



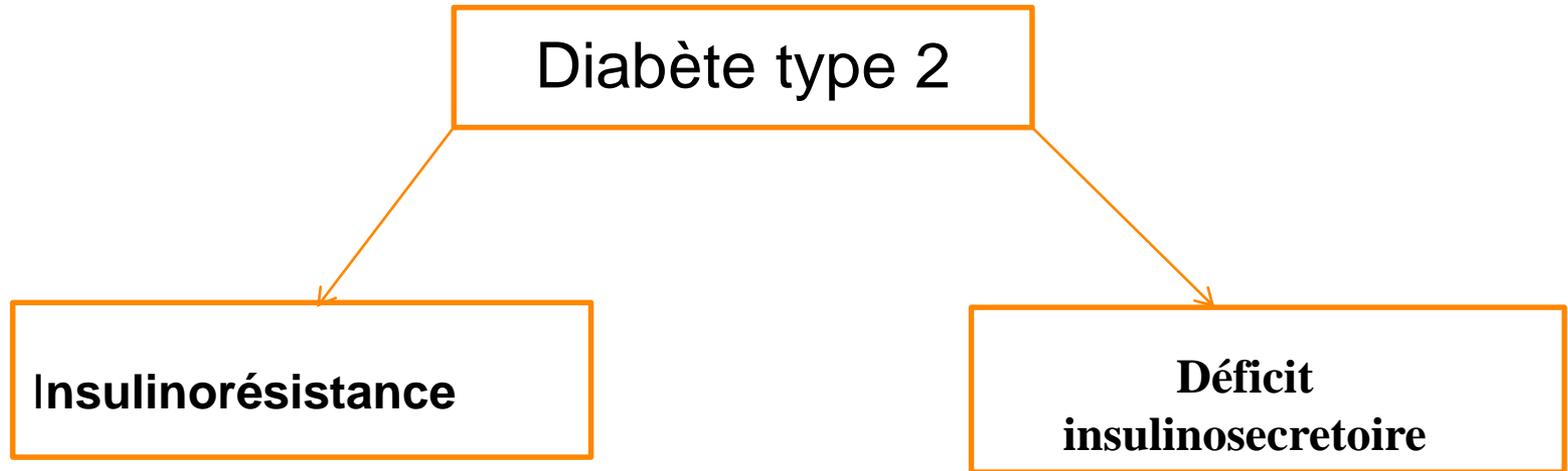
Antidiabétique oraux

Professeure Chaouki D

Plan

- Etiologies du diabète type 2
- Objectifs du traitement
- Différentes classes d'ADO
 1. Les biguanide
 2. Les thiazolidinediones : Glitazones
 3. Les sulfamides hypoglycemiants
 4. Les glinides
 5. Les incrétino-mimétiques
 6. Les inhibiteurs des α -glucosidases
- Conclusion

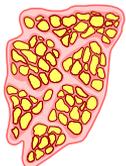
Etiologies du diabète type 2



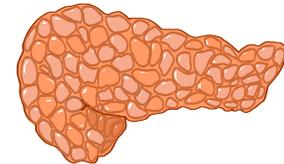
Augmentation de la production hépatique du glucose



↘ captation
Et de l'utilisation du glucose



Libération excessive d'acides gras

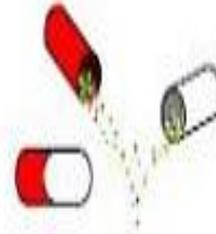




+



+



et / ou



**l'alimentation
équilibrée**

**l'activité physique
régulière**

**l'adhésion au traitement
adapté et approprié**



sont



Les 3 piliers du traitement du diabète :

Objectifs du traitement

- Le traitement oral vise à normaliser les glycémies avec comme objectifs :
 - à court terme, de faire disparaître les symptômes cliniques du diabète et améliorer ainsi le confort de vie du malade.
 - à long terme, de prévenir ou à défaut de retarder l'apparition des complications dégénératives diabétiques

Les différentes classes des ADO

LES INSULINO-SENSIBILISATEURS

- *Biguanides : metformine
- *Thiazolidinediones :
Glitazones

LES INSULINO-SECRETEURS

- *sulfamides
- *glinides
- *inhibiteurs des DPP4
- *agonistes du GLP-1

INHIBITEURS DE L'ABSORPTION DES GLUCIDES

Inhibiteurs des
alpha
glucosidases

Biguanides (metformine)

Molécule	Nom commercial	Dose/Cp (mg)	Poso maxi/j
Chlohydrate de Metformine	Glucophage [®]	1000 mg	3g 2à3 prise quot
		850 mg	
		500 mg	
Embonate de metformine	Stagid [®]	700.mg	3cp/j 3prises quot
Met +Glibenclamide	Glucovance [®]	500/2.5 mg	
Chlorophénoxyacétate de met	Glucinan [®]	Cp500mg	

A. Pharmacocinétique :

- * **absorption**: intestinale.
- * **Hydrosoluble**: pas de liaison protéines = pas d'interférences MDCT
- * Pas de dégradation hépatique
- * **élimination** : 80 % reins et 20 % bile sous **forme active**.
- * **demi-vie** plasmatique = 2 à 5h avec un pic plasmatique en 1 à 3h.

Le plein effet thérapeutique n'est atteint qu'après 3 à 4 s trt

Les biguanides ne traversent pas la barrière placentaire mais restent contre indiqués au cours de la grossesse.

Mode d'action :

- ↓ l'insulinorésistance , ↓ PHG
- retardent l'absorption intestinal du glucose
- ↑ la captation du glucose , et nécessite donc pour agir la présence d'insuline dans le sang = il ne sont pas des hypoglycémiantes mais des anti-hyperglycémiantes

Action sur les lipides

- * diminution des TG
- * une élévation modérée des HDL .

Action sur le poids: stabilité pondérale.

Action sur la pression artérielle: baisse discrète.

effets sur l'hémostase:

- Réduction du risque thrombotique.
- Diminution de l'agrégation plaquettaire.
- Améliore la relaxation vasculaire.
- Réduit l'excrétion urinaire d'albumine.

- **Biguanides : par leur action sur la glycémie, les lipides et l'hémostase, apparaissent comme des protecteurs vasculaires**

EFFETS SECONDAIRES

- Intolérance digestive (nausées, diarrhée, goût métallique, ballonnement, douleurs abdominales) ++ en début de trt.
- Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et d'acide folique
- **L'acidose lactique** est la complication la plus grave du trt par metformine
- Aux doses thérapeutiques, la metformine majore discrètement les taux circulants de lactate par augmentation de sa production intestinale et réduction de la glucogenèse

Elle risque de se produire en cas d'anoxie tissulaire, ou en situation d'insuffisance rénale qui conduit à une accumulation anormale de metformine

- **Indications :**

- Diabète de type 2, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique n'ont pas permis la normalisation de la glycémie

- **Contre-indications :**

- Grossesse et allaitement
- Situations augmentant le risque d'acidose lactique :
 - I.rénale (clairance à la créatinine < 60 ml/min)
 - Situations à risque d'entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, respiratoire, infarctus du myocarde récent) ou d'induire une perturbation métabolique avec acidose (insuffisance hépatique, intoxication alcoolique)
 - Diabète acidocétosique, précoma diabétique

Thiazolidinediones-Glitazones :

Mécanisme d'action:

- Amélioration de la sensibilité à l'insuline
- À la différence de la Met, l'effet sur la sensibilité périphérique à l'insuline est dominant et celui sur la production hépatique de glucose moins prononcé

Principaux Glitazones :

- Pioglitazone : ACTOS® : *Cp 15, 30 mg ; 1seul prise*
- Rosiglitazone : AVANDIA® : *Cp 2, 4, 8 mg ; 1seul prise*
- Rosiglitazone+metformine : AVANDAMET® *Cp 1, 2/500 mg ou 2, 4/1000 mg*

EFFETS SECONDAIRES

- **Rétention hydrique** : contre indiqué dans les IC classe I à IV, en association avec l'insuline et les AINS
- **Troubles hépatiques** : retrait troglitazone du marché : surveillance des transaminases avant et pendant traitement
- **Prise de poids** (2 à 4 kg en 1 an)
- **Anémie** (diminution de 4% du taux d'Hb moyen)
- **Risque de grossesse** chez les patientes anovulatoires par insulino-résistance
- **Hypercholestérolémie** sous rosiglitazone (5,3%) : augmentation des fractions LDL et HDL cholestérol.
- **Effet carcinogène** Pioglitazone : genèse du Kc de la vessie (retrait du produit).

