

Les Antidiabétiques

Dr Carole BERTHOLOM
Pharmacien CHPM

Plan

I. Physiopathologie du diabète

1. Présentation de la maladie
2. Définition du diabète
3. Types de diabète
4. Complications du diabète

II. Les médicaments antidiabétiques

1. Les Insulines

2. Les antidiabétiques oraux Classiques

- Biguanides : Metformine (Stagid°, Glucophage°)
- Sulfamides (Diamicron°, Amarel°, Daonil°)
- Glinide (Novonorm°)
- Inhibiteurs des Alpha Glucosidases (Glucor°, Diastabol°)

3. Les Nouveaux antidiabétiques

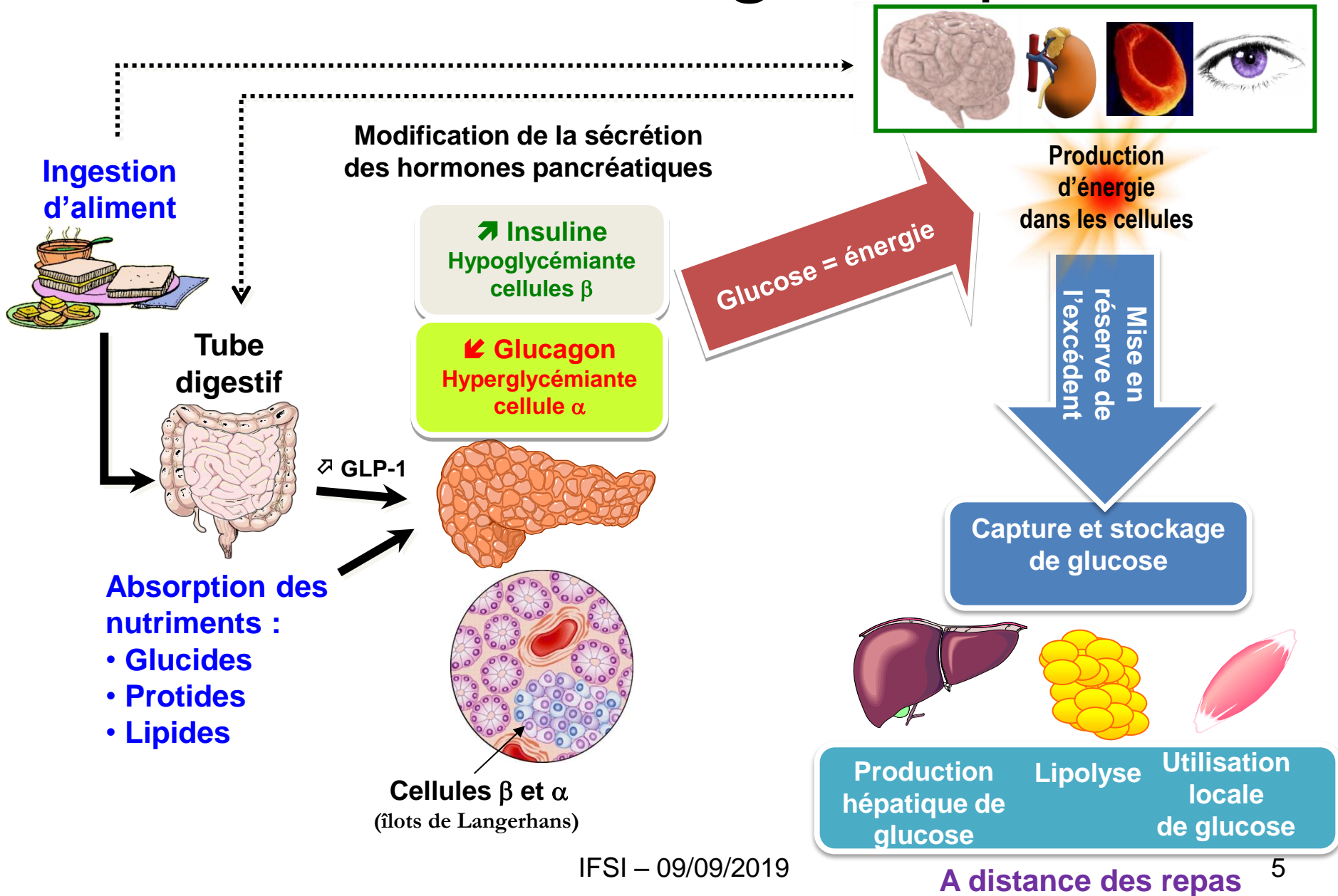
- Inhibiteurs de la DPP-4 : gliptines (Januvia°, Galvus°, Ongliza° cp)
- Analogues du GLP-1 : incrétinomimétiques (Byetta°, Victoza° inj)
- Inhibiteurs du SGLT2 : glifozines (Forxiga°, Jardiance°, Invokana° cp)

I- Physiopathologie du diabète

Présentation de la maladie

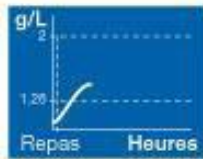
- 100 millions de diabétiques dans le monde, dont 2 millions en France.
- 6% des lits d'hôpitaux sont occupés par des diabétiques.
- Le diabète est la 1ère cause de cécité acquise non traumatique de l'adulte (cf complications).

L'homéostasie glucidique



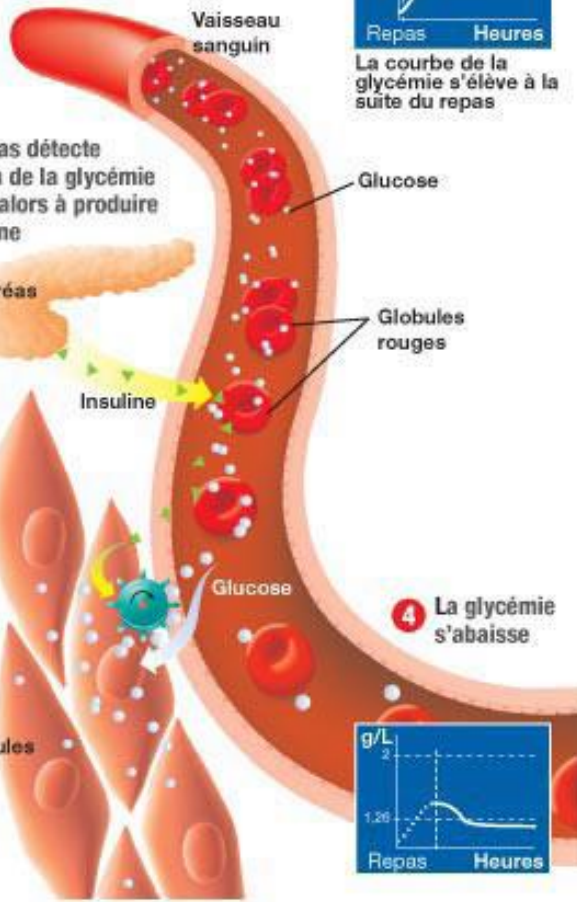


1 Après un repas, la quantité de sucre dans le sang (la glycémie) s'élève



La courbe de la glycémie s'élève à la suite du repas

2 Le pancréas détecte l'élévation de la glycémie et se met alors à produire de l'insuline



3 L'insuline stimule la pénétration du glucose dans les cellules

4 La glycémie s'abaisse



Définition du diabète

Le diabète sucré se définit par une hyperglycémie chronique

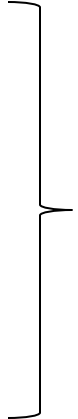
1. Critères diagnostiques (OMS-1997)

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l)
 - 8 heures de jeun ou plus, sur plasma veineux, à 2 reprises
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (en cas de doute)
 - 2 heures après administration de 75g de glucose (=15 morceaux de sucre),
 - Glycémie ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l).

2. Signes cliniques

- polyurie
 - soif intense (polydypsie)
 - faim
 - perte de poids
-
- évocateurs d'une hyperglycémie, mais ne sont pas toujours présents → découverte tardive du diabète par ses complications...

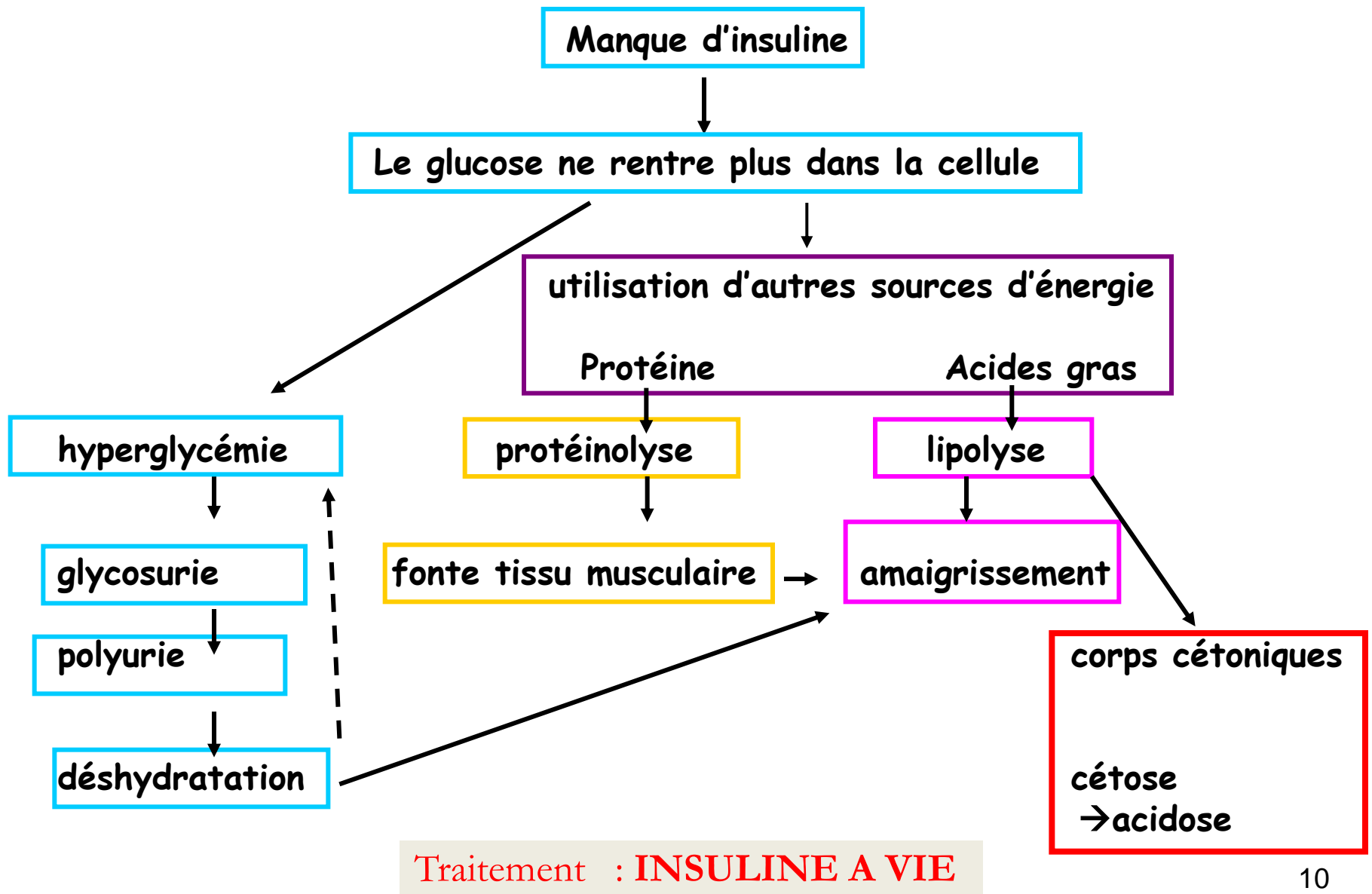
Types de diabète

1. Diabète insulino-dépendant
 - DID ou diabète de type I
 2. Diabète non insulino-dépendant
 - DNID ou diabète de type II
- 
- étiologie inconnue
3. Diabète dû à des causes spécifiques
 - Médicaments, pancréatite chronique, hyperthyroïdie...
 4. Diabète gestationnel
 - Mis en évidence lors d'une grossesse

Diabète de type 1

- 15 à 20% des causes du diabète en France
- sujet jeune (avant 20 ans)
- destruction des îlots β de Langerhans du pancréas → **sécrétion diminuée d'insuline** → le glucose ne peut plus être utilisé par les cellules → utilisation d'une autre source énergétique fournie par la dégradation des lipides → augmentation sanguine des acides gras et de leurs métabolites (les corps cétoniques) → tendance à l'acidocétose
- apparition brutale
- prédisposition génétique

Physiologie acido-cétose



Diabète de type 2

- 80% des diabètes en France
- essentiellement après 40 ans, avec souvent une surcharge pondérale et des antécédents familiaux de diabète
- Associé à d'autres facteurs de risque : HTA, dyslipidémie
- **efficacité diminuée de l'insuline (insulinorésistance)** → compensation des cellules pancréatiques par une sécrétion accrue d'insuline (la glycémie reste normale), mais jusqu'à une certaine limite !!! → après plusieurs années, survient secondairement un **déficit en insuline** (apparition d'une hyperglycémie)
- début insidieux

Complications métaboliques du diabète

- acidocétose
 - Diabète de type I
- coma hyperosmolaire (= hyperglycémie importante avec déshydratation)
 - Diabète de type II chez le sujet âgé
 - complication exceptionnelle

Complications dégénératives du diabète

- Dépôt de glucose dans les vaisseaux
- Après plusieurs années d'évolution du diabète
- Détérioration fonctionnelle des organes
 - Atteintes des petits vaisseaux = Microangiopathies
 - des reins (néphropathie) → insuffisance rénale terminale
 - des nerfs périphériques (neuropathies = perte de sensibilité des extrémités + douleur), en particulier des pieds (+++) → risque de mal perforant plantaire, d'amputation
 - de la rétine (= rétinopathie diabétique) → cécité
 - Atteintes des grosses artères = Macroangiopathies
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral
 - Artérite des membres inférieurs

Complications infectieuses du diabète

Le déséquilibre du diabète favorise les infections

- au niveau du pied (+++)
 - perforation plantaire, gangrène pouvant conduire à l'amputation
 - RECOMMANDATIONS DE SOINS (+++)
- infections urinaires, souvent asymptomatiques

Les infections sont responsables de décompensation du diabète (+++)

→ hypoglycémie

Prise en charge du diabète

- Diététique
 - Activité physique
 - Médicaments
-
- Prise en charge globale
 - Pour diminuer les risques de complications

II- Médicaments antidiabétiques

1. Les Insulines

Insulinothérapie : indications

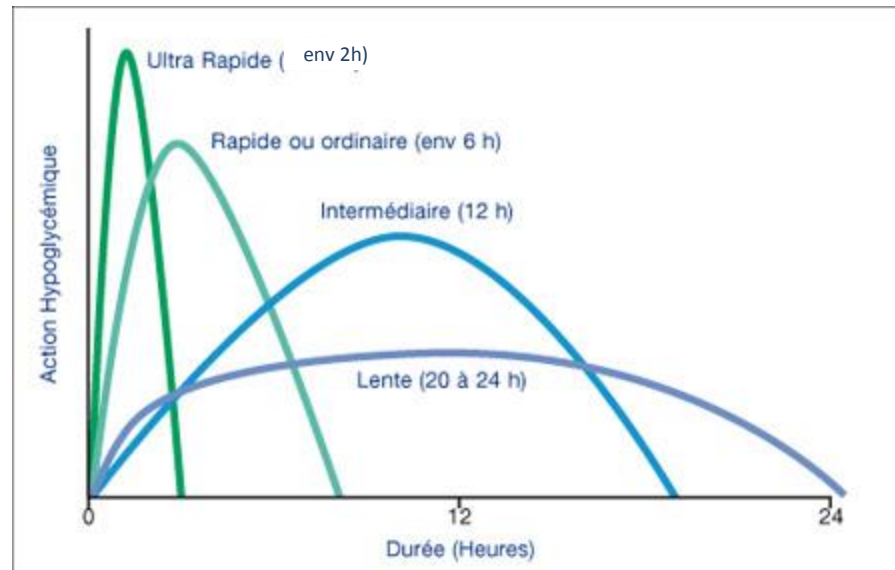
- Traitement de substitution du diabète de type 1 (à vie)
- Prescription temporaire ou définitive chez les Diabétiques de type 2, en association avec les autres hypoglycémiants
- Diabète de la femme enceinte
- Traitement des complications

Insulinothérapie : objectif thérapeutique

- **adapté à chaque malade,**
- obtention d'un **équilibre glycémique** correct, pour prévenir l'apparition des complications neurodégénératives à long terme (chez les adultes jeunes) :
 - glycémie entre 0,7 et 2g/l, avec une moyenne $\leq 1,4$ g/l
 - taux d'hémoglobine glyquée (reflet de l'équilibre glycémique des 6 semaines précédentes) $\leq 7\%$

