

faculté de médecine

cours de 2ème année

dicté par Dr.Derouiche

module de pharmacologie

Traitement du diabète sucré

Introduction

Définition : déficit de la fonction insulinaire.

- L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante.
- Diabète type 1 : quantité insuffisante de l'insuline => déficit quantitatif.
- Diabète type 2 : insulino-résistance => déficit qualitatif des récepteurs.
- Diabète type 4 : "gestationnel" .
- Diabète type 3 : généralement secondaire (médicaments , tumeur , etc); il est différent du type 1 et 2 et 4.
- Le récepteur de l'insuline : récepteur (type 3) enzyme => activation de la tyrosine kinase . (particularité de ce type de récepteur : récepteur et effecteur en même temps).
- Effets métaboliques de l'insuline : sur les glucides , les protéines , et les lipides.
- Complication :
 - * troubles métaboliques aigus (de type métabolique) => COMA est le plus grave.
 - * maladie dégénérative (touche principalement les vaisseaux : pancréas , reins , rétine).

1- L'insulinothérapie:

Indications : diabète type 1 , et stade tardif du diabète de type 2.

Objectif : c'est de compenser le déficit insulinaire par l'insuline exogène.

Voie d'administration : principalement sous-cutanée (mais on peut l'administrer par voie IV => urgence).

Origines de l'insuline :

- Animales : porcine et bovine.
- Humaine : (à partir de 1970 "normalement") => synthétisé par génie génétique (=>E.coli).

Unité d'insuline : (=>activité)

- Définition : quantité d'insuline suffisante pour baisser la glycémie jusqu'à 1,4. (je ne suis pas sûre de ce chiffre).
- valeur : 100 UI/ML = 3.6 mg/ML .

Formes d'insuline : 3 formes: rapide , basale , et combinée.

* Insuline rapide :

- Propriété physicochimique : hexamère , Zn.

c'est des cristaux : hexamère et chaque monomère est lié à l'autre par un atome de Zinc.

- Propriété physicochimique :

Délai d'action (entre l'administration et l'apparition de l'effet) : 0.5 H (H = Heure).

Pic (max d'activité) : entre 2 et 3 H.

Durée d'action (pendant laquelle l'insuline est active) : 6 H .

Remarque : - On l'administre 30 à 45 min avant les repas.

- Le but de l'insulinothérapie est de mimer (simuler) la sécrétion physiologique de l'insuline (en réalité il y a 2 sécrétions physiologiques de l'insuline : basale et prandiale).

- L'insuline rapide est la seule insuline qui se prête à une administration IV en cas d'urgence.

* Insuline basale : NPH (N : neutre).

- Propriétés physicochimiques : complexe insuline-protamine (càd pour que l'insuline peut agir il faut qu'elle se libère de la protamine par une enzyme hydrolase).

- Propriétés pharmacologiques:

- Délai d'action : 2-4 H .

- Pic : 4-10 H.

- Durée d'action : 15 H.

- Intéret : mimer la sécrétion basale de l'insuline.

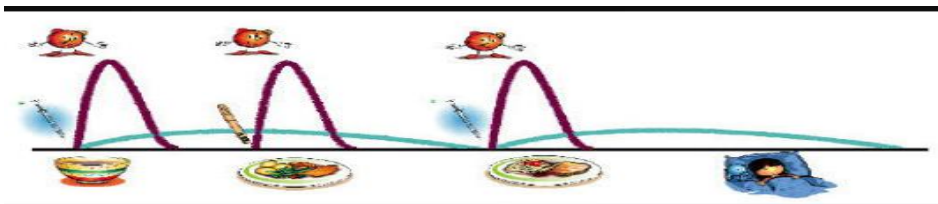
* Insuline combinée :

- Composition : généralement 25-30% insuline rapide , 75-70% insuline basale (ce pourcentage varie d'un labo à un autre).

- Propriétés : mixte , double avantage couverture pondérale et basale.

NB : le schéma thérapeutique et la dose varient d'un sujet à un autre selon plusieurs facteurs : poids , nature de repas , etc.

ex:



NB : La glycémie capillaire : 15% de différence.

Effets indésirables :

- Hypoglycémie (l'effet secondaire le plus grave).
- Lipodystrophie (atrophie généralement au niveau du site d'administration).
- Hypokaliémie .
- Allergie (un peu rare).

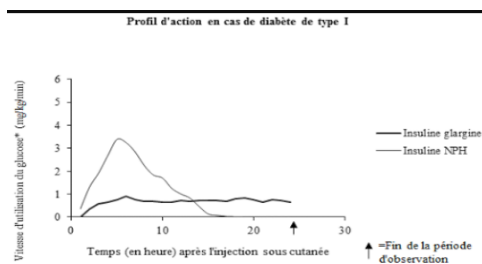
Insulines analogues:

(ressemblent à l'insuline humaine mais ce n'est pas la même)

- Propriétés physicochimiques différentes de l'insuline humaine.
- Intérêt : modification de la cinétique de libération de l'insuline ; à partir de cette modification on a obtenu 2 types :

* Insuline ultra-lente :

(c'est la libération qui est lente et pas l'élimination + pas de pic => pas d'hypoglycémie)



- Donc on peut réduire l'administration (jusqu'à une seule prise par jour).

- Cinétique en plateau.
- Absence de pic d'activité responsable d'hypoglycémie.

La glargine couvre la sécrétion basale.

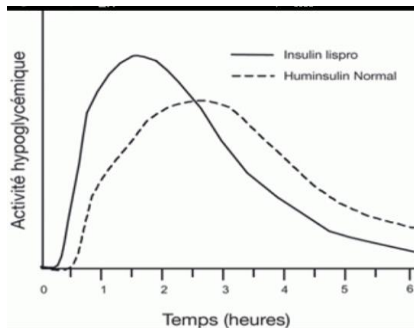
Détergine => amélioration de la glargine.

* Insulines ultra-rapides:

[l'insuline a un pouvoir mitotique => multiplication cellulaire => cancer]

- Insulin Lispro , Humalog©
- Insulin Aspart , Novrapid©
- Délai d'action : 10 min (=>confort pour le patient).
- Pic : 30 à 90 min.
- Durée d'action : 4-6 H.
- Intérêt : meilleur confort pour le sujet avec administration juste avant le repas (mais c'est 10 fois plus chère que l'insuline humaine).

Schéma d'activité : on a utilisé ce schéma mais au lieu de "Huminsulin Normal" => insuline rapide



Les

antidiabétiques oraux:

=> pour : diabète type 2.

On distingue plusieurs classes mais la plus importante est :

a)- Les sulfamides hypoglycémiant :

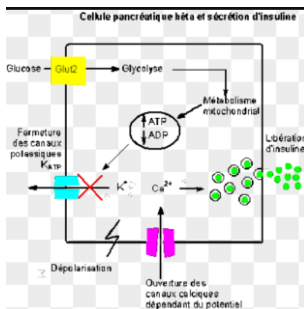
- Indication : diabète type 2 .

- Effet pharmacologique : stimulation de l'insulinosécrétion (pour stimuler plus de récepteurs).

- Mécanisme d'action : blocage des canaux potassiques ATP dépendants (leur blocage => ouverture des canaux Ca^{++} => sécrétion d'insuline par exocytose).

- Effet secondaire : hypoglycémie.

- Mécanisme d'action : [au niveau des cellules β de Langerhans].



Quelques sulfamides :

- Tolbutamide (première génération).

- Sulfamide de deuxième génération :

ex : - glimépiride => AMAREL ©.

- glibenclamide => DAONIL ©.

- gliclazide => DIAMICRON ©.

b)- Les glimides :

repaglimide NOVONORM ©.

- Même mécanisme des sulfamides mais site d'action différent ; avec demi-vie plus courte , donc durée d'action plus courte et moins de risque d'hypoglycémie.

c)- Les biguanides :

- Metformine GLUCOPHAGE ©.

- Normoglycémiant : lutte contre l'hyperglycémie sans causer une hypoglycémie .

NB : a)- et b)- sont des hypoglycémiants , c)- sont des normoglycémiants.

- Indication :

[administrés à des fortes doses : peut aller jusqu'à 3 capsules par jour].

- Effets pharmacologiques : activité normoglycémiante .

- Augmentation de la sensibilité tissulaire (du foie et des muscles) à l'insuline .

- Effets secondaires : acidose lactique (acidose due à une augmentation de lactate).

- Elimination rénale sous forme inchangeable (pas de métabolisme hépatique) .

d)- Acarbose Glucor ©

- Mécanisme d'action : agit par inhibition compétitive des alpha-glucosidases [=> retarder l'absorption des glucides => effet sur la glycémie post-prandiale].

- Intérêt thérapeutique : restreint [post-prandial seulement].

Les nouveaux antidiabétiques : (2 classes)

Action repose sur :

- Le "glucacon like peptide" GLP-1 : peptide endogène stimulant la synthèse et la sécrétion de l'insuline [secrétée au niveau digestif].

GLP-1 est dégradé rapidement par la dipeptidyl peptidase-4 .

À partir de là on a développé 2 classes :

* Les incrétines :

- L'exénatide .

analogue du GLP-1 résistant à la peptidyl peptidase-4 .

administré par voie sous-cutanée.

* Les gliptines :

- Sitagliptine .

inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 .

administration : per os .

développement d'une nouvelle classe :

* Inhibiteurs des SGLT2 "glifozines":

dont le chef de fil : Empagliflozine .

- Mécanisme d'action : inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et Na⁺ dans le tube contourné proximal rénal (SGLT2) .

- Inefficace (pas d'intérêt) chez les insuffisants-rénaux .

-FIN- (^_^)