



# 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

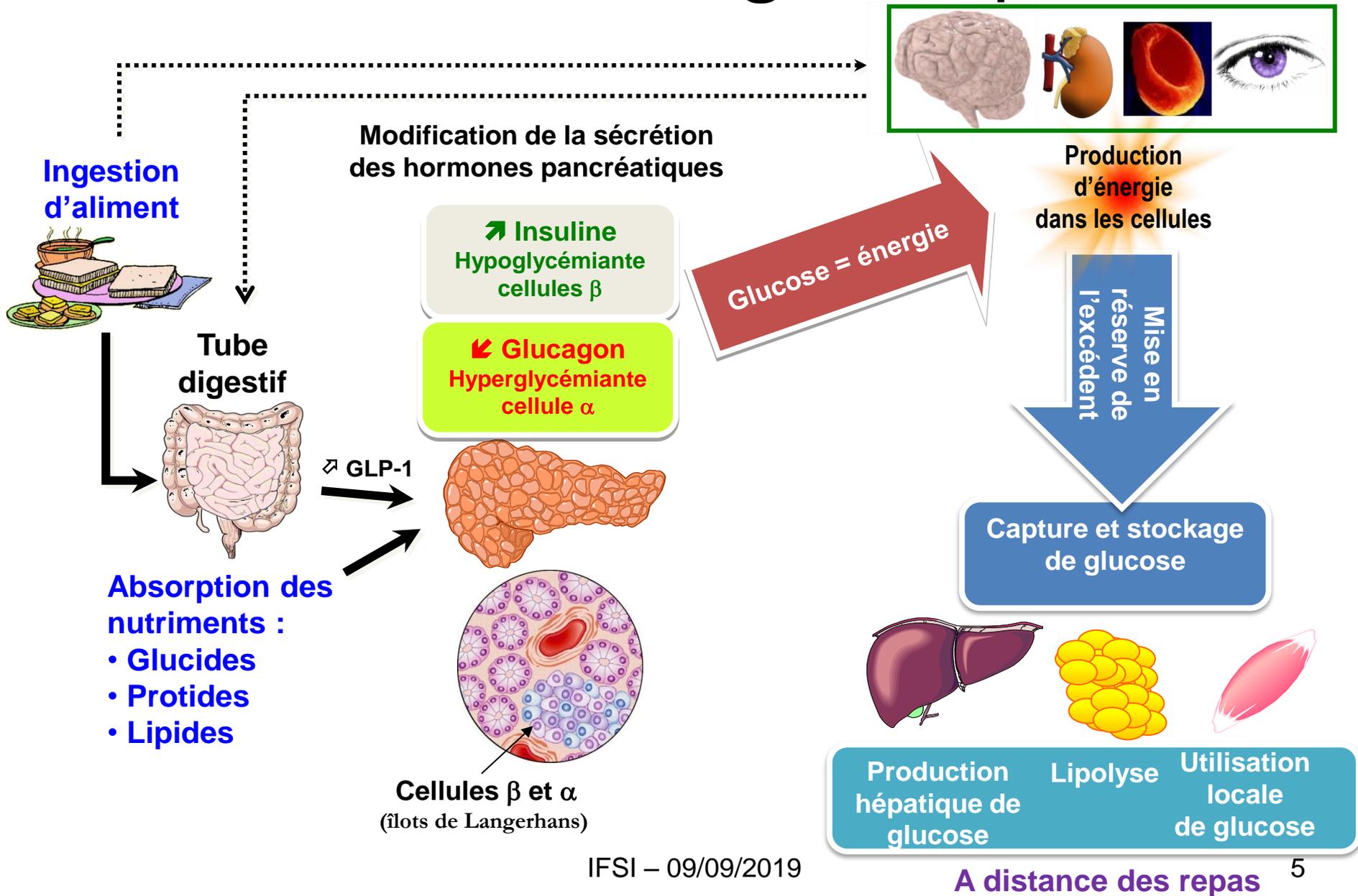
- Inhibiteurs de la DPP-4 : gliptines (Januvia°, Galvus°, Ongliza° cp)
- Analogues du GLP-1 : incrétinomimétiques (Byetta°, Victoza° inj)
- Inhibiteurs du SGLT2 : glifozines (Forxiga°, Jardiance°, Invokana° cp)

# I- Physiopathologie du diabète

# Présentation de la maladie

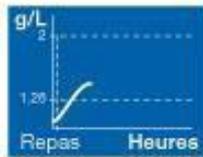
- 100 millions de diabétiques dans le monde, dont 2 millions en France.
- 6% des lits d'hôpitaux sont occupés par des diabétiques.
- Le diabète est la 1ère cause de cécité acquise non traumatique de l'adulte (cf complications).

# L'homéostasie glucidique



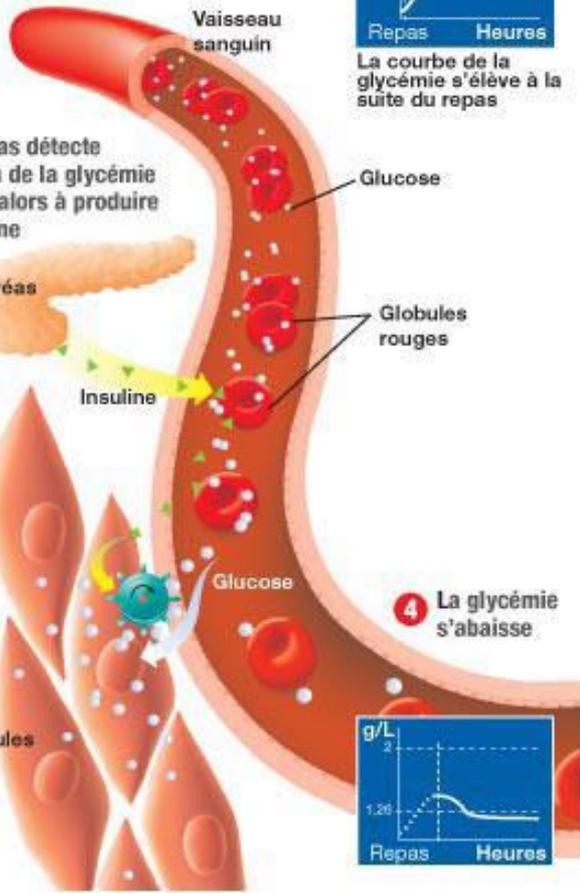
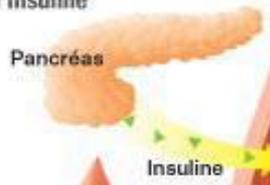


**1** Après un repas, la quantité de sucre dans le sang (la glycémie) s'élève



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

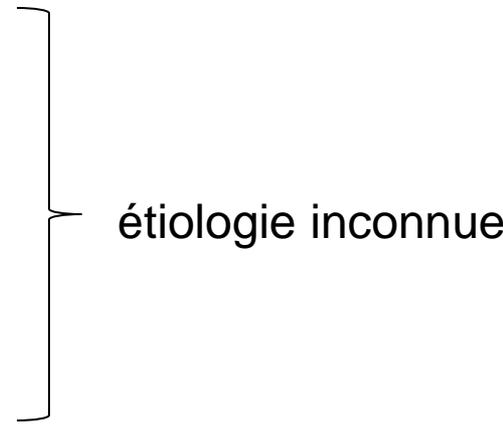
## 1. Critères diagnostiques (OMS-1997)

- 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  $\geq 2$  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...

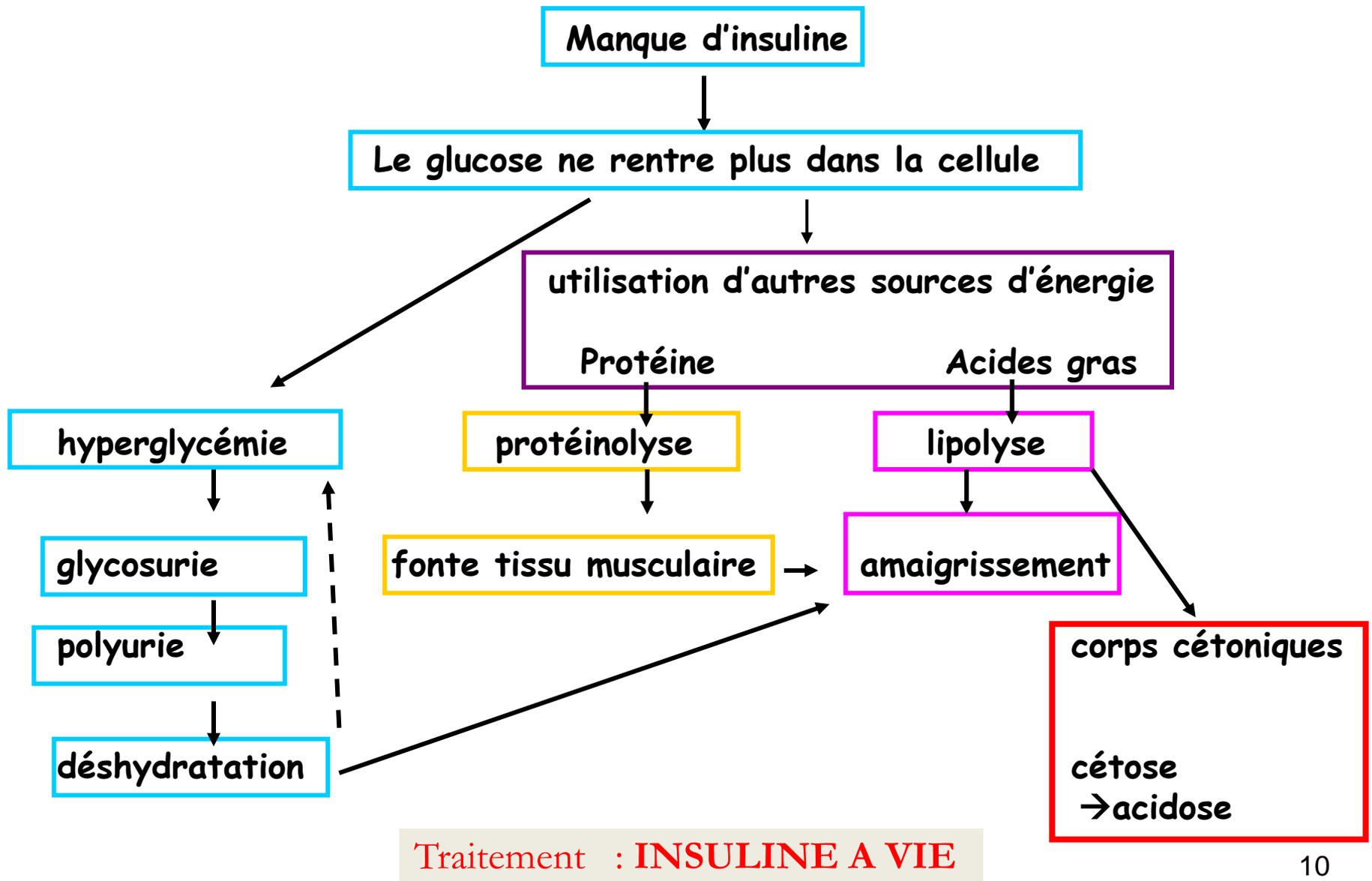
# Types de diabète

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  $\beta$  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

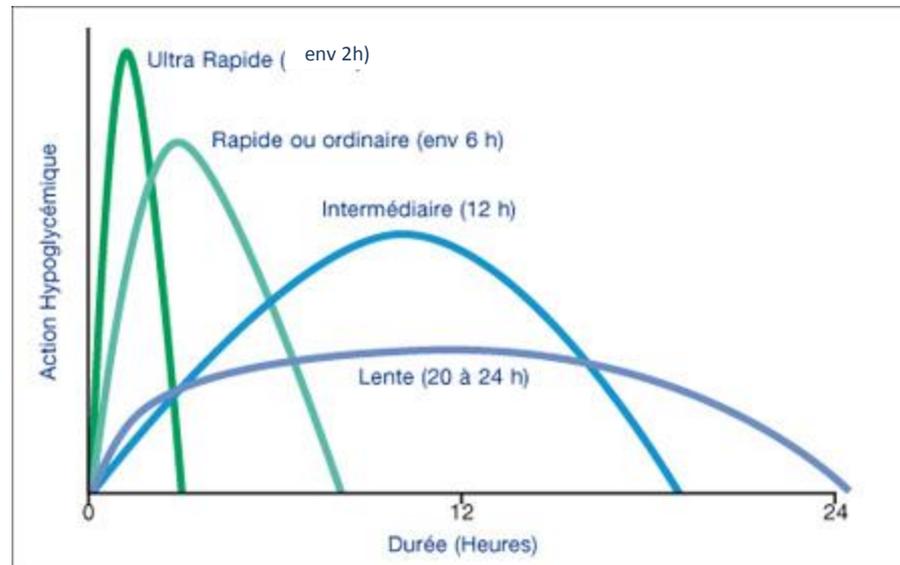
- Traitement de substitution du diabète de type 1 (à vie)
- Prescription temporaire ou définitive chez les Diabétiques de type 2, en association avec les autres hypoglycémiants
- Diabète de la femme enceinte
- Traitement des complications

# 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
<b>1- Très rapides (Analogues)</b>	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"> <li>- Insuline aspartate : NovoRapid®, Fiasp® (délai 4 min)</li> <li>- Insuline lispro : Humalog®</li> <li>- Insuline glulisine : Apidra®</li> </ul>
<b>2- Rapides</b>	Insuline solubilisée	30 min	5 à 8 heures	20 à 30 min avant un repas (limpide, incolore)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actrapid®</li> <li>- Insuman® Rapid</li> </ul>
<b>3- Intermédiaires</b>	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"> <li>- Insulatard®</li> <li>- Umuline® NPH</li> <li>- Insuman® Basal</li> </ul>
	Mélange d'analogue rapide + Intermédiaire	15 min	12 à 18 heures	Au moment des repas (Insuline laiteuse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Novomix®30</li> <li>- Humalog® Mix 25</li> <li>- Humalog® Mix 50</li> </ul> <p><i>(Le chiffre indiqué correspond au % d'insuline rapide)</i></p>
<b>4- Lentes</b>	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"> <li>- Insuline glargine : Lantus®, Abasaglar®, Toujeo®</li> <li>- Insuline detemir : Levemir®</li> </ul>
<b>5- Ultra-lente</b>	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"> <li>- Insuline desuglec : Tresiba®</li> </ul>

# Classification des insulines (2)

- Formes galéniques (1)

- Flaçon (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)



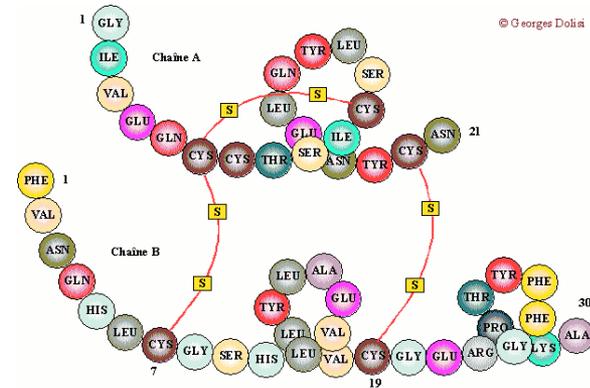
... Depuis juin 2015, nouvelles tions à **200 UI/ml** G° stylo) et **300 UI/ml** ne lente)

→ 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

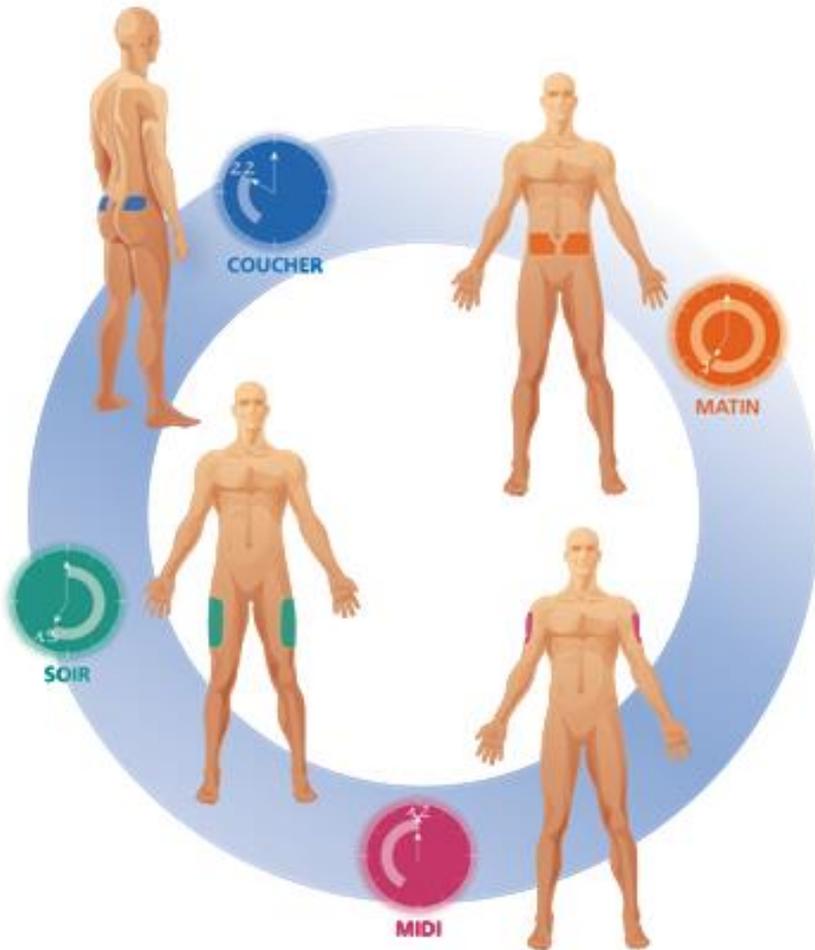
↓  
insuline lente

- Les voies IV, IM et IP (intrapéritonéale)

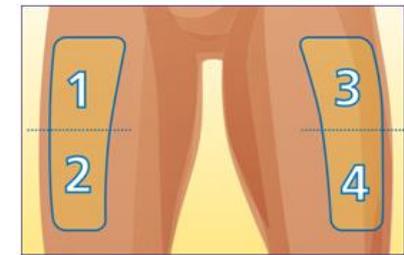
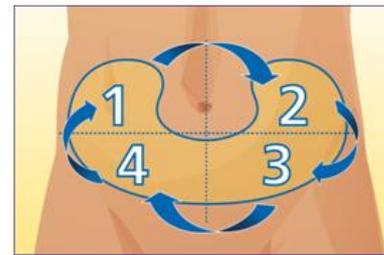
→ insulines **rapides** uniquement



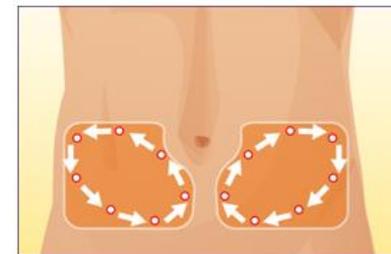
# Rotation des sites d'injection de l'insuline



## 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)



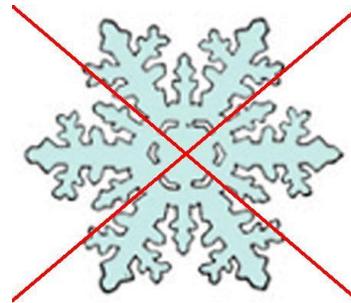
25° C

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

→ étiqueter avec date ouverture + date d'élimination

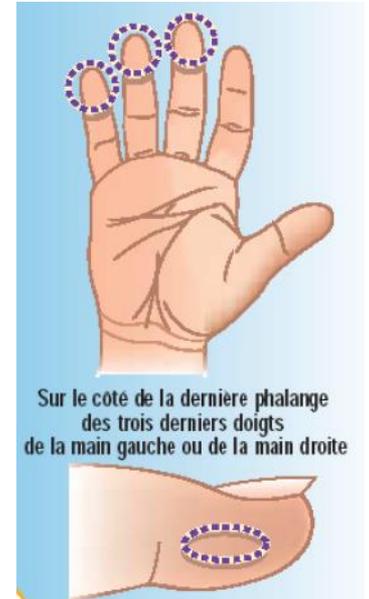


- ◆ Ne pas congeler



# 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