

Cours de pharmacologie spéciale

Les régulateurs de la glycémie

Plan

- I. Introduction
- II. Les biguanides
 - 1. Mécanisme d'action
 - 2. Eléments de pharmacocinétique
 - 3. Indications
 - 4. Effets indésirables et événements cliniques associés
 - 5. Contre-indications
 - 6. Interactions médicamenteuses
 - 7. Précautions d'emploi
- III. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases
- IV. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées
- V. Les glinides
- VI. Les agonistes du récepteur du GLP-1
- VII. Les gliptines: inhibiteurs de la DDP-4

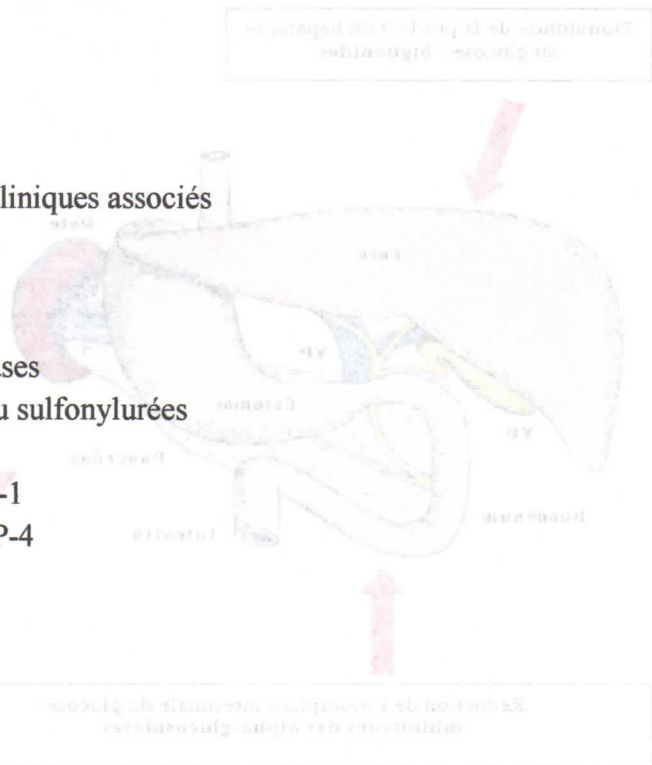


Figure 1: Les cibles des antidiabétiques oraux (ADO) utilisées en thérapeutique. L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est, en règle générale, d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 7%.

I. Introduction

Le diabète sucré est un groupe d'affections métaboliques, caractérisées par une **hyperglycémie chronique** résultant d'un défaut de sécrétion, d'action d'insuline ou des deux. Il est associé aux complications aiguës, mais aussi aux complications à long terme touchant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins. Il existe différents types de diabète:

✓ Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 touche environ 6% de la population diabétique et principalement une population relativement **jeune**.

Il se caractérise par une *destruction auto-immune* des cellules β -des ilots de Langerhans du pancréas-, productrices de l'insuline, provoquant une carence insulinaire totale ou partielle et nécessitant de fait pour le patient une administration quotidienne de cette hormone.

✓ Le diabète de type 2

Précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité; le diabète de type 2 touche environ 91% de la population diabétique. Il apparaît à un âge **plus avancé**.

Il est la conséquence d'une **insulinorésistance** (mauvaise utilisation de l'insuline par les tissus) et/ou d'une **insulinopénie** (c'est-à-dire d'une carence en insuline).

✓ Le diabète gestationnel

Il se définit par une hyperglycémie diagnostiquée pour la **première fois** lors d'une grossesse et se retrouve dans 3 à 6 % des grossesses. Les conséquences peuvent être maternelles, fœtales, néonatales ou encore obstétricales.

✓ Autres types spécifiques de diabète

L'approche thérapeutique pour le traitement de diabète consiste à:

- Stimuler la sécrétion d'insuline;
- Favoriser l'utilisation périphérique du glucose et diminuer sa production hépatique;
- Réduire la résorption intestinale des hydrates de carbones.

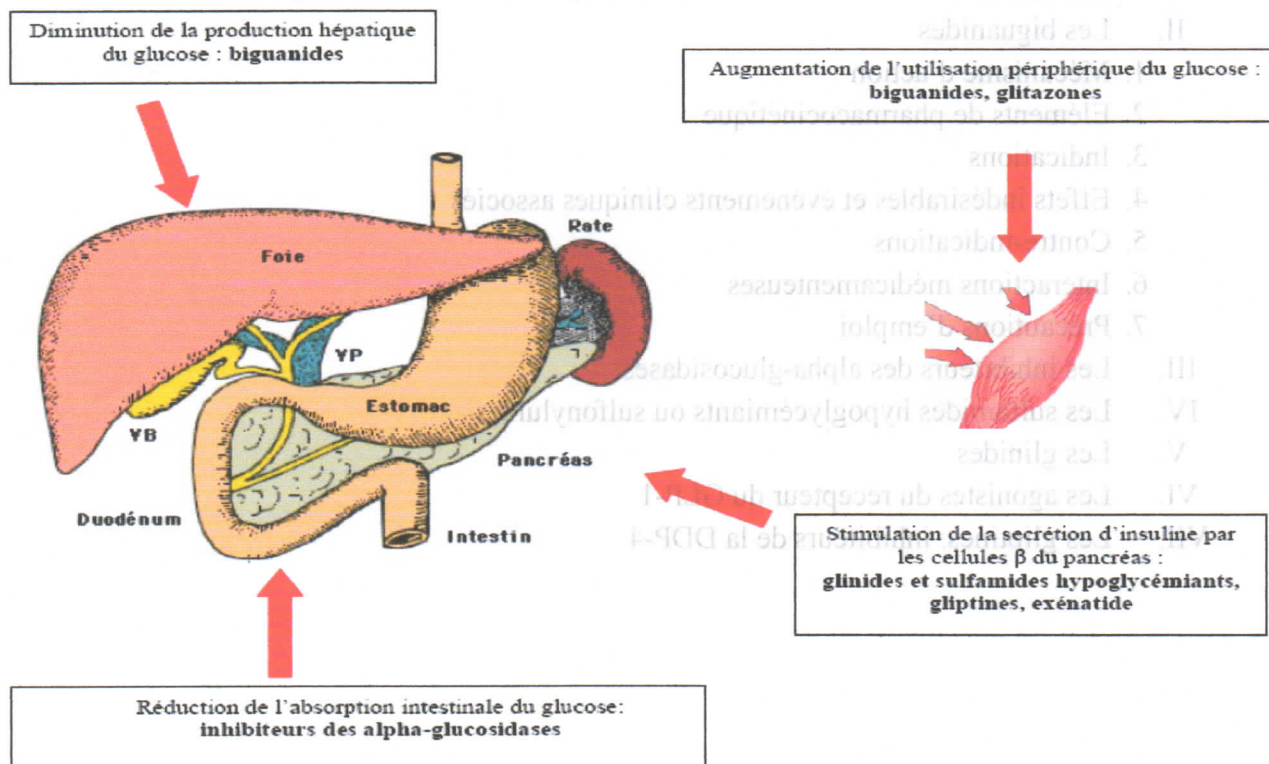


Figure 1: Les cibles des antidiabétiques oraux (ADO) utilisées en thérapeutique.

L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est, en règle générale, d'obtenir un taux d'**HbA1c** inférieur à 7%.

Cet objectif est modulé vers des valeurs plus hautes ou plus basses selon les patients. Pour répondre à ces besoins, l'arsenal thérapeutique se compose de plusieurs familles thérapeutiques:

- a. **Insulinosensibilisateurs:** biguanides, glitazones.
- b. **Insulinosécréteurs:** sulfamides hypoglycémiant, glinides, gliptines, agonistes du récepteur du GLP-1 injectables.
- c. **Ralentisseurs de l'absorption intestinale du glucose:** inhibiteurs des alpha-glucosidases.

A noter que les deux membres de la famille des **glitazones** (rosiglitazone et pioglitazone) viennent tous les deux d'être retirés du marché en raison d'effets indésirables sévères (accidents cardiovasculaires pour la rosiglitazone et cancers de la vessie pour la pioglitazone) et qu'il n'existe donc plus de médicament appartenant à ce groupe d'insulinosensibilisateurs.

II. Les biguanides

Depuis l'arrêt de la commercialisation de la phenformine, responsable d'acidose lactique, il ne reste plus qu'un représentant de la classe: la **metformine**.

1. Mécanisme d'action

La metformine est **antihyperglycémiant** mais jamais hypoglycémiant. Elle réduit la glycémie *basale et postprandiale* en:

- Diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse)
- Favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la *sensibilité* à l'insuline)
- Retardant l'absorption intestinale du glucose

2. Eléments de pharmacocinétique

Glucophage® 500, 850, 1000 mg (metformine chlorhydrate).

La biodisponibilité orale de la metformine est de 50 à 60% chez le sujet sain.

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable.

La metformine n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active par la voie rénale (50 à 85% en 24 h). Son élimination est réduite en cas d'insuffisance rénale.

3. Indications

Elle est indiquée en **première intention** dans le **traitement du diabète de type 2**, en particulier en cas de **surcharge pondérale**, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

La posologie doit être ajustée en fonction des résultats de la **glycémie 10 à 15 jours** après le début du traitement, puis en fonction du taux d'HbA1c en cours de traitement.

4. Effets indésirables et événements cliniques associés

- Troubles **gastro-intestinaux** (très fréquents) essentiellement à l'instauration du traitement: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit. Ils sont dépendants de la dose et augmentent au-delà de 2 g/ 24 h. La dose maximale tolérée est de **3 g/ 24 h**.
- **Acidose lactique:** (exceptionnelle mais mortelle dans 30 à 50%)

Les biguanides inhibent la néoglucogénèse hépatique et rénale (pas d'élimination des lactates en particulier au niveau hépatique) et provoquent en même temps une surproduction de lactates par l'intestin. L'acidose lactique se produit lorsqu'il y a accumulation des biguanides dans l'organisme (cas par exemple de l'insuffisance rénale). Elle nécessite une prise en charge hospitalière en **urgence**.

- Autres troubles: perturbations du gout.

5. Contre-indications

- Affection entraînant une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque, respiratoire...)
- Diminution de l'élimination: insuffisance rénale
- Anesthésie générale ou affection intercurrente sévère avec risque de déshydratation
- Insuffisance hépatocellulaire, alcoolisme
- **Diabète de type 1**
- Examen radiologique nécessitant l'injection de produits iodés (risque d'insuffisance rénale)
- Grossesse, allaitement

6. Interactions médicamenteuses

- Danazol et progestatifs macrodosés pour leurs effets diabétogènes
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (baissent la glycémie)
- $\beta 2$ sympathomimétiques, diurétiques et glucocorticoïdes en raison de leurs effets hyperglycémiant.

7. Précautions d'emploi

La tolérance gastro-intestinale est améliorée par la prise *au cours ou à la fin des repas* et par l'atteinte progressive de la posologie optimale (généralement 2 g/j).

La mise en œuvre d'un traitement par la metformine n'exclut pas, bien au contraire, un régime alimentaire adapté. Il est nécessaire d'évaluer au préalable puis annuellement la fonction rénale.

La metformine administrée en monothérapie ne provoque pas l'**hypoglycémie**. En association aux **sulfamides hypoglycémiant** ou à l'**insuline**, le risque d'hypoglycémie est par contre augmenté.

La survenue d'une insuffisance rénale nécessite une adaptation posologique et un renforcement de la surveillance. Elle impose dans tous les cas l'arrêt du traitement lorsque la clairance à la créatinine est $<$ ou $=$ à 30 mL/min.

III. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Acarbose: 50 et 100 mg, **Miglitol**: 50 et 100 mg

1. Mécanisme d'action

L'acarbose est un pseudotétracosaccharide d'origine bactérienne qui agit par **inhibition compétitive et réversible** des α -glucosidases intestinales (enzymes qui hydrolysent les poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels le glucose et le fructose) et diminue ainsi la dégradation des carbohydrates en monosaccharides **absorbables**. L'acarbose agit donc en diminuant l'**hyperglycémie postprandiale** et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme.

Le miglitol est un pseudomonosaccharide qui présente le même mécanisme d'action et réduit également la glycémie à jeun.

2. Eléments de pharmacocinétique

L'acarbose est dégradé au niveau intestinal par les enzymes bactériennes et les enzymes de la muqueuse digestive en un métabolite pharmacologiquement actif puis en des métabolites inactifs. L'acarbose et son métabolite actif sont très peu résorbés (biodisponibilité orale de 1%). Par contre, les métabolites inactifs sont résorbés et excrétés par voie urinaire et dans les fèces. L'acarbose est peu fixé aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination est de 6 à 8 h.

Contrairement à l'acarbose, le miglitol est complètement absorbé et se fixe très peu sur les protéines plasmatiques. Il n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. La demi-vie plasmatique est de 2 à 3 h.

3. Indications

Ils ont pour indication le traitement des diabètes **non insulino-dépendants** (DNID) en complément du régime alimentaire, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

4. Effets indésirables et événements cliniques associés

Les principaux effets indésirables sont: flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales. Ces symptômes apparaissent en début de traitement et dépend de régime alimentaire et de la posologie. Ils sont principalement dus à la fermentation bactérienne des hydrates de carbone dans le colon.

Quelques rares cas d'atteintes hépatiques, d'occlusions intestinales et de réactions cutanées ont été observés avec l'acarbose.

5. Contre-indications

Les patients qui présentent des maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, une maladie inflammatoire chronique des intestins, des antécédents de syndromes occlusifs ne doivent pas recevoir ce traitement.

L'absence de données cliniques ne permet pas l'administration chez les enfants de moins de 15 ans, les insuffisants rénaux sévères (clairance créatinine < 25 ml/min) et les femmes allaitantes ou enceintes.

6. Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases majorent l'effet des autres antidiabétiques lors d'administration concomitante et ne doivent pas être utilisés en même temps que les adsorbants intestinaux.

7. Précautions d'emploi

En raison de leur mode d'action, l'administration est recommandée au début des repas.

En cas d'*hypoglycémie* sous traitement, il est recommandé **d'administrer du glucose** pour obtenir une augmentation rapide de la glycémie (monosaccharide directement absorbable par l'intestin lorsque les alpha-glucosidases sont inhibées).

Chez l'insuffisant hépatique, une surveillance des transaminases doit être réalisée en cas de traitement par l'acarbose.

IV. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées

1. Mécanisme d'action

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (Sulfonyl Urea Receptor) des canaux K_{ATP} des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATP-sensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline via l'entrée de calcium. L'efficacité hypoglycémiant des sulfamides dépend donc de la **capacité résiduelle** du pancréas à sécréter de l'insuline.

2. Eléments de pharmacocinétique

La résorption digestive est rapide et complète avec une **forte liaison** aux protéines plasmatiques. La demi-vie des sulfamides est à dissocier de leurs durées d'action. La demi-vie peut aller jusqu'à 10 alors que la durée d'action s'étend jusqu'à 24 h. Les différentes durées d'action permettent de scinder les sulfamides hypoglycémiantes en trois classes:

- Durée d'action **moyenne**: glipizide.
- Durée d'action **longue**: glimépiride, glibenclamide, gliclazide, gliclazide à libération modifiée.

- **Durée d'action très longue:** glipizide à libération prolongée.

Tous les sulfamides sont métabolisés par le foie. L'élimination du composé père et des métabolites se fait par voie rénale et pour certains en partie par voie biliaire. Les sulfamides traversent le placenta.

3. Indications

Les sulfamides sont utilisés dans le traitement des diabètes non insulino-dépendants de l'adulte, non acido-cétosique et non équilibrés par un régime diététique.

4. Effets indésirables et événements cliniques associés

Le principal effet secondaire est le risque d'**hypoglycémie**. Il est observé avec tous les sulfamides et en particulier avec les produits à longue durée d'action (glibenclamide). Le risque d'hypoglycémie est plus important chez les **patients âgés**, chez les **malades dénutris** et les **insuffisants rénaux**.

Les hypoglycémies mineures, "de fin d'après-midi", constituent l'effet secondaire le plus fréquent. Elles sont généralement de courte durée et traitées par un **re-sucrage**. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé, chez les patients traités par plusieurs ADO, lors d'activités physiques irrégulières et lorsque les repas ne sont pas pris à heures fixes.

Les autres effets secondaires sont: une prise de poids modérée, secondaire à la stimulation de l'insulinosecrétion.

Il a également été décrit des troubles digestifs et des hépatites cholestatiques (rares).

5. Interactions médicamenteuses

Les interactions peuvent être de plusieurs types:

- Même mécanisme d'action: les sulfamides antibactériens conservent une activité hypoglycémiant (ex: triméthoprime + sulfaméthoxazole).
- Potentialisation de l'action hypoglycémiant par modification de leurs métabolismes (inhibition enzymatique): miconazole, fluconazole.
- Amélioration de la tolérance au glucose et majoration de l'effet hypoglycémiant des sulfamides: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Modification de la biodisponibilité des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques: anti-inflammatoires non-stéroïdiens, anti-vitamine K, fibrates.
- L'effet diabétogène du danazol, de la chlorpromazine, des glucocorticoïdes et des progestatifs macrodosés diminuent l'effet des sulfamides hypoglycémiant.

Remarque: certains médicaments masquent les symptômes de l'hypoglycémie (**β-bloquants**).

6. Contre-indications

- L'insuffisance rénale
- L'insuffisance hépato-cellulaire et l'alcoolisme
- **Diabète de type I**
- La grossesse et l'allaitement
- Sujets de plus de 65 ans (produits à très longue durée d'action)

7. Précautions d'emploi et principes d'observance

Le risque d'hypoglycémie nécessite l'augmentation progressive des doses. Par ailleurs, **l'association de deux sulfamides hypoglycémiant ou d'un sulfamide et d'un glinide est contre-indiquée**: pas de gain concernant l'effet hypoglycémiant mais augmentation des risques d'effets secondaires. Ils peuvent par contre être associés aux **biguanides**, aux **inhibiteurs des alpha-glucosidases** et aux **gliptines**.

V. Les glinides

Le répaglinide est le seul représentant commercialisé de cette classe. Il peut être associé à la metformine lorsque celle-ci ne suffit pas.

1. Mécanisme d'action

Le répaglinide est un dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque. Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais se fixe également sur la protéine SUR (*site distinct des sulfamides*). Il ferme les canaux ATP-dépendants de la membrane des cellules β , dépolarise ces membranes et permet l'ouverture des canaux calciques. L'entrée du Ca^{+2} dans la cellule est à l'origine de la sécrétion de l'insuline: action **insulinosécrétagogue**.

Le répaglinide présente l'avantage d'avoir une demi-vie plus courte que les sulfamides, ce qui limite les risques d'hypoglycémies. Cependant, une diminution de l'effet hypoglycémiant au cours du temps est observée chez de nombreux patients.

2. Eléments de pharmacocinétique

Répaglinide: 0.5 ; 1 ; 2 mg

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide (concentration plasmatique maximale atteinte en 1 heure), la biodisponibilité est proche de 60%. La demi-vie est courte (1 heure).

La liaison aux protéines plasmatiques est **forte**.

Le répaglinide est essentiellement transformé par le CYP2C8. Aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant. L'élimination se fait principalement par excrétion dans la bile.

3. Effets indésirables et événements cliniques associés

Des hypoglycémies ont été observées après administration (rares). Elles sont majorées lors d'association avec la metformine.

D'autres effets indésirables rares ont été observés de type troubles gastro-intestinaux, allergies.

4. Interactions médicamenteuses

- Gemfibrozil (hypoglycémie)
- Triméthoprime: suivi de la glycémie nécessaire

5. Contre-indications

- **Diabète de type I, acidocétose diabétique;**
- Traitement par le gemfibrozil;
- L'insuffisance hépatique sévère, la grossesse, l'allaitement et l'âge de moins de 12 ans.

6. Précautions d'emploi et principes d'observance

L'administration doit se faire au mieux **15 minutes avant les repas**. La réadaptation de la posologie pourra se faire une à deux semaines après le début du traitement.

VI. Les agonistes du récepteur du GLP-1

L'exénatide et le liraglutide

1. Mécanisme d'action

L'intestin est impliqué dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Il s'agit de "l'effet *incrétine*": la libération par l'intestin, suite à l'arrivée du bol alimentaire, de facteurs qui augmentent de façon considérable la réponse sécrétoire d'insuline (60%) lorsque la glycémie est élevée. Les deux peptides à l'origine de cette effet insulino-sécréteur sont le "glucagon-like peptide" (GLP-1) et le "glucose dependent insulintropic peptide" (GIP).

Les effets physiologiques attendus du GLP-1 sont nombreux:

- Réduction des taux circulants de glucagon

- Stimulation de la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie (pas d'effet si la glycémie est basse)
- Diminution des prises alimentaires (récepteur cérébraux)
- Préservation des cellules β pancréatiques
- Augmentation de la synthèse de l'insuline

Chez la plupart des patientes diabétiques de type 2, la sécrétion de GPL-1 par l'intestin en réponse à des stimuli nutritionnels est réduite. En revanche, l'effet du GPL-1 sur la sécrétion de l'insuline est conservé.

La demi-vie des incrétines (GLP-1 et GIP) est très faible (2mn) car ces hormones sont très rapidement dégradées par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Deux modèles thérapeutiques ont été développés:

- ✓ Des analogues des incrétines non hydrolysables;
- ✓ Des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4.

L'exénatide et le liraglutide représentent la première approche et les gliptines la seconde.

L'exénatide est un peptide hypoglycémiant analogue et agoniste du récepteur du GPL-1, administré par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement de diabète type 2 en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant alors que les doses maximales tolérées de ces antidiabétiques ne permettent pas le contrôle de la glycémie.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 humain. Il présente l'originalité d'être couplé à un acide gras qui permet à la molécule de se lier de façon non covalente à l'albumine entraînant une diminution de sa dégradation par la DDP-4 et une diminution de sa vitesse d'élimination par le rein. Ainsi, une demi-vie de 13 h est obtenue autorisant une injection quotidienne unique. Il est utilisé en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. Il est lui aussi administré par voie sous-cutanée.

2. Eléments de pharmacocinétique

Pour l'exénatide, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 h et la demi-vie de 2.4 h. Deux injections quotidiennes sont suffisantes pour obtenir un effet métabolique. Les paramètres pharmacocinétiques ne dépendent pas de la dose (pas d'adaptation de la posologie nécessaire). L'élimination se fait par filtration rénale (glomérulaire).

L'absorption du liraglutide est lente et la concentration sérique maximale est atteinte entre 8 et 12 heures après l'injection. Le liraglutide se lie largement à l'albumine (> 98%). Après sa dissociation progressive de l'albumine, il est métabolisé de la même manière que le GLP-1.

3. Effets indésirables et événements cliniques associés

Les effets secondaires décrits sont: des nausées, des vomissements, des diarrhées (très fréquentes) et des hypoglycémies (en association avec les sulfamides ou l'insuline).

Associé à un sulfamide hypoglycémiant, le risque d'hypoglycémie est augmenté et nécessite une diminution de la posologie du sulfamide.

Ces nouveaux médicaments présentent l'originalité de provoquer une légère perte de poids dépendante de la dose (2 à 3 kg) contrairement au traitement par l'insuline.

4. Interactions médicamenteuses

L'effet de l'exénatide et du liraglutide sur le ralentissement de la vidange gastrique sont susceptibles de diminuer l'absorption des médicaments administrés par voie orale: antibiotiques, inhibiteurs de la pompe proton, AVK.

5. Contre-indications

- Patient en acido-cétose diabétique
- Patient insulino-requérant
- Patient présentant une insuffisance rénale terminale
- Troubles gastro-intestinaux sévères
- Grossesse et allaitement

6. Précautions d'emploi et principes d'observance

Ces deux médicaments doivent être conservés au réfrigérateur (mais ne doivent pas être congelés). Le stylo doit être protégé de la lumière et ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 25°C.

VII. Les gliptines: inhibiteurs de la DDP-4

Cette nouvelle classe comporte la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine.

1. Mécanisme d'action

Ces médicaments inhibent la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4/hydrolase). Cette enzyme inactive le GLP-1 et le GIP. L'augmentation du GLP-1 et du GIP provoque une diminution de la sécrétion de glucagon et l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ils agissent essentiellement sur la glycémie postprandiale.

2. Indications

Ces produits sont indiqués dans le traitement des patients diabétiques de type 2 en association avec la metformine quand la monothérapie seule ne suffit pas à contrôler la glycémie. La sitagliptine et la vildagliptine sont aussi indiquées en association avec un sulfamide qui seul ne permet pas d'atteindre l'objectif. Seule la sitagliptine a l'AMM en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

3. Effets indésirables et événements cliniques associés

- Troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales)
- Troubles musculosquelettiques
- Réactions d'hypersensibilité

4. Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction semble, pour le moment, faible.

5. Contre-indications

- Patient en acido-cétose diabétique
- Grossesse et allaitement

6. Précautions d'emploi et principes d'observance

Le risque d'hypoglycémie est majoré lorsque les inhibiteurs de la DDP-4 sont utilisés en association avec les sulfamides hypoglycémifiants. Une réduction de la posologie du sulfamide doit être envisagée.

Les gliptines ont un effet neutre sur le poids. Ils sont à peu près 50% moins efficace que les agonistes du récepteur du GLP-1 en ce qui concerne l'HbA1C. Elles ont pour avantage d'être prises par voie orale, en une seule dose quotidienne (la même pour tous les malades).