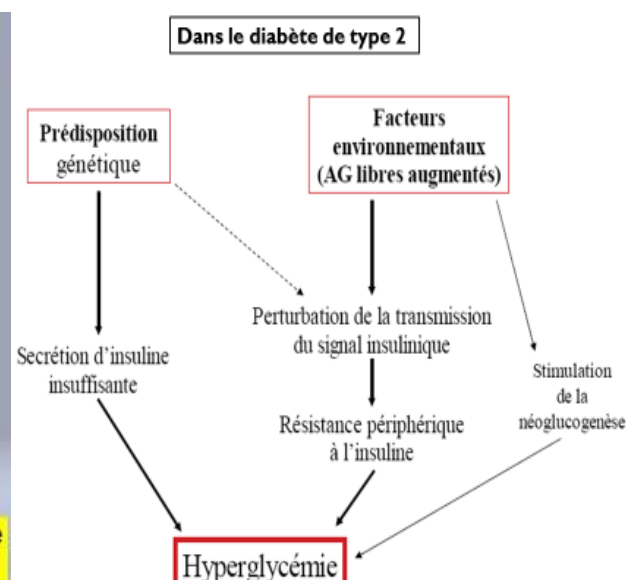
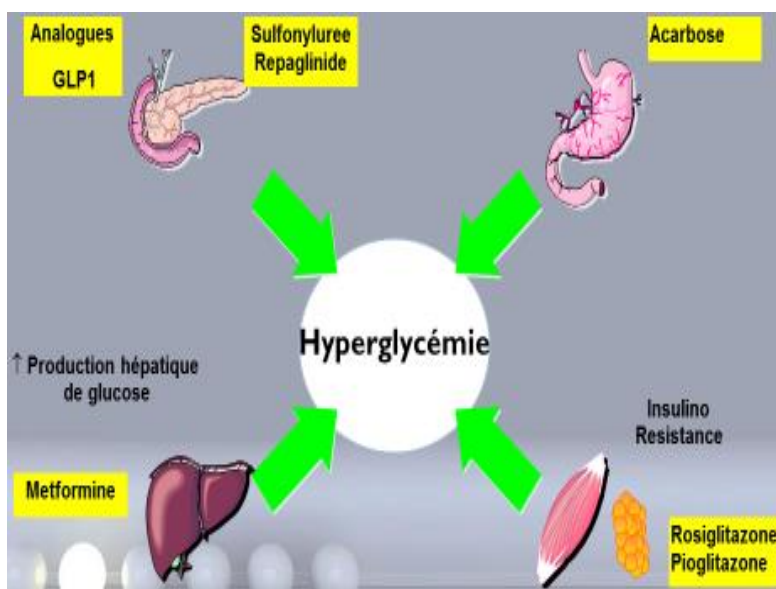
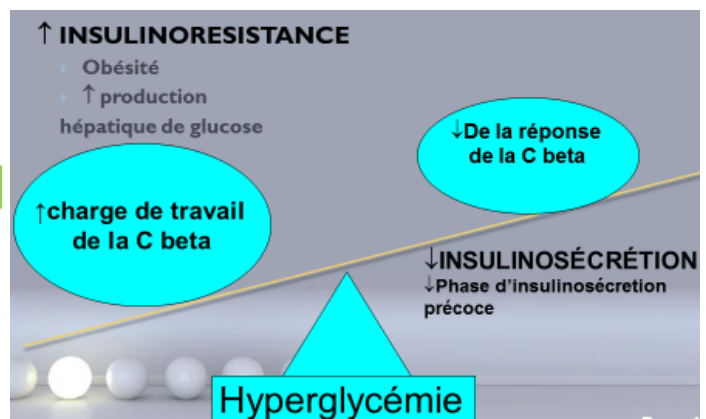
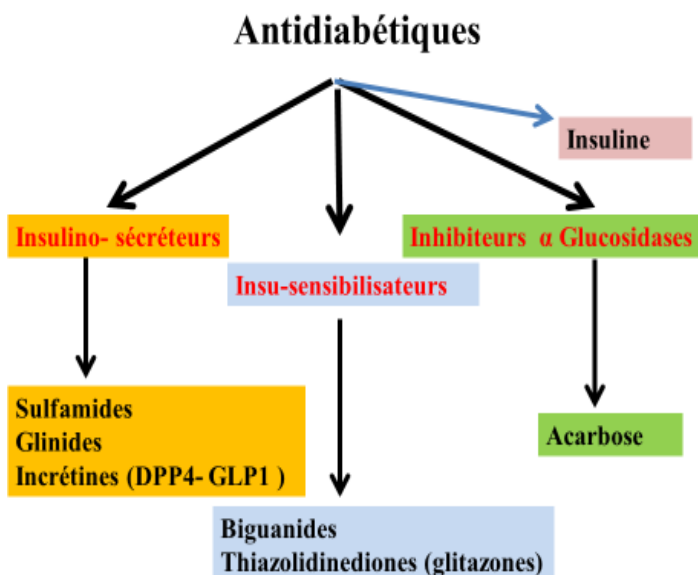


Anti-Diabétiques Oraux

Introduction

- La prévalence du diabète est en forte et constante croissance ces dernières années, particulièrement celle du diabète de type 2 qui est 10 fois plus fréquent que celui de type 1
- Une augmentation considérable de la morbi-mortalité et des coûts de la santé s'en suivent
- L'arsenal thérapeutique des deux types de diabète s'enrichit perpétuellement de nouvelles molécules très prometteuses
- La prise en charge du diabète doit s'accomplir par la conjonction des efforts d'une équipe multidisciplinaire ainsi que l'aide du patient lui-même
- **Critères diagnostiques du diabète** : HbA_{1c} ≥ 6.5% ou glycémie plasmatique à jeun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ou glycémie plasmatique ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) 2h après une charge orale de 75 g de glucose ou glycémie plasmatique aléatoire ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement)
- **Catégories de risque accru de diabète** (prédiabète) : glycémie à jeun : 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) ou glucose plasmatique 2h après 75 g de glucose : 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l) ou HbA_{1c} : 5.7-6.4%



Insulino-sensibilisateurs

Biguanides

- Seul médicament actuellement disponible, permet de lutter contre l'insulinorésistance : Metformine
- Le moins coûteux, toutes les étapes du diabète

DCI	Nom commercial	Dosage des comprimés (mg)
Chlorhydrate de Metformine	Glucophage®	500, 850, 1000
Embonate de Metformine	Stagid®	700

- **Effets extra-pancréatiques** : effet anti-hyperglycémiant, effet protecteur cardiovasculaire, neutralité pondérale (perte)
- **Mécanismes d'action** :
 - Réduction de la production hépatique de glucose (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse, stimulation de la synthèse intracellulaire du glycogène)
 - Retard de l'absorption intestinale de glucose
 - Favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose (musculaire ++)
- **Données pharmacocinétiques** :
 - **Demi-vie** : 6.5h
 - Non liée aux protéines
 - **Dose maximale** : 3000 mg/j (Glucophage®), 2800 mg/j (Stagid®)
 - **Élimination** : voie rénale (métabolite actif +++, adapter les posologies chez les insuffisants rénaux)
 - Arrêt si insuffisance rénale instable
 - Maintenu à demi-dose dans l'insuffisance rénale stable jusqu'à 30 ml/min (30-60 ml/min → < 1500 mg/j)
- **Contre-indications** : grossesse, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire, anémie sévère, états de choc, hypoxie
- **Effets secondaires** :
 - **Troubles digestifs** : colique abdominale, diarrhée, nausées
 - **Pas d'hypoglycémie**
 - **Acidose lactique** : mortelle dans 50% des cas (rare avec la Metformine, la Phenformine étant retirée du marché), 1 cas pour 40.000 malades/année
 - **Signes précurseurs** : crampes, troubles digestifs, douleurs abdominales, asthénie
 - **Facteurs favorisants** : insuffisance rénale ou hépatique, cétose, jeûne, éthyliste, hypoxie
- **Prescription en pratique** : médicament de première intention, débiter à dose faible, une à trois fois par jour (après les repas), posologie progressivement croissante, 9 patients/10 répondent favorablement, un échappement se produit dans une proportion d'environ 10% par an lié à l'évolution naturelle du diabète. Arrêt 2 jours avant et après :
 - Opacification/produit de contraste (scanner, UIV) : diminution de la clairance rénale en cas de néphropathie induite par les produits de contraste iodés
 - Intervention chirurgicale ou en cas de situation à risque d'ischémie tissulaire aiguë (IDM)

Thiazolidinediones (Glitazones)

- 1^{ère} molécule (Troglitazone) commercialisée en 1997 et retirée en 2000
- En 2002, deux nouvelles molécules : Rosiglitazone (retirée en 2010) et Pioglitazone (dernière représentante de la classe)

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Pioglitazone	Actos®	Comprimé : 15, 30 mg	15-45 mg/j en une prise	16-23h
Metformine + Pioglitazone	Competact®	Comprimé 15 + 850 mg	Un comprimé, 2x/j, au milieu des repas	16-23h

Insulino-sécréteurs

Sulfonylurées

- **Mode d'action :**
 - Stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques en les sensibilisant à l'action du glucose
 - L'augmentation de la sécrétion d'insuline est identique quel que soit le niveau de la glycémie
 - Pas d'augmentation de la synthèse d'insuline mais augmentation de sa libération
- **Pharmacocinétique :**
 - **Biodisponibilité** : bonne (> 90%)
 - **Liaison aux protéines plasmatiques** : 50-99% (albumine)
 - **Métabolisme hépatique** : important
 - **Élimination** : urinaire
 - **Demi-vie** : variable, 2-45h
 - **Durée d'action** : variable, 12-70h

DCI	Présentation (comprimé)	Posologie	Demi-vie
Carbutamide	500 mg	500-1000 mg/j en une seule prise/j	45h
Glibenclamide	1.25, 2.5, 5 mg	2.5-15 mg/j en 2-3 prises/j	5-10h
Globomuride	25 mg	25-75 mg/j en 2-3 prises/j	8h
Gliclazide	30, 60, 80 mg	30-120 mg/j en une seule prise/j	12-20h
Glimépiride	1, 2, 3, 4 mg	1-6 mg/j en une seule prise/j	5-8h
Glipizide	5 mg	2.5-20 mg/j en 2-3 prises/j	2-4h

- **Contre-indications** : situation d'insulinopénie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, porphyrie hépatique, hypersensibilité aux sulfamides, grossesse et allaitement
 - Le risque d'hypoglycémie est majoré en cas de jeûne, anorexie, dénutrition, consommation d'alcool, activité physique intense, sujet âgé, insuffisance surrénalienne ou antéhypophysaire
- **Effets indésirables** : hypoglycémie +++, prise de poids (2-5 kg), troubles digestifs, réactions cutanées, perturbation du bilan hépatique, troubles hématologiques, hyponatrémies
- **Interactions médicamenteuses** :
 - **Contre-indiquées** : Miconazole +++
 - **Déconseillées** : Phénylbutazone, Danazole, Fluconazole, Chlorpromazine, Somatostatine, β -bloquants et β_2 -mimétiques

Glinides

- **Mode d'action** : ce sont des insulino-sécréteurs d'action rapide
 - Effet dépendant du bon fonctionnement des cellules β pancréatiques (après fixation sur les récepteurs SUR1)
 - Demi-vie courte ++
- **Contre-indications** : insuffisance hépatique sévère, grossesse et allaitement
- **Effets secondaires** : risque d'hypoglycémie, diarrhée, douleurs abdominales
- **Interactions médicamenteuses** : sulfamides antibactériens, macrolides, Gemfibrozil, antifongiques, Ciclosporine, β -bloquants...
- **Pharmacocinétique** :
 - **Biodisponibilité** : moyenne (63%)
 - **Liaison aux protéines plasmatiques** : forte (98%)
 - **Métabolisme hépatique** : rapidement métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P₄₅₀ 2C8 et 3A4, métabolites pharmacologiquement inactifs
 - **Élimination** : biliaire (90%) et urinaire (8%)
 - **Demi-vie** : 1 heure

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Répaglinide	Novonorm® + G	Comprimé : 0.5, 1, 2 mg	Une à deux semaines après une dose initiale de 0.5 mg (ou 1 mg en cas d'association avec un autre antidiabétique oral), la posologie sera adaptée en fonction de la réponse glycémique, sans dépasser 4 mg par prise en 16 mg/j	1 heure

Incrétines

- **Rôle des incrétones** : sont des hormones peptidiques qui potentialisent l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline. Elles sont libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments
 - Le GIP est sécrété par les cellules K du duodénum
 - Le GLP-1 est sécrété par les cellules L de l'iléon et du colon proximal
 - Effet insulino-sécréteur dépendant de la glycémie
 - Inhibition de la sécrétion du glucagon
- **Autres effets des incrétones** :
 - Réduction de la production hépatique de glucose
 - Augmente la consommation du glucose au niveau des muscles et du tissu adipeux
 - Ralentissement de la vidange gastrique et la sécrétion acide
 - Action sur le SNC : sensation de satiété précoce
 - Capacités trophiques sur la masse cellulaire du pancréas
- **Analogues du GLP-1** :
 - **Présentations** :
 - **Exenatide** (Byetta®) : 5-10 µg (mis sur le marché en 2005), 2 injections sous-cutanée/jour, espacées d'au moins 6 heures, 15- 45 min avant le repas
 - **Liraglutide** (Victoza®) : 6 mg, 1 seule injection sous-cutanée/jour, à heure fixe, indépendamment des repas
 - **Effets secondaires** : nausées ++, rarement vomissements, diarrhée
 - **Contre-indications** : grossesse
 - **Interactions médicamenteuses** : Sulfamides (majoration du risque d'hypoglycémie)
 - **Avantages** : perte de poids, réduction de l'HbA_{1c} de 1-1,5%, moindre risque d'hypoglycémie
 - **Inconvénients** : injection sous-cutanée, coût financier élevé, peu de recul
- **Inhibiteurs de la DPP-IV** :
 - **Présentations** :
 - **Sitagliptine** (Januvia®, Xelevia®) : 1 seule prise/ jour, AMM en mono-, bi- et trithérapie et avec l'insuline
 - **Vidagliptine** (Galvus®) : 2 prises/jour, AMM uniquement en bithérapie
 - **Saxagliptine** (Onglyza®) : 1 seule prise/jour, AMM uniquement en bithérapie
 - **Effets secondaires** : aucun
 - **Contre-indications** : insuffisance rénale sévère, grossesse
 - **Interactions médicamenteuses** : ralentisseurs de la conduction cardiaque (β-bloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques dont la Digoxine)
 - **Avantages** : réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,5-0,8%, pas de risque d'hypoglycémie en monothérapie (ni en association avec la Metformine et les glitazones), pas de prise de poids
 - **Inconvénients** : coût financier élevé, peu de recul

Inhibiteurs des α -glucosidases

- **Mode d'action :**

- Il s'agit d'un complément des autres traitements du diabète de type 2 lorsque celui-ci est mal contrôlé ou en cas de contre-indication des traitements recommandés
- Ce sont des inhibiteurs de façon compétitive et réversible de la liaison des oligosaccharides aux α -glucosidases intestinales
- Permettent de réduire la Glycémie Post-Prandiale (GPP) sans entrainer d'hyperinsulinisme ni modification du poids

DCI	Spécialité	Présentation (comprimé)	Posologie	Demi-vie
Acarbose	Glucor [®] + G	50 mg ou 100 mg (sécables)	50-200 mg, 3x/j, avalés avec un peu d'eau au début des repas ou croqués avec les premières bouchées	5-6h
Miglitol	Diastabol [®]	50, 100 mg	50 puis 100 mg, 3x/j, croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés avec un peu de liquide au début des repas	2-3h

- **Indications :** en complément du régime, en association avec toutes les classes thérapeutiques, particulièrement en cas de déséquilibre de la GPP
- **Contre-indications :** insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 25 ml/min), pathologie chronique du tube digestif (malabsorption, Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales, syndromes sub-occlusifs, hernies, côlon irritable...), grossesse et allaitement
- **Effets indésirables :** flatulences, météorisme, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, dyspepsie, symptômes dose-dépendants et régime-dépendants (➔ doses progressives), augmentation transitoire des transaminases, ictère, réactions cutanées, aucun risque d'hypoglycémie

Agent	Baisse HbA1c	Coût	Effet sur le poids	Intérêt d'une association à l'insuline
Metformine	0,6 à 2%	Très faible	Diminution	Oui
Sulfamides	0,6 à 2%	Faible	Prise modérée	±
Glinides	0,2 à 2%	Moyen	Neutre	±
Inhibiteurs des α glucosidases	0,4 à 0,8%	Moyen	Neutre	Possible
Glitazones	0,5 à 1,2%	Élevé	Prise ++	Possible
A GLPI	0,4 à 1,1%	Élevé	Diminution	Non
IDDP4	0,8 à 1,7%	Élevé	Neutre	Non

Facteurs de sélection des hypoglycémiantes

- Efficacité hypoglycémiant
- Effets extra-pancréatiques
- Profil d'innocuité
- Tolérance
- Coût
- Effet sur le poids corporel