Contre indications et précautions d'emploi

❑ Contre-indications :

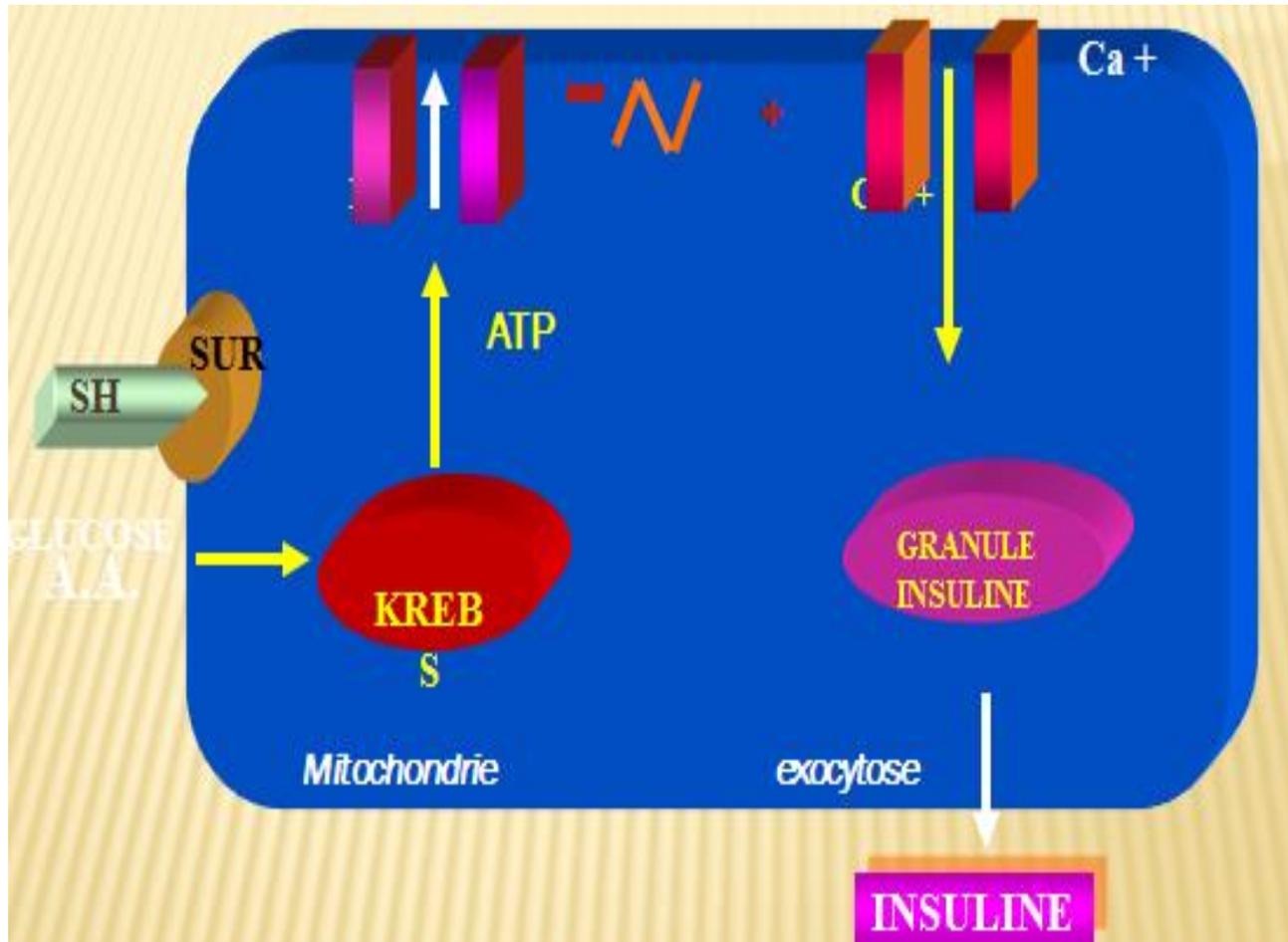
- insuffisance cardiaque
- insuffisance hépatique ou augmentation des ALAT ≥ 3 N

❑ Précautions d'emploi:

- Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale sévère, de grossesse ou d'allaitement.
- Non recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

Sulfamides hypoglycémiantes

- Les 1ers antidiabétiques oraux disponibles en thérapeutique.
- Les sulfamides hypoglycémiantes, découverts à partir de l'observation clinique d'accidents hypoglycémiques chez des patients traités par sulfamides anti-infectieux, **réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline (*majoration de la réponse insulinothèque postprandiale*)**.
- Ils agissent sur des récepteurs des cellules β pancréatiques dont la stimulation **inhibe les canaux potassiques ATP-dépendants** de ces cellules (fermeture des canaux → dépolarisation → ouverture de canaux Ca voltage-dépendants → \nearrow Ca^{++} libre intracellulaire → libération d'insuline).
- D'action assez rapide et puissante (risques d'hypoglycémie → nécessitent auto-surveillance glycémique)



DCI	Spécialité	Prises	Demi-vie d'élimination
Carbutamide	GLUCIDORAL® : 500 mg	1-2 cp/j	45 heures
Glibenclamide	DAONIL FAIBLE® : 1,25 mg DAONIL® : 5 mg HEMIDAONIL® : 2,5 mg	½-1 cp/j	4 à 11 heures
Glibornuride	GLUTRIL® : 25 mg	1-3 cp/j	8 heures
Gliclazide	DIAMICRON® : 30 mg 60 mg	1-4 cp/j ½ -3 cp/j	12 à 20 heures
Glimépiride	AMAREL® : 1, 2, 3, 4 mg	1-2 cp/j	5 à 8 heures
Glipizide	GLIBINEZE® : 5 mg MINIDIAB® : 5 mg OZIDIA® : 10 mg	1/repas/2f 1/repas 1/j (= LP)	2 à 4 heures

A. Pharmacocinétique :

- Résorption digestive rapide et biodisponibilité bonne.
- La liaison protéique (albumine plasmatique) est importante (90 à 99 %) et potentiellement source d'interactions cliniquement significatives
- De façon générale, l'élimination des sulfamides hypoglycémiants se fait par métabolisme (métabolites excrétés par voie biliaire et urinaire).

Effets secondaires

❑ HYPOGLYCEMIES

favorisées par :

- **Insuffisance hépatique** : le SH n'est pas dégradé en métabolites inactifs.
- **Insuffisance rénale** qui augmente la demie vie des SH qui vont s'accumuler. Ce risque est moins grand avec les SH de 2^o génération.
- **Erreurs diététiques**

- 
- **Hyperinsulinémie** et **prise de poids**
 - Plus rarement, manifestations :
 - digestives (*nausées, diarrhées*),
 - hépatobiliaires (hépatite),
 - immuno-allergiques (*réactions cutanéomuqueuses, hématologiques etc.*).

- **Alcool** qui potentialise l'effet hypoglycémiant des SH.
- Prise concomitante de **mdcts** potentialisant l'action des SH.
- Exercice physique inhabituel
- **Non respect des règles d'utilisation** : SH trop puissant , augmentation de la posologie trop rapide (paliers courts).
- **Age** : 90 % des hypoglycémies chez des sujets de plus de 60 ans par cumul de facteurs de risque :: la malnutrition et les polymédications.
Elle est en général prolongée, récurrente nécessitant un resucrage intense et prolongé

* Le meilleur traitement reste la prévention : respect des posologies, des contre indications, du régime alimentaire, tenir compte des interférences médicamenteuses.

Interactions médicamenteuses

Potentialisation

- AINS: aspirine, phénylbutaz.
- Antimycosiques: miconazole , fluconazole
- β bloquants non cardiosélectifs
- Inhib.de l'enzyme de convers
- Anticoagul coumariniques
- Fibrates
- Cotrimazole

Inhibition

- Diurétiques thiazidiques
- corticoïdes
- β mimétiques
- phénobarbital
- rifampicine

Domaines d'utilisation :

- Diabète de type 2, lorsque les règles hygiéno-diététiques (*régime alimentaire, exercice physique*) ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre glycémique

Principales contre-indications :

- Diabète de type 1 , en particulier juvénile, acidocétosique, précoma diabétique
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Hypersensibilité
- Grossesse, allaitement

Glinides

MECANISME D'ACTION :

Il est identique à celui des SH mais fixation sur des récepteurs différents

PRODUITS :

Répaglinide cp à 0,5mg – 1 mg – 2mg

PHARMACOCINETIQUE :

- absorption rapide en 30 mn (prise juste avant le repas)
- concentration plasmatique max. en 1 h
- transport par des protéines
- demi-vie courte 60 mn (moins de risque d'hypoglycémie)
- dégradation hépatique : CI en cas d'insuf. hépatocellulaire
- élimination biliaire à 90% : utilisation possible en cas d'IRC

INDICATIONS :

Diabète de type 2 en monothérapie ou en association aux autres ADO
association synergique avec la metformine

POSOLOGIE:

La posologie usuelle est de 0,5 à 4 mg trois fois par jour .

• **Incrétino-mimétiques**

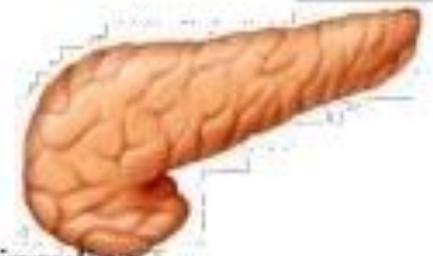
- Les incrétines sont des substances libérées au début des repas qui stimulent la sécrétion d'insuline.
- C'est le repas qui déclenche leur libération.
- Parmi les incrétines, le GLP-1 est libéré par le tube digestif quand le repas arrive. Il stimule la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion du glucagon (hormone hyperglycémiant), ralentit la vidange gastrique et induit une sensation de satiété.
- Elles sont très proches des autres insulino-sécréteurs comme les [sulfamides hypoglycémiants](#), mais moins puissants.



Centre de satiété
(diminue l'appétit)



Ralentissement de la
vidange gastrique.



- Synthèse d'insuline
- Prolifération des cellules β



Diminution de la fabrication
du glucose

→ Pic insulinémie post prandial
précoce → Hypoglycémie

Repas mixte

Sécrétion
intestinale
de GLP-1

GLP-1 (7-36)
active

Agonistes
des récepteurs
au GLP-1
(injection sous-cutanée)

Produits prolongeant
l'activité du
GLP-1 endogène

DPP-4

GLP-1 (9-36)
inactive
(>80% du pool)

Analogues du GLP-1

Exenatide ou Liraglutide

Ces médicaments se prescrivent en injections sous-cutanées, comme l'insuline. Ils se prescrivent en complément des antidiabétiques oraux jugés insuffisamment efficaces.

Les avantages :

- Perte de poids
- Ils s'administrent en injection sous cutanée toujours à la même dose
- Ils donnent très rarement des hypoglycémies.

Les inconvénients :

- Des nausées ou vomissements sont fréquents
- Pancréatites ont été décrites
- Ce sont des produits chers

Inhibiteurs de la DPP4

- Les enzymes qui dégradent le GLP-1 stoppent la destruction des incrétines.
- Les médicaments (en comprimé)

Sitagliptine

Vildagliptine

Saxagliptine

Ces molécules existent également en un comprimé qui contient également de la Metformine : **Janumet** (Sitagliptine + Metformine) et **Eucreas** (Vildagliptine + Metformine)

Les avantages : per os , et ont peu d'effets secondaires décrits pour le moment. Ils n'entraînent pas de prise de poids, et peu d'hypoglycémies.

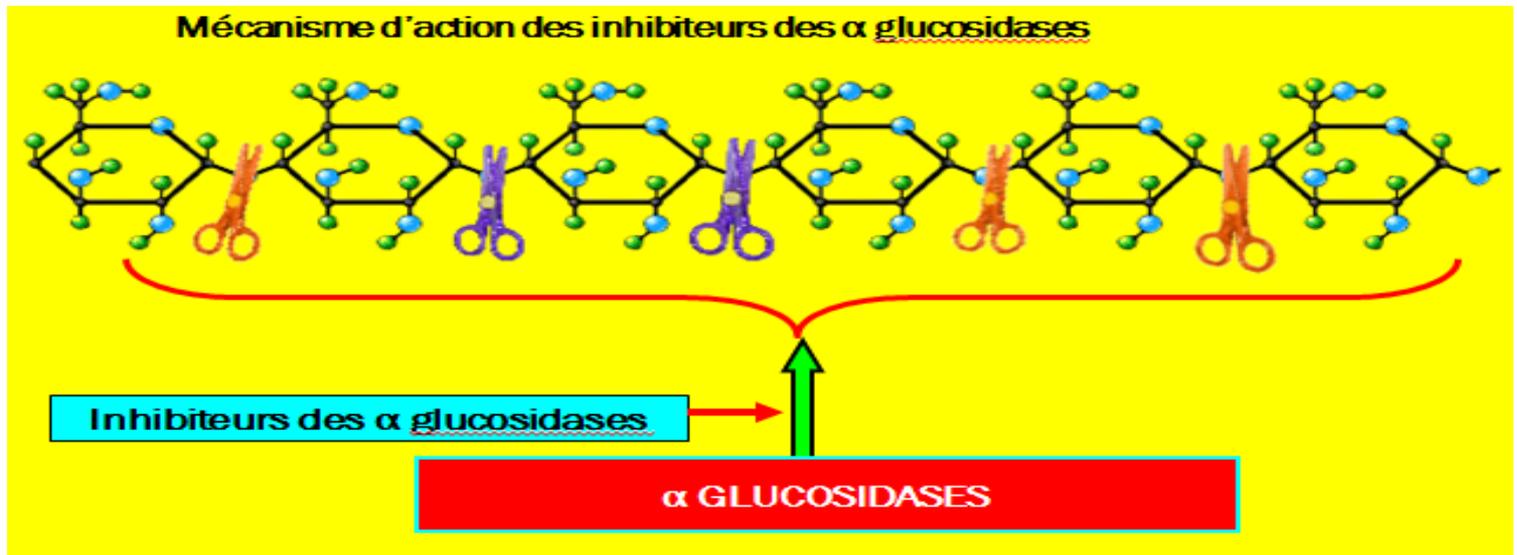
Les inconvénients : leur efficacité est modeste pour une molécule coûteuse.

- **On ne connaît pas encore les effets indésirables à long terme de cette classe thérapeutique, ni exactement sa place.**

INHIBITEURS DES α -GLUCOSIDASES

Les alphaglucosidases sont des enzymes de l'entérocyte dont le rôle est l'hydrolyse des sucres complexes (amidon) en monosaccharides assimilables.

Les inhibiteurs des alphaglucosidases bloquent l'action de ces enzymes par inhibition compétitive, ralentissant ainsi la digestion et l'absorption des polysaccharides



INDICATIONS

- - Diabète de type 2 +++ avec hyperglycémie post prandiale
- - hypoglycémies fonctionnelles

TOLERANCE

- Troubles digestifs très fréquents : 20 à 60% - arrêt dans 20% des cas.
- Moins de troubles digestifs si la posologie est progressive.

CONTRE-INDICATIONS:

- affections du tube digestif.
- antécédents d'occlusion.
- insuffisance rénale sévère.

PRODUITS

Acarbose : cp à 50 et à 100 mg

- non absorbé par l'intestin
- mal toléré sur le plan digestif
- posologie : 150 à 600 mg en trois prises
- posologie progressive
- réduction de 0,5 à 1% de l'HbA1c

Miglitol cp à 50 et 100 mg

- Absorption digestive : 90%
- élimination urinaire +++
- meilleure tolérance digestive
- posologie : 150 à 300 mg

ADA/EASD Octobre 2018

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ! TZD
- ✓ AGi
- ! SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ! TZD
 - ! Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- MET**
or other 1st-line agent + 2nd-line agent
- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ! TZD
 - ! Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN

Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ! Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE