

Pharmacothérapie du diabète

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain
par les Prof. A. Spinewine

1. Diabète: rappels et généralités

Diabète type 1 et 2: rappels

Diabète de type 1

Diabète de type 2

Patient "type"	Jeune (8-16ans), maigre	>40ans (quoique!), surcharge pondérale, syndrome métabolique
Présentation	Poly-urie, -dypsie, -phagie (Acidose diabétique)	Pas toujours de symptômes Nb ↑ patients non diagnostiqués
Physiopathologie	Destruction auto-immune des cellules β (>80%)	"Résistance" à l'insuline ↓ sécrétion insulinique
Complications	Souvent absentes lors du diagnostic	Souvent présentes lors du diagnostic

1 diabétique sur 2 est un diabétique qui s'ignore

→ Importance du dépistage

Valeurs de glycémie

Test	Valeurs optimales	Valeurs acceptables	Critères diagnostiques
Glycémie postprandiale	< 180 mg/dl	180-250 mg/dl	≥ 200mg/dl
Glycémie à jeun	90-130mg/dl	130-145 mg/dl	≥ 126mg/dl
Glucosurie	0 g/dl	≤ 0.5 g/dl	
HbA _{1c}	6,5-7% (>6)	7-8.0 %	

NB: Glycémie post-prandiale: mesurée 2h après le début du repas

NB: valeurs à atteindre moins strictes (entre 7 et 9%) chez (a) les personnes âgées; valeur cible fonction de l'espérance de vie et des comorbidités; (b) patients avec hypoglycémies sévères

Tableau 2. Avantages et désavantages des tests de dépistage du diabète

Méthode de dépistage	Avantages	Désavantages
Glycémie à jeun (FG)	Longue expérience, large disponibilité, faible coût	Nécessite d'être à jeun, ne reflète la glycémie qu'au moment précis du prélèvement, variabilité biologique importante, influence potentielle des maladies aiguës, instabilité des échantillons en éprouvette, pas de normalisation à l'échelle mondiale
Test de tolérance orale au glucose (OGTT)	Test le plus précis, marqueur le plus précoce du dérèglement du glucose	Nécessite d'être à jeun, variabilité biologique importante, reproductibilité médiocre de jour en jour, faible association des résultats avec les complications au fil du temps, instabilité des échantillons en éprouvette, nécessite plus de temps, incommodant, coût plus élevé, manque de normalisation à l'échelle mondiale des mesures de la glycémie plasmatique

Réunion de consensus INAMI, nov 2012.
Prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2

<p>Hémoglobine glyquée (HbA_{1c})</p>	<p>Ne nécessite pas d'être à jeun, variabilité biologique faible, marqueur d'une glycémie à long terme, stable durant les maladies aiguës, stabilité des échantillons en éprouvette, normalisation à l'échelle mondiale, association étroite entre les résultats et les complications</p>	<p>Manque de fiabilité chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies (par exemple la drépanocytose ou la thalassémie, habituellement avec des valeurs réduites), manque de fiabilité dans certaines anémies avec un taux de renouvellement des globules rouges élevé (comme les anémies hémolytiques, habituellement avec des valeurs réduites) ou faible (par exemple, en cas de carence en fer, habituellement avec des niveaux élevés), manque de fiabilité après une transfusion récente (dans les 2 à 3 mois précédents), résultats faussement bas dans les cas de maladie rénale avancée (stade 4 ou 5), différences ethniques et raciales (les résultats sont légèrement supérieurs chez les personnes à la peau noire), possibilité d'un écart de glycation (glycation différentielle entre les personnes en réponse à l'exposition ambiante au glucose), coût plus élevé, manque de disponibilité à l'échelle mondiale</p>
---	---	--

Réunion de consensus INAMI, nov 2012.
Prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2

