

22-Antidiabétiques oraux

1 Insulino-sécréteurs : Sulfamides & Glinides

Sulfamides	
Glibornuride	GLUTRIL [®]
Glipizide	MINIDIAB [®]
Glibenclamide	DAONIL [®] (1,25,2,5,5mg)
Glicazide	DIAMICRON [®] (80mg)
Glimépiride	AMAREL [®] (1,2,3,4mg)

Glinides	
Dérivés de l'acide carbamoylbenzoïque	
Répaglinide	NOVONORM [®] (0,5,1,2mg)
Natéglinide	

1.1 Mécanisme d'action

Action pancréatique :

- Se sont des **antagonistes des canaux potassiques ATP dépendants**. En **bloquant** les canaux potassiques ils génèrent un **afflux calcique dans les cellules β** pancréatique **provoquant une libération d'insuline**. Il faut donc un pool basal d'insuline pour que les sulfamides hypoglycémiantes soient efficaces.

Action extra-pancréatique :

- Par **augmentation du nombre de récepteurs au glucose** (augmentation de la sensibilité tissulaire)

1.2 Pharmacologie

	Dose (mg) /jour	T1/2 vie (hre)	Durée d'act°(hre)	Métabolites actifs
Sulfamides				
glibenclamide	10	0-3	12-24(2/j)	+
glicazide	160	6-12	6-12(2/j)	0
glimépiride	1-8	5-8	24 (1/j)	+
Glinides				
Répaglinide	0,5-16	<1	1-2 (3cp/j)	0

Note : Le répaglinide à **un effet très court** (1cp par repas) qui lui permet d'être adapté au rythme glycémique.

Note 2 : La place des glides dans la stratégie du traitement Du DT2 est encore incertaine. Ils pourront être utilisés **à la place des sulfamides dans l'insuffisance rénale et en cas d'allergie**, mais leur efficacité globale est moindre.

- **Insuffisance rénale ou hépatique sévère**
- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf Interactions).

Autres effets indésirables :

- **Hypersensibilités** : avec possible agranulocytose, ou plus simplement des atteintes dermatologiques.
- Troubles gastro-intestinaux (inconfort abdominal...)
- **Effet antabuse + hyponatrémiant** / chlorpropamide, ↑sensibilité à la vasopressine
- **Prise de poids**

1.6 Interactions

- Miconazole (CI) quelque soit la voie d'administration. Risque d'hypoglycémie sévère
- β^2 stimulant.(PE) cachent les effets de l'hypoglycémie
- Fluconazole (PE) potentialisation des effets hypoglycémiant
- Glinides (CI)
- Danazol (DE) médicament diabétogène.
- Chorpromazine à forte dose diminue l'insuline (PE)
- Diurétique thiazidique (PE) sont hyperglycémiant
- IEC (PE) diminue l'excrétion des sulfamides.

1.7 Contre indications

Alcooliques

DT1

Coma diabétique/acidocétose

Insuffisance rénale ou hépatique sévère (recourir à l'insuline)

HyperS+ connue au glimépiride ou à l'un des constituants, aux autres sulfonylurées,aux sulfamides

Grossesse et allaitement

Conducteurs de machines (si hypo ou troubles visuels)

CI absolue Miconazole DAKTARIN car inhibe la métabolisation + déplace des protéines.

2 Inhibiteurs de l' α -glucosidase

- Acarbose **GLUCOR**[®] (50,100mg) 3x/j (pseudopolysaccharides d'origine microbienne)
- Miglitol **DIASTABOL**[®] (50,100mg)

2.1 mécanisme

Ils vont **diminuer l'absorption glucidique post prandial** par **inhibition de l' α -glucosidase** qui dégrade l'amidon en oses simples.

Ils **n'entraînent pas d'hyperinsulinémie ni de prise de poids.**

2.2 Pharmacocinétique

Peu absorbé (Bd 1%) et lié aux protéines (15%). Ils sont métabolisés dans la lumière du tube digestif par des enzymes bactériennes et des enzymes de la muqueuse digestive. **L'élimination est mixte** (selles + urines)

Ils sont adaptés pour :

- **les insuffisants rénaux modérés,**
- les insuffisants hépatiques
- et les vieux

2.3 Indications

Traitement du DT2, **en complément du régime alimentaire (monothérapie)** ou en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques (sulfamides, insuline...)

Modalités d'administration :

Administration au début des repas

Augmentation progressive des doses 25mg 3x/j → 100mg 3x/j

ATTENTION : Ici, pour traiter une hypoglycémie il faut obligatoirement du **glucose**.

Note : le risque **d'hypoglycémie est très faible** et ne survient généralement que lorsqu'ils sont **associés à des sulfamides ou à la Metformine**.

2.4 Effets indésirables

Chez 40 à 70% des patients

Ils proviennent du fait que les **glucides ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin** et se retrouvent au niveau du côlon où ils fermentent :

- Troubles gastriques
- Flatulences (dues à la fermentation des sucres dans l'intestin)
- Diarrhées
- Météorisme

Mais aussi :

- Réactions cutanées (éruptions, erythème, exanthème...)
- Interaction avec vit B6 et calcium

2.5 Interactions médicamenteuses

Vit B6, digoxine : qui diminuent la vitesse d'absorption

2.6 Contre-indications

Hypersensibilité

ATCD de syndrome occlusif

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Crohn...)

Insuffisance Rénale SEVERE (< 25ml/min)

Enfant de moins de 15 ans

Allaitement

3 Biguanides : la Metformine

- Metformine **GLUCOPHAGE**[®] (500,850,1000mg) **STAGID**[®] (700mg).
- Metformine + Rosiglitazone **AVANDAMET**[®]

C'est le traitement de **1^{ère} intention pour les patients diabétiques et gros IMC > 27**

Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie, car elle diminue la production hépatique de glucose.

Elle est **antihyperglycémiante** (ou **normoglycémiante** et prévient les accidents CV(/UKPDF)

EN première intention => **INSULINOSENSIBILISANT ++** > INSULINOSECRETEUR

3.1 mécanisme

Il ne fait **pas appel à l'insulino-sécrétion**. Ils ne sont **donc pas hypoglycémiants**. Leur action est dite anti-hyperglycémiante. Ils n'entraînent pas d'hypoglycémie.

Au niveau pancréatique :

Augmentation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline + et augmentation de l'activité du transport du glucose insulinosensible.

Ils ne sont pas insulino-sécréteurs donc : **effet protecteur pancréatique → PREVENTION du DT2**

Au niveau hépatique :

Inhibition de la néoglucogenèse et la glycolyse hépatique (explique l'augmentation des acides lactiques) ;

Au niveau extra pancréatique :

Diminution du risque athérogène par diminution des VLDL et augmentation des HDL ; Diminution de l'adhésivité des plaquettes ; propriété fibrinolytiques.

Diminution de l'absorption des oses.

Autres mécanismes :

Effet anorexigène et augmentation de la dépense énergétique.

3.2 Pharmacocinétique

- Absorption per os de l'ordre de 50% ;
- **pas de liaison aux protéines plasmatiques**,
- passent la BFP ; bonne diffusion tissulaire ; pas de métabolisme ;
- **élimination rénale** (excrétion tubulaire importante donc attention en cas d'insuffisance rénale)
- et $T^{1/2}$ 4h.

Le maximum d'effet est obtenu après une semaine de traitement.

! Pdt de contraste inhibition l'élimination rénale de Metformine ! Arret 24h avant sinon surdosage

3.3 Indications

DT2 en monothérapie c'est le traitement de première intention : en particulier chez **sujets obèses** (car ne fait pas grossir), lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Effet préventif sur **survenue DT2** chez patients intolérants au glucose.

Peut être utilisé en association avec :

- les sulfonylurées,
- l'insuline (en fin d'évo),
- les inhibiteurs de α glycosidase,
- Thiazolidines (glitazones)

Effet sur d'autres facteurs de risque :

→ **Hyperlipidémies** : ↓TG, ↓LDL-chol, ↑HDL

→ **Effet cardiovasculaire** : diminution de la vasoconstriction, effet antihémostatique + fibrinolytique (↓PAI-1) + effet anti anti-hypertenseur possible

Effet sur syndrome polykystique (anovulation, infertilité, masculinisation, hyperinsulinémie, insulinoR+)

→Amélioration de l'état métabolique, restauration de l'ovulation.

Traitement du cancer du colon possible (une des nouvelles indications de la metformine qui aurait des propriétés anti-oxydantes).

Modalités d'administration :

Augmentation progressive des doses, par palier de 50mg toutes les 2 semaines maximum : 2g/j

Note : comme la metformine n'est pas insulino sécrétrice elle n'entraîne pas d'hypoglycémie quand elle est administrée seule.

3.4 Effets indésirables

Troubles digestifs +++

→N, V, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit.

→Fréquents lors de l'instauration **mais limités si on ↑ progressivement les doses** et en administrant en 2 à 3 doses journalières pdt le repas.

Acidose lactique : par **inhibition de la néoglucogenèse hépatique**,

Il faut savoir reconnaître les signes de l'acidose lactique : fatigue brutale et extrême, troubles digestifs, douleurs et crampes abdominales, oligurie.

Cette acidose est rare et ne survient que chez les personnes âgées ou avec des pathologies sous jacente comme : **l'insuffisance rénale** ou **hépatique** mais aussi **cardiaque et respiratoires qui favorisent les hypoxie cellulaires** (le jeun aussi).

Elle peut aussi survenir en cas de traitement par les produits de contrastes iodés ou les salicylés qui favorisent les insuffisances rénales.

Autres effets indésirables :

- goût métallique
- réactions cutanées : prurit, urticaire.
- ↓ de l'absorption de la vit B12 (très rare et au long terme. En envisagé si anémie mégaloblastique)

3.5 Interactions médicamenteuses

Démontrées : **Cimétidine**

Théorique : digoxine, morphine, triméthoprime =**BACTRIM®**

Autre risque avec les produits de contraste et les salicylés, aminosies, cyclosporine, AINS qui peuvent augmenter les risques d'IR.

3.6 Contre indications

IR même MODEREE ou altération de la fonction rénale (Cl créat inf à 60ml/min)

Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que :

- déshydratation,
- infection grave,
- choc,
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés

Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :

- **insuffisance cardiaque ou respiratoire,**
- **infarctus du myocarde récent**

Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme

Non utilisable chez ♀ enceinte et les personnes âgées.

4 Glitazones ou thiazolidinediones

Rosiglitazone = **AVANDIA®** 2, 4, 8mg

Pioglitazone = **ACTOS®** 15, 30mg

4.1 Mécanisme

Se sont des **agonistes sélectifs** des **récepteurs nucléaires PPAR-γ**. Ils régulent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la régulation des métabolismes glucidiques et lipidiques.

On les retrouve dans les noyaux des **hépatocytes**, **adipocytes** et **cellules des muscles squelettiques**.

La fixation de l'agoniste au récepteur induit leur activation et **amplifie l'action de l'insuline**.

L'action principale des thiazolidinediones est donc une **amélioration de l'insulinosensibilité** au **niveau des tissus cibles** : foie, muscle et tissus adipeux, ainsi **que l'inhibition de la néoglucogénèse** hépatique.

On a 3 Actions :

- **Au niveau hépatique :**
 - ⇒ Augmentation de la prolifération adipocytaire et du remodelage du tissu adipeux
 - ⇒ **Diminution des facteurs insulino Résistants** par diminution de la production d'AG libres
 - ⇒ **Augmentation des facteurs insulino sensibilisants** par augmentation de la production d'adiponectine.
- **Au niveau du muscle squelettique :**
 - ⇒ on a **une action insulino-sensibilisante** qui augmente la captation de glucose.
- **Au niveau hépatique :**
 - ⇒ on a une inhibition de la néoglucogénèse.

On a une prise de poids par :

- **Remodelage adipeux** qui favorise **l'augmentation des graisses sous cutanées**
- Et **diminution des facteurs insulino-résistants** qui favorise la **réétention hydrique** et les **oedemes**.
- **Mais la prise de poids est modérée (4-5 kg).**

Note : les TZD possèdent aussi un **effet anti-hypertenseur** sur les modèles d'HTA lorsque la résistance à l'insuline en cause

4.2 Indications

En monothérapie orale dans le **DT2 en particulier si surpoids** (vérifié..) et insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui **la metformine est contre-indiquée ou non tolérée**.

En association orale dans le DT2, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ou sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant :

Section 5 item 22

- en association avec la **metformine en particulier chez les patients en surpoids**,
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée.

4.3 Effets indésirables

Troubles visuels

Infection respiratoire haute (+++), sinusites.

Prise de poids

Hypoesthésie (+++), insomnie.

Complications Cardiovasculaires :

Risque de micro et macroangiopathies augmenté chez diabétiq traités avec TZD

Risque d'IC (20 à 30% des IC sont diabétiques)

Mais par contre leur potentiel est bien établi de prévention des complications vasculaires

Aggravation de l'IC par rétention hydrique

Augmentation de l'incidence des insuffisances cardiaques et des oedèmes avec TZD + insuline

Conduite à tenir :

Insuffisance établie : CI des TZD

Insuffisance suspectée : consultation/cardiologue

Surveillance stricte des patients à risques (vieux, IR)

Eviter l'association insuline et AINS

4.4 Contre indication

Hypersensibilité connue.

Insuffisance Cardiaque ou antécédents (NYHA stades I à IV).

Insuffisance Hépatique

Association avec l'insuline.

5 Inhibiteurs de DPP4

Se sont des incrétinomimétiques, avec effets sur le Glucagon Like peptide 1 : GLP1

On a les effets suivants :

- On va avoir un effet anorexigène,
- une diminution de production de glucose hépatique,
- on diminue aussi la sécrétion de glucagon en post prandiale (qui est augmenté chez les DT2 pas de freination de la sécrétion de glucagon en post prandial).

Chez le diabétique on a un déficit en GLP1 qui en plus stimule sécrétion d'insuline.

Section 5 item 22

Donc en donnant des incrétinomimétiques on a deux actions : le **JANUVIA** inhibe la dégradation des incrétines et le **BYETTA** a un effet analogue au GLP1.

L'effet insulino-sécréteur dépend de la glycémie : il disparaît quand elle est normale donc pas de risque d'hypoglycémie.

Sitagliptine JANUVIA®

Inhibiteur des dipeptidyl peptidase 4

Posologie per os : 100 mg/jours

Peut être associé à la metformine et glitazones et/ou SHG (sulfamides hypoglycémiant)

Il a une neutralité pondérale

Effets indésirables :

- Nausées, constipations,
- Effets sérotoninergiques (agit sur les Rc) : musculaire (myalgies), neurologiques,
- Augmentation de l'incidence des infections,
- Dépression et augmentation de la créatininémie

Exenatide BYETTA®

Analogue de GLP1

Administré en SC 5ug 2f/j ou 10ug 2f/j

Peut être associé à metformine et/ou sulfamide

Contre indications : IR sévère < 30

Effet anorexigène central

Effets indésirables :

- nausées et vomissement 10-30%
- Diminuent la vidange gastrique
- Sensation vertigineuse, dyspepsie, céphalées, agitato, réaction au point d'injection.

On assiste à une baisse de la concentration au cours du temps, donc augmentation progressive de la posologie

Ils entraine une perte de poids

Ils sont hypoglycémiant si utilisés avec les sulfamides hypoglycémiant

Ils ne sont utilisés qu'en bithérapie ou en trithérapie quand les autres traitements ont échoués, à cause du peu de recul.

6 Récapitulatif

Avantages & inconvénients des antidiabétiques oraux :

	Diminution de L'Hb A1c	Preuve de l'action	Avantages	Inconvénients	Coût & intérêt par rapport à l'insuline
Metformine	-0,6 à -2%	+++++	Pas de prise de poids Pas d'hypoglycémie Efficace Innocuité	Effet digestifs CI en cas d'IR Entraine une hypoxie tissulaire	Faible coût et grand intérêt
Sulfamides	-0,6 à -2%	++++	Efficace Innocuité	Hypoglycémiant Entrainent une prise de poids modérée	Faible coût, bon intérêt
Glinides	-0,2 à -2%	Non	Efficace, analogues aux sulfamides	Hypoglycémiant Nbx prises par jours	Coût moyen bon intérêt
Inh. de l'alpha G	-0,4 à -0,8%	Non	Pas d'hypoglycémie	Troubles digestifs	Coût moyen, pas trop d'intérêt
Rosiglitazone	-0,5 à -1,2%	Non	Efficace et pas de stéatose hépatique	Prise de poids Oedemes maculaires Insuffisance cardiaque Pas pour les femmes âgées Fracture distale	Coût élevé et intérêt possible
Pioglitazone	-0,5 à -1,2%	+	Idem	Idem	Coût élevé et intérêt possible
Sitagliptine	-0,4 à -1,1%	Non	Neutralité au niveau de la prise de poids pas d'hypoglycémie	Troubles digestifs	
Exenatide	-0,8% à -1,7%	non	idem		

Problèmes :

Risques d'hypoglycémie : Sulfamides et Glinides

Prise de poids + lipides : Sulfamides et Glitazones

Risque d'acidose lactique : Metformine

Troubles digestifs : Inhibiteurs de l' α glucosidase

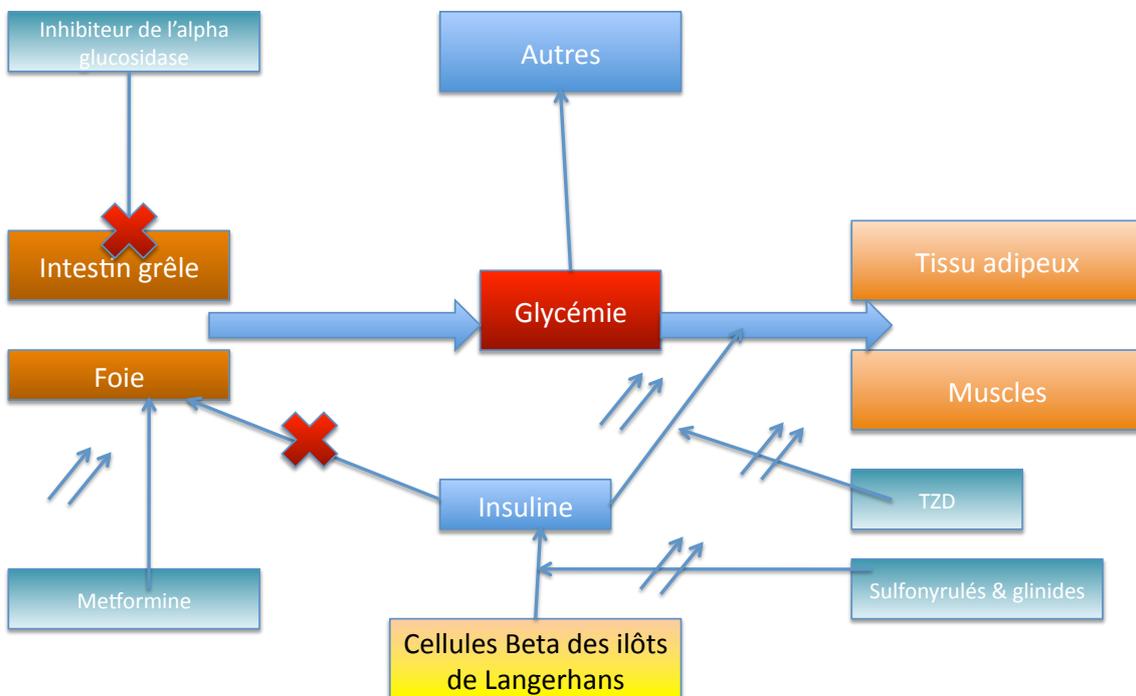
- ⇒ CI si Insuffisance rénale : Metformine, Inhibiteurs de l' α glucosidase, sulfamides
- ⇒ CI si Insuffisance hépatique : Metformine, glitazone, sulfamides
- ⇒ CI si Insuffisance cardiaque et assoc à l'insuline : Glitazone
- ⇒ CI si maladies chroniques de l'intestin : Inhibiteurs de l' α glucosidase

Avantages :

Pas d'hypoglycémie : Metformine, Inhibiteurs de l' α glucosidase, glitazone

Perte de poids + amélioration des lipides : Metformine

Pas de CI si IR : Glitazones, Glinides (et Inhibiteurs de l' α glucosidase que IR sévère)



Quelques interactions :

Les IEC sont néphroprotecteurs donc bien pour le diabète

Autre produits qui peuvent perturber la glycémie :

Les diurétiques thiazidiques : hyperglycémiant.

Les corticoïdes

Pharmaétudes

Section 5 item 22

Antiprotéases

ATD 5HT : qui améliore la glycémie

Antipsychotiques atypique de 2 eme génération = diabétogènes

Beta 2 stimulant = diabétogènes

Hormones thyroïdiennes (hyperglycémiantes)

Beta bloquants = masque l'hypoglycémie

AIS = anti inflammatoire stéroïdien

Immunosuppresseur (diabétogène : tacrolimus)

Dextropropoxyphène/tramadol/lopéramide (hypoglycémiant)

Prise en charge du diabète

Outils de la prise en charge

L'alimentation

Réduction de l'excès pondéral :

Réduction calorique uniquement chez l'obèse ou le sujet de poids anormal

- **IMC > 30 kg/m²** = obésité (**risque élevé si obésité abdominale+++**)
- **IMC > 25 kg/m²** = surpoids

Chez le sujet âgé : prudence ils ont plus de difficultés pour perdre du poids on donnera d'emblée un traitement ++

Modalité de prise en charge :

La perte de poids doit s'inscrire dans la durée mais la rééducation des modes d'alimentation est difficile.

La diminution de **5 à 15% du poids est déjà très bénéfique**

Le top : diminution jusqu'à 20% en fonction du patient

⇒ Eviter l'aggravation de l'obésité est parfois le seul objectif raisonnable.

Suppression des sodas, boissons alcoolisées, fromages, charcuteries...

Conseil : réduire de 15 à 30% les apports

Poursuite du régime au-delà de 3 mois uniquement chez les répondeurs.

Répartition des nutriments pour mieux réguler la glycémie :

Pas de modification des protéines (sauf chez IR)

Glucides (50%)

→ Si syndrome métabolique :

-↓ glucides (40% de la ration)

-↑ AG monoinsaturés (5/1/1 = M/P/I)

→ Si poids normal ou obésité gynoïde :

-↑ glucides (55% de la ration)

-↓ des lipides (1/1/1)

Glucides maintenues en fct de l'index glycémique

Saccharose peut être maintenu à 5-10% à condition de le substituer avec d'autres glucides g/g

Fructose = substituant du saccharose (mais attention aux excès d'apport)

Aliments riches en fibres sont souhaitables (mais ne pas en rajouter)

Boissons alcoolisées : 2 verres/j H, 1 verre/j F

Fractionnement des apports en 3 repas, grognotage interprandial déconseillé.

En gros (cf peyriere) : régime avec 50% glucides (lents avec faible index glycémique), 30% lipides, 20% protides.

On va privilégier les glucides avec un index glycémique faible et les lipides mono insaturés.

Activité physique

Elle va permettre d'améliorer le syndrome métabolique. On a :

- ⇒ Insulinomimétiq,
- ⇒ Régulation de la pression artérielle
- ⇒ Améliorat° profil lipidique
- ⇒ Contrôle du poids

Le top : 30-60min, 2 à 3x/semaine

- ⇒ Après bilan préalable
- ⇒ Sport d'endurance conseillés, efforts modéré (marche à pied++)
- ⇒ Bénéfique, même à des niveaux très modérés !

Note : Le sport va permettre de développer les **fibres musculaires lentes** qui sont plus sensibles au glucose contrairement aux **fibres musculaires rapides** qui le sont moins et qui se développent en cas de sédentarité et d'obésité.

Suppression des facteurs de risques

Tabac :

L'arrêt est impératif

Evaluation de la dépendance

- Fct du score de dépendance
- Fct de l'état anxiodépressif
- Fct de la dépendance à l'alcool

Si pas de consultation, thérapeutique alternatives type acupuncture...

Hypertension artérielle :

Cible : **140/90** mais peut être moindre en fonction des circonstances (rétino/néphropathie)

Toutes les classes thérapeutiques sont possibles : efficacité des antiHT + antidiabétique oraux dans la prévention CV

-β1bloquant,
-IEC,ARAI,

-diurétiques dose modéré
-(antago ca++, rilménidine)

Mais ATTENTION avec certains pdts ! :

IEC, ARAI, βb →favorisent l'action hypoglycémiant des sulfo et de l'insuline

IEC → insulinosensibilisant

βbloquants → masque les sytomes de l'hypoglycémie

Gros avantage des IEC : ils sont néphroprotecteurs !

Lipides :

Statines et **fibrates** (antagonistes des PPAR α)

Recherche d'agonistes mixtes

→ Insulinosensibilisant/PPAR γ + hypolipémiant/PPAR α

AAG :

Aspirine à des doses < à 100mg/j, recommandée lorsque présence d'autres de facteurs de risques.-

Prévention des complications CV du diabète

Clopidogrel(PLAVIX) : substitue de l'aspirine

Outils pharmacologiques

Metformine +++ pilier du traitement

Sulfonylurées, I α G, TZD...

Glinides : surtout pour le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale.

Traitement de base :

**2-3 antiHT
2 antidiabétiques
1 hypolipémiant
1AAG**

Stratégies de prise en charge

Examens à réaliser :

- On contrôle la fonction rénale car la metformine est CI pour les insuffisants rénaux (par la clairance de la créatinine, et par la microalbuminurie lorsque que l'on est à 30mg/24h).
- On peut aussi faire un fond de l'œil pour voir si il n'y a pas d'atteinte rétinienne.
- Ionogramme.
- TA, EAL exploration des anomalies lipidiques.
- La sensibilité du pied et doppler des membres inférieurs
- Examen cardiovasculaire avec ECG.

Hyperglycémie : 4 étapes

Régime et activité physique indispensables au niveau de chaque stades

L'objectif est mesuré en fonction de l'**Hb glyquée HbA1c**

HbA1c ≤ 6.5%	→ Ne pas modifier le traitement (sauf si hypoglycémie)
6.5% ≤ HbA1c ≤ 8%	→ Appréciation du rapport bénéfices/risques +/- ajustement
HbA1c ≥ 8%	→ Modification du traitement

Note : Si traduction **clinique bruyante** (cétonurie...) → **insulinothérapie d'emblée**

1ere étape : non pharmacologique

Conseils diététiques individualisés + exercices physiques appropriés

HbA1c ≤ 6.5%

Prise en charge du DT2 => d'office mesures hygiéno-diététiques sauf chez patients agé + complications.

2eme étape : monothérapie orale

Si **HbA1c ≥ 6.5%** sur **2 contrôles à 3-4 mois d'intervalle** (HbA1c donne une image des 3 derniers mois).

Si **IMC ≥ 28** et **Clairance creat ≥ 60ml-min** → **Metformine** (si pas d'IR)

Si **IMC < 28** (surpoids modéré) ou poids normal → choix du clinicien : Metformine, IαG, Insulinosécréteurs

→ Choix en fonction de la cinétique et de la durée d'action.

Eviter les sulfamides à t1/2 longue et durée d'action prolongée chez le sujets agé afin d'éviter l'hypoglycémies.

Poso progressives des sulfamides.

TZD peuvent être utilisées en mono si :

- Surpoids insuffisamment contrôlé par le régime ou exercice.
- Metformine mal tolérée voire contre indiqué /IR

3eme étape : bithérapie orale

Après avoir optimisé la monothérapie

HbA1c ≥ 6.5% sur 2 contrôles à 3-4 mois d'intervalle, **fortement recommandé** si **HbA1c ≥ 8%** .

Remplacement d'une mono par un autre antidiabétique si :

- El empeche d'atteindre la dose optimale
- Echec d'un IαG

Remplacement / sulfamide ou Metformine voire TD si cette derniere est mal toléré ou CI.

4eme étape : Insulinothérapie

HbA1c \geq 8% sur 2 contrôles et que la Metformine, sulfonylurées sont à leur posologie max.

Note : lorsque **6.5% \leq HbA1c \leq 8%** : **insulinothéra déconseillée**

Parfois, cures transitoires d'insuline lors de décompensation passagère (mais non recommandées sauf si facteur transitoire) → chercher les facteurs de décompensation.

1/Insuline intermédiaire au coucher

2/Insuline intermédiaire au coucher+asso de cp

-Monothérapie orale / Metformine

-Mise en route si doses d'insuline sont impt, ou poids impt

3/Si echec de l'asso (insuline au coucher+Met) insulinothérapie à 2injections (pouvant être asso à une monothérapie)

4/Si nouvel echec → **insulinothérapie à 3 injections** : action intermed au coucher +2 insulines d'action rapides pdt les repas

→ **Toujours traiter les facteurs de risques dans la stratégie thérapeutique !**

Note : on a arrivera finalement à l'insulino-thérapie (si le traitement échoue) par épuisement des cellules β des îlots de Langerhans.

Traitements du futur

Analogue du GLP-1 insensible à la DDP4 (dipeptyl-dipeptidase 4)

-Exenatide

-Liraglutide

Analogue de l'Inhibiteur de la DPP4

-Vildagliptine

-Sitagliptine

Agoniste des PPAR

• Agonistes double (α/γ)

-murgalitazar

-Naveglitazar

-muraglitazar(! mortalité CV++)

• Pan-agoniste

• Nouveaux agonistes PPAR γ

-Metaglidasen=METABOLEX (asso a l'insuline)

Approche alternative

• **Inhibiteurs des transporteurs de glucose/Na+ insulino indép**

• **Inhibiteur de Tyrosine phosphatases**

-Vanadium

• **Modulateurs de la glycogénolyse/néogluogénèse**

-Inhibiteurs de la glycogène phosphatase ou fructobiphosphatse

-Antago du glucagon

-Activeurs de la glucokinase

Nouvelles insulines