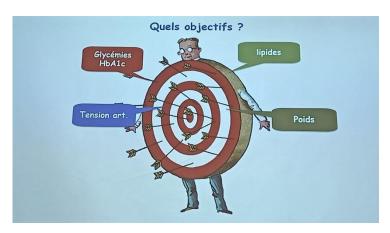
## La prise en charge thérapeutique du diabète

L'objectif du traitement est d'obtenir une normo glycémie mais aussi de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le traitement doit être individualisé pour chaque patient en prenant en considération son âge physiologique, ses comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète, ses habitudes de vie : l'alimentation et l'activité physique.



#### Les objectifs du traitement :

#### A court terme:

- Clinique : disparition des signes cliniques, sensation de bien être.
- Biologique :
  - Normo glycémie
  - Absence de la glycosurie
  - Absence de la cétonurie
  - HbA1c < 7%

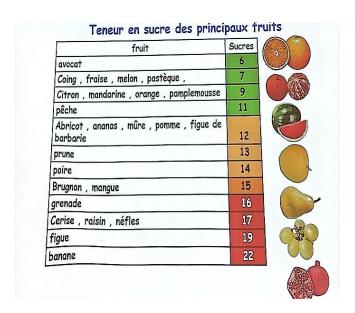
#### ➤ A long terme:

- Retarder voire empêcher l'apparition des complications aigues ou chroniques.

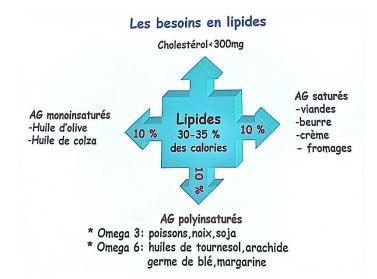
#### Principes généraux :

- Respecter l'équilibre alimentaire :
  - ✓ Les besoins caloriques
- · Il n'y a pas un régime alimentaire standard :
  - ✓ Adapter les apports aux caractéristiques du patients
- Tenir compte de la dimension psychosociale de l'alimentation : les habitudes alimentaires antérieures, les possibilités financières.
- Assurer une éducation nutritionnelle du malade, afin d'obtenir une meilleure observance des prescriptions diététiques.
- Evaluer en permanence l'application et l'efficacité de la diététique

ALIMENT	SUCRES (9
Concombre ,épinard , fenouil, laitue (salade)	2
Céléri , poivron , radis , tomate	4
Bette , carde , chou , chou fleur ,	5
Aubergine , citrouille , courgette , piment ,	6
haricot vert	7
navet	7
Artichaut , betterave rouge , carotte , poireau	8
oignon	10
petit pois	12
fève	14



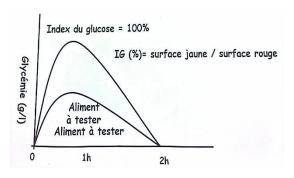
#### Teneur en sucre des céréales Teneur en Aliment sucres Couscous cuit 13 lasagne 25 riz blanc cuit Cirl Pater 30 spaghetti 35 pâtes crêpe nature pain complet 48 pain blanc 52 croissant au beurre 54 biscuit nature céréales 61 pain d'épices biscotte corn flakes 80

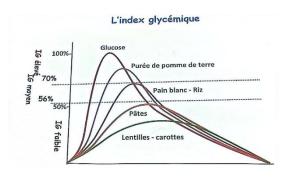


#### Notion d'index glycémique :

L'index glycémique quantifie le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par rapport à celui d'un aliment de référence qui est le glucose.

Index glycémique d'un aliment : rapport de la surface sous courbe glycémique induite par l'aliment à tester (surface jaune) sur celle de l'aliment de référence en général le glucose (surface rouge).





