

La thérapie anti-diabétique

Le diabète explose :

Algérie 2004-2005 Steps OMS Algérie : (enquête pilote: Sétif, Mostaganem) 10.2%
 Monde (Hossain P et al. N Engl J Med 2007) : 2000 : 170millions → 2030 : 366 millions.

1. Définition:

Diabète : constatation à 2 reprises au moins d'une glycémie à jeun \geq à 7 mmol/l (1.26 g/l) dans le plasma veineux.

Diabète de type 1 : par destruction des cellules bêta (pancréas), conduisant à une carence absolue en insuline

Diabète T 2: associe en proportion variable, déficit de la sécrétion de l'insuline et résistance à l'action de l'insuline.

2. Hyperglycémie-ADA :

Intolérance au glucose ou hyperglycémie modérée à jeûn

Non insulino- dépendant

TYPE II

} insulino-résistance

Insulinodépendant TYPE I

Insulino- nécessaireux

TYPE II

3. Recommandations générales sur la prise en charge du diabète :

- être précoce
- être globale
- Viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire
- être adaptée à chaque patient (âge, comorbidité, sévérité, ancienneté)
- s'appuyer sur la participation du patient
- Faire appel à la complémentarité des différentes professionnelles de santé.

4. Objectifs glycémiques recommandations internationales :

	IDF1	HAS2	ADA3
HbA1c (%)	< 6.5	< 6.5	<7.0
GAJ	< 1.08	0.8-1.20	<1.3
GGP	< 1.44	/	<1.8

Les anti-diabétiques :

- Oraux :

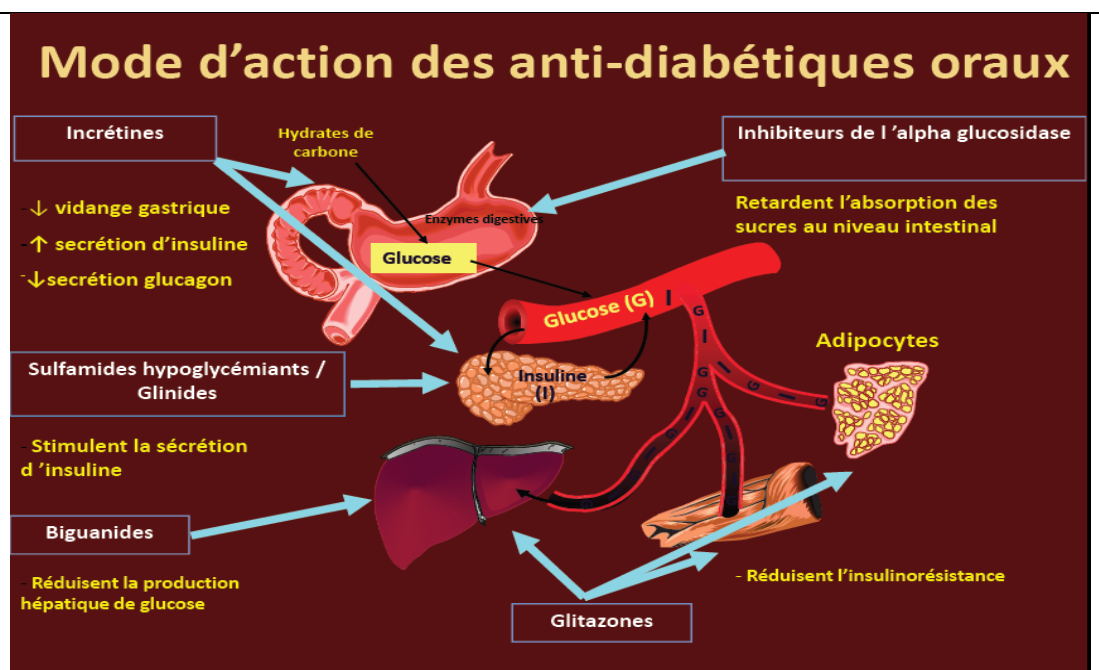
-Insulino-sensibilisateurs

- Insulino-secreteurs.

- Médicaments de la « digestion » glucidique.