Objectifs de traitement

1. Contrôler les symptômes (hyper- et hypo-glycémie)
2. Obtenir des valeurs glycémiques satisfaisantes
(! Dans un plan de soins, pouvoir chiffrer)
3. Minimiser les complications à long-terme
(! Dans un plan de soins, pouvoir les lister)
4. Traiter les complications présentes

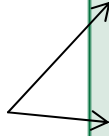
NB: dans un plan de soins, être complet pour chaque objectif (donner les valeurs chiffrées à atteindre, lister les complications)

2. Pharmacothérapie du diabète de type 1

Rappels

Mélange:

Humuline 30/70®



Autres mélanges:

ultrapide +
ultrarapide protamine

- Novomix 30®,
50®, 70®

- Humalog mix
25®, 50®

	Appearance	Action characteristics*		
		Onset	Peak	Duration
Rapid-acting analogues				
Insulin lispro	Clear	5-10 min	0.5-2	3-4
Insulin aspart + glulisine				
Fast-acting				
Human regular insulin	Clear	0.5-1	2-5	6-8
Soluble insulin				
Intermediate-acting				
Isophane Lente	Cloudy†	0.5-1	2-5	6-8
Long-acting				
Ultralente	Cloudy†	3-4	8-15	22-26
Very long-acting analogues				
Detemir	Clear	0.5-1	None	20-24
Glargine				

This list represents the most commonly used insulin preparations and provides averages for the action characteristics, but these preparations also show variability within and between individuals. In general, there is less variability with insulin analogues than with either animal derived or biosynthetic human insulin preparations. *Shown in hours, unless otherwise indicated. †Intermediate-acting and long-acting insulin preparations need agitation before use to allow resuspension, whereas very long-acting analogues do not.

Table 5: Time course of action of currently available subcutaneously injected insulin preparations

Apidra®
Humalog®
Novorapid®

Actrapid®
Humuline Regular®

Insulatard®
Humuline NPH®

Levemir®
Lantus®

2.1. Algorithme de traitement

Diagnostic posé

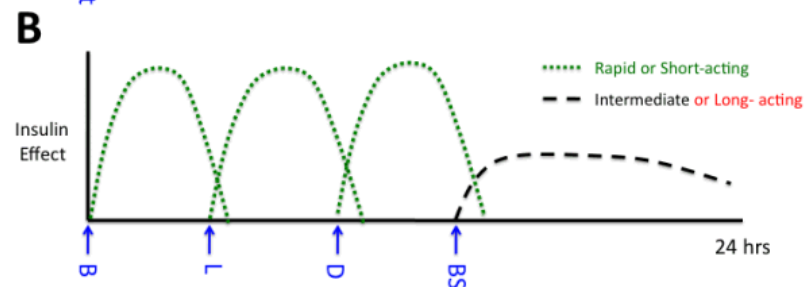
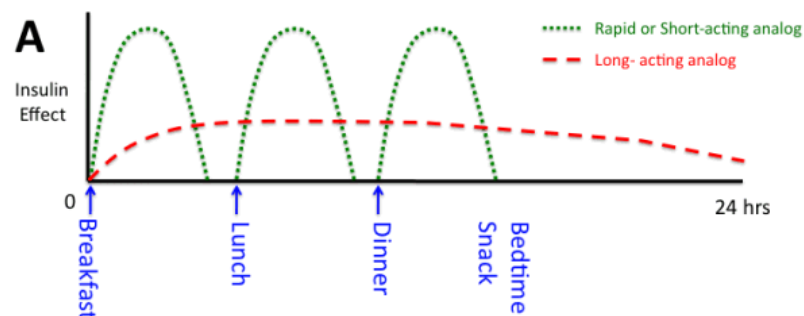
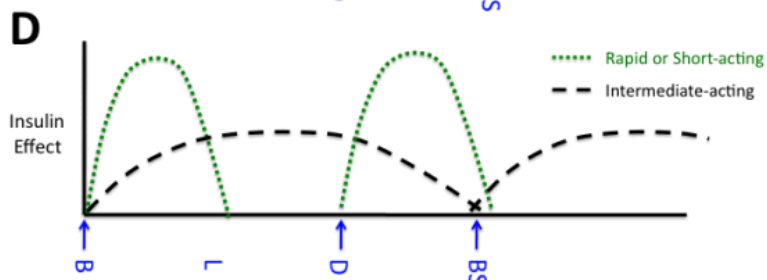
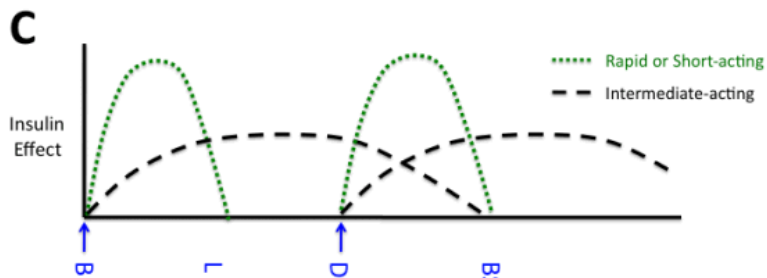
INSULINOTHERAPIE