### Activité physique et bénéfices sur la santé :

- Réduit le cholestérol total
- Augmente le HDLC
- Réduit la pression artérielle
- Réduit l'obésité
- Améliore la claudication intermittente de l'AOMI
- Améliore le statut cardiovasculaire
- Réduit le risque de survenue de cardiopathies

#### Types d'exercices :

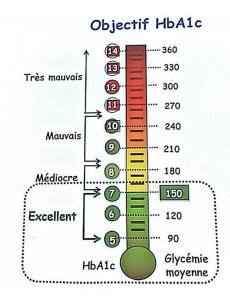
- Exercice en aérobie utilise les grands groupes musculaires et requiert de l'oxygène pour supporter ces périodes
- Exercice en anaérobie (endurance) : utilise les grands muscles qui ne nécessitent pas de l'oxygène pour les courtes périodes d'exercice

#### **Recommandations:**

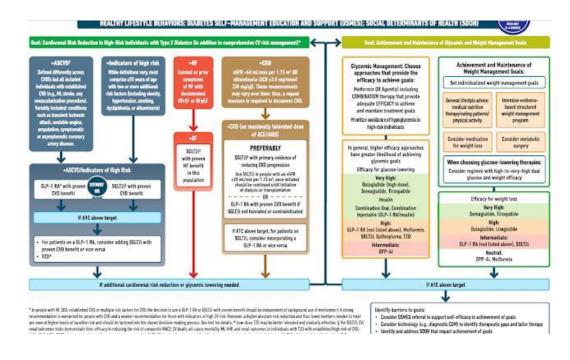
- Les diabétiques doivent cumuler 150 mn d'exercice aérobique, d'intensité modérée chaque semaine sur 3 jours non consécutifs
- Les diabétiques doivent être encouragés à pratiquer un exercice d'endurance 3 fois par semaine

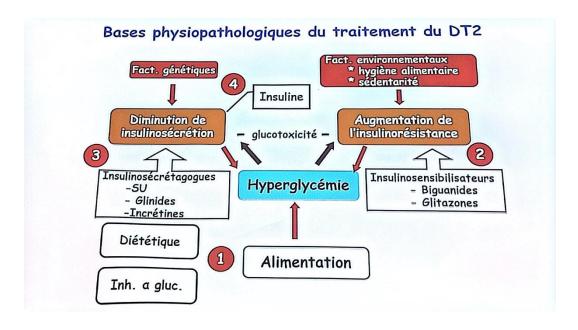
#### Le traitement pharmacologique :

Produit	Administration	Année d'introduction	Abaissement de l'HbA1c en monothérapie en %
Insuline	injection	1921	>2.5
Sulfonylurée	orale	1946	1.5
Metformine	orale	1957	1.5
Inhibiteur de l'alpha glucosidase	orale	1995	0.5 à 0.8
Glitazone	orale	1999	0.5 à 1
Glinide	orale	1997	1 à 1.5
Insuline inhalée	pulmonaire	2006	1.5
Analogue du GLP-	injection	2007	0.6
DPP- IV inhibiteurs	orale	2007	0.5 à 0.9
nhibiteur des SGLT2	orale	2015	0,7%



#### TRAITEMENT DU DIABETE de TYP2:





#### ADO: les différentes classes thérapeutiques :

#### Médicaments de l'insulino-résistance :

- Les biguanides : metformine
- Les glitazones : rosiglitazone, pioglitazone
  - Médicaments du déficit en insuline :
- Les sulfonylurées : glibenclamide, glimepiride, gliclazide, gliquidone
- Les glinides : répaglinide, natéglinide
- DPP-4 inhibiteurs : sitagliptine
- GLP1
  - Les inhibiteurs des alpha-glucosidases :
- Acarbose
  - Les inhibiteurs des SGLT 2

#### 1. Les biguanides : pharmacocinétique

- Chlorhydrate diméthyl metformine ou Glucophage dosé à 500 850 mg et 1000 mg.
- Embonate de metformine ou Stagid cp 700mg.
- Elimination à 80% par les reins et 20%.
- Le plein effet thérapeutique n'est atteint qu'après 3 à 4 semaines de traitement.
- Les biguanides ne traversent pas la barrière placentaire mais restent contre indiqués au cours de la grossesse.