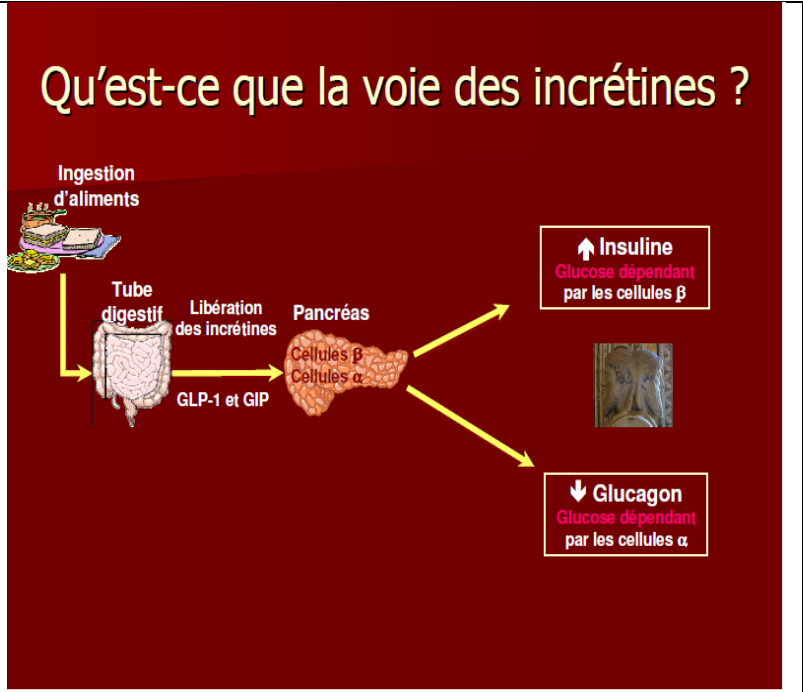
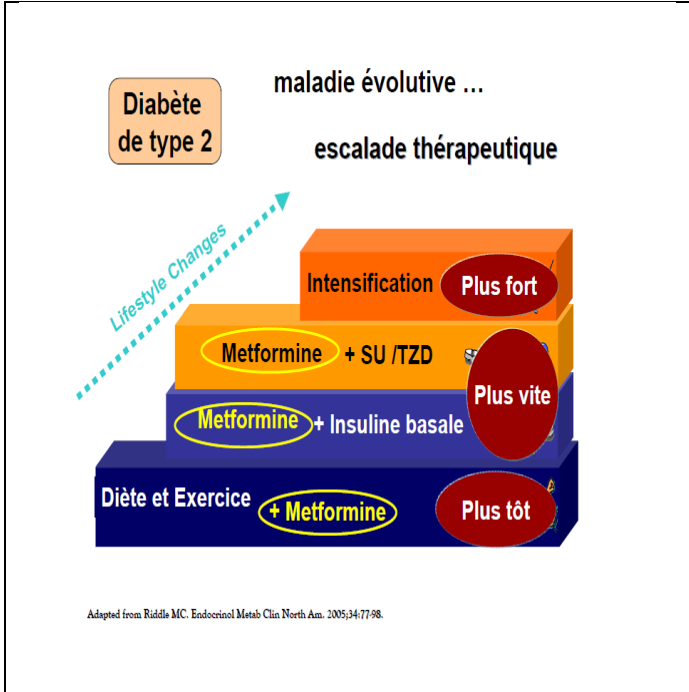
- Injectables :

-Insuline



5. AD Oraux :	Mécanisme d'action	Avantages	Inconvénients
Les Biguanides	<p>Agissent contre l'insulinorésistance</p> <ul style="list-style-type: none"> * ↓ la production hépatique de glucose par ↓ de la néoglucogenèse et de la glyco-génolyse * ↑ la sensibilité à l'insuline par ↑ de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose * Retardent l'absorption intestinale du glucose 	<p>Normalise et/ou réduit l'hyperglycémie des diabétiques type 2 indépendant du niveau pondéral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduit en monothérapie la survenue du risque des complications micro et macro angiopathiques - Réduit la mortalité cardiovx dans le diabète type 2 - Contribue à la perte de poids ou à sa stabilité lors d'association avec d'autres antidiabétique (insulinothérapie) - N'induit pas d'hypoglycémie 	<p>Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs: Anorexie, Nausée, Diarrhée.</p> <p>Le plus grave est une acidose lactique elle peut être induite: soit lors d'une prescription inappropriée soit d'une contre-indication (insuffisance rénale- respiratoire, hépatite sévère, infarctus du myocarde)</p>
Les Thiazolidinediones	<p>Réduisent l'insulinorésistance</p> <ul style="list-style-type: none"> * Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ * ↑ sensibilité à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique * ↓ Acides gras libres <p>Récepteurs PPAR principalement dans le tissu adipeux.</p> <p>Gènes exprimés ⇒ lipolyse des TG</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ de sécrétion d'AGL De captation musculaire du glucose ↓ production de glucose par le foie ↓ leptine : ↓ insulinorésistance ↑ adiponectine (insulinosensibilisatrice) 	<p>DNID en particulier chez les patients obèses pour qui la composante d'insulinorésistance est importante</p> <p>Permettent d'améliorer l'insulinorésistance ce qui s'accompagne d'une :</p> <ul style="list-style-type: none"> Baisse de l'insulinémie Amélioration des anomalies métaboliques souvent associées à cette résistance à l'insuline (amélioration du profil lipidique avec ↓ des triglycérides et - du HDL) 	<p>Insuffisance cardiaque</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Hypersensibilité</p> <p>Prise de poids</p> <p>Décompensation d'une insuffisance cardiaque sous-jacente</p> <p>Anémie</p>
Les sulfamides hypoglycémiantes	<p>Stimulent la sécrétion d'insuline</p> <p>↑ la libération d'insuline par le pancréas</p> <p>Effet dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les îlots pancréatiques</p>	<p>* Normalise et/ou réduit l'hyperglycémie des diabétiques type 2 indépendant du niveau pondéral</p> <p>* Réduit en monothérapie la survenue du risque des complications micro angiopathiques oculaires et rénales.</p>	<p>Induit des hypoglycémies (20%)</p> <p>les sujets âgés et les insuffisants rénaux sont les plus exposés à ce risque</p> <p>L'utilisation du glucagon est contre indiqué en cas d'hypoglycémie provoquée par un insulino-sécréteur</p>
LES GLINIDES		<p>C'est un insulinosécréteur d'action plus rapide et de plus courte durée (idem sulfamide)</p>	<p>une hypoglycémie (idem sulfamide), n'est pas contre indiqué chez l'insuffisant rénal</p>
Les Inhibiteurs des Alpha-glucosidases	<p>contre l'absorption glucidique</p> <p>Les glucides sont dégradés par l'Amylase salivaire et pancréatique en disaccharides, Puis en monosaccharides par les alpha-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) (peuvent franchir la barrière intestinale).</p>	<p>Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires, actifs sur la glycémie post prandial, ne peuvent induire d'hypoglycémie</p>	<p>Mineur et transitoire du type digestif (inconfort intestinal, diarrhée)</p>

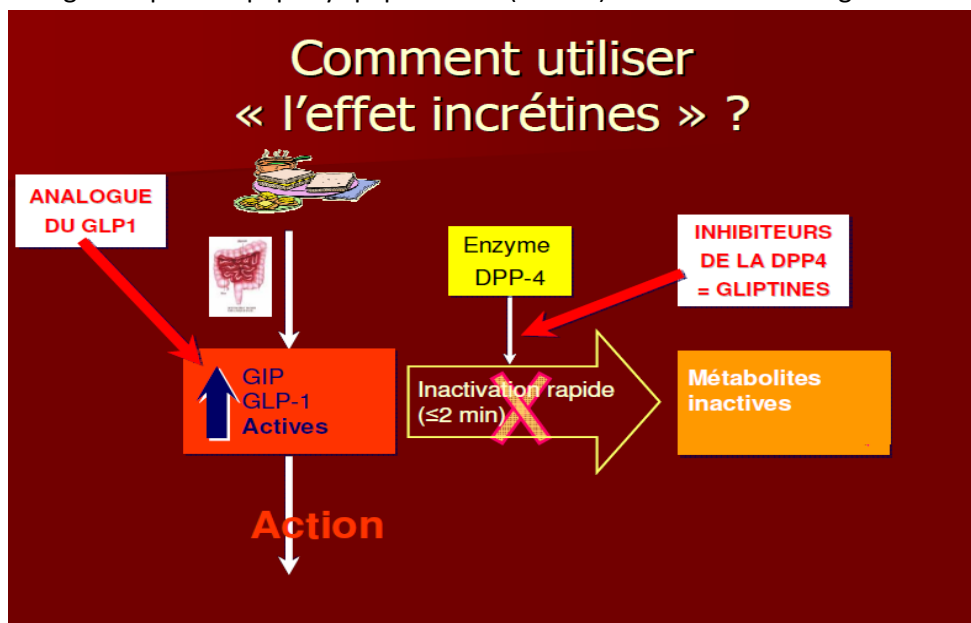
6. Qu'on est-il des nouvelles molécules ??? Qu'on est-il des nouveaux consensus ???