Classification des insulines (1)

- Durée d'action (1)



Classification des insulines

- Durée d'action (2)

Insulines	Composition	Délai d'action	Durée d'action	Administration (aspect)	Exemples
1- Très rapides (Analogues)	Insuline modifiée pour accélérer sa solubilisation et son absorption	8-15 min	2 à 5 heures	Juste avant un repas (10 à 15 min) (limpide, incolore)	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline aspartate : NovoRapid®, Fiasp® (délai 4 min) - Insuline lispro : Humalog® - Insuline glulisine : Apidra®
2- Rapides	Insuline solubilisée	30 min	5 à 8 heures	20 à 30 min avant un repas (limpide, incolore)	<ul style="list-style-type: none"> - Actrapid® - Insuman® Rapid
3- Intermédiaires	Ajout d'excipient (protamine, Zinc) permettant relargage plus ou moins rapide dans le sang	1 heure	18 à 20 heures	Soit au moment, soit indépendamment des repas (Insuline laiteuse)	<ul style="list-style-type: none"> - Insulatard® - Umuline® NPH - Insuman® Basal
	Mélange d'analogue rapide + Intermédiaire	15 min	12 à 18 heures	Au moment des repas (Insuline laiteuse)	<ul style="list-style-type: none"> - Novomix®30 - Humalog® Mix 25 - Humalog® Mix 50 <p><i>(Le chiffre indiqué correspond au % d'insuline rapide)</i></p>
4- Lentes	Insuline modifiée	2 à 4 heures	20 à 24 heures	1 à 2 inj/j, au même moment (limpide, incolore) → Ne pas mélanger à d'autres	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline glargine : Lantus®, Abasaglar®, Toujeo® - Insuline detemir : Levemir®
5- Ultra-lente	Insuline modifiée	2 à 4 heures	42 heures	1 inj/j, à n'importe quel moment, de préférence au même moment (limpide, incolore)	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline desuglec : Tresiba®

Classification des insulines (2)

- Formes galéniques (1)

- Flacon (10ml)
pour seringue à insuline
graduée en UI à UU



- Cartouche (1,5 ou 3ml),
pour stylo réutilisable



→ Concentration unique à **100 UI/ml** ... jusque juin 2015

- Formes galéniques (2)

- Cartouche (3ml) pour pompe (Insuman® Infusat)



- Stylo prérempli jetable (3ml)



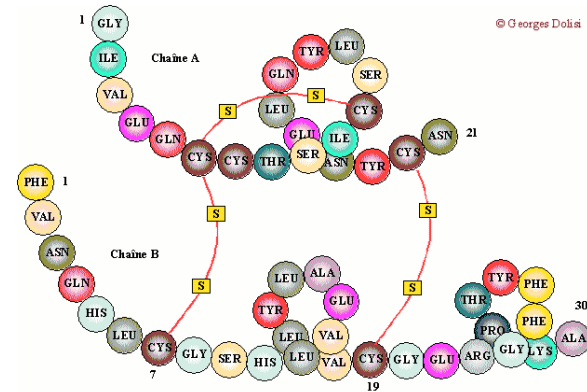
... Depuis juin 2015, nouvelles tions à **200 UI/ml** G° stylo) et **300 UI/ml** ne lente)

→ attention aux risques d'erreur



Classification des insulines (3)

- Mode de préparation (1)



- Séquence humaine

- issue du génie génétique : insertion d'un **gène codant pour les chaînes A et B de l'insuline humaine** dans l'ADN de bactéries (E. Coli, Saccharomyces cerevisiae)

- Analogues de l'insuline humaine

- issus du génie génétique où **un ou plusieurs acides aminés de la protéine normale sont remplacés**, en vue de modifier la cinétique et la solubilité de l'insuline

Classification des insulines (4)

- Bio-similaire
 - Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence déjà commercialisé.
 - Il bénéficie des mêmes propriétés physico-chimiques et biologiques. Il s'agit de la même substance et forme pharmaceutique ayant une efficacité et sécurité équivalentes.
 - Ex : insuline glargine abasaglar° \leftrightarrow Lantus°

Schémas thérapeutiques (1)

- Il n'existe pas de posologies standards. Les doses d'insuline sont fonction des besoins du patient et **adaptées au cas par cas**.
- Les prises d'insulines sont réparties en **4, 3, 2 ou 1 injection par jour** :
 - 3 (voire 4) inj/j → à privilégier chez les sujets jeunes, les sportifs, les femmes enceintes (meilleur contrôle de la glycémie et réduction des complications)
 - 2 inj/j → si compromis à faire
 - 1 inj/j le matin → chez les personnes âgées (confort).
- Les injections sont effectuées **avant les repas**, pris à heures fixes, afin de prévenir les pics d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Schémas thérapeutiques (2)

- La mise en route d'un traitement par insuline est **initialisée en milieu hospitalier**. Elle se fait souvent de façon empirique, en commençant par des doses modestes (par ex, 5 à 15 UI d'insuline rapide avant les repas) et en augmentant de 2 UI en 2 UI les injections jusqu'à l'équilibre glycémique souhaité.
- Les besoins journaliers en insuline sont en moyenne de **0,7 à 0,8 UI/kg/j**.

Modalités d'injection de l'insuline

L'insuline doit être administrée par voie parentérale (inefficacité per os par destruction enzymatique).

- Elle est principalement administrée par **voie SC**.

- Injecter par voie SC profonde, perpendiculairement à la peau, en changeant de site d'injection de quelques centimètres à chaque fois (sinon risque de lipodystrophie)
- La vitesse d'absorption de l'insuline varie en fonction des sites = abdomen > épaule > fesse > cuisse.

↓
insuline rapide

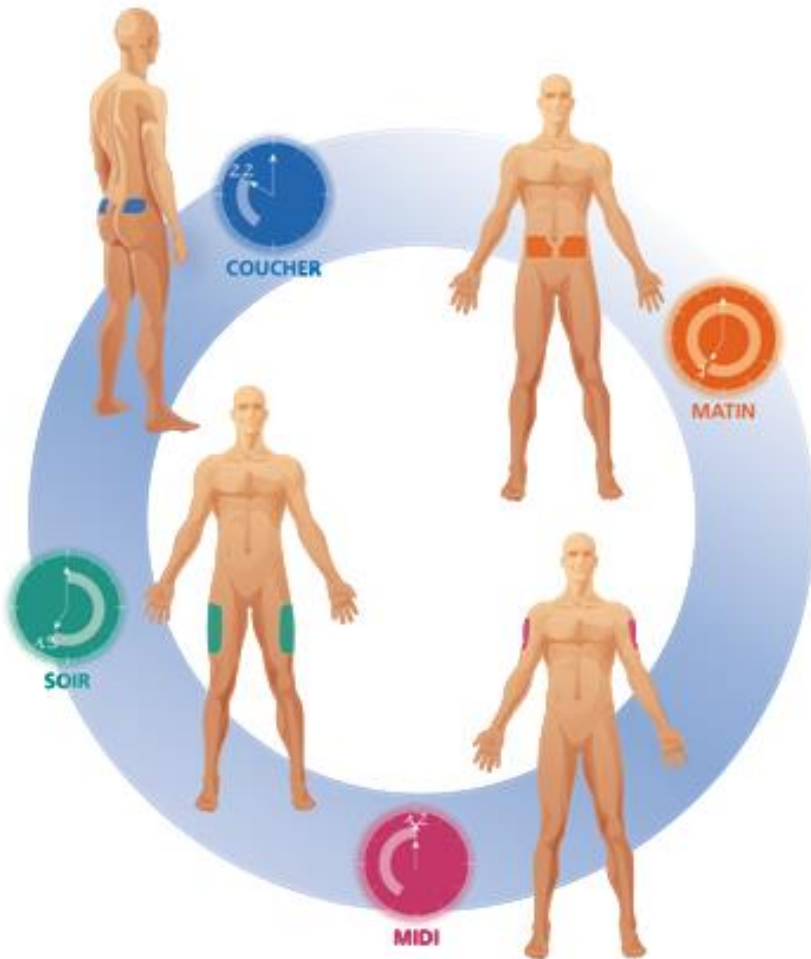
↓
insuline lente

- Les voies IV, IM et IP (intrapéritonéale)

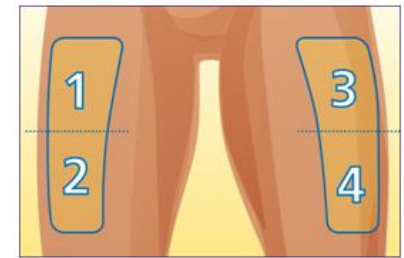
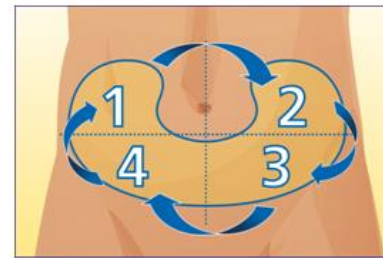
→ insulines **rapides** uniquement



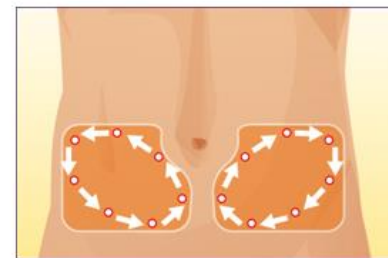
Rotation des sites d'injection de l'insuline






Varier les sites



Espacer les points d'injection



Insulines : Modalités d'utilisation

- Les insulines laiteuses doivent être homogénéisées... 
 - roulement entre les doigts une dizaine de fois puis de bas en haut (ne pas agiter vigoureusement)
 - But : éviter les risques d'hypoglycémie
- ... et mises à température ambiante avant emploi.
 - But : éviter les injections douloureuses
- Ne pas oublier de purger l'aiguille avant chaque injection 
- Utiliser une nouvelle aiguille pour chaque administration
- Un stylo ne peut être utilisé que chez un seul patient et doit être identifié avec une étiquette de patient 
 - Risque de contamination microbologique par reflux de sang ou de cellules épithéliales dans le stylo

Conservation des insulines

- Avant 1ère utilisation, à conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8° C)



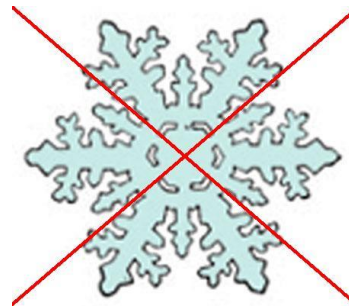
25° C

- ◆ Après 1ère utilisation, à conserver à température ambiante (< 25° C) pendant 4 semaines

→ étiqueter avec date ouverture + date d'élimination

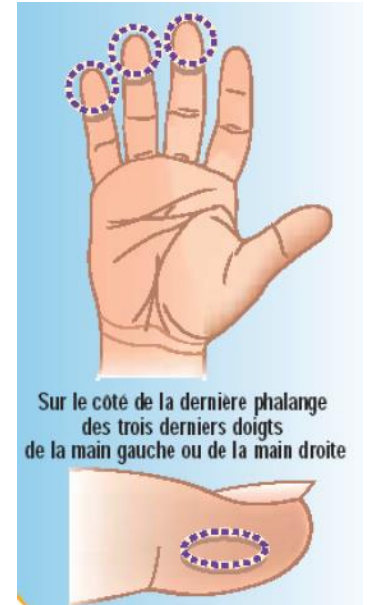


- ◆ Ne pas congeler



Auto-surveillance

- Glycémie capillaire
 - Une goutte de sang est aspirée sur une bandelette par capillarité qui est placée dans le lecteur correspondant.
 - Elle permet d'évaluer les réponses glycémiques au traitement, à l'alimentation et à l'exercice physique
 - Elle permet d'ajuster les doses d'insuline et leur répartition dans la journée
 - Adaptation en cas d'évènements intercurrents : infections, fièvre, chirurgie, traumatisme...
 - Réalisée au moins 4 fois/jour
- Carnet d'auto-contrôle glycémique



Surveillance glycémique

- HbA1c
 - Fraction de l'hémoglobine susceptibles de se glyquer,
 - Permet d'estimer la glycémie moyenne des deux à trois mois précédant le prélèvement
 - Équivalence glycémie moyenne → HbA1c
 - 1,2 g/l → 6 %
 - 1,5 g/l → 7 %
 - 1,8 g/l → 8 %
 - + 0,3 g/l → + 1 %
 - Dosage à faire tous 3 mois
 - L'objectif défini pour chaque patient