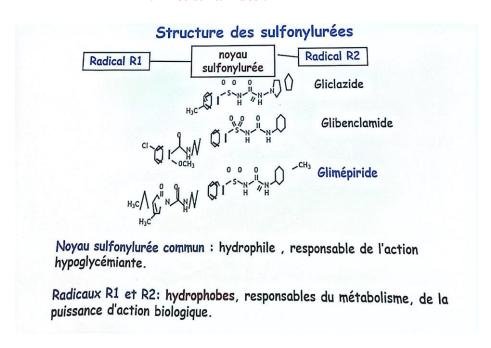
#### **Effets** secondaires:

- L'acidose lactique :
  - ✓ Complication majeure mais très rare due au non respect des contre indications
- Les autres effets secondaires :
  - ✓ Troubles digestifs au début du traitement (douleurs abdominales, nausées diarrhées), régressant en quelques jours.
  - ✓ La metformine : à prendre au milieu ou en fin de repas.
  - ✓ La posologie doit être progressive.

#### Les contre-indications :

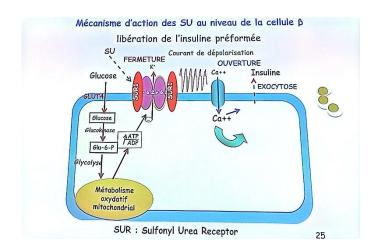
- La grossesse
- Les insuffisances rénale, cardiaque, hépatique et respiratoire qui majorent les risques d'acidose lactique.
- En cas de chirurgie avec anesthésie générale ou de radiographie avec produit de contraste iodé, il faut arrêter le traitement par la metformine 48h 72h avant.

#### 2. Les sulfamides :



#### Les principales sulfonylurées disponibles en Algérie

SU	DCI	Demi-vie plasmatique		Puissance d'action	dosage	Posologie
	Glibenclamid	5 à 10 h	≥ 24 h	400	1,25 - 2,5 5 mg	1 à 3 cp max 15 mg
2ème	Gliclazide	10 à 12 h	≥ 24 h	4	80 - 30 - 60 mg	1 à 3 cp
generation	Gliquidone		≥ 16 h	?	30 mg	½ à 1,5 cp
Nouvelle 5U	Glimépiride	120000000000000000000000000000000000000	> 24 h en monoprise	2507/070	1-2-3 4 mg	1 à 2 cp/j en 1 seule prise



#### **\*** Effets secondaires :

- Les hypoglycémies : favorisées par :
  - ✓ L'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale.
  - ✓ Les erreurs diététiques :
  - ✓ La prise concomitante de médicaments potentialisant l'action des SH.
  - ✓ Un exercice physique inhabituel
  - ✓ L'âge, sujet de plus de 60 ans par cumul de facteurs des facteurs de risque.
- Elle est prolongée, récurrente nécessitant un resucrage intense et prolongé
- Le meilleur traitement reste la prévention respect des posologies, des contre indications, du régime alimentaire, et des interférences médicamenteuses

#### **Contre-indications**:

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

#### Les sulfamides : interactions médicamenteuses Potentialisation Inhibition l'alcool diurétiques thiazidiques - AINS: aspirine, phénylbutaz. corticoides Antimycosiques: miconazole ß mimétiques fluconazole - phénobarbital ß bloquants non cardiosélectifs rifampicine - inhib.de l'enzyme de convers. alcoolisme chronique anticoagul. coumariniques fibrates Cotrimazole

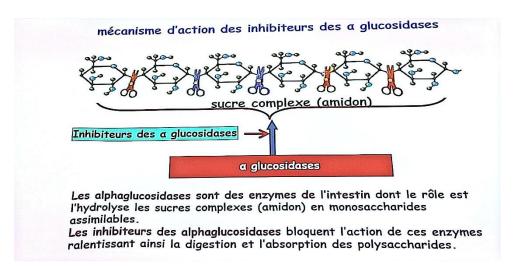
#### 3. Les glinides :

#### ❖ Mécanisme d'action :

- Il est identique à celui des SH mais fixation sur des récepteurs différents.
  - ❖ Le produit : Répaglinide cp à 0,5mg 1 mg 2mg
  - Pharmacocinétique :
- Absorption rapide en 30 mn (prise juste avant le repas)
- Concentration plasmastique max. en 1 h
- Demi-vie courte 60 mn
- Dégradation hépatique: CI en cas d'insuf. hépatocellulaire élimination biliaire à 90% utilisation possible en cas d'IRC

#### Indications:

DT2 en association aux autres ADO

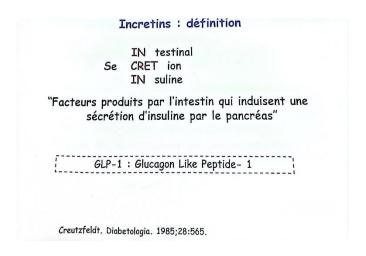


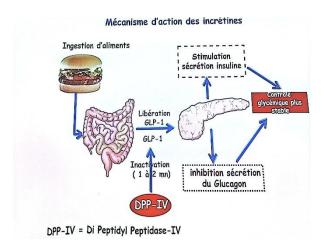
#### 4. Inhibiteurs des alphaglucosidases :

- **❖** <u>Indications</u>:
- Ils n'agissent que sur les glycémies post-prandiales
  - \* Tolérance:
- Troubles digestifs très fréquents : 20 à 60% +++
  - **Le produit**:
- Acarbose : cp à 50 et à 100 mg
  - ✓ Non absorbé par l'intestin
  - ✓ Mal toléré sur le plan digestif +++
  - ✓ Posologie : 150 à 600 mg en trois prises
  - ✓ Posologie progressive +++

#### 5. Incrétines :

- ❖ Inhibiteurs de DPP-IV: Glitines: (sitagliptine, v (sitagliptine, vildagliptine): Ils agissent en inhibant le clivage de GLP-1, donnée à une dose de 100 mg/j, ils permettent d'abaisser l'HbA1c d'environ de 0,7% par an. Peu d'effets secondaires. Pas de contre-indication sauf allergie.
- ❖ Analogues de GLP-1: (exenatide, liraglutide) Administrés par voie s/cutanés, ils résistent à la dégradation de DPP-IV, leurs principaux effets secondaires: nausées, vomissements. Ils permettent d'abaisser l'HbA1c d'environ de 0,85% au bout de 30 semaines.





#### 6. Glitazones:

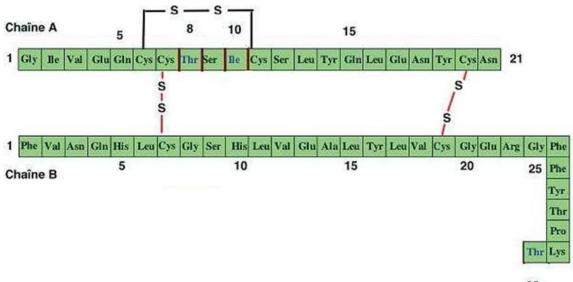
- Les Glitazones (rosiglitazone, pyoglitazone)entrainent une augmentation de la sensibilité à l'insuline principalement au niveau du tissu adipeux mais aussi au niveau du foie.
- Les Glitazones abaissent l'HbA1c d'environ 1% et ils diminuent le taux des acides gras.
- Les limites de leurs prescriptions : risque d'insuffisance cardiaque, prise de poids, retention hydro sodée.
- Retirés de la commercialisation.

#### 7. Inhibiteurs du SGLT2:

- Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Ces médicaments induisent une glycosurie en inhibant la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal.
- Cette classe améliore l'HbA1c environ de 0,7%.
- Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Ils entrainent donc une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg.
- Ils s'utilisent par voie orale en une prise orale unique.

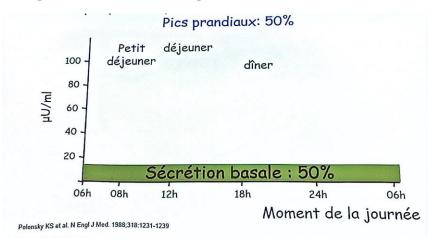
#### L'insulinothérapie:

La structure chimique de l'insuline :



#### L'insulinosécrétion physiologique :

- L'insulinosécrétion physiologique a deux composantes :
  - ✓ 50% : Débit basal contrôlant les glycémies à jeun et entre les repas
  - ✓ 50%: pics prandiaux pour limiter les excursions prandiales



30

#### Indications:

- Diabète de type 1
- Diabète de type 2 :

#### ✓ Transitoires :

- Infections sévères
- IDM, AVC
- Interventions chirurgicales
- Corticothérapie
- Grossesse mal équilibrée sous régime seul (ADO contre indiqués)
- Traumatisme

#### ✓ Définitives :

- Diabète requérant
- Diabète compliqué

#### Les différents types d'insulines :

- Les insulines disponibles sur le marché médicamenteux sont classées en fonction de leur durée d'action.

#### ✓ Les insulines d'action rapide :

- Ce sont des insulines solubles d'action courte. Elles s'injectent avant le repas, dans le tissu SC sous forme d'hexamères avant de se dissocier lentement en dimères puis en monomères.

#### ✓ Les insulines d'action lente :

- Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents.
  - ✓ Les insulines d'action intermédiaire :
- Elles sont représentées par les insulines de type NPH

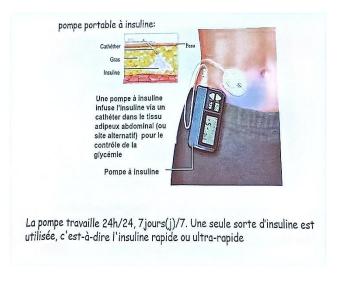
#### ✓ L'insuline bi-phasique, mixtes, pré mélangées :

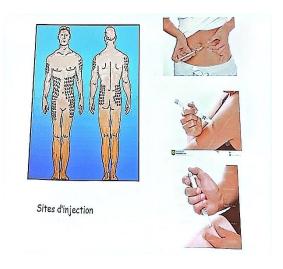
Elles associent en proportion fixe une fraction d'insuline rapide en solution permettant une action initiale rapide et une fraction d'insuline intermédiaire en suspension assurant l'effet retard.

#### **4** Analogues lents:

- <u>Durée d'action</u>: 24h: une seule injection par jour
- Résorption indépendante du site d'injection
- Solution transparente : inutile d'homogéiniser
- Pas de pic d'action : l'action est en plateau
- L'injection pouvant être faite le soir, le matin ou à midi.

Début	Pie	Durée
2-4 H	Pas de pic	Glargine 20 à 24 h Detemir 12 à 23 h





Liées à l'insuline	Liées à l'individu	Pathologiques
- Variabilité de la durée d'action de l'insuline (type d'insuline) - Altération de la cinétique de l'insuline var le mélange	- Alimentation - Activité physique - Adiposité - Site d'injection (absorption plus rapide dans l'abdomen) - Profondeur de l'injection - Facteurs internes (température corporelle, hormones circulantes et flux sanguin) - IR et pathologies intercurrentes	Lipodystrophies

CLASSE	NOM	LABO	DUREE D'ACTION APROXIMATIVE		SPÉCIFICITÉS	
	Humalog	Lilly	Début 15 mn	Max 30 à 70 mn	Fin 2à5h	Injections à faire au moment du repas. Compatibles avec les pompes portables
Insulines analogues	Novorapid	Novo Nordisk	10-20 mn	1 à 3 h	3 à 5 h	
rapides		Sanofi- Aventis	10-20 mn	30 à 70 mn	2 à 5 h	
Insulines	Umuline rapid	Lilly	30 mn	1 à 3 h	5à7h	Injection à faire 20 à 30 mn avant le repas
rapides Insuman humaines rapid Actrapid	Sanofi- Aventis	30 mn	1 à 4 h	7 à 9 h		
	Actrapid	Novo Nordisk	30 mn	1 à 3 h	8 h	

# Effets secondaires de l'insulinothérapie

1- Hypoglycémie: écart de régime, dose importante, exercice physique intense.

Symptômes adrénergiques: les premiers à apparaître, « signaux d'alarme »

Tremblements
Palpitations
Transpiration
Anxiété
Faim
Nausées
Picotements
Pâleur

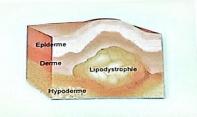
Symptômes neuroglycopéniques

Troubles de concentration
Changement d'humeur
Confusion
Faiblesse
Somnolence
Flou visuel
Troubles de la parole
Maux de tête

# Les mélanges d'insulines

		Début	Pic	Durée
	Les mélan	ges fixes d'insulin	e humaine	
MIXTARD	Novo Nordisk	30 min	2-8 h	Jusqu'à 24 h
UMULINE PROFIL 30	Lilly	30 min	1-8h	18-20 h
INSUMAN COMB 15, 25	Aventis	30 min à 1 h	2-4 h	12-19 h
INSUMAN COMB 50	Aventis	30 min	1h30 à 4 h	12-16 h
	Les an	alogues mélanges	fixes	
NOVOMIX 30	Novo Nordisk	10-20 min	1-4 h	Jusqu'à 24 h
HUMALOG MIX 25	Lilly	15 min	30-70 min	15 h
HUMALOG MIX 50	Lilly	15 min	30-70 min	15 h

# 2- Lipodystrophies: nodules sous cutanés liés à l'administration d'insuline au même site d'injection

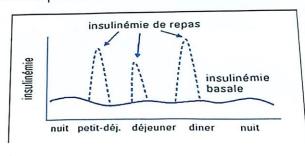


3- Allergies : rares



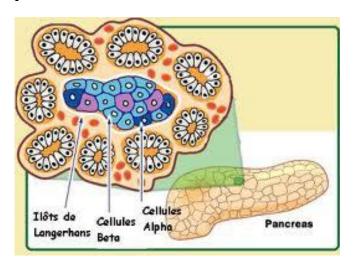
# Modalités thérapeutiques:

4 injections: Rapides
3 injections: 2 Rapides et 1 intermédiaire
2 injections: 2 intermédiaires
Insulinothérapie fonctionnelle : Basale + Rapides ou Basal-Bolus

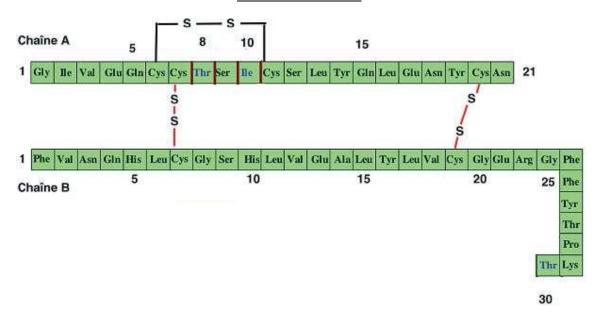


# Insulines et Insulinothérapie

# I-Structure chimique de l'insuline:



#### Pancréas endocrine



Structure de l'insuline

# II-Insulinothérapie : histoire

### Historique:

1869 Langerhans: Amas de cellules de structure particulière, dans le pancréas.

1889 *Minkowski*: Diabète sucré, provoqué par l'ablation du pancréas chez le chien.

1893 Laguesse: Lésions des îlots de Langerhans chez les diabétiques.

1909 Jean de Meyer: Le terme d'insuline a été utilisé la première fois.

1921 *Banting et Best:* Extraits pancréatiques de porc hypoglycémiants chez le chien diabétique.

1922 Léonard Thomson 1er diabétique de type 1 traité par insuline

#### III-Indications de l'insulinothérapie :

- 1- Traitement substitutif: diabète de type 1
- 2- Quand instaurer l'insuline chez le diabétique de type 2?
  - La mise sous insuline est trop souvent inutilement retardée
    - Au début du traitement par insuline, les patients ont en moyenne un taux d' $HbA_{1c}$  de 10,4%
    - évolution naturelle de la maladie dans beaucoup de cas
    - Après 20 ans de diabète, plus de 50% des patients sont insulinorequérants.
    - UKPDS: 7% de patients deviennent insulinorequérants/an
  - Echappement au traitement oral:
    - HbA<sub>1c</sub> élevée (>7.5% ou > 7.% si complications) malgré la prise d'antidiabétiques oraux à doses maximales
    - chez les patients sous association d'ADO et développant des contreindications pour ce type de traitement

#### IV-Objectifs thérapeutiques dans la prise en charge du diabète :

- 1- Objectifs du traitement :
  - Normaliser la glycémie à jeun ≤ 1,10 g/l, la glycémie post prandiale entre 1,40 et 1,80 g/l, négativation de la glycosurie, l'Hba1c ≤ 6,5 -7% et négativation de la glycosurie.
  - Eviter les complications aigues.
  - Empêcher, voire retarder au maximum les complications dégénératives
  - Permettre une gestation sans risque le cas échéant.

#### 2- Indications:

- a- Diabète de type 1
- b- Diabète de type 2 :

- Transitoires:
- Infections sévères
- IDM, AVC
- Interventions chirurgicales
- Corticothérapie
- Grossesse mal équilibrée sous régime seul (ADO contre indiqués)
- Traumatisme
  - Définitives :
- Diabète requérant
- Diabète compliqué

#### V-Les différents types d'insuline :

Les insulines disponibles sur le marché médicamenteux sont classées en fonction de leur durée d'action.

#### 1- Les insulines d'action rapide

Ce sont des insulines solubles d'action courte. Elles s'injectent avant le repas, dans le tissu SC sous forme d'hexamères avant de se dissocier lentement en dimères puis en monomères.

#### 2- Les insulines d'action lente

Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents

#### 3-Les insulines d'action intermédiaire

Elles sont représentées par les insulines de type NPH

#### 4-L'insuline bi phasique, mixte, pré mélangée

Elle associe en proportion fixe une fraction d'insuline rapide en solution permettant une action initiale rapide et une fraction d'insuline intermédiaire en suspension assurant l'effet retard.

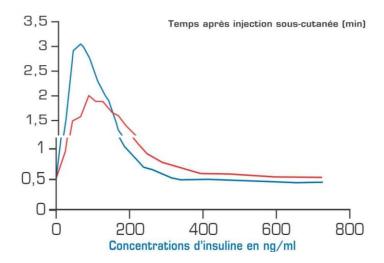
#### 5- Les insulines d'action lente:

Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents.

Les analogues d'insuline: (techniques de biologie moléculaire)

Analogues rapides de l'insuline :

- les insulines ultrarapides: 1 à plusieurs injections/24H



Profil d'activité d'un analogue rapide comparé à celui de l'insuline rapide conventionnelle.

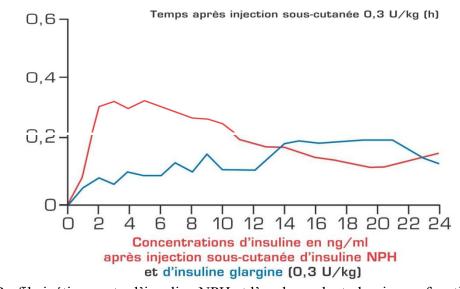
Les insulines pré mélangées avec analogues rapides : 2 injections/24H Ce genre d'insuline comporte une fraction d'un analogue d'insuline rapide et une insuline semi-lente.

Ces préparations sont utilisées notamment pour réduire le nombre d'injections quotidiennes nécessaires. Elles peuvent être intéressantes en particulier chez les diabétiques de type 2 qui n'ont pas l'habitude de ce type de traitement et ne souhaitant pas rentrer dans un schéma thérapeutique aussi contraignant.

Les analogues lents, analogues basales de l'insuline: 1seule injection/24H :

La composante basale mime la petite quantité d'insuline physiologiquement sécrétée de manière constante par les cellules de Langerhans, ce qui permet de réguler la lipolyse et la production hépatique de glucose.

Une insuline basale idéale doit donc avoir un profil d'action plat, une absorption SC reproductible et administrée une à deux fois par jour.



Profil cinétique entre l'insuline NPH et l'analogue lent glargine en fonction du temps.

# Pompe portable à insuline:

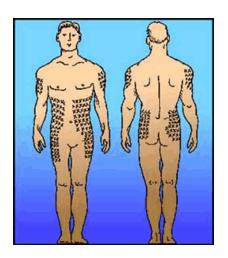


La pompe travaille 24h/24, 7jours(j)/7. Une seule sorte d'insuline est utilisée, c'est-à-dire l'insuline rapide ou ultra-rapide

# Insulinothérapie transitoire :

L'insulinothérapie transitoire a lieu dans certaines situations telles que :

- · Des complications métaboliques aiguës du diabète (décompensation cétosique),
- · Une grossesse chez une femme avec un DT2,
- $\cdot$  Des infections sévères, des interventions chirurgicales, ou encore un traitement par corticoïdes,
- · Des maladies cardiovasculaires (IDM, AVC...),



Sites d'injection

Causes	Causes de la variabilité de l'action de l'insuline						
Liées à l'insuline	Liées à l'individu	Pathologiques					
- Variabilité de la durée	- Alimentation	Lipodystrophies					
d'action de l'insuline (type	- Activité physique						
d'insuline)	- Adiposité						
- Remise en suspension	- Site d'injection						
- Altération de la cinétique	(absorption plus rapide						
de l'insuline par le mélange	dans l'abdomen)						
- Altération de la cinétique	- Profondeur de l'injection						
par la dose (surtout avec	- Facteurs internes						
NPH et les insulines zinc)	(température corporelle,						
	hormones circulantes et						
	flux sanguin)						
	- IR et pathologies						
	intercurrentes						

Classe	Nom	Labo	Durée d'action approximative		Spécificités	
Insulines analogues rapides	Humalog ®	Lilly	Début 15 mn	Max 30 à 70 mn	Fin 2 à 5 h	-Injections à faire au moment du repas.
	Novorapid ®	Novo Nordisk	10-20 mn	1 à 3 h	3 à 5 h	-Compatibles avec les pompes portables
	Apidra®	Sanofi	10-20 mn	30 à 70 mn	2 à 5 h	
Insulines rapides	Umuline® rapid	Lilly	30 mn	1 à 3 h	5 à 7 h	Injection à faire 20 à 30 mn avant
humaines	Insuman® rapid	Sanofi	30 mn	1 à 4 h	7 à 9 h	le repas
	Actrapid®	Novo Nordisk	30 mn	1 à 3 h	8 h	

# <u>Insulines rapides</u>

		Début	Pic	Durée		
Les mélanges fixes d'insuline humaine						
Mixtard	Novo	30 min	2-8 h	Jusqu'à 24 h		
	Nordisk			_		
Umuline Profil	Lilly	30 min	1-8h	18-20 h		
30						
Insuman Comb	Sanofi	30 min à 1H	2-4 h	12-19 h		
15, 25						
Insuman Comb	Sanofi	30 min	1h30-4 h	12-16 h		
50						
	Les ai	nalogues mélanges	fixes			
Novomix 30	Novo	10-20 min	1-4 h	Jusqu'à 24 h		
	Nordisk					
Humalog mix 25	Lilly	15 min	30-70 min	15 h		
Humalog mix 25	Lilly	15 min	30-70 min	15 h		

Les mélanges d'insulines

# VI-Effets secondaires de l'insulinothérapie :

- 1- Hypoglycémie: écart de régime, dose importante, exercice physique intense.
- 2- Lipodystrophies: nodules sous cutanés liés à l'administration d'insuline au même site d'injection
- 3- Allergies : rares

Conservation avant utilisation

Les flacons, les cartouches ou les stylos se conservent au frais entre +2 °C et +8 °C (Bas du réfrigérateur).

### VII-Modalités thérapeutiques:

- quatre injections: Rapides
- trois injections: 2 Rapides et 1 intermédiaire
- deux injections: 2 intermédiaires
- Insulinothérapie fonctionnelle : Basale + Rapides ou Basal-Bolus