Glucagon-like peptide 1/GLP-1	Gastric inhibitory polypeptide / GIP
Cellule L	Cellule K
Glucose dépendante	Glucose dépendante
Sécrétion d'insuline (inhibition des cellules alpha-ralentissement de la vidange gastrique)	Sécrétion d'insuline
Dégradation rapide DPP4	
Sécrétion diminuée chez le diabétique	Sécrétion conservé mais action diminuée chez le diabétique

Les incrétines (GLP-1 pour glucagon-like peptide-1 et GIP pour gastric inhibitory polypeptide (en) ou glucose-dependent insulintropic peptide) sont des hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée (glycémie post-prandiale). Ils ralentissent également la vidange gastrique. Le GLP-1 inhibe en outre la libération du glucagon, hormone hyperglycémiant, au niveau du pancréas via un récepteur spécifique couplé aux protéines G.

Ils sont rapidement dégradés par le dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV). Le GLP-1 étant dégradé en moins de 2 minutes.



Les gliptines :

- Médicaments antidiabétiques oraux
- Inhibiteurs de la DPP4
- Restaurent un taux physiologique d'incrétines
- Prescrits en cas d'insuffisance d'une monothérapie

Contre-indications :

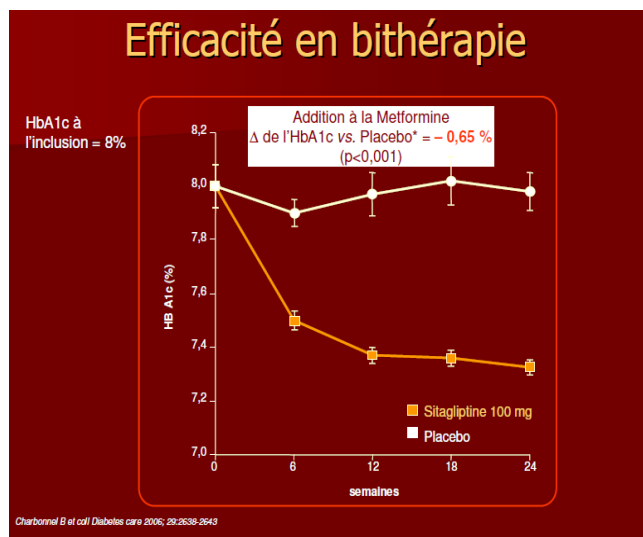
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- femme enceinte ou allaitante
- Enfant et adolescent
- DT1, acidocétose diabétique
- Insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/mn)
- Anomalies hépatiques : insuffisance hépatique sévère pour Sitagliptine / Transaminases > 3N pour Vildagliptine.

Précautions d'emploi :

- Sujets âgés de > 75 ans – surveillance de digoxinémie – surveillance des transaminases pour Vildagliptine – Insuffisance cardiaque pour Vildagliptine

Le passage en bithérapie Lorsque l'efficacité de la metformine est insuffisante

	Avantages	Inconvénients
Sulfamides	Puissance ++, rapidité, sécurité à long terme	Hypoglycémies +, prise pondérale +/-
Glinides	Maniabilité	Hypoglycémies +, puissance modérée
Glitazones	Puissance +, absence d'hypoglycémie, durabilité ?	Prise pondérale ++, effets secondaires cardiaques et osseux
Inhibiteurs a-glucosidases	Peu de contre-indications, pas d'hypoglycémie, neutralité pondérale	Faible puissance, Effets secondaires digestifs
Gliptines	Puissance +, peu d'hypoglycémies, neutralité pondérale	Sécurité à long terme ?



7. DIABETE TYPE I INSULINODEPENDANT :

A. Insuline

- L'insuline est synthétisée s/f de pro-insuline dans les cellules bêta des ilots de Langerhans du pancréas
- Cette pro-insuline est scindée au niveau de l'appareil de Golgi en peptide C et insuline
- cette dernière est stockée s/f de complexe avec le Zinc
- Elle est formée de deux chaînes peptidiques reliées entre elles par des ponts disulfures
- La majorité des tissus dégradent l'insuline par réduction des ponts ou par hydrolyse peptidiques

ACTION METABOLIQUE :

➤ Insuline – glucide:

- au niveau du foie: stimulation de la glycolyse, inhibition de glycogénolyse et libération du glucose
- au niveau musculaire: augmentation de la captation du glucose et de la glycogénèse
- au niveau du tissu adipeux: augmentation de la captation

➤ Insuline – protides:

- facilite la captation cellulaire des acides aminés
- augmente la synthèse protéique par: Mitochondrie (phosphorylation), Noyau (synthèse de l'ARN m), Ribosomes (synthèse des liaisons)

➤ Insuline – lipides: c'est un anti cétoène

- Facilite la captation et le métabolisme du glucose au niveau de l'adipocyte
- augmente la synthèse du glycérol à partir des glucides et la synthèse des triglycérides grâce à l'estérification des acides gras libres d'où diminution des corps cétoniques

➤ Insuline – Potassium: elle augmente la captation cellulaire du K⁺ → Hypokaliémie.

MODE D'ACTION :

- ❖ Un second messenger, initié par la liaison insuline –récepteur serait responsable à l'intérieur de la cellule des effets biologiques
- ❖ l'ensemble insuline- récepteur est internalisé dans la cellule par endocytose, puis dégradé au niveau des liposomes. Ce sont les produits de dégradation qui serait responsable de l'effet biologique

INSULINOTHERAPIE :

- Les insulines sont classées selon le t 1/2 , la thérapie est à vie, un régime diététique est indispensable.
- l'insuline humaine diffère de celle du porc par un acide aminé et celle du bœuf par deux acides aminés
- l'insuline est synthétisée par génie génétique grâce aux bactéries (E.Coli) ou champignons (Levure de Saccharomycés cérévisia).

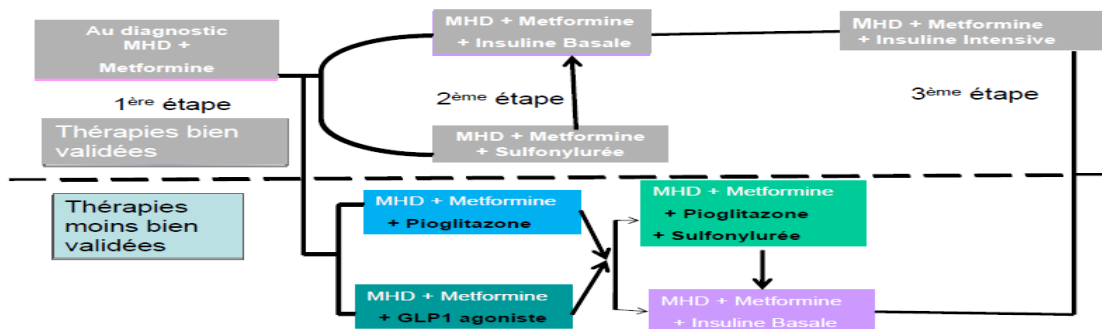
B. Les analogues de GLP-1 :

Mécanisme	Indication	Contre-indication	précautions	Effets 2aires
-Antidiabétiques injectables. -Analogues des incretine -génèrent un taux pharmacologique d'incrétines. -Action sur la glycémie, la vidange gastrique et l'appétit.	-la trithérapie. - Diabète type 2 insuffisamment équilibré sous bithérapie orale maximale. - Diabète type 2 insuffisamment équilibré monothérapie par metformine ou sulfamides (non remboursable)	-Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - femme enceinte ou allaitante. - Enfant et adolescent. - DT1, acidocétose diabétique. -DT2, insulino-pénique.	- Sujet âgé > 75 ans. - Insuffisance rénale modérée (non recommandé si IRC sévère <30 ml/mn). - Patient à risque de déshydratation. - gastro parésie. - Glinides, inhibiteurs d'alpha-glucosidases. - médicaments à marge étroite : *AVK : surveillance INR *ATB : <1h avant Byetta *IPP et autre formes gastro-résistantes (<1h avant Byetta ou 4h après)	- nausées +++ Vomissement, diarrhées -Pancréatite aigue - Hypoglycémie si association avec sulfamides - Perte pondérale

Le passage en traitement injectable (lorsque les traitements oraux sont insuffisants)

	Avantages	Inconvénients
Insuline	Puissance +++, rapidité, sécurité à long terme	Hypoglycémies ++, prise pondérale, adaptation des doses
Analogues du GLP1	Peu d'hypoglycémies, perte pondérale, maniabilité	Sécurité à long terme ? Risque de pancréatite aiguë, nécessité d'une insulinosécrétion résiduelle

Algorithme de prise charge métabolique du DT :



Algorithme de prise en charge métabolique du DT2

Nathan et al - Diabetes Care, Vol 31, N°12, Decembre 2008

Post-scriptum :

Dans le diabète type 2, en dehors de la pharmacologie, pensez toujours aux 2 piliers essentiels :

1. Les MHD
2. Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires.