

Antidiabétiques non-insuliniques

I. Introduction :

Diabète sucré : autrefois et récemment

- Avant 1921 : traité par régime alimentaire → Décès après quelques semaines par cétoacidose diabétique.
- Après 1921 : traité par régime alimentaire + médicaments (insuline) → **Survit des années...**

Evolution des comorbidités :



Prise en charge du diabète sucré : le trépied thérapeutique

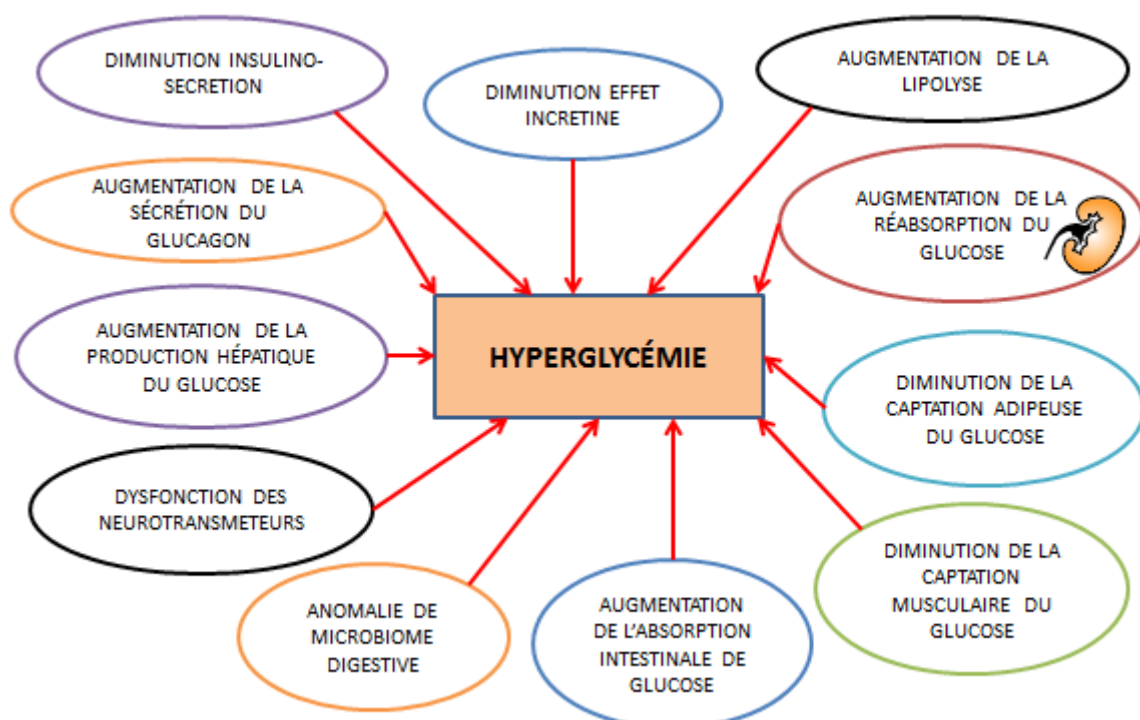
- ✓ Activité physique
- ✓ Traitement médical
- ✓ Mesures diététiques

Les bases physiopathologiques du traitement du diabète sucré :

