Pharmacologie – Médicaments du diabète

I. Physiologie

Facteurs augmentant la glycémie	Facteurs diminuant la glycémie
Prise de nourriture	Insuline
Glucagon	Exercice/effort physique
Catécholamines	
Hormone de croissance	
Corticoïdes	

II. Traitement du diabète de type I

- Diabète I : insulino-dépendant
- Tt : Insuline
 - Traitement **substitutif**
 - Associé à un autocontrôle glycémique
 - Objectifs thérapeutiques : prévenir coma acidocétosique/hyperosmolaire et les complications micro et macrovasculaires (néphropathie, rétinopathie, complications cardiovasculaires...)
 - Comment obtenir les objectifs : HbA1c < 0,7%, glycémie préprandiale 0,7-1,3 g/L (3,9-7,2 mmol/l), post-prandiale < 1,8 g/L (< 10 mmol/l)
 - Autres interventions non-médicamenteuses : contrôle du poids, exercice physique, mode de vie, éducation thérapeutique
- Variabilité de l'effet de l'insuline injectée :
 - Voies d'administration :
 - IM, SC : insulines à action rapide, intermédiaire ou longue
 - IV : insulines à action rapide
 - Pompe : perfusion SC (insulines à action rapide)

Insuline à action rapide	Insuline aspart / glulisine, lispro
Insuline à durée d'action intermédiaire	Humuline-N, insulines NPH
Insuline à longue durée d'action	Insuline detemir / glargine

 - => Toutes ces voies évitent le passage hépatique
 - Absorption : 10-20% de la variabilité de l'effet. Facteurs influençant l'absorption de l'insuline exogène : perfusion sanguine locale (exercice/effort physique (VC), profondeur de l'injection (tissu adipeux moins bien vascularisé que muscle => absorption moindre), tabac (VC), température du tissu sous-cutané (si élevée => VD => absorption augmentée))
 - Intervalle de temps entre injection et repas : faire coïncider pic insulinaire et pic glycémique (apport de sucres rapides => absorption plus rapide). (*Effet Somogyi = réponse hyperglycémique à une hypoglycémie. Phénomène de l'aube (hormone de croissance) = hyperglycémie matinale*)
 - Hormones de contre-régulation : catécholamines, hormones de croissance, glucagon, cortisol, effet
 - Passage hépatique :
 - Endogène – système porte : effet hépatique direct
 - Exogène – système cave : effet plus faible et plus tardif
 - Dose d'insuline, schémas thérapeutiques
 - Mode de vie, facteurs socio-psychologiques
 - Tt associés : exemple : glucocorticoïdes augmentent le besoin en insuline
 - Durée d'action
 - Catabolisme
- Effets indésirables de l'insuline :

- **Hypoglycémie.** FdR (âge, dose, apport glucidique insuffisant par rapport à la dose insuline, exercice physique, durée de diabète longue (sécrétion de glucagon absente, réponse des catécholamines à l'hypoglycémie atténuée => contre-régulation imparfaite)
Si hypoglycémies fréquentes => absence de symptômes adrénergiques d'hypoglycémie, pas de symptômes d'alerte
Si Tt intensif => seuil glycémique (cerveau) des symptômes d'hypoglycémie diminue
- **Prise de poids**
- **Allergie**

III. Diabète de type 2

Antidiabétiques oraux :

- Stimulation de la libération de l'insuline : **sulfamides hypoglycémisants, glinides**
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline, inhibition de la production hépatique du glucose : **metformine**
- Inhibition de l'alpha-glucosidase intestinale – réduction de l'absorption des glucides : **acarbose, miglitol**
- Agents avec effet incrétine :
 - Analogues du glucagone like peptide 1 : **exénatide, liraglutide**
 - Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 : **gliptines (sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, vildagliptine)**

Sulfamides hypoglycémisants

- **Glibenclamide, gliclazide, glibornuride, glimépiride, glipizide**
- Activité des sulfamides hypoglycémisants :
 - Stimulent la **libération** (PAS la synthèse) d'insuline par la cellule bêta du pancréas
 - Egalement **action extra-pancréatique** : augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques
 - Hyperglycémie diminue l'effet des sulfamides hypoglycémisants
- Caractéristiques pharmacologiques :
 - Liaison protéique +++ **interactions médicamenteuses** : compétition pour la liaison (AINS) => risque d'hypoglycémie
 - **Métabolisme hépatique** +++ métabolites +/- actifs
 - Durées d'action : 8, 12, 24h (1, 2, 3 prises/ j)
 - Plus la $\frac{1}{2}$ vie est longue et plus le risque d'hypoglycémie est élevé (à l'instar du risque d'hypoglycémie prolongée)

Glinides

- **Répaglinide, nateglinide**
- Se lie au SU récepteur I => **libération d'insuline**
- Avantages par rapport aux sulfamides :
 - Action rapide (30min, à prendre 15 min avant les repas)
 - Durée d'effet < 4h
 - Absorption rapide $T_{max} < 1h$, $T_{\frac{1}{2}} : 1h$, élimination < 6h
- Plusieurs prises par jour => avant chaque repas
- Forte liaison protéique => **risque d'interaction** (AINS)
- **Métabolisme hépatique** +++ (excrétion biliaire) mais attention 8% excrétés par **voie urinaire** => réduction de dose si IR rénale sévère

Metformine

- Le + utilisé parmi les AOD. **Tt de 1^{ère} intention**
- Mécanismes d'action :
 - **Antihyperglycémiant** (N'ENTRAÎNE PAS HYPOLYCEMIE)

- Pas d'effet sur insulinosécrétion
- **Inhibe absorption intestinale du glucose**
- **Augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie/muscle**
- **Diminue la production hépatique du glucose**
- Réduit le poids
- Elimination exclusivement **rénale** : **CI : IRénales** ; si examen avec des produits de contraste, arrêter avant et réintroduire 48h après examen
- **CI** :
 - **Etats d'hypoxémie** => augmentation du risque d'acidose lactique (FdR : fonction rénale, acidose, IH, hypoxémie)
 - **Risque d'altération de la fonction rénale**
 - **Insuffisance hépatique**

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

- **Acarbose, miglitol**
- Tt adjuvant
- **Inhibition réversible de l'enzyme intestinale** => polysaccharides ne sont pas découpés en monosaccharides
- **Effets indésirables gastrointestinaux** : flatulence, diarrhée
- **CI** : maladies chroniques associant trouble de la digestion et absorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hernie intestinale majeure, ATCD de syndromes sub-occlusifs

Agents à effet incrétine :

- Incrélines (GLP-1 et GIP-glucose dépendent insulino-tropique peptide) sont des hormones GI libérées pendant/après les repas et **stimulent la sécrétion d'insuline**
- GIP-1 ne stimule pas l'insulinosécrétion en cas de DT2 => donc pas de médicament lié
- GLP-1 : insuline augmente **SI GLUCOSE PRESENT**, diminue le glucagon et la vidange gastrique. Pas de stimulation insulino-tropique à jeun = risque d'hypoglycémie réduit
GLP-1 inactivé par DPP-4 < 2 min
- Médicaments :
 - Analogues GLP-1 agissent comme GLP-1 (**exénatide, liraglutide**) IM
 - Inhibiteurs DPP-4 en inhibant le catabolisme de GLP-1 => l'effet de GLP-1 est accru/prolongé (**sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, vildagliptine**) voie orale

IV. Cas particuliers

Personnes âgées

- Risque augmenté d'hypoglycémie et d'hypoglycémie prolongée
- **A considérer** : fonction rénale qui diminue avec l'âge, apport glucidique augmenté/diminué, fréquence des repas modifiée, perception des symptômes diminuée, nombre et qualité des symptômes adrénergiques d'hypoglycémie diminués (dysautonomie SNA), correction d'hypoglycémie difficile (vit seul, difficulté de compréhension de la maladie/éducation)
- Adaptation posologique +++
- Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : risque élevé d'hypoglycémie. (FdR : clairance créat < 30 mL /min, augmentation de la sensibilité à l'hypoglycémie)
- Metformine :
 - Risque acidose lactique : IRénales, IRespi, affection aiguë (déshydratation, fièvre), hypoxie cellulaire, IC, IDM, Clairance < 40mL/min
 - Altération de la fonction rénale par co-médications : AINS, diurétiques, IEC, ARA => contrôle de la fonction rénale 2-4 fois/an

Si cible thérapeutique non atteinte avec un seul antidiabétique, associations médicamenteuses possibles des antidiabétiques :

- Metformine avec :
 - Sécrétagoges (SH, glinides)
 - Inhibiteurs DPP-4
 - Analogues du GLP-1
 - Insuline
- Inhibiteurs DPP-4/analogues du GLP-1 avec :
 - SH, glinides
 - Insuline