

TRAITEMENT ANTIDIABETIQUE ORAL

Cours - DCEM 2

Professeur Bertrand Canivet
Faculté de Médecine de Nice
CHU – Service de Diabétologie

TRAITEMENT A.D.O.

■ LES CLASSES

- Sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiantes)
- Glinides
- incrélines
- Biguanides
- Inhibiteurs d'alpha-glucosidases
- Glitazones (thiazolidinediones)
- Rimonabant

■ LES INDICATIONS

- Toujours avec ou après la diététique
- Selon l'AFSSAPS (1999-2000)
- Selon HAS recommandations revues 2006

TRAITEMENT A.D.O.

COURS SOUS FORME DE QUATRE DOSSIERS CLINIQUES COMMENTÉS

CAS CLINIQUE N° 1

■ OBSERVATION

- Madame A, 62 ans, est traitée pour HTA par *coversyl* 4mg/j. Il y a 6 mois, la glycémie était à 1,6 g/l (8,8 mmol/l) puis reconstrôlée à 1,45 g/l (8 mmol/l). Cela n'a pas étonné son médecin car Mme A pesait 83 Kg pour 162 cm (IMC =31,6), avait une maman diabétique, a eu deux enfants de gros poids de naissance. Il a conseillé une alimentation restrictive en calories et sucres rapides.
- Avec 6 mois de recul, le poids est à 81 Kg (IMC = 30,9) et l'HbA1c est à 7,2%.

CAS CLINIQUE N° 1

■ QUESTIONS (1-5)

- S'agit-il bien d'un diabète de type 2 ? Argumentez
- Après ces 6 mois de régime, prescrivez vous un médicament ? Pourquoi ?
- Parmi quelle famille choisissez vous ?
- Formulez l'ordonnance (nom, posologie)
- Quelles sont les contre-indications

CAS CLINIQUE N° 1

■ QUESTIONS (6-10)

- Quelles info donnez vous en matière de prévention d'effets secondaires ?
- A J8, Mme A a une intolérance absolue; quelle famille utiliser en rechange ?
- Formulez la nouvelle ordonnance
- Quelles sont les C.I. de cette famille ?
- Quels sont les éléments de surveillance ?

LES BIGUANIDES

- **CHIMIE**
 - Dérivés de la guanidine; non métabolisés, éliminés par le rein, en France depuis 1959
- **ACTION : insulino-sensibilisateurs**
 - Renforcent l'insuline sur la captation tissulaire du glucose (via GLUT-4), inhibent la néoglycogénèse (hépatique) et accessoirement inhibition de l'absorption des oses. Non insulino-sécréteurs.
- **MECANISME D'ACTION**
 - Non précisé, sur les phospholipides de membrane

LES BIGUANIDES

- **PRESENTATION**
 - Une seule molécule : la METFORMINE. Plusieurs présentations selon dosage et durée d'effet:
 - 280 mg : STAGID-700 (durée 8h)
 - 500 mg : GLUCOPHAGE-500 (durée 8h)
 - 850 mg : GLUCOPHAGE-850 (durée 24h)
 - 1000 mg : GLUCOPHAGE-1000 (durée 24h)
- **EFFETS SECONDAIRES**
 - Rares : prurit, rash, urticaire, anémie
 - Fréquents : mauvaise tolérance digestive
 - Grave mais exceptionnel : acidose lactique

LES BIGUANIDES

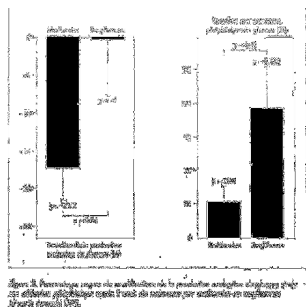
- **PRECAUTIONS**
 - Arrêt transitoire si chirurgie, injection de produit de contraste, déshydratation, accident ischémique aigu
- **CONTRE-INDICATIONS**
 - Insuffisance rénale +++ (FG<60: stop)
 - Contre-indications relatives : OH, insuffisance cardio-respiratoire décompensée

LES GLITAZONES

- **CHIMIE**
 - Noyau thiazolidine-2, 4-dione et chaîne latérale variable selon produit
- **ACTION : insulino-sensibilisateurs**
 - Renforcent l'insuline sur la captation tissulaire du glucose (via GLUT-4). Effet de différenciation adipocytaire. Effet lipidique variable. Non insulino-sécréteurs

LES GLITAZONES

effets comparés avec les biguanides



LES GLITAZONES

- **MECANISME D'ACTION**
 - Fixation sur PPAR gamma (effet anti-TNF)
- **PRESENTATION**
 - Avandia (rosiglitazone) : 2, 4 ou 8 mg (maxi)
 - Actos (pioglitazone) : 15 ou 30 mg (maxi 45)
 - Avandamet : 1/500 et 2/500, 2/1000 et 4/1000 : association rosiglitazone + metformine
 - Competact 15/850 : association pioglitazone + metformine

LES GLITAZONES

- **EFFETS SECONDAIRES**
 - Oedèmes, prise de poids, anémie
 - Effet cardiaque délétère (Rosiglitazone)
- **PRECAUTION, CONTRE-INDICATIONS**
 - Précaution: surveiller NFS, ASAT et ALAT
 - C.I. : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, allergie

CAS CLINIQUE N°2

- **OBSERVATION**
 - Madame B, 52 ans, dont le papa était diabétique de type 2, a subi, il y a 1 an, un bilan révélant une glycémie à jeun à 1,35 g/l (7,5 mmol/l) puis à 1,40 g/l (7,8 mmol/l). Mme B a un poids stable à 62 Kg pour 160 cm (IMC =24,2). Le traitement a été une simple éviction des sucres rapides et de la metformine.
 - cette année, la glycémie à jeun est à 1,2 g/l (6,7 mmol/l) mais l'HbA1c à 7,7%.

CAS CLINIQUE N°2

- **QUESTIONS (1-5)**
- Madame B est-elle réellement diabétique de type 2 ?
- Son diabète est-il équilibré ?
- Lui prescrivez vous un 2^{ème} médicament ?
- Si oui, Quelle(s) famille(s) utilisez vous ? Argumentez. Si non, pourquoi ?
- Formulez l'ordonnance (nom, posologie)

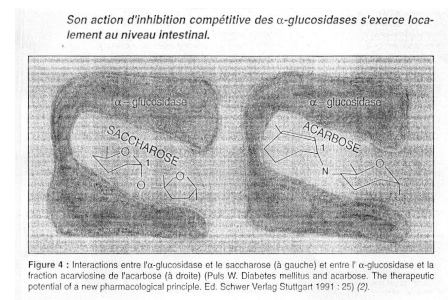
CAS CLINIQUE N°2

- **QUESTIONS (6-9)**
- Quels sont les effets secondaires de cette famille ?
- S'il y a justement un effet secondaire sérieux, que prescrire en rechange ?
- Formulez la nouvelle ordonnance
- Comment appréciez vous l'efficacité de ce médicament ?

INHIBITEURS D'ALPHA-GLUCOSIDASES

- **CHIMIE**
 - analogue non métabolisable du saccharose
- **ACTION**
 - Inhibition de l'absorption des sucres simples (disaccharides). Non insulino-sécréteurs.
- **MECANISME D'ACTION**
 - Inhibition compétitive au niveau des glucosidases intestinales

I.A.G. MODE D'ACTION



I.A.G. EFFET CHEZ LE DT2

Chez les patients atteints d'un DNID

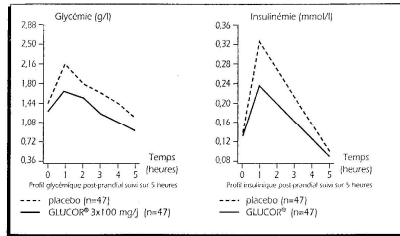


Figure 9 : Glycémie, insulinoémie après 6 mois de traitement par GLUCOR® (100 mg x 3/jour) ou placebo, après un repas test (suivi sur 5 heures) (15).

I.A.G. PRESENTATIONS

■ DEUX MOLECULES TRES VOISINES

- GLUCOR (ACARBOSE) 50 et 100 mg
- DIASTABOL (MIGLITOL) 50 et 100 mg

■ POSOLOGIE

- Commencer par le dosage 50 mg
- Une prise à chaque repas (croquer et avaler le comprimé, première bouchée du repas)

I.A.G. : EFFETS II, C.I.

■ EFFETS SECONDAIRES

- Digestifs, bénins, fréquents, liés à la présence de sucres dans l'intestin (météorisme, flatulences, diarrhée)
- Élévation rarissime de ASAT & ALAT

■ CONTRE – INDICATIONS

- Insuffisance rénale sévère (FG<25 ml/mn)
- Maladies intestinales
- allergie

LES GLINIDES

■ CHIMIE

- (met)glinides. Excretion biliaire

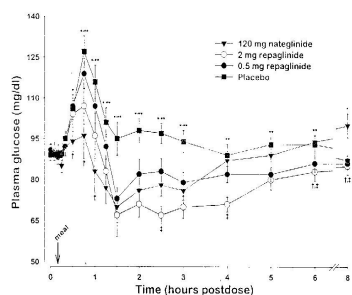
■ ACTION

- Insulino-sécréteurs, comme les SU mais avec une cinétique beaucoup plus courte

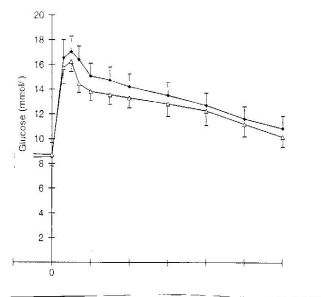
■ MODE D'ACTION

- Fixation sur le récepteur SUR-1, ce qui ferme le canal « K » ATP-sensible, induisant un flux calcique intracellulaire, ce qui déclenche à son tour l'exocytose des vésicules contenant l'insuline

GLINIDES : EFFETS (TEMOINS)



GLINIDES : EFFETS (DT2)



GLINIDES

■ PRESENTATION

- *NOVONORM* (répaglinide) : 0.5 1 et 2 mg (maxi : 12 à 16); prise 10 min avant 3 repas
- *STARLIX* (natéglinide) : pas en France

■ CONTRE – INDICATIONS

- Grossesse, allergie, DT1, Ins hépatocellulaire

■ EFFETS II

- Hypoglycémies, allergie, troubles digestifs

CAS CLINIQUE N°3

■ OBSERVATION

- Monsieur C, 69 ans, est suivi depuis l'âge de 60 ans pour un diabète de type 2 avec surpoids (stable depuis des années à 88 Kg pour 174 cm, soit IMC = 29,1)
- situation actuelle: sous glucophage-1000 (3/j) et glucor-100 (3/j); il n'a pas supporté les glitazones. Les dernières HbA1c sont 8,0 puis 8,2 %.

CAS CLINIQUE N°3

■ QUESTIONS

- Le diabète de Monsieur C est il équilibré ?
- Changez vous le traitement ?
- Si oui, quelle modification proposez vous ? Si non, pourquoi ?
- Reformulez l'ordonnance
- Quels sont les effets secondaires possibles avec ce traitement ainsi modifié ?
- 3 ans plus tard, l'HbA1c > 8%. Que faire ?

LES SULFONYLUREES

■ DECOUVERTE

- Française (Loubatières, Montpellier, dans les années 40) à partir d'observations cliniques relatant des hypoglycémies avec les « tout nouveaux » sulfamides antibactériens

■ CHIMIE

- Goupement sulfonylurée (S02-NH-CO-NH)
- Appelés aussi sulfamides hypoglycémiants

SULFONYLUREES : ACTION

■ ACTION

- Insulino-sécréteurs : ils stimulent l'insulino-sécrétion, indépendamment du glucose

■ MECANISME D'ACTION

- Fixation sur le récepteur SUR-1, ce qui ferme le canal « K » ATP-sensible, induisant un flux calcique intracellulaire, ce qui déclenche à son tour l'exocytose des vésicules contenant l'insuline

S.U. MODE D'ACTION



S.U. PRESENTATIONS (I)

générique	Spécialité	année	dosage	Demi-vie
GLIPIZIDE	GLIBENESE	1974	5 mg	3
	MINIDIAB	1974	5 mg	3
« retard »	OZIDIA	1996	5 mg	3
	OZIDIA	1996	10 mg	3
GLIBENCLAMIDE	DAONIL	1969	5 mg	5
	HEMI-DAONIL	1969	2,5 mg	5
	DAONIL faible	1988	1,25 mg	5

S.U. PRESENTATIONS (II)

GENERIQUE	SPECIALITE	ANNEE	DOSAGE	DEMI-VIE
GLIBENCLAMIDE	EUGLUCAN	1969	5 mg	5
	MIGLUCAN	1969	2,5 mg	5
GLIMEPIRIDE	AMAREL	1997	1,2, 3,4	6
GLIBORNURIDE	GLUTRIL	1973	25 mg	8
GLICLAZIDE	DIAMICRON	1972	80	11
« retard »	DIAMICRON-30	2001	30	11

S.U. PRESENTATIONS (III)

■ ASSOCIATIONS:

- glibenclamide (= glyburide) + metformine
- *GLUCOVANCE* 2,5 / 500 (orange)
- *GLUCOVANCE* 5,0 / 500 (jaune)

S.U. PHARMACOCINETIQUE

■ PRISE ORALE

- Fractionnée ou non, avant de manger (règle d'or : « pas de repas, pas de prise de S.U. »)

■ CIRCULATION

- Liés aux protéines, passe trans-placentaire

■ CATABOLISME

- FOIE : dérivés inactifs
- ELIMINATION : biliaire +/- et rénal ++

S.U. EFFETS II

■ EFFET II MAJEUR : HYPOGLYCEMIE

- De cause favorisante variée
- L'hypoglycémie est itérative ou prolongée (motif d'hospitalisation)

■ AUTRES EFFETS RARES

- Allergie (cutanée ++,)
- Anomalies hépatiques, hématologiques, flush, hyponatrémie, troubles digestifs : rares

S.U. INTERACTIONS

■ MAJEURES

- IMIDAZOLES (antifongiques), surtout le miconazole (*DAKTARIN*) (+++)
- ALCOOL

■ MOINDRES

- Salicylés, Sulfamides antibactériens, AVK, Fibrates, certains AINS

CAS CLINIQUE N° 4

■ OBSERVATION

- Monsieur D, 53 ans, 118 kg 172 cm (IMC = 40), TT = 126 cm, bon vivant, jovial, est diabétique type 2 depuis 18 mois. Il a rapidement été mis sous Metformine car il était « résistant » aux règles hygiéno-diététiques. La posologie a été progressivement élevée jusqu'à 3 g/j (3 x Metformine-1000). Les deux dernières HbA1C sont 6,7 % et 7 %.

CAS CLINIQUE N° 4

■ QUESTIONS

- La Metformine en première intention après les règles hygiéno-diététiques (probablement mal suivies) est-elle appropriée ?
- L'équilibre glycémique est-il acceptable à ce stade ?
- En dehors des règles hygiéno-diététiques, quels sont les divers choix thérapeutiques possibles à ce stade ?
- Les antagonistes des récepteurs CB1 ont-ils une indication ici ?
- Les incrétines ont-elles une indication ici ? Si oui, quelle « sous famille » ?

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS CB1

■ SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

- Le cannabis fait prendre du poids. On a découvert dans les années 90 que c'était par un récepteur CB1 et il existe des endocannabinoïdes naturels (endogènes) dont la production augmente dans l'obésité.

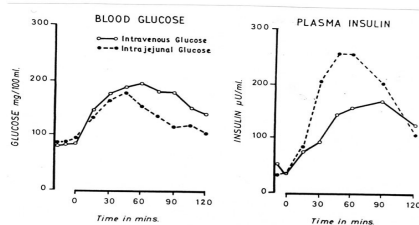
■ ANTAGONISTE DU CB1R

- Une (première) molécule : Rimonabant (ACOMPLIA) capable d'induire une perte de poids (réduction de la prise alimentaire) mais aussi une amélioration métabolique propre, indépendante de la perte de poids (les CB1R sont présents sur foie, tissu adipeux, muscles...).

ANTAGONISTE DES RCB1 : RIMONABANT

- Nom commercial : ACOMPLIA
- Posologie : 1 comprimé à 20 mg/j (le matin)
- Contre indication : syndrome dépressif (présent ou antécédent), autre maladie psychiatrique, non équilibrée
- Précautions : sujet âgé (> 75), insuffisance hépatique, inhibiteurs du CYP3A4 (imidazolés, ritonavir, macrolides)
- AMM : Obésité (IMC > 30)
Surpoids franc (IMC > 27) associé à diabète ou dyslipidémie
- AMM + remboursement : DT2 + obésité échappant à Metformine (ordonnance bleue : médicament d'exception)

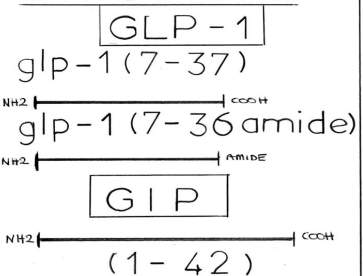
CONCEPT « INCRETINE »



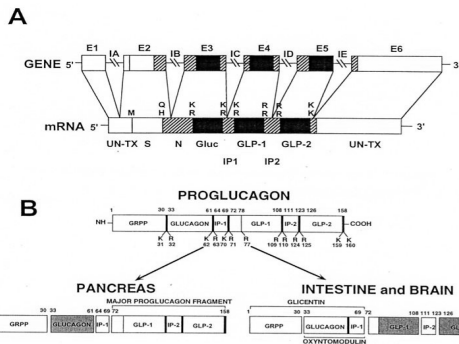
From N. McIntyre et al, Lancet, 1964, ii, 20-21

INCRETINES : STRUCTURE

STRUCTURE



« GENE » DU GLP-1



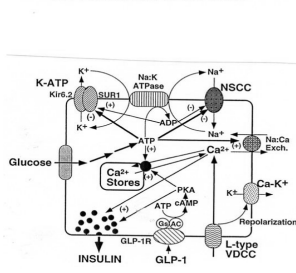
METABOLISME du GLP-1

- Le GLP-1 (et le GIP) est rapidement épuré du plasma (1/2 vie < 5 min)
- Par 3 mécanismes :
 - Clairance hépatique (+)
 - Clairance rénale (++)
 - Dégradation plasmatique par la DPP-IV aboutissant à des fragments inactifs

EFFETS PANCREATIQUES

- Insulinosécrétion glucose-dépendante
- Synthèse d'insuline
- Action trophique sur les cellules B
- Action anti-glucagon indirecte, paracrine

LES MECANISMES DE STIMULATION DE L'INSULINO-SECRETION



INCRETINES – MEDICAMENTS DEUX FAMILLES

- **GLIPTINES** : inhibiteurs de la DPP-IV, actifs par voie orale
- **ANALOGUES DE GLP-1** : agonistes de GLP 1, résistants à la dégradation (effet prolongé), actifs par voie sous cutanée

GLIPTINES

- **DEUX MOLECULES DEVELOPPEES** :
 - Sitagliptin (JANUVIA, MSD)
 - Vildagliptin (GALVUS, NOVARTIS)
 - Autres en développement
- **ACTION** : pancréatique
- **ACTIVITE** : plus faible (versus a-GLP-1)
- **EFFET II** : faibles
- **ASSOCIATION** : met, TZD, SU, triT

ANALOGUES DE GLP-1

- **MOLECULES** : dérivées du GLP-1 ou de l'exendine 4
 - Exenatide (BYETTA, Lilly)
 - Liraglutide (Novo-Nordisk)
 - Autres en développement
- **ACTION** : GLP-1 mimétiques
- **ACTIVITE** : plus puissant
- **EFFETS II** : plus nombreux

A.D.O. STRATEGIE (I)

- SELON HAS 2006
 - Après 3/6 mois de règles hygiéno-diététiques
 - Traitement si HbA1c > 6%
 - biguanides
 - Si intolérance, IAG
 - Tous les 3 à 6 mois, selon HbA1c (< 6,5) surenchère de la monothérapie initiale avant d'envisager la bithérapie (HbA1c > 6,5)

A.D.O. STRATEGIE (II)

- SELON HAS 2006
 - Si HbA1c > 6,5 : bithérapie
 - Rajouter : SU/gl,Gz,IAG (glpt, a-CB1R)
 - En cas d'intolérance à la Met : Gz+SU/gl
 - Si Ins-res : plutôt Met + Gz
 - Si IMC < 27 : plutôt Met + SU/gl

H.A.S. (TABLEAU)

HbA1C	Traitement	Objectif HbA1C
6 à 6.5 (RHD)	Metf (IAG)	< 6.5
> 6.5 (RHD)	monoT au choix	< 6.5
> 6.5 (monoT)	Bihérapie	< 6.5
> 7 (bither)	Trither +/- Ins	< 7
> 8 (trither)	Ins +/- ADO	< 7

OBJECTIF DU DT2

- Ce n'est pas réduit à la normalisation glycémique
- Le DT2 est, le plus souvent, un sujet à pluri-facteurs de risque cardio-vasc.
 - Corriger le LDL selon niveau de risque
 - Corriger les trigly > 4
 - P.A. < 130/80 mm Hg
 - IMC < 25
 - Sevrer le tabac
 - Salicylés 75 à 150 mg dès que 1 FdR