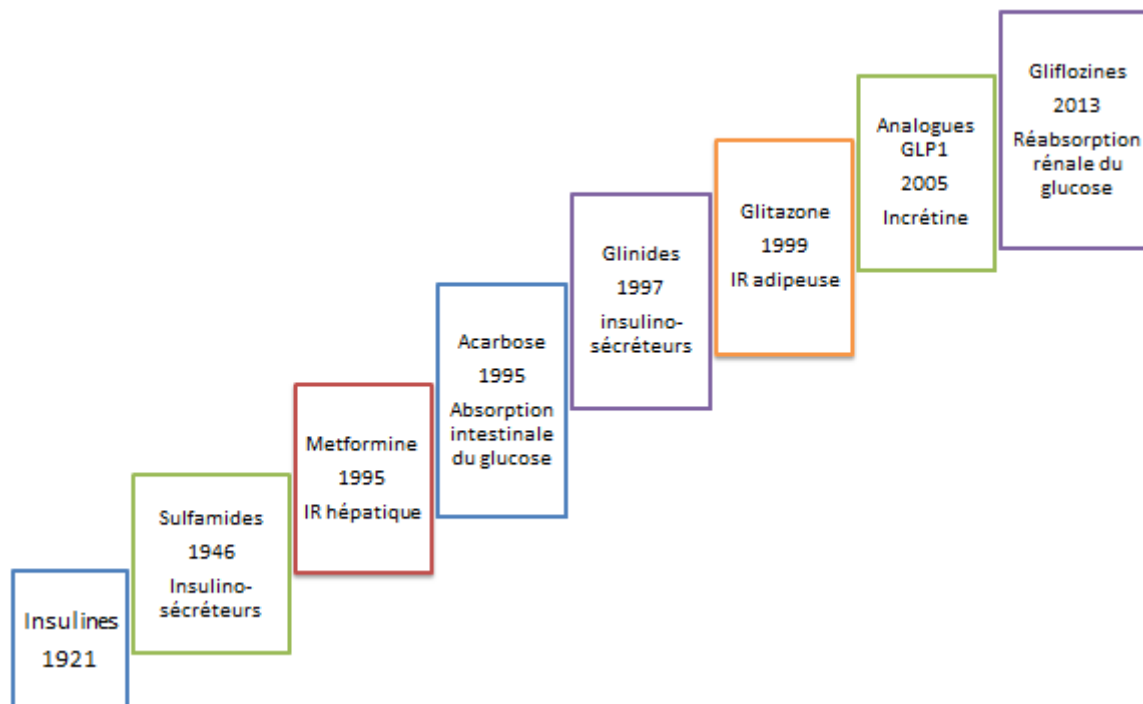
3 anomalies métaboliques « Triumvirat des coupables » :

- ◆ **Déficit de la fonction β cellulaire**
- ◆ **État d'insulino-résistance** des tissus périphériques, en particulier au niveau **musculaire**
- ◆ Insulino-résistance **hépatique** : \uparrow PHG

Nouvelles voies physiopathologiques du diabète type 2 :



Expansion de l'arsenal thérapeutique du diabétique (DT2) :



II. Classification des antidiabétiques :

- Selon le mode de prise : injectable/non injectable

Les injectables	Les non injectables
<ul style="list-style-type: none"> – Insulines – Les analogues GLP1 	<ul style="list-style-type: none"> – Insulino-sécrétagogues – Insulino-sensibilisateurs – Les inhibiteurs des DPP4 – Les gliflozines – Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du glucose

- Selon le mode d'action : augmente l'insulino-sécrétion /diminue l'insulino-résistance ...
- Selon le contrôle de la glycémie : glycémie à jeun, glycémie post prandiale
- Selon l'association ou pas à l'insuline : insuliniques /non insuliniques

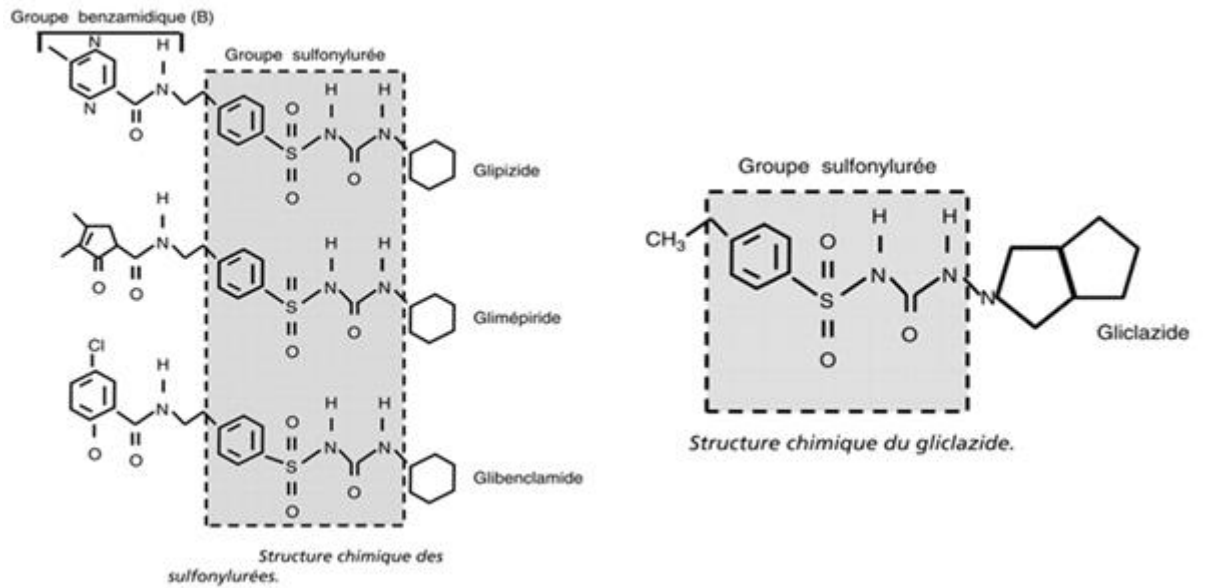
III. Les insulino-sécrétagogues :

A. Les insulino-sécrétagogues n'agissant pas par la voie des incrétines :

1. Les sulfonylurées :

- Molécules découvertes au cours de la 2ème guerre mondiale par Janbon et Loubatières : propriétés hypoglycémiantes du RP 2254 : sulfamide antibactérien
- 1956 : commercialisation des 1ers sulfamides hypoglycémiantes: Tolbutamide et Carbutamide
- Structure chimique des sulfonylurées :
Les sulfonylurées tiennent leur dénomination du fait qu'elles possèdent toutes un groupement moléculaire commun : « sulfonylurée ». C'est ce groupement qui confère à ces molécules la plus grande partie de leurs pouvoirs hypoglycémiant.

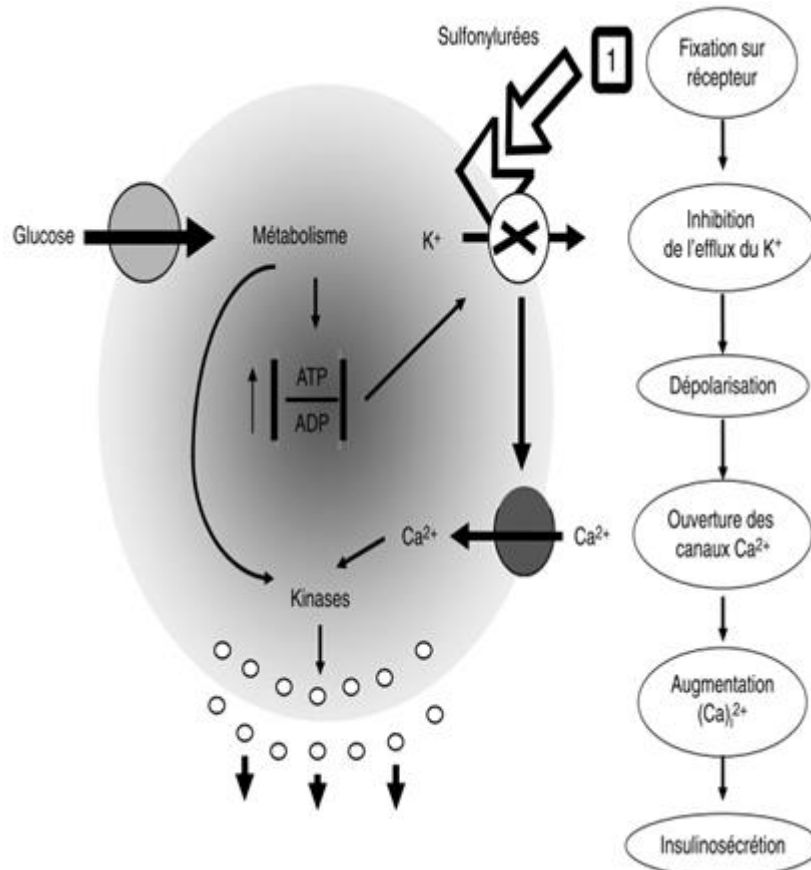
En dehors du gliclazide, les sulfonylurées tiennent leur effet hypoglycémiant d'un autre groupement : « le groupe benzamidique » différant d'un SH à un autre.