(dose journalière 0.6-0.9 U/kg/j)

CONVENTIONNELLE

*Choix du schéma
d'administration en
fonction du type de patient*

BASALE-PRANDIALE



2.2. Insulinothérapie: différents schémas

	Conventionnel	Basal-prandial
Principe	Mélange insuline rapide + intermédiaire 2x/jour = 2 injections par jour	- Insuline rapide 3x/j - Insuline intermédiaire le soir (ou ultralente le matin) = 4 injections par jour
Avantages	- Peu d'injections	- Mimetisme l'insulinosécrétion physiologique - Moins de contraintes d'horaires et de repas
Inconvénients	- Régularité dans l'horaire des injections et des repas	- Compliance - Autosurveillance - Hypoglycémies

Majorité des diabétiques (type 1)

2.1. Algorithme de traitement (suite)

Diagnostic posé

INSULINOTHERAPIE

(dose journalière 0.6-0.9 U/kg/j)

CONVENTIONNELLE

*Choix du schéma
d'administration en
fonction du type de patient*

BASALE-PRANDIALE

Autosurveillance

Autosurveillance

Contrôle
sous-optimal

Contrôle
optimal

Contrôle
optimal

Contrôle
sous-optimal

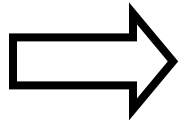
Ajuster doses/type d'ins
OU
Passer au schéma basal-
prandial

OK

OK

Ajuster doses et/ou
type d'insuline

Analogues ultra-rapides de l'insuline (2)



A utiliser si:

- hypos à distance des repas
- difficulté de respecter la 1/2 heure d'attente entre l'injection et le repas
- (à un patient qui s'administre son insuline en 3 injections quotidiennes au moins et qui procède à 4 mesures de la glycémie par jour, produisant 4 courbes journalières par semaine, avec un minimum de 60 mesures de la glycémie par mois (cf conditions de remboursement))

Analogues lents: insuline glargine, detemir

Insuline Glargine (Lantus®), détémir (Levemir®)

- Avantages:
 - ↓ risque hypoglycémies (surtout nocturnes)
 - ↓ risque hyperglycémies au lever
 - Meilleure reproductibilité
 - 1 injection / jour (à n'importe quel moment de la journée – parfois 2x/j pour la détémir)
- Prise pondérale moindre ?

2.3. Insulinothérapie: conseil du pharmacien

- **Administration:**
 - Voie:
 - sc majoritairement
 - Iv (insuline rapide; dans certaines situations aiguës)
 - Im (rarement; parfois utile dans acidocétose)
 - Temps: fonction du type d'insuline
 - Agitation:
 - Nécessaire pour les suspensions, mélanges rapide/lente
 - ! Ne pas secouer; faire rouler entre les mains ou retourner lentement une dizaine de fois
 - Site d'injection:
 - Abdomen (surtout ins rapide) – cuisse/ fesse (surtout ins lente)
 - Bras: éviter car risque d'im au lieu de sc
 - Peau doit être propre (pas nécessaire de désinfecter avec alcool)
 - ! Varier au sein d'un même site (pour éviter lipodystrophies)

2.3. Insulinothérapie: conseil du pharmacien

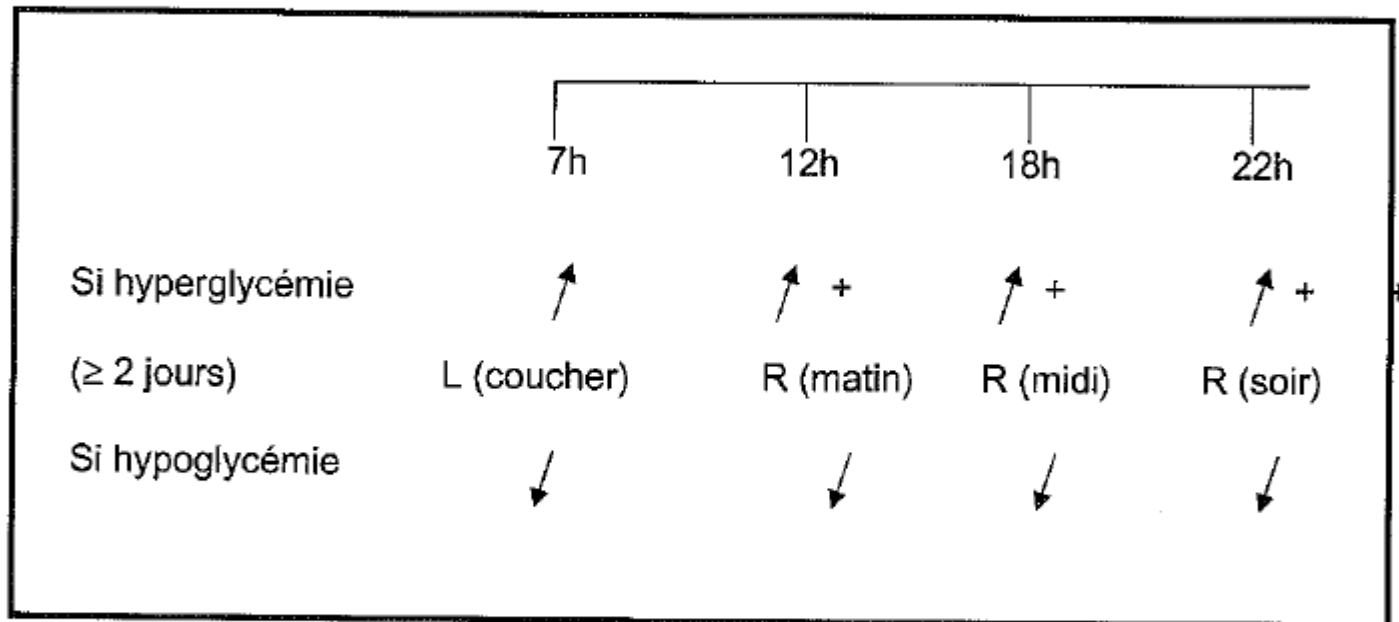
- Technique d'injection:
 - Longueur d'aiguille individualisée au patient (ex: aiguille courte si patient sans surcharge pondérale)
 - Ne pas masser
- Administrer à température ambiante (pour ↓ douleur)
- Mélanges d'insulines: ...
- **Conservation:**
 - Frigo
 - Après ouverture: conserver à temp ambiante; max 4 à 6 semaines après ouverture (cf notice)
- Explication du schéma de traitement



2.4. Divers

Adaptation rétrospective des doses d'insuline

a) Algorithme d'adaptation des doses d'insuline si schéma basal-prandial (R/R/R/L)*



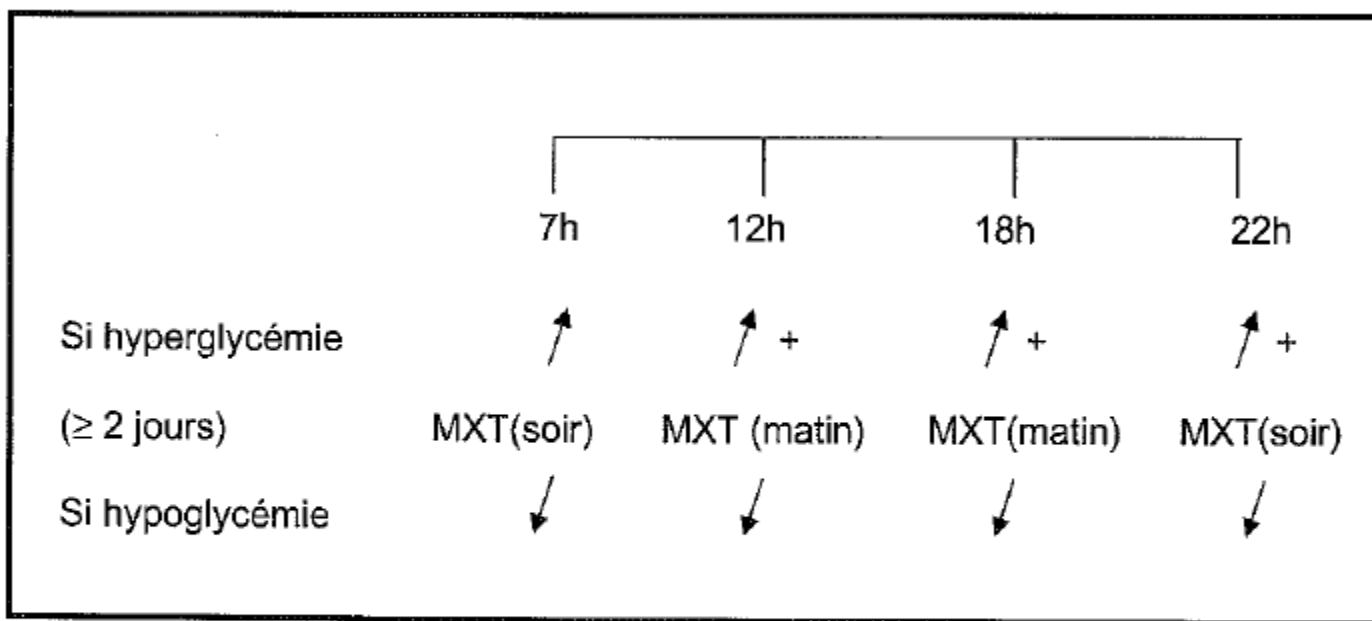
*R=insuline rapide; L=analogue lent

↑ ou ↓ : par 2 à 4 unités en fonction de l'objectif glycémique

+ en cas d'utilisation d'insuline ultrarapide, il est logique de titrer la dose sur les glycémies postprandiales (2-3h)

Adaptation rétrospective des doses d'insuline

b) Algorithme d'adaptation des doses d'insuline si schéma en 2 injections (MXT)*



*MXT= mixtard, novomix, humuline mélangée

↑ ou ↓ : par 2 à 4 unités en fonction de l'objectif glycémique

+ en cas d'utilisation d'insuline Novomix, il est logique de titrer la dose sur les glycémies postprandiales (2-3h) en plus

3. Pharmacothérapie du diabète de type 2

3.1. PREVENTION du diabète de type 2

- Recommandations hygiéno-diététiques (RHD) (↓ incidence >50%)
- Metformine (Glucophage®)
 - moins efficace qu'un changement des habitudes de vie (↓ incidence 31%)
 - étude DPP; 1^{er} choix pharmacologique
- Acarbose (Glucobay®)
 - efficace (↓ incidence 25%) mais nombreux abandons (effets II GI) – étude STOP-NIDDM
- Orlistat (Xenical®)
 - RHD + Orlistat > RHD seul (étude XENDOS) mais arrêt de traitement fréquent (52% et 34%)
- IECA / sartans

Chez les patients à haut risque, une perte de poids et une activité physique suffisante réduisent d'un peu plus de la moitié le risque de développer un diabète de type 2. La metformine ou l'acarbose ont aussi un effet préventif mais celui-ci est moins marqué.

3.2. Algorithme de TRAITEMENT

NON - PHARMACOLOGIQUE

+

MONOTHERAPIE
(antidiabétiques oraux)

*Contrôle glycémique sous-optimal**



POLYTHERAPIE
(antidiabétiques oraux,
insuline)



!!! Doivent aussi être envisagés!!!

- Tx HTA
- Tx hyperlipidémie
- Prévention CV

* La compliance avec le traitement et le régime doivent être ré-évaluées!

Intervention	↓ HbA _{1c} (%)	Avantages	Inconvénients
Traitement de départ			
Mesures HD	1.0-2.0	Bénéfices larges	Insuffisant pour la plupart endéans 1 an
Metformine	1.0-2.0	Pas de prise de poids	Effets sec GI Contre-indications
Traitement additionnel			
Insuline	1.5-3.5	Pas de limite de dose, rapidement efficace	1-4 inj/j, suivi, prise de poids, hypos
Sulfonylurées	1.0-2.0	Rapidement efficace	Prise de poids, hypos

Intervention	↓ HbA _{1c} (%)	Avantages	Inconvénients
Thiazolidinediones	0.5-1.4	Amélioration profil lipidique (pio-)	Rétention hydrosodée, insuff cardiaque, prise de poids, fractures, coût
Agoniste GLP-1	0.5-1.0	Perte de poids	2 inj/j, effets sec GI, manque de recul
Glinides	0.5-1.5	Rapidement efficace	Prise de poids, 3x/j, coût
Inhibiteurs DPPIV	0.5-0.8	Pas de prise de poids	Coût, manque de recul

Sulfonylurées

- Conseil :
 - À prendre 15-30 minutes avant le repas
- Les sulfonylurées ont des $t_{1/2}$ différents
 - Long: ! Hypoglycémies (personnes âgées, insuff rénale,...) → ! Glibenclamide, glimepiride ($t_{1/2}$ longs)

Place des glinides

- Repaglinide (Novonorm[®])
- Action plus rapide et moins longue que les sulfonylurées → meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale et moindre risque d'hypo en dehors des repas
- Indiqué en monothérapie ou en association avec la metformine
- Conseil :
“1 repas, 1 dose - pas de repas, pas de dose”
- Pas de preuves actuelles de diminution des complications; plus cher que les sulfonylurées
- Substrat CYP3A4 → ! interactions

Place des thiazolidinediones

- ~~Rosiglitazone (Avandia®), Pioglitazone (Actos®)~~
- ↓ résistance à l'insuline
 - Pioglitazone: effets plus favorables que rosiglitazone sur le profil lipidique
- Indiqué dans le diabète de type 2 mal équilibré, en association à la metformine ou à une sulfonylurée (si association metf+sulf pas indiquée)
- Contre-indiqué en association à l'insuline (oedèmes, insuffisance cardiaque)
- Suivi nécessaire: poids, oedèmes, enzymes hépatiques, fractures
- Faible ↑ du risque de cancer de la vessie
- ↑ risque CV?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2010
EMA/CHMP/586211/2010
Avandia EMEA/H/C/000268/A20/0075
Avaglim EMEA/H/C/000675/A20/0029
Avandamet EMEA/H/C/000522/A20/0063

23/09/2010

Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim)

What are the conclusions of the CHMP?

Looking at the latest data, the Committee noted that the data added to previous concerns with rosiglitazone and indicated an increased cardiovascular risk. The Committee noted that the evidence of this increased risk, coming from a variety of sources (observational studies, published literature and short-term trials), had accumulated to the extent that the benefits of rosiglitazone-containing medicines could no longer outweigh their risks.

In view of the restrictions already in place on the use of rosiglitazone, the Committee could not identify additional measures that would reduce the cardiovascular risk.

The Committee therefore recommended that the marketing authorisations be suspended until the company can supply convincing data to identify a patient population in which the clinical benefits of rosiglitazone-containing medicines clearly outweigh their risks.

Quand envisager une insulinothérapie?

A. En traitement “chronique”

Quand instaure-t-on un traitement par insuline et qu’en est-il du traitement oral en cours?

Lorsque l’insuline est utilisée comme traitement initial, son efficacité hypoglycémisante est comparable à celle des antidiabétiques oraux (voir p. 16). En pratique, le traitement par insuline n’est toutefois généralement instauré qu’en cas d’échec du traitement peroral. Il est utile de poursuivre le traitement oral: un traitement par association d’insuline et d’antidiabétiques oraux entraîne un meilleur contrôle de la glycémie et nécessite moins d’insuline, comparé à un traitement par insuline seule. Il reste à prouver si plusieurs administrations par jour donnent de meilleurs résultats à long terme, comparé à une seule administration par jour chez des patients diabétiques de type 2 (voir p. 19).

Quand envisager une insulinothérapie?

B. Dans certaines situations particulières (“aigues”)

- Intervention chirurgicale
- Infections graves
- Infarctus du myocarde
- Aggravation importante des phénomènes dégénératifs
- Autres

NB: les diabétiques de type 2 doivent-ils contrôler eux-mêmes leur glycémie?

Auto-surveillance de la glycémie (quand traitement po):

“Pour”

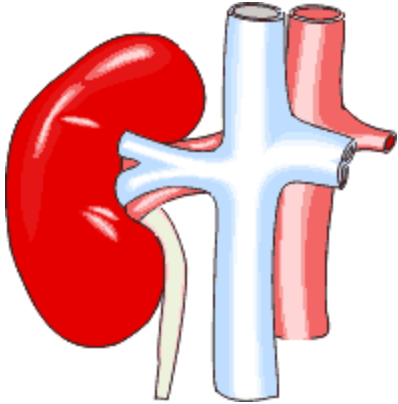
- ↓ HbA1c (mais diminution absolue assez faible; environ -0,2%)
- Améliore la connaissance du diabète et la responsabilisation du patient

“Contre”

- ↑ anxiété et troubles de l'humeur
- Pas d'impact sur les complications

4. Prise en charge des complications chroniques

4.1. Complications **micro**-vasculaires



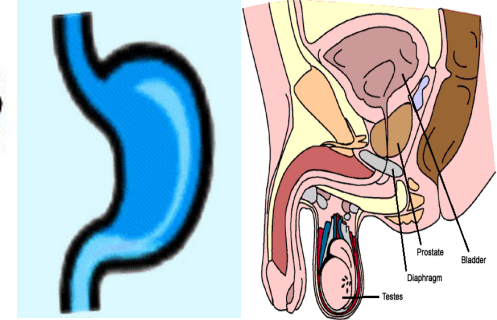
Néphropathie



Rétinopathie



Neuropathie



Message-clé pour les prévenir :
CONTRÔLE DE LA GLYCEMIE

Etude DCCT

Complications micro-vasculaires

Approche thérapeutique supplémentaire:

- Rétinopathie :
 - Contrôle TA, laser (photocoagulation/vitrectomie)
 - *Suivi: fond d'oeil 1x/an ou /2ans*
- Néphropathie :
 - IEC/ARA - contrôle TA - arrêt du tabac
 - *Suivi: micro-albuminurie*
- Neuropathie périphérique
 - Voir cours sur la douleur (antidépresseurs tricycliques)

4.2. Complications macro-vasculaires



Insuffisance
coronarienne



AVC



Artériopathie
MI

Message-clé pour les prévenir :

**PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE
RISQUE**

+ chez diabétiques type 1: insulinothérapie intensifiée (cf étude DCCT/EDIC)

Complications macro-vasculaires

- **Arrêt du tabagisme**
- **Exercice régulier**
- **Alimentation équilibrée**
- **Contrôle TA ($\leq 130-135/80$ mmHg)**
- **Traitement de la dyslipidémie**
- **Antiaggrégant plaquettaire (P2, controversé pour P1)**

Complications macro-vasculaires

HYPERTENSION

Complications macro-vasculaires

HYPOLIPEMIANTS

- Statines :
 - ↓ mortalité/morbidité chez patients diabétiques et à risque cardiovasculaire élevé
 - Effet protecteur, que le niveau moyen de cholestérol soit élevé, modéré, ou faible!
- Fibrates :
 - Intérêt si TG élevés ou HDL bas
 - Pas d'évidence claire de ↓ mortalité/morbidité chez patients diabétiques et à risque cardiovasculaire élevé (étude FIELD)

Le pied diabétique

- Problème majeur - amputations fréquentes
- Physiopathologie: angiopathie, neuropathie, infection, ischémie
- Conseils de prévention très importants - rôle du pharmacien!
- Prise en charge: antibiothérapie, revascularisation, soin des plaies



5. Suivi et divers

Hypoglycémies (glycémie < 50mg/dl)

- Avec l'insuline, les sulfonylurées; pas avec la metformine
- Symptômes: faim, vertiges, tremblements, palpitations,...
- Conseils de prévention doivent être donnés par le pharmacien
- Prise en charge: dépend de l'état de conscience du patient
 - si conscient: sucres oraux (10-20g glucose)
→ *le patient devrait toujours en avoir sur lui!*
 - si inconscient: injection glucose iv50% - glucagon (par médecin) im, sc, iv 1mg

Hypoglycémies

- Diminution de la perception des symptômes chez certains patients (si hypoglycémies fréquentes, prise de β -bloquants)
- Patients sous insuline: ne JAMAIS omettre une injection d'insuline après une hypoglycémie (cf schéma)!!!!
- Hypos sous Tx par sulfonylurée: peut être grave et nécessiter une hospitalisation!

Mauvais contrôle: Pourquoi? Que faire?



Trouver la (les) raisons en posant des questions
+ proposer une solution

CAUSES POTENTIELLES

- Education du patient: insuffisante ou inappropriée
- Régime non-suivi
- Mauvaise compliance
- Thérapie inappropriée: choix du médicament, doses, interactions médicamenteuses ...

Mauvais contrôle: Pourquoi? Que faire?

CAUSES POTENTIELLES (suite)

- Changement dans le mode de vie du patient: p ex exercice, alimentation, ...
- ↑ besoins en insuline: infection, maladie intercurrente, chirurgie, puberté, grossesse
- Diabétique de type 1: résistance à l'insuline
- Médicaments !!!

Médicaments “perturbateurs”

1. Médicaments qui peuvent ↑ la glycémie:

- Glucocorticoïdes
- Neuroleptiques (clozapine, olanzapine,...) (+ antidépresseurs?)
- Inhibiteurs de protéase (HIV)
- Immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus
- Thiazides, β -bloquants, oestrogènes (doses élevées), sympathomimétiques, sirops à base de glucose
- statines?

2. Médicaments qui peuvent ↓ la glycémie

- Insuline, sulfonylurées
- Salicylés
- β -bloquants (+ masquent les symptômes d'hypoglycémie)
- Alcool