

*Université Saad Dahleb de Blida*  
*Département de pharmacie*  
*Cours de pharmacologie de 4ème année*  
*2012-2013*

# ANTIDIABÉTIQUES

*Dr Djelloufi .S*  
*Maitre assistant en pharmacologie*

# ANTIDIABÉTIQUES

## Introduction

- Le glucose
- La glycémie

# ANTIDIABÉTIQUES

## I. Régulation physiologique de la glycémie

### 1. Gestion du glucose dans l'organisme

Transporteurs du glucose:

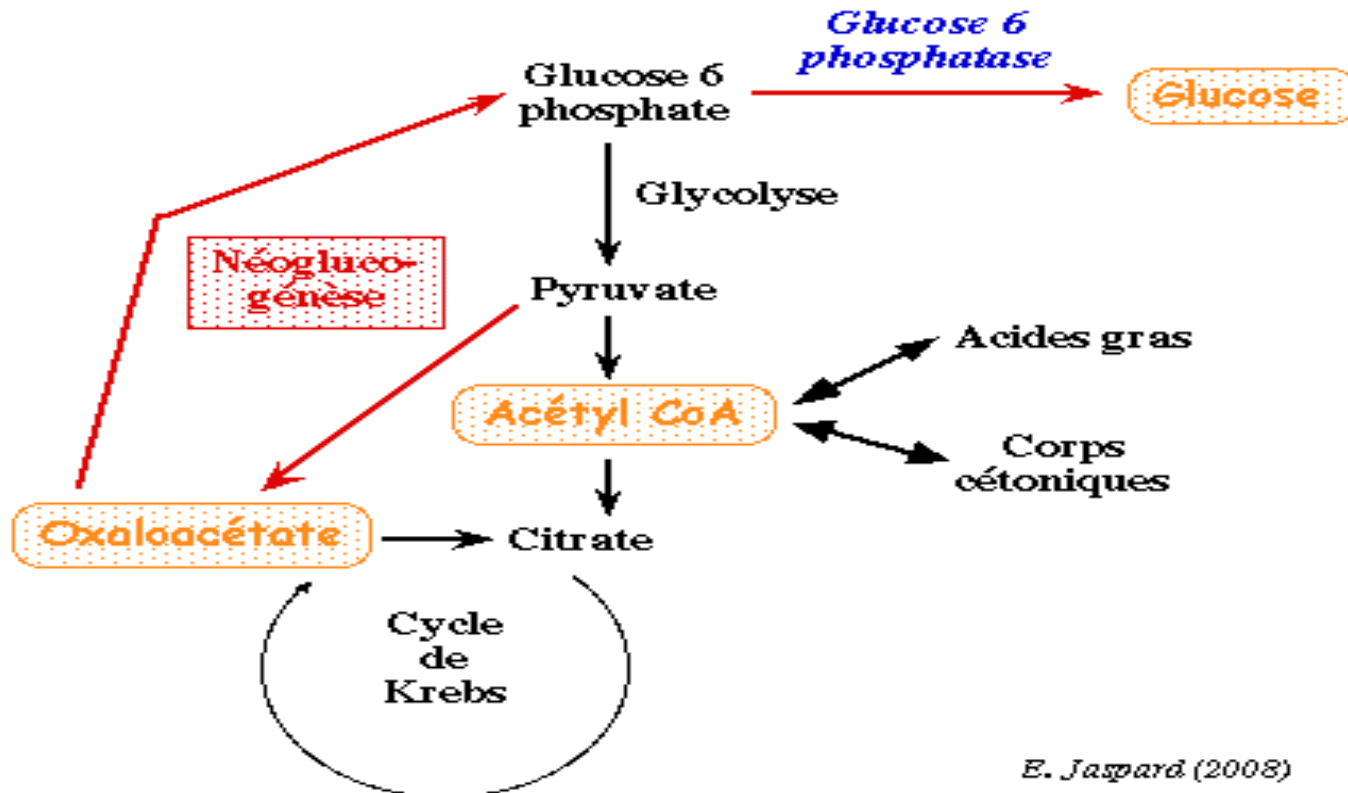
- Co-transporteur glucose/ $\text{Na}^+$ .
- GLUT1, GLUT2, GLUT3 : non insulino-sensibles.
- GLUT4 : insulino-sensible (muscle et tissu adipeux).

# ANTIDIABÉTIQUES

## I. Régulation physiologique de la glycémie

### 1. Gestion du glucose dans l'organisme

Métabolisme du glucose:



*E. Jaspard (2008)*



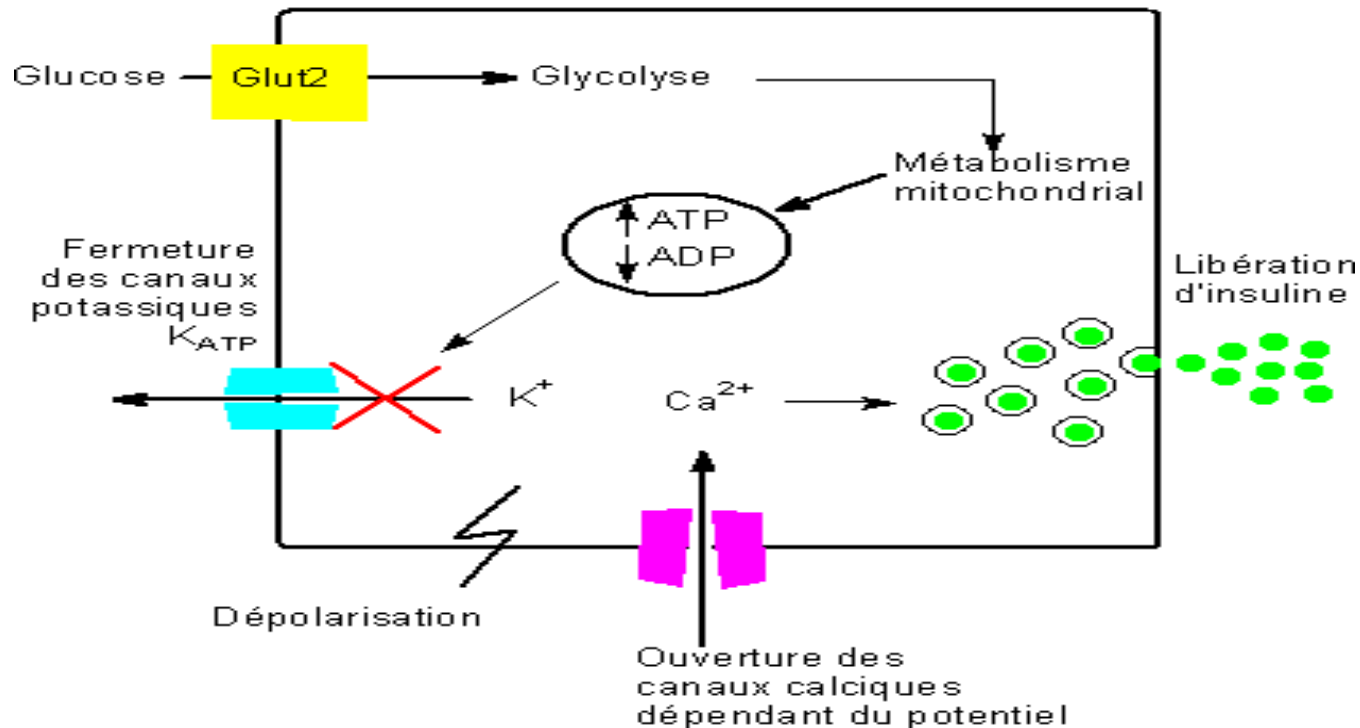
# ANTIDIABÉTIQUES

## I. Régulation physiologique de la glycémie

### 2. L'insuline

**Sécrétion de l'insuline:** le système détecteur du glucose

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline

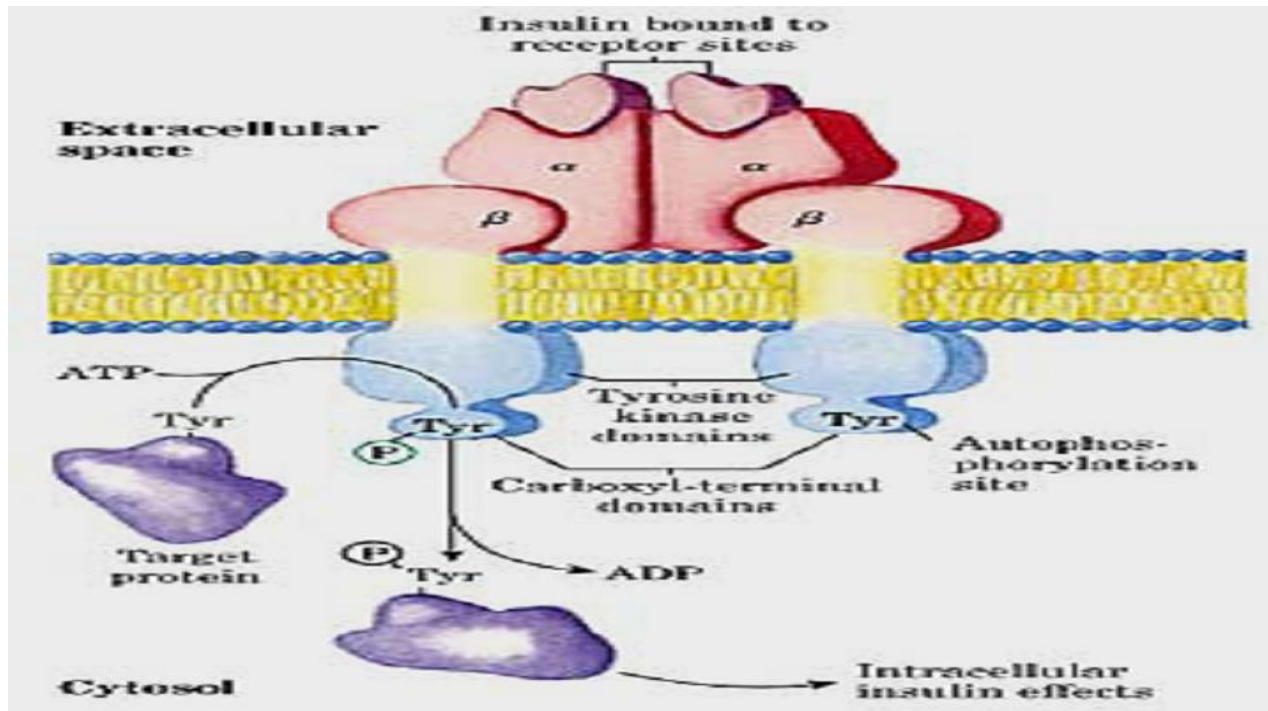


# ANTI-DIABÉTIQUES

## I. Régulation physiologique de la glycémie

### 2. L'insuline

#### Le récepteur de l'insuline



# ANTIDIABÉTIQUES

## I. Régulation physiologique de la glycémie

### 2. L'insuline

#### Action hypoglycémiante

- ↗ captation du glucose
- ↘ sa libération par le foie

#### Action sur les protides

- ↗ anabolisme
- ↘ néoglucogénèse

#### Effets biologiques de l'insuline

#### Effets centraux

- ↘ l'appétit

#### Autres effets

- ↘ glucagon
- ↗ kaliémie

#### Action sur les lipides

- ↗ lipogénèse
- ↘ lipolyse
- ↗ leptine

## II. Le diabète sucré

**Définition:** hyperglycémie

- A jeun  $\geq 1,26\text{g/l}$
- Post prandiale  $\geq 2\text{g}$

**Classification:**

- Diabète de type 1: insulinodépendant (destruction auto-immune + génétique).
- Diabète de type 2:
  - Anomalies de l'insulino-sécrétion.
  - Insulino-résistance.
- Diabète secondaire: pancréatique, endocrinien, iatrogène.
- Autre: diabète de MODY, diabète gestationnel.

**Complications du diabète :**

- Complications métaboliques.
- Complications dégénératives.
- Complications infectieuses.

# ANTIDIABÉTIQUES

## III. Classification des antidiabétiques

### 1. Antidiabétiques injectables

- Insulinothérapie.
- Autres hypoglycémiants injectables.

### 2. Antidiabétiques oraux

- Sulfamides.
- Glinides.
- Biguanides.
- Glitazones.
- Inhibiteurs des Alphaglucosidases.
- Inhibiteurs de la DPP-IV

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### 1. Sources de l'insuline:

- Extraction: porc, bœuf ⇒ insuline **hautement purifiée**.
- **Insuline dé-spécifiée** (porcine – 31<sup>ème</sup> a.a).
- Insuline humaine **biogénétique** (recombinante).
- **Analogues** de l'insuline humaine.

#### 2. Classification:

- Durée d'action: rapide et courte, intermédiaire ou lente, ultra-lente.

# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### *I. Insuline d'action rapide et courte*

##### **L'insuline ordinaire :**

- $pH_i = 2.5-3.5$ .
- Voie s/c: hexamère  $\rightarrow$  dimère  $\rightarrow$  monomère  $\rightarrow$  résorption.

##### **Les analogues de l'insuline humaine à action rapide (insulines ultra-rapides) :**

- Insuline Lispro
- Insuline Aspart
- Insuline Glulisine

Mono ou dimériques

# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### *II. Insuline d'action intermédiaire :*

**Insuline NPH (Neutral Protein Hagedorn) : insuline isophane:**

- Insuline + Zn + protamine /HPO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

**Insuline lente: insuline zinc:**

- Insuline cristalline (ultra-lente)+ insuline amorphe (1/2 lente) /acétate.

#### *III. Insuline biphasique :*

- Insuline NPH + insuline rapide.

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### *IV. Insuline ultra-lente*

##### **Insuline glargine:** 4a.a

- pHi = 6,8.
- Formulation: pH = 4 → soluble.
- S/C: pH neutre → précipitation.
- Résultat: durée 24h sans pic.

##### **Insuline détémir:**

- Insuline humaine – 30<sup>ème</sup> a.a + AG à C<sub>14</sub>.
- Héxamère + liaison à l'albumine S/C puis plasmatisque.

##### **Insuline degludec (Janvier 2013):**

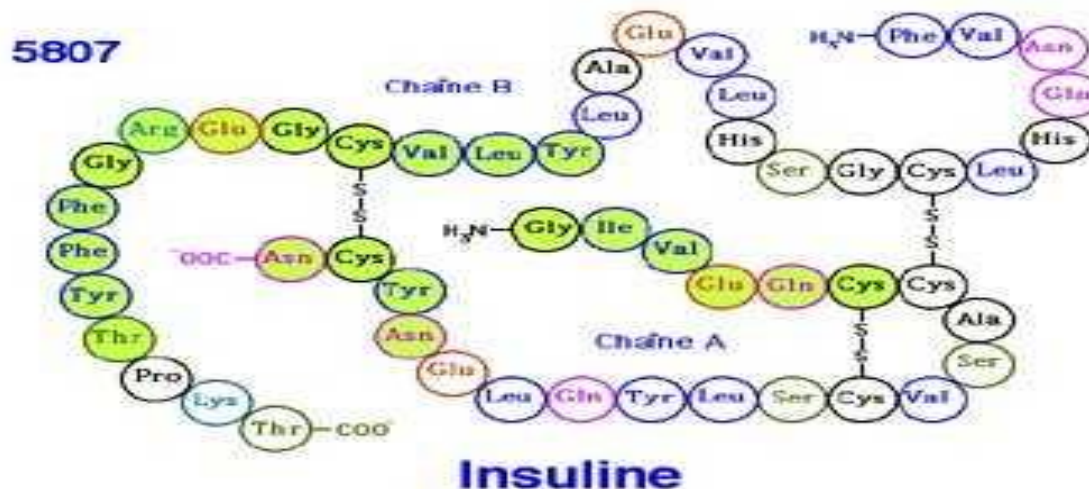
- Insuline humaine – 30<sup>ème</sup> a.a + AG à C<sub>16</sub>.
- Héxamère + liaison à l'albumine S/C puis plasmatisque.
- Données sur l'innocuité cardiovasculaire insuffisants.

# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

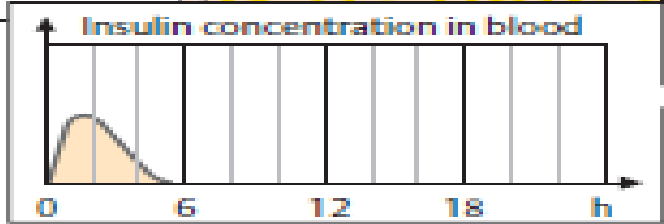
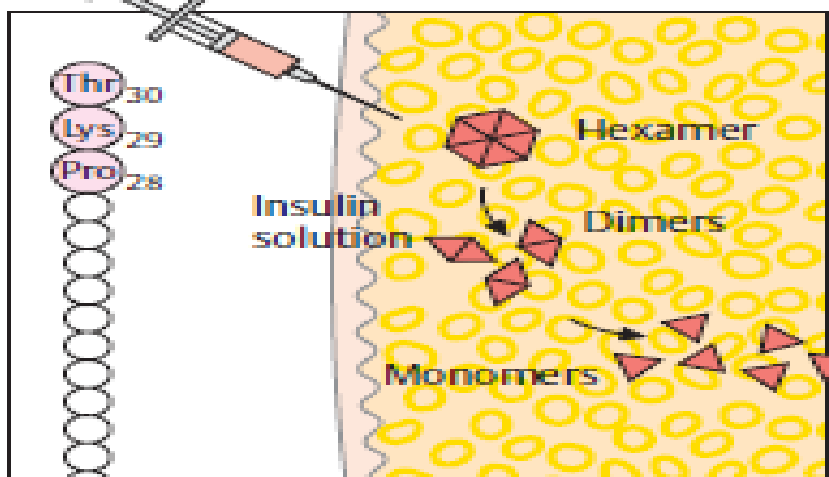
### 1. Insulinothérapie

- Insuline Lispro (Lysine B28, Proline B29).
- Insuline Aspart (Ac.Aspartique B28).
- Insuline Glulisine (Lysine B3, Ac.glutamique B28).
- Insuline glargine (Glycine A21, Argénine B30a, L-Argénine B30a, L-Argénine B30b).

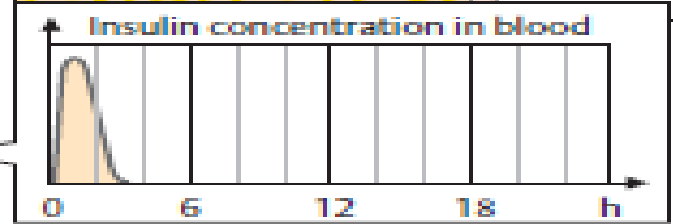
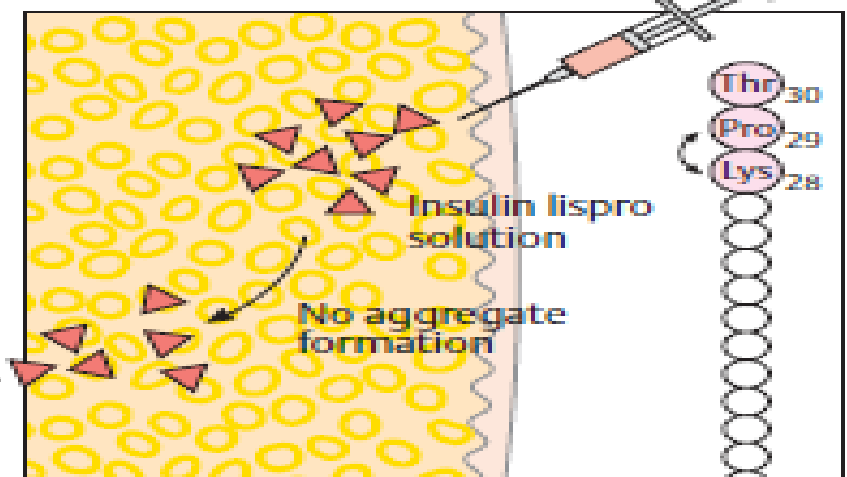




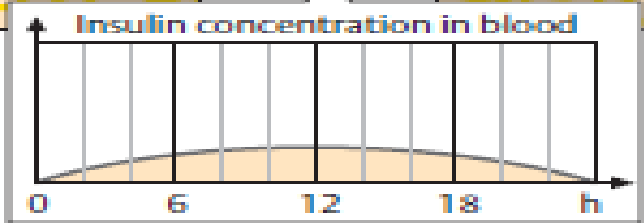
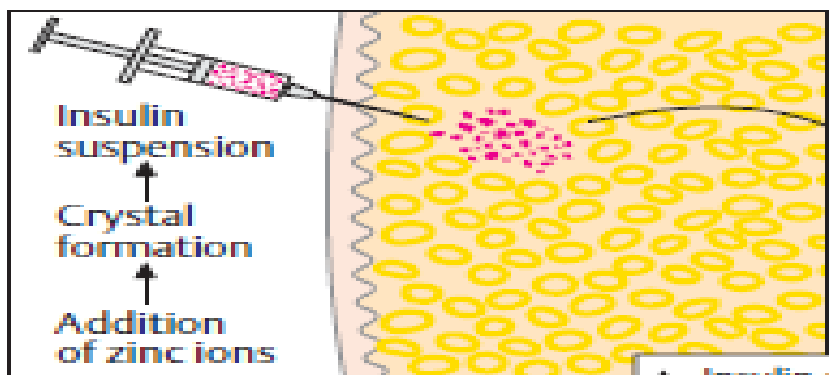
### Human insulin solution



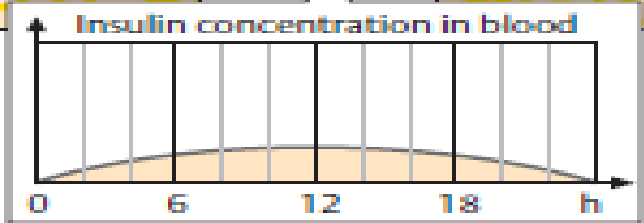
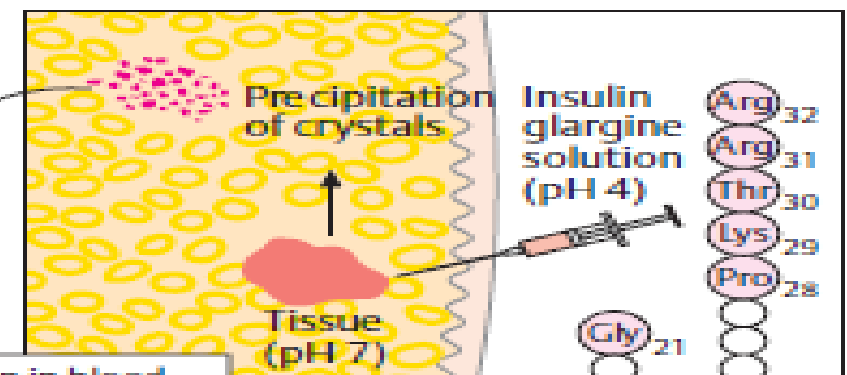
### Variation in amino acid sequence



### Variation in formulation



### Variation in amino acid sequence



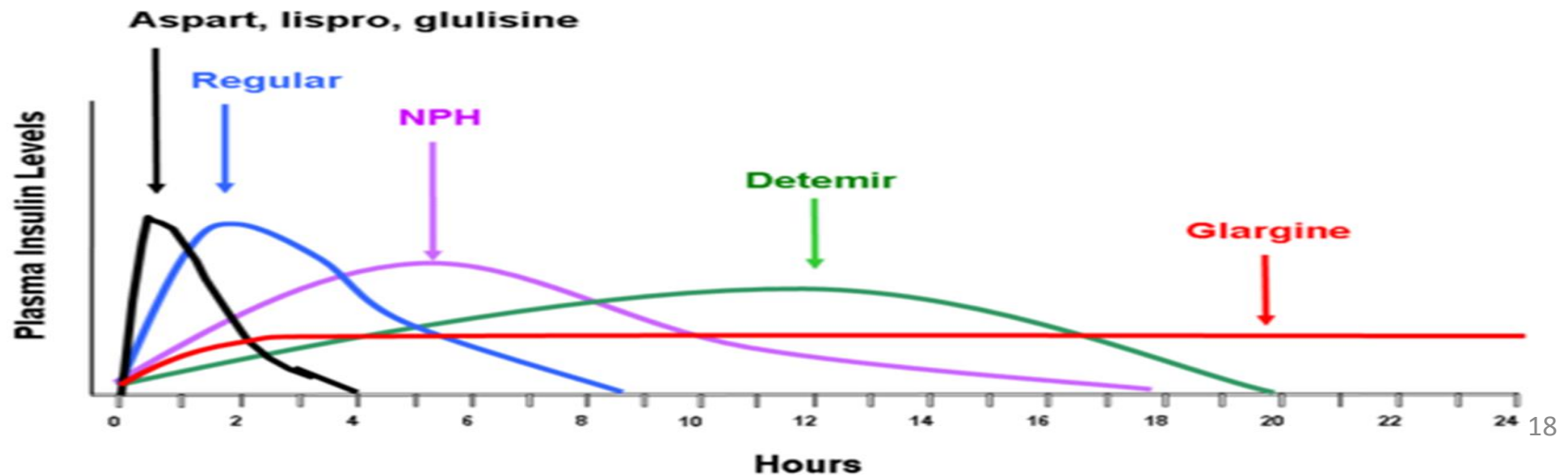
# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### 3. Pharmacocinétique :

Type d'insuline	Délai d'action	Max d'effet	Durée d'action	Max de durée
Insuline ordinaire	0,5-1h	2-3h	3-6h	6-8h
Lispro	15-30mn	1-2h	3-4h	4-6h
Aspart	15-30mn	1-2h	3-5h	5-6h
Glulisine	15-30mn	1-2h	3-4	5-6h
NPH	2-4	4-6h	8-12	14-18h
Glargine	4-5h	-	22-24	24h
Détémir	2h	6-9h	14-24	24h



# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### 4. Effets indésirables :

- Hypoglycémie.
- Insulino-résistance.
- Hypokaliémie.
- Réaction locale.

#### 5. Indications :

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2: si  $HbA_{1c} > 7\%$  pdt plusieurs mois sous antidiabétiques oraux.

# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 1. Insulinothérapie

#### 6. Nouvelles présentations / Perspectives:

- Insuline inhalée (Exubéra).
- Pompe intrapéritonéale.
- Liposome d'insuline.
- Transplantation pancréatique.
- Thérapie génique.



## IV. Antidiabétiques injectables

### 2. Autres hypoglycémisants injectables

#### 1. Exénatide

- Analogue de Exendine-4 (*Heloderma suspectum*).
- Partage 50% de la séquence de GLP-1 ou incrétine (hormone gastro-intestinale): **Incrétinomimétique**.
- Glucose  $\Rightarrow$   $\nearrow$ GLP-1:
  - $\nearrow$ Sécrétion d'insuline dépendante du glucose.
  - $\searrow$ Sécrétion post-prandiale de glucagon.
  - $\searrow$ VG.
- Avantage: perte du poids.
- Effets indésirables: gastro-intestinaux.
- Interactions médicamenteuses:  $\searrow$ VG.

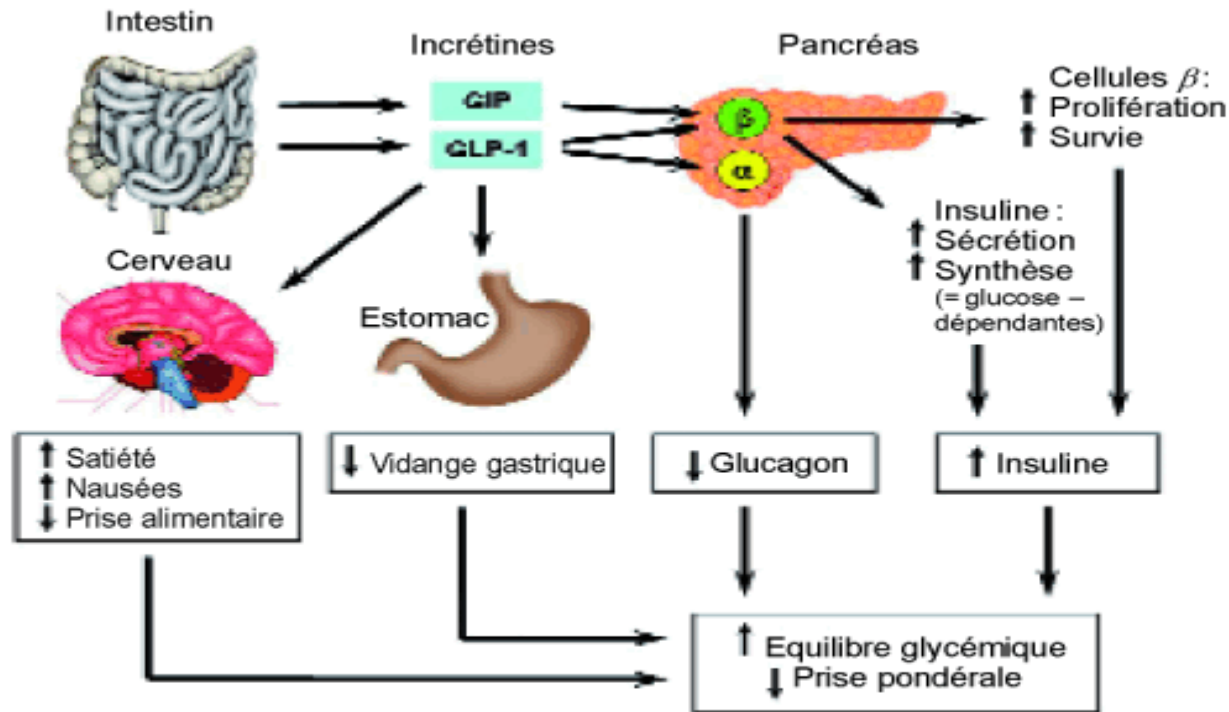


# ANTIDIABÉTIQUES

## IV. Antidiabétiques injectables

### 2. Autres hypoglycémifiants injectables

#### 1. Exénatide



**Figure 1.** Physiopathologie de l'axe des incrétines : effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire

GIP : Gastric inhibitory polypeptide. GLP-1 : Glucagon-like peptide 1.

## IV. Antidiabétiques injectables

### 2. Autres hypoglycémiants injectables

#### 2. Pramlintide

- Antihyperglycémiant amylinomimétique.
- Amyline: hormone co-sécrétée avec l'insuline.
- ↙ Sécrétion post-prandiale de glucagon.
- ↙ VG + perte du poids.

## V. Antidiabétiques oraux

- Les sulfamides
- Les glinides
- Les biguanides
- Les glitazones
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases
- Les inhibiteurs de la DPP-IV

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 1. Sulfamides

#### Structure chimique :

- Aryl-sulfonyl-urée.

#### Classification :

- 1<sup>ère</sup> génération: Tolbutamide, Chlorpropamide.
- 2<sup>ème</sup> génération : Glibenclamide, Glimépiride, Glipizide, Gliclazide.

#### Pharmacocinétique :

- Biodisp et liaison aux PP ↗.
- Métabolisme CYP2C9.
- Élimination urinaire+/- biliaire.

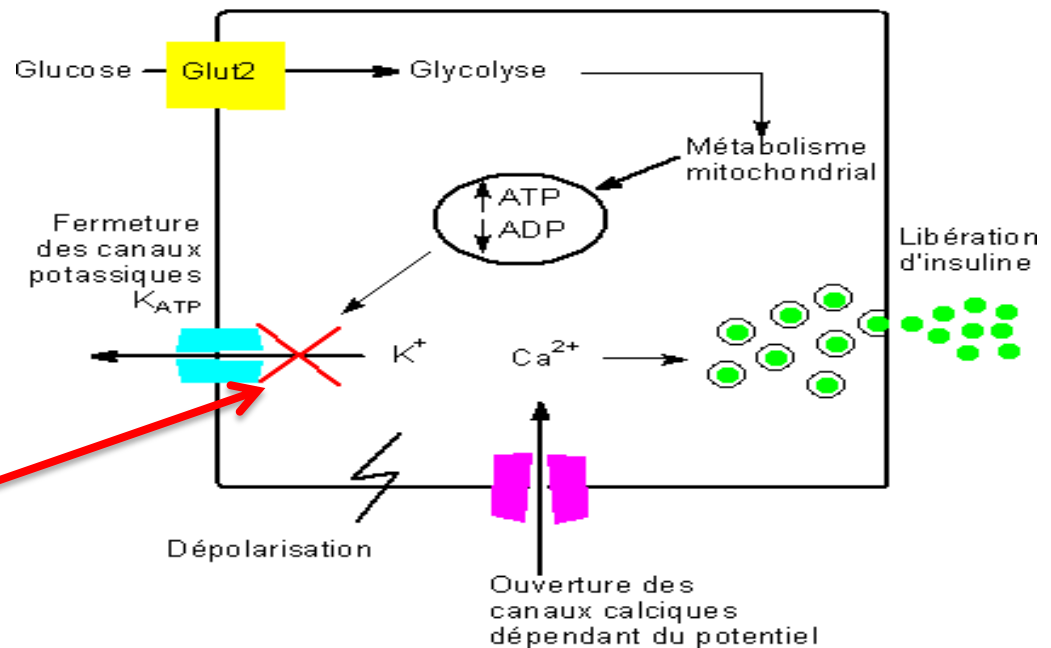
# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 1. Sulfamides

Mécanisme d'action :

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline



Sulfamides

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 1. Sulfamides

#### **Effets indésirables :**

- Hypoglycémie.
- Troubles digestifs.
- Hypersensibilité.

#### **Interactions médicamenteuses :**

- Fixation aux PP: AVK, Miconazole.
- Métabolisme: Chloramphénicol, IMAO, Cimétidine.
- Excrétion rénale: probénicide, allopurinol.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 2. Glinides

- Répaglinide
- Natéglinide

#### Mécanisme d'action :

- Similaire aux sulfamide (mais sites d'action différents).

#### Avantages :

- Absorption très rapide,  $t_{1/2}$  court.
- Hypoglycémies moins fréquentes.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

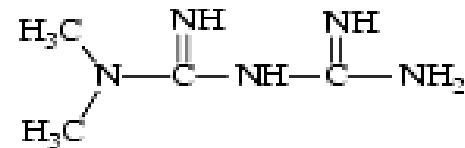
### 3. Biguanides : Metformine

#### Mécanisme d'action:

- Insulino-sensibilisateur non hypoglycémiant.
- ↙ la résistance périphérique à l'insuline.

#### Pharmacocinétique :

- Non métabolisée, élimination rénale.



#### Effets indésirables

- Troubles digestifs, acidose lactique.

#### Contre indications

- IR même modérée.

## V. Antidiabétiques oraux

### 4. Glitazones : Thiazolidinedione

- Rosiglitazone
- Pioglitazone

#### Mécanisme d'action:

- Agissent sur les récepteurs PPAR- $\gamma$  (récep.nucléaire).
- Stimulent la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes au niveau SC.
- Migration des graisses des viscères, foie et plasma vers l'espace SC.
- ↙ insulino-résistance.
- Action très lente sur la glycémie (3-4 mois).

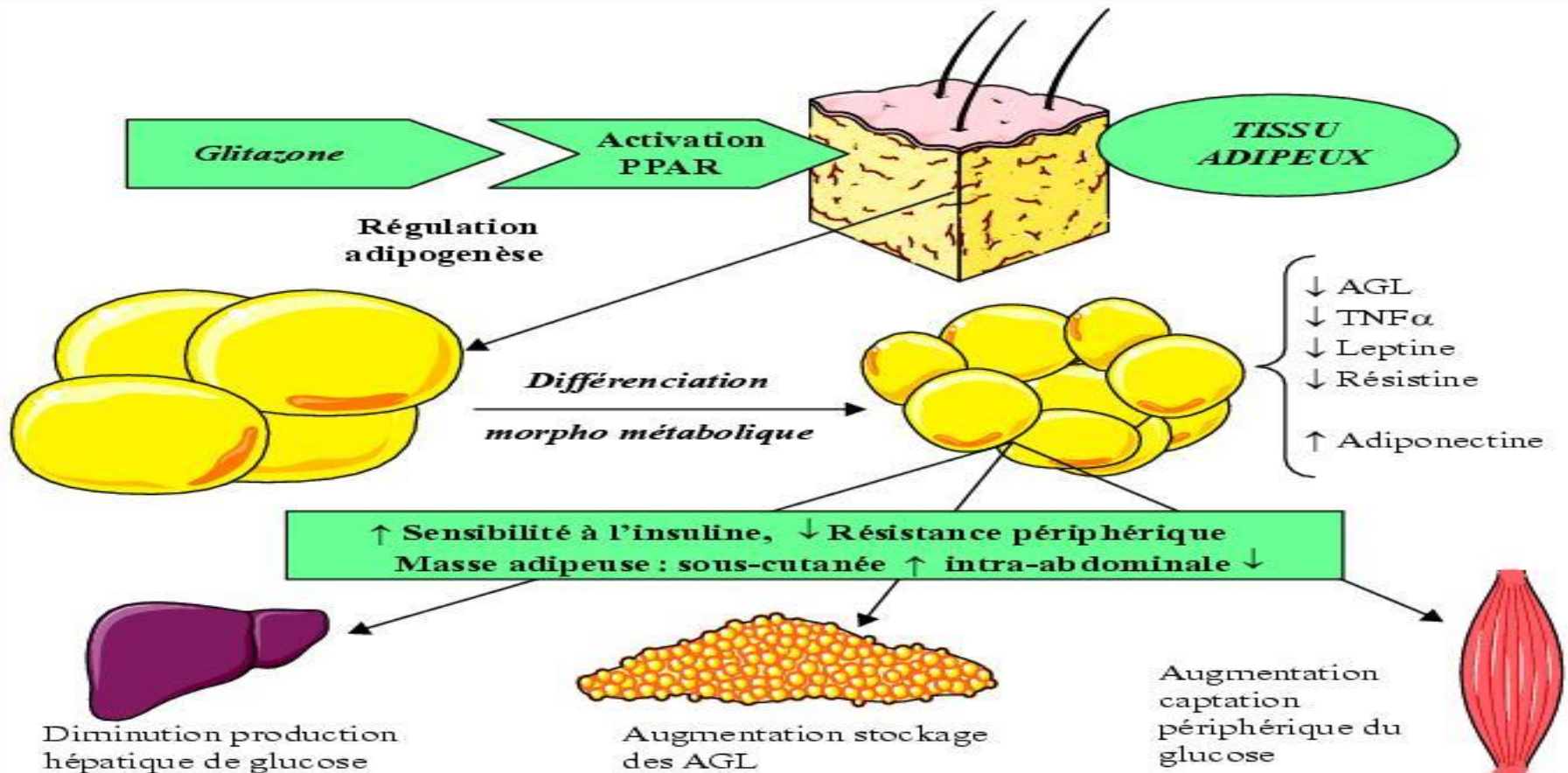
#### Effets indésirables:

- Dysfonctionnement hépatocellulaire, gain de poids.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 4. Glitazones : Thiazolidinedione



## V. Antidiabétiques oraux

### 5. Inhibiteurs des alpha-glucosidases

- Acarbose
- Miglitol

#### Mécanisme d'action :

- Retardent la dégradation des disaccharides en sucres simples  $\Rightarrow$   $\downarrow$  glycémie post prandiale.

#### Pharmacocinétiques :

- Mécanisme d'action limité à la face interne de l'intestin.

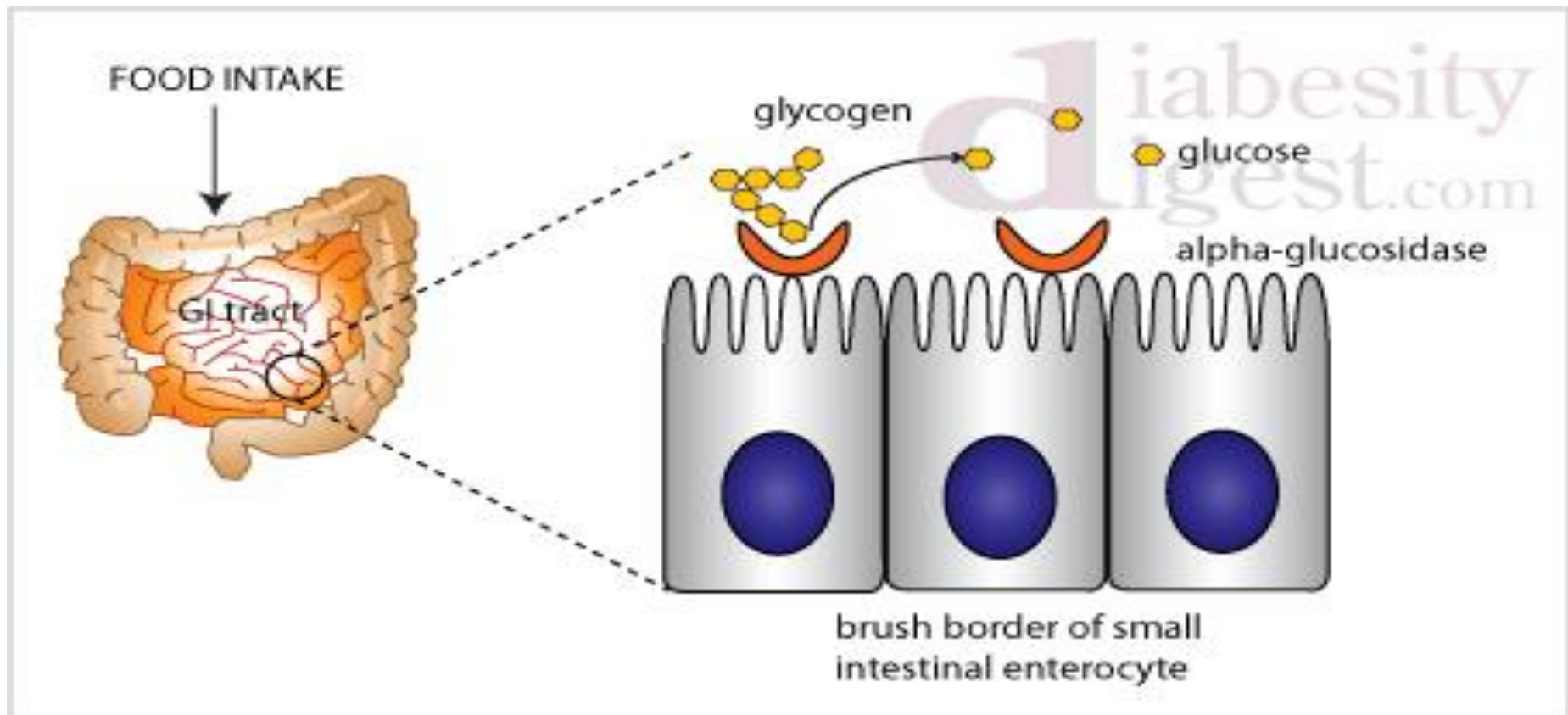
#### Effets indésirables :

- Troubles digestifs.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 5. Inhibiteurs des alpha-glucosidases



# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 5. Inhibiteurs de la DPP-4

- Sitagliptine
- Vildagliptine

#### Mécanisme d'action :

- La *dipeptidyl peptidase-4* dégrade le GLP-1.
- Les *IDDP-4*  $\Rightarrow$   $\nearrow$   $t_{1/2}$  de GLP-1  $\Rightarrow$  effet *incrétinomimétique*.

#### Effets indésirables :

- Bien tolérés.
- Données de sécurité et de toxicité à long terme limités.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 5. Inhibiteurs de la DPP-VI

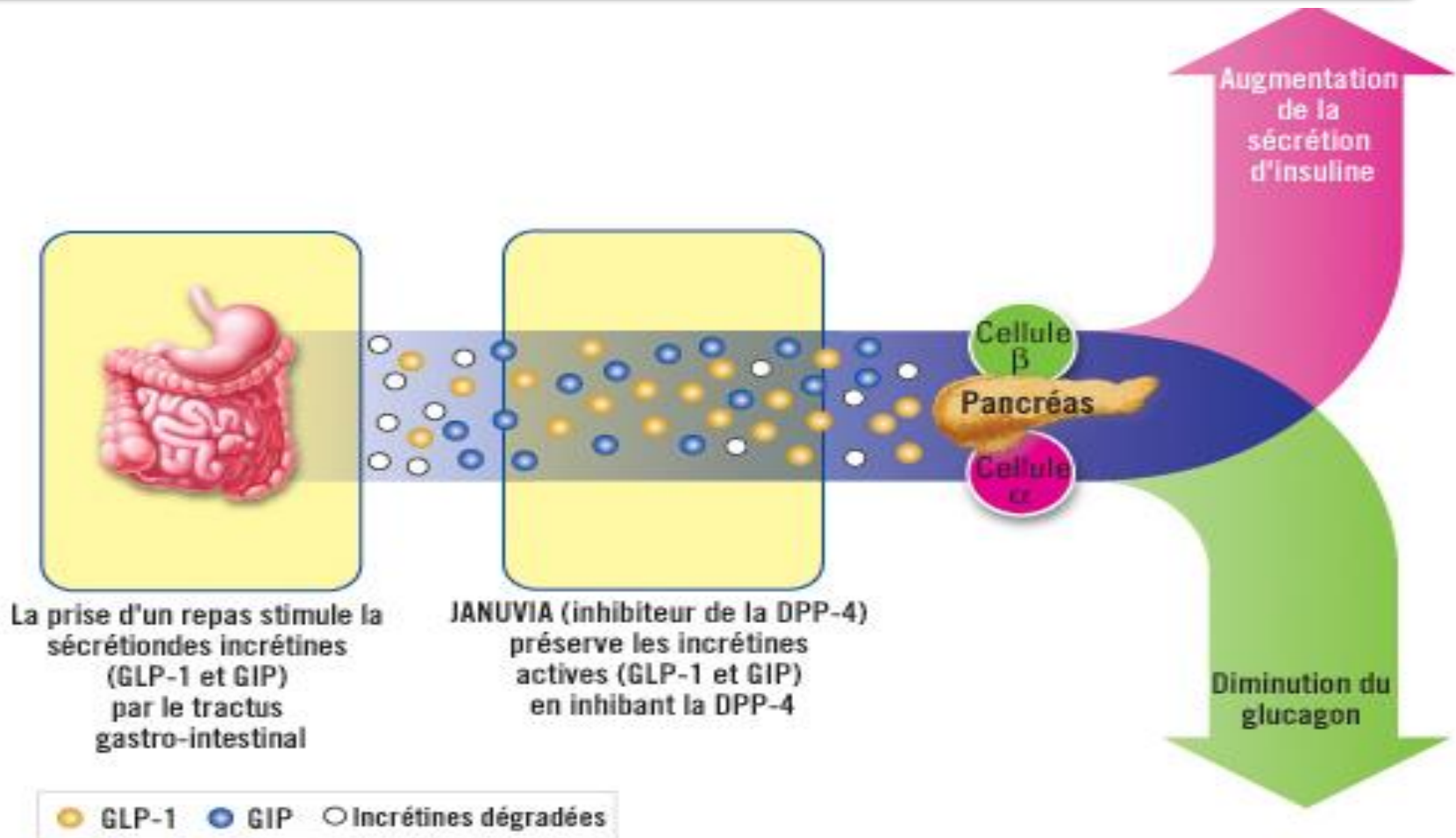


Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques.

# ANTIDIABÉTIQUES

## V. Antidiabétiques oraux

### 5. Inhibiteurs de la DPP-IV