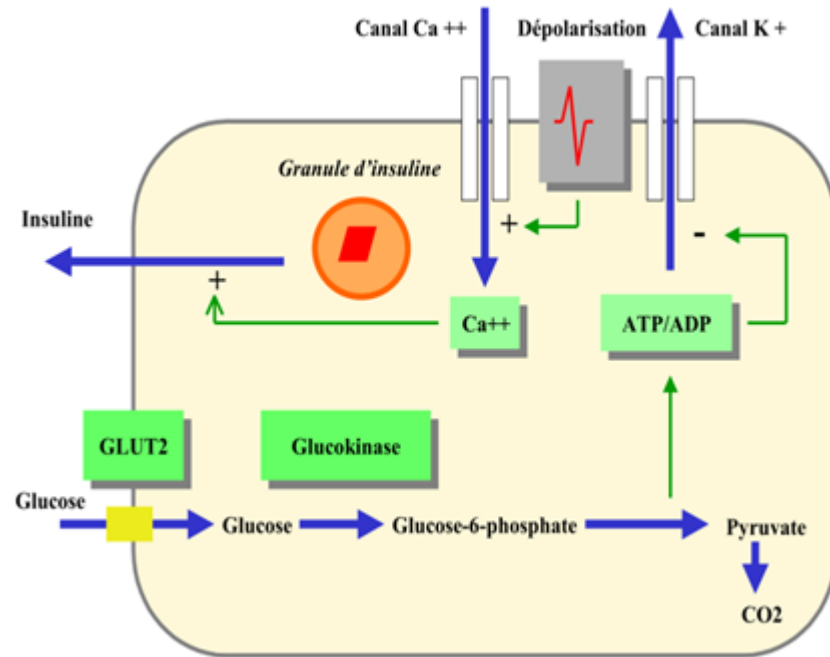
▫ Mode d'action des sulfonylurées :

Pour les SH : fixation sur le Rcpt SUR 1 (qui reconnaît les 2 groupements sulfonylurée et benzamidique) → même cascade métabolique à partir des canaux potassiques ATP dépendants.

Mode d'action des sulfamides au niveau de la cellule B pancréatique



Sécrétion physiologique de l'insuline par une cellule B pancréatique



▫ Les molécules disponibles :

	Nom commercial	DCI	Demi vie plasmatique	Durée d'action
Sulfamide de 1^{ère} génération	GLUCIDORAL	Carbutamide	4-5H	Plusieurs jours
Sulfamide de 2^{ème} génération	GLIBIL	Glibenclamide	5-10H	>24h
	AMAREL	Glimeperide	5-8H	24H
	DIAMICRON	Gliclazide	6-12H	>24H
	OZIDIA	Glipizide	2-4H	>24H
	GLURENOR	Gliquidone		

▫ Pharmacocinétique :

- La résorption digestive des SH est rapide et complète.
- Ils présentent une **forte liaison aux protéines plasmatiques**.
- Ils **passent la barrière fœto-placentaire**.
- **Le métabolisme est hépatique** : ils se transforment en produits inactifs (sauf pour le glibenclamide et le glimépiride)
- **L'élimination est rénale principalement**, mais parfois mixte (hépatique et rénale) pour certains SH (glibenclamide, glimépiride et gliquidone, ce dernier est à 95% à élimination biliaire).

▫ Effets secondaires :

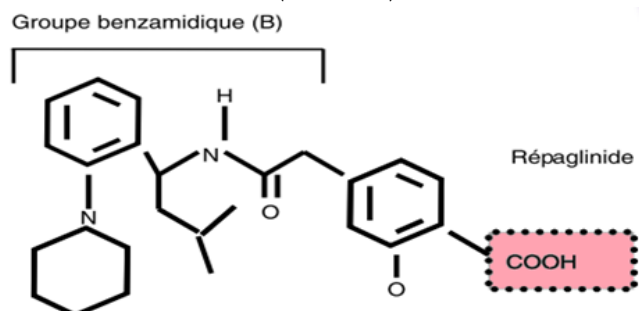
- Hypoglycémie
- Prise de poids
- Autres : troubles digestifs, hématologiques, cytolyse hépatique, érythème allergique.

- Interaction médicamenteuse :
 - Même mécanisme d'action : le cas des sulfamides antibactériens qui conservent une activité hypoglycémiant (ex : Bactrim®)
 - Potentialisation de l'action hypoglycémiant des sulfamides par modification de leurs métabolismes (inhibition enzymatique) : miconazole (Daktarin®), fluconazole (Diflucan®)
 - Modification de la disponibilité des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques (augmentation de l'effet hypoglycémiant) : phénylbutazone, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).
- Contre-indications :
 - Allergie aux sulfamides.
 - Insuffisance hépatocellulaire et alcoolisme
 - Insuffisance rénale avancée
 - Grossesse et allaitement
 - **L'association à certains antifongiques azolés tel que Miconazole qui inhibe le métabolisme des SH et déplace leur liaison aux protéines d'où un risque accru d'hypoglycémie.**

NB : Si IR, on peut utiliser certains SH à élimination biliaire sous surveillance
Il est inutile d'associer deux SH entre eux.

2. Les glinides :

- Médicaments insulino-sécrétagogues
 - Première commercialisation : 1997
 - Comparées aux sulfamides : moins puissants, durée d'action courte, agissent sur la glycémie post prandiale, prise avec les repas.
 - Structure chimique du répaglinide :
- Ce médicament ne possède que le groupement benzamidique. Le groupement sulfonyluré est remplacé par un radical carboxylique (-COOH)



- Molécules :
 - Répaglinide : Novonorm, générique : Diabenorm
 - Cp 0,5, 1, 2mg, posologie : 0,5 à 16 mg, ½ vie plasmatique : 1H
 - Natéglinide : non disponible en Algérie

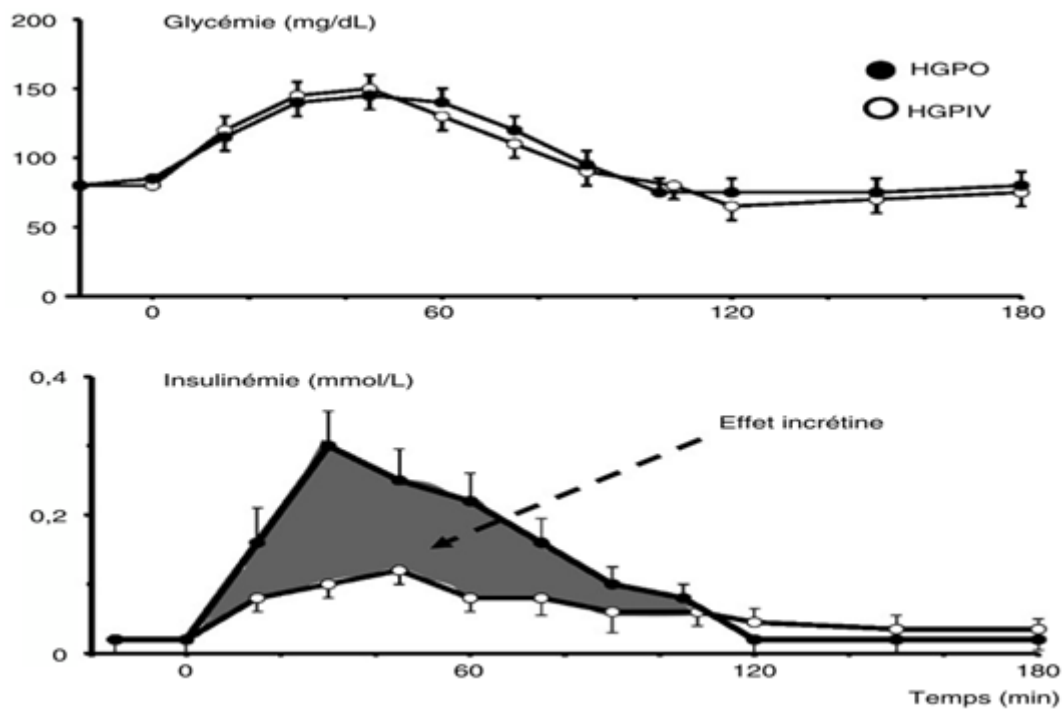
▫ Précautions d'emploi et effets secondaires :

- ✓ Hypoglycémie : moins fréquentes que les autres SH car l'action est plus courte et moins intense.
- ✓ Pas de CI en cas d'IR.
- ✓ Titration progressive sur la glycémie de fin d'après-midi (comme les sulfonylurées) avec éventuellement un contrôle en fin de matinée.

B. Les insulino-sécrétagogues agissant par la voie des incrétines :

L'action de cette classe repose sur l'effet incrétine décrit pour la 1ère fois il y a plus de 20 ans par Nauck et Al.

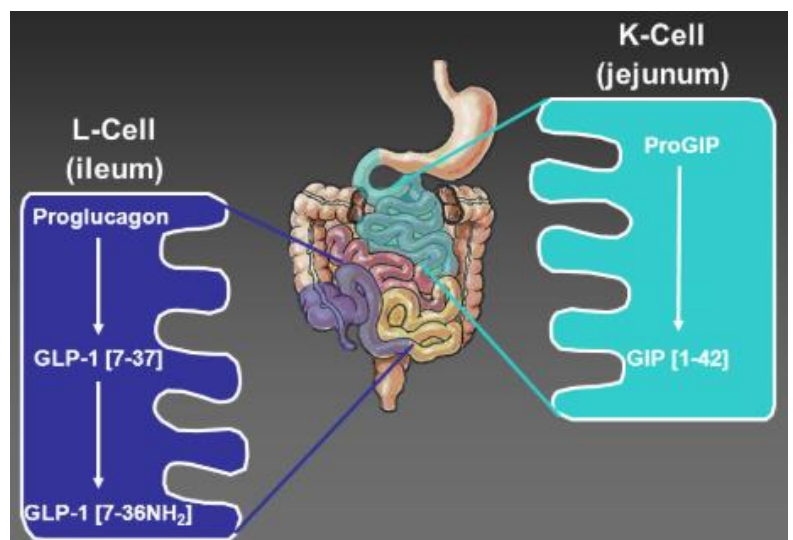
A montée glycémique identique, une charge orale en glucose entraîne une réponse insulínique plus forte qu'une charge intraveineuse en glucose. La différence illustrée par l'aire grise correspond l'effet incrétine.



Les incrétines : peptides sécrétés par les cellules intestinales

- GIP par les cellules K (duodénum proximal et jujenum)
- GLP1 par les cellules L (iléon distal et colon)

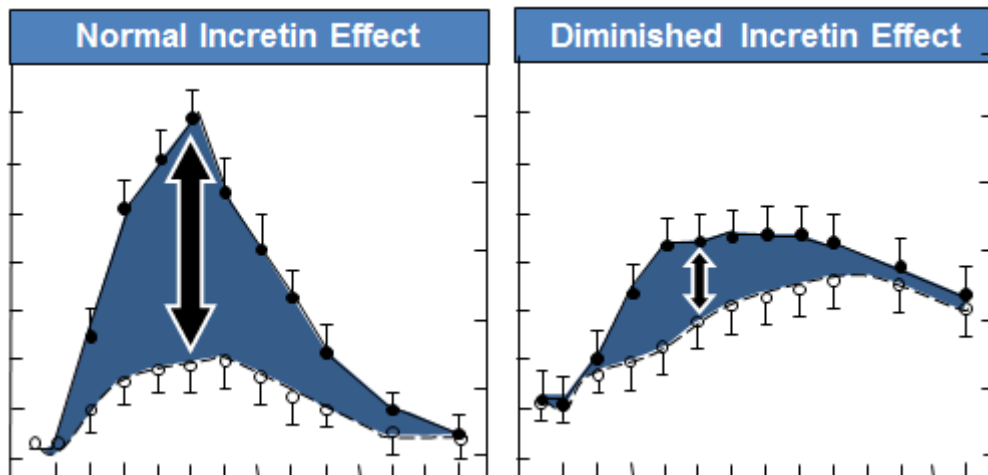
Les incrétines stimulent la sécrétion de l'insuline par les cellules B pancréatique d'une façon dépendante de la glycémie.



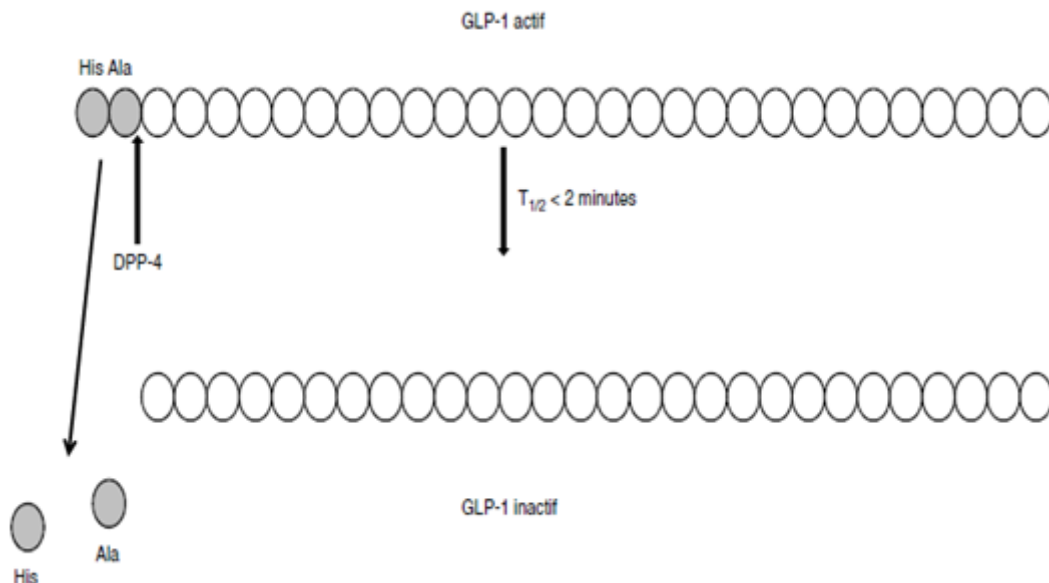
▫ Les effets du GLP-1 :

- Stimulation de la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie (pas d'effet si la glycémie est basse)
- Réduction des taux circulants de glucagon
- Diminution des prises alimentaires
- Ralentissement de la vidange gastrique

Le diabétique de type 2, est déficient en GLP-1 alors qu'il est nettement résistant au GIP.



Mode d'action de la DPP-4 pour désactiver le GLP-1 actif et le transformer en GLP-1 inactif. La DPP-4 libère les 2 acides aminés N-terminaux de la chaîne polypeptidique.



1. Les incrétino-mimétiques (Analogues du GLP1) :

Les principaux avantages à l'utilisation des analogues du GLP1 sont :

- ◆ L'absence d'hypoglycémie,
- ◆ La perte pondérale,
- ◆ La diminution des excursions glycémiques post prandiales
- ◆ **La diminution des évènements cardiovasculaires +++**

Les inconvénients de cette classe sont :

- ◆ Leur coût élevé,
- ◆ La forme injectable,
- ◆ L'augmentation de la fréquence cardiaque,
- ◆ L'hyperplasie des cellules C/cancer médullaire de la thyroïde chez l'animal
- ◆ Les troubles digestifs.

2. Les incrétino-modulateurs (Inhibiteurs de la DPP-4) :

Ces inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dégradant physiologiquement le GLP-1 offrent l'avantage de la voie orale.

La sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine sont disponibles seules ou en association à la metformine.

Les principaux avantages des inhibiteurs de la DPP4 sont :

- ◆ Pas de risque d'hypoglycémie
- ◆ Très bonne tolérance clinique.

Les inconvénients principaux de cette classe :

- ◆ Leur coût élevé,
- ◆ Les réactions allergiques,
- ◆ Possibles pancréatites aigues
- ◆ Insuffisance cardiaque (effet incertain).

IV. Les insulino-sensibilisateurs :

A. Biguanides :

- Utilisés depuis 1956, les biguanides ne sont représentés à l'heure actuelle que par un seul produit : la métformine ou diméthylbiguanide.
- Les autres molécules (phenformine et buformine) ont été retirées du commerce devant la fréquence des accidents d'acidose lactique.
- Les biguanides sont les médicaments de l'IR : ce ne sont pas des hypoglycémisants mais des **antihyperglycémisants**, sans action sur la glycémie chez les sujets normaux.
- La metformine est **antihyperglycémisante**. Elle réduit la glycémie basale en diminuant la PHG (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse)

Pharmacocinétique :

- La metformine est absorbée au niveau de l'intestin.
- Elle est hydrosoluble et **ne nécessite pas de liaison avec une protéine** pour son transport (pas de risque d'interférences médicamenteuses).
- Elle n'est pas métabolisée et elle est **éliminée sous forme active à 80 % par les reins** et 20% par la bile.
- Sa demi-vie plasmatique est courte de 2 à 5h avec un pic plasmatique atteint en 1 à 3h.
- Les biguanides **ne traversent pas la barrière placentaire**.

Effets indésirables :

- ◆ **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit (commencer par de faibles doses au milieu ou en fin de repas).
- ◆ **Perte du goût, goût métallique**
- ◆ **Diminution de l'absorption de la vitamine B12**
- ◆ **Réaction cutanée** : très rare, à type d'érythème, prurit, urticaire
- ◆ **L'acidose lactique** : sa cause principale est le non-respect des contre-indications, rarement un surdosage en metformine.

Les contre-indications :

- La grossesse.
- Insuffisance hépatique, alcoolisme.
- Toutes les situations d'hypoxie tissulaire : Insuffisance cardiaque, respiratoire, infarctus du myocarde récent...
- Insuffisances rénale, et les affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale
- En cas de chirurgie avec anesthésie générale ou de radiographie avec produit de contraste iodé, il est impératif d'arrêter le traitement par les biguanides 48 à 72h avant.

B. Thiazolidinédiones = Glitazones :

- La première molécule, troglitazone a été commercialisé aux états Unis en 1997 et retirée du marché 3 ans plus tard du fait des cas d'hépatite grave alors que la relève venait d'être prise par la pioglitazone et la rosiglitazone.
- Ces deux produits ont été aussi retirés du Marché de certains pays européens dans les années 2010 et 2011 à cause du risque éventuel de cancer de la vessie et de complications cardiovasculaires.
- Ce risque est contesté par d'autres sociétés savantes, raison pour laquelle ces molécules sont encore commercialisées dans d'autres pays.
- Aucune de ces molécules n'est disponible en Algérie.

Mode d'action :

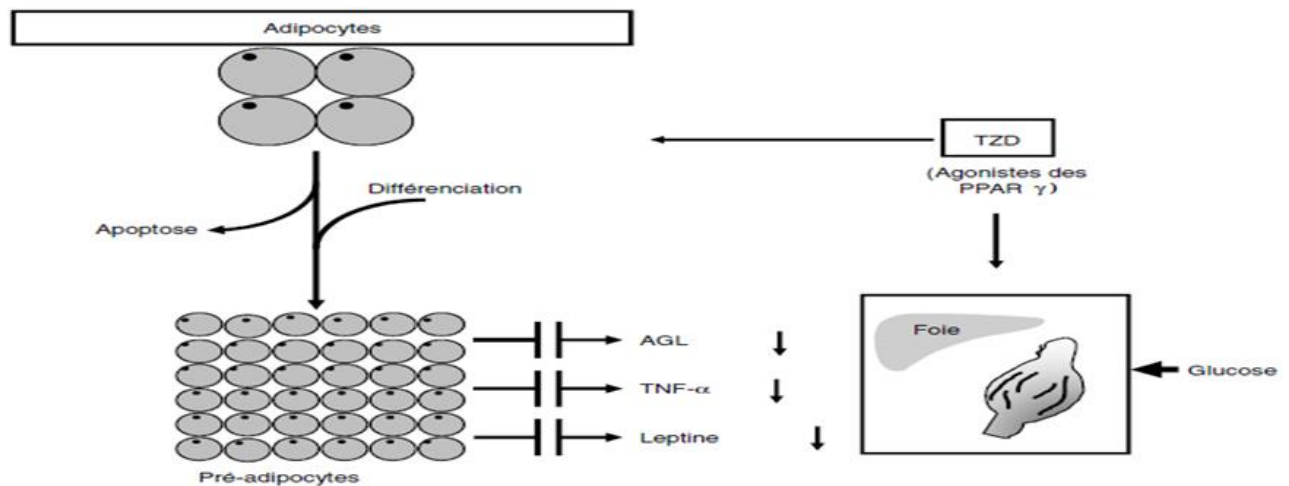
Ils activent un facteur de transcription nucléaire (PPAR- γ) qui appartient à la famille des récepteurs PPAR.

PPAR- γ est principalement exprimés dans les cellules adipeuses.

Il convient de noter que les glitazones agissent d'avantage sur la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline que sur l'insulinosensibilité des hépatocytes.

Pour cette raison, leur action est donc différente de celle de la metformine qui agit plus comme un inhibiteur de la PHG que comme un stimulateur de l'utilisation périphérique.

C'est ainsi que les glitazones et la metformine ont des effets complémentaires qui se potentialisent.



Mode d'action des thiazolidinediones. Ces agonistes des PPAR γ ont une action sur trois tissus cibles : le tissu adipeux, le foie et les muscles. Au niveau du tissