 6	5 – 8

Effets indésirables

- Prise de poids (stimuler par l'insulinosécrétion), 2 à 3 kg
- Hypoglycémie : la plus fréquente, favorisée par : l'activité physique inhabituelle, le saut de repas, l'âge : sujet âgé (> 65 ans pour les SH de longue durée d'action), les interactions médicamenteuses et le non respect des contre indications.
- Autres : Allergie cutanée (rash, urticaire...), thrombopénie auto-immune, anémie hémolytique, agranulocytose, hépatite cytolytique.

Contre indications

- Insuffisance rénale (SH à élimination urinaire).
- Insuffisance Hépatique.
- Allergie aux sulfamides.
- Grossesse et allaitement.
- Association médicamenteuse (Bactrim).

Interactions médicamenteuses

- Médicaments renforçant l'effet hypoglycémiant : les salicylés, l'Indométacine, le Bactrim, le Zyloric, les β bloquants (non cardio sélectifs), les tétracyclines, les quinolones...
- Médicaments entravant l'action hypoglycémiant : les diurétiques thiazidiques, les Corticoïdes, les oestropro-gestatifs, les psychotropes, la rifampicine, le tegretol, les laxatifs à long terme.

Modalités de prescription:

- Prescription à doses faibles.
- Ne jamais prescrire 02 SH.
- Association : la Metformine et les inhibiteurs des alphas glucosidases

B- Les insulino sécrétagogues d'action rapide et brève (glinides)

Le répaglinide est le seul représentant commercialisé de cette classe. Il peut être associé à la metformine lorsque celle-ci ne suffit pas.

Mécanismes d'action

Le répaglinide est un dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque. Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais se fixe également sur la protéine SUR (site distinct des sulfamides). Il ferme les canaux ATP-dépendants de la membrane des cellules β , dépolarise ces membranes et permet l'ouverture des canaux calciques. L'entrée du Ca^{2+} dans la cellule est à l'origine de la sécrétion de l'insuline : action insulinosécrétagogue.

Le répaglinide présente l'avantage d'avoir une demi-vie courte plus courte que les sulfamides, ce qui limite les risques d'hypoglycémies. Cependant une diminution de l'effet hypoglycémiant au cours du temps est observée chez de nombreux patients (échec secondaire).

Pharmacocinétique

- Absorption : rapide peu influencée par l'alimentation
- Pic de concentration : 1h
- Transport plasmatique : 98% liés au Pr.
- Métabolisme : hépatique en métabolites inactifs
- Elimination biliaire : 90%

Présentation et posologie

- Répaglinide: Novonorm, générique: Diabenorm Cp 0,5 , 1, 2mg, posologie: 0,5 à 16 mg, ½ vie plasmatique: 1H
- Natéglinide: non disponible en Algérie

Effets indésirables

- Hypoglycémie : par omission d'un repas
- Prise de poids (< SH)

Interaction médicamenteuse :

Ciclosporine, rifampicine (diminution de la concentration plasmatique).

Contre indications :

- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique.
- Grossesse.
- E < 12 ans.
- Allergie.

Précautions d'emploi et principe d'observance

- 15 mn avant le repas
- Réadaptation e la posologie : 1 à 2 semaines du début du traitement

C- Les insulino mimétiques et les insulino modulateurs

Effet incrétine:

- c'est la libération par l'intestin, suite à l'arrivée du bol alimentaire des facteurs qui augmentent de façon considérable la réponse insulinoïque (60%) lorsque la glycémie est élevée.
- Les deux peptides à l'origine de cet effet insulino sécréteur sont:
 - ✓ GLP1 (glucagon-like peptide 1).
 - ✓ GIP (glucose dependent insulino tropique peptide).

Ces deux sont issus du clivage d'une pro hormone : le proglucagon

- Les propriétés biologiques du GLP1 :
 - ✓ stimule la sécrétion d'insuline de façon dépendante de la glycémie.
 - ✓ ↘ Sécrétion du glucagon.
 - ✓ ↘ des prises alimentaires.
 - ✓ Ralentissement de la vidange gastrique.
 - ✓ Préservation des cellules β pancréatique.
 - ✓ ↗ la sécrétion de l'insuline.

Dans le DT2 on a une diminution du GLP1, mais l'effet sur la sécrétion de l'insuline est conservé.

- La demi-vie des incrétines est brève; 2 mn, 2 molécules thérapeutiques ont été développées :
 - ✓ Les analogues des incrétines non hydrolisables : Exénatide, Liraglutide
 - ✓ Les inhibiteurs de l'enzyme responsable de la dégradation : Gliptines

Exénatide

Structure : c'est un peptide hypoglycémiant de 39 AA, administré par voie S/C.

Indications : traitement du DT2 en association avec la Met ou SH.

Mécanisme d'action:

L'exénatide est un analogue du GLP1 résiste à l'inactivation de la dipeptidyl peptidase –L. Il augmente la sécrétion de l'insuline de façon glucose dépendante et diminue la sécrétion du glucagon.

Pharmacocinétique:

- Pic de concentration moyenne : 2 H
- Demi-vie : 2–4 H, 2 inj/j en S/C permettent d'obtenir l'effet métabolique
- Elimination rénale.

Effets indésirables

- Troubles digestifs, nausées, vomissements et diarrhées.
- Hypoglycémie (en association surtout SH)
- Effet au long court pas encore connu

Contre indications

- Hypersensibilité, insulino réquerance, insuffisance renale terminale, troubles gastro intestinaux sévères, grossesse et allaitement.

Intéactions médicamenteuses:

- Diminution de l'absorption de ces médicaments (ATB, IPP, AVK) administrés par voie orale.

Précautions d'emploi :

- Conservation au réfrigérateur. Le stylo doit être protégé de la lumière à une température < 25°C.

Présentation:

- Le nom commercial Byetta 2 inj/j
- Autre : Liraglutide 1 inj/jour.

Les gliptines

- Inhibiteurs de la DDP4.
- Classe qui comporte : Sitagliptine et Vidagliptine.
- Traitement DT2 en association avec : Met, SH ou glitazone, si échec à la monothérapie

Mécanisme d'action

- Inhibition de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4-hydrolase) qui inactive le GLP1 et le GIP.
- ↗ GLP1 et GIP ⇒ ↗ sécrétion d'insuline.
- Agissent sur la glycémie post prandiale.

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité 87%.
- Liaison aux protéines : faible.
- Elimination urinaire sous forme inchangée.

Effets indésirables

- Troubles digestifs, infections des VAS, troubles musculo-squelettiques, réactions allergiques, diffusent dans le lait.

Contre indications

- Hypersensibilité, grossesse et allaitement.

Précautions d'emploi

- Hypoglycémie (SH).
- Eviter leur utilisation chez les enfants, IR, IH.

IV- Les insulino sensibilisateurs

Trois classes. Leurs mécanismes d'action sont différents et leurs effets thérapeutiques sont complémentaires. On distingue :

- ✓ Les biguanides : Metformine
- ✓ Les thiazolidinodiones ou glitazones
- ✓ Le benfluorex

A- La Metformine

Depuis l'arrêt de la commercialisation de la phenformine, responsable d'acidose lactique, il ne reste plus qu'un représentant de la classe : la metformine. Elle est indiquée en première intention dans le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, alors que le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Mécanismes d'action

La metformine est **antihyperglycémiant**. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale en:

- Diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycolyse).
- Favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline).
- Retardant l'absorption intestinale du glucose.

Sur le plan moléculaire, elle stimule la glycogène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Autres effets :

- ↘ des triglycérides.
- ↘ pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique.
- ↘ de l'élimination urinaire d'albumine.
- ↘ de l'agrégabilité et de l'adhésion plaquettaire.

Eléments de pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de la metformine est de 50 à 60% chez le sujet sain. Aux posologies usuelles, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 24-48h.

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active par la voie rénale (50 à 85% en 24 h). Son élimination est réduite en cas d'insuffisance rénale.

La posologie doit être ajustée en fonction des résultats de la glycémie 10-15 jours après le début du traitement, puis en fonction du taux d'HbA1c en cours de traitement.

Effets indésirables

- Troubles digestifs, acidose lactique, réactions allergiques, carence en vit B12, hypoglycémie si association avec d'autres médicaments (SH, diurétiques, IEC, AINS).

Contre indications

- Insuffisance rénale (Cl créa < 60 ml/mn).
- Insuffisance hépatique .
- Insuffisance coronarienne instable.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Infection aiguë.
- Gangrène des membres inférieurs.
- AVC.

Présentation

Nom commercial : Stagid Cp 700 mg, glucophage : Cp : 500, 850 et 1000 mg.

Glucovance : association Met + glibenclamide.

Modalités des prescriptions

- Progressives.
- Au moment des repas.
- Respect des contre indications.
- Interrompre 48 h avant une anesthésie générale ou examens radiologiques utilisant les produits de contraste.
- Reprendre après 48 à 72 h de l'acte.

B- Les thiazolidinones ou glitazones

Les glitazones sont des antidiabétiques oraux de la famille des thiazolidinediones qui sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en monothérapie ou en bithérapie associés à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant voir parfois même en trithérapie.

Mécanismes d'action

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes). Ils réduisent l'insulinorésistance périphérique (tissus adipeux, muscle squelettique, foie).

Pharmacocinétique

- Absorption rapide.
- Liaison aux protéines (99%) .
- Elimination : surtout biliaire, rénale : 15 à 30%.

Présentation et posologie

Nom commercial : Actose (pioglitazone), comprimés : 15, 30 et 45.
Avandia (rosiglitazone).

Effets indésirables

- Prise de poids : 2 -5 kg.
- Rétention hydro sodée.
- Risque d'hépatite.

Contre indications

- Age < 18 ans.
- Grossesse allaitement.
- Augmentation des transaminases.
- Insuffisance cardiaque.

C- Benfluorex

Molécule ancienne non disponible, non utilisée, car on ne dispose pas d'études de morbi mortalité.

V- Les inhibiteurs des α -glucosidases

Ils ont pour indication le traitement des diabètes non insulino-dépendant (DNID) en complément du régime alimentaire, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Mécanismes d'action

L'acarbose est un tétrasaccharide d'origine bactérienne qui agit par inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidases intestinales (enzymes de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolysent les poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels le glucose et le fructose) et diminuent ainsi la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables. L'acarbose agit donc en diminuant l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme.

Le miglitol présente le même mécanisme d'action et réduit également la glycémie à jeun.

Pharmacocinétique

- Faible absorption.
- Métabolisés en métabolites inactifs.
- Élimination : les selles.

Présentation et posologie

Nom commercial : Glucobay (acarbose).

Comprimés à 50 mg.

Effets indésirables

- Troubles digestifs: météorisme, flatulence, diarrhées.

Contre indications

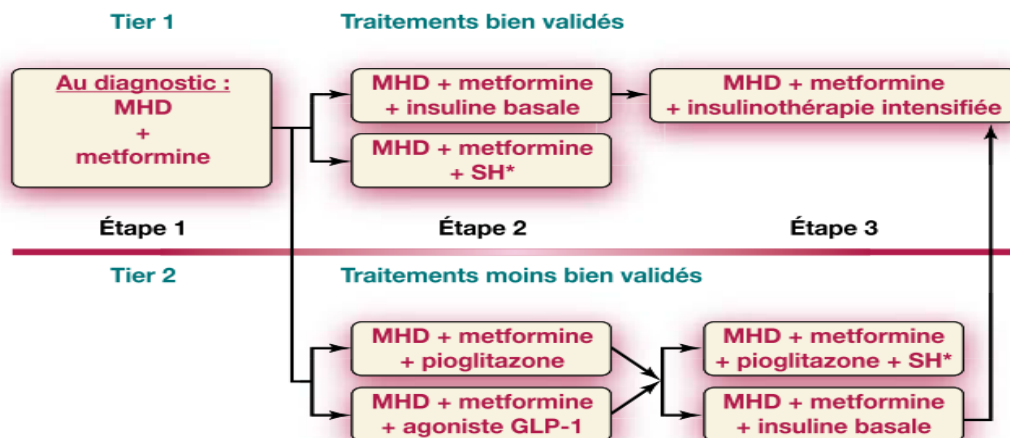
- Grossesse allaitement.
- Affection chronique du tube digestif : gastroparésie.
- IR sévère (CL créat < 25 ml/mn).

Modalités de prescription

- Début : 50 mg puis augmentation progressive par palier de 25 mg par semaine jusqu'à la dose max 3x100 mg/j.

VI- Arbre décisionnel de PEC du DT2

Traitement médical du DT2: algorithme ADA/EASD 2009



MHD : mesures hygiéno-diététiques

GLP-1 : glucagon-like peptide-1

SH : sulfamides hypoglycémiants (* autres que glibenclamide ou chlorpropamide)

Conclusion

- Vu le caractère multifactoriel de la physiopathie du DT2 et l'évolution de la maladie redent nécessaire le recours à des associations des moyens thérapeutiques d'effets complémentaires.
- L'élargissement de la gamme des ADO devrait permettre d'augmenter la proportion des patients chez lesquels un bon contrôle glycémique peut être obtenue et maintenu à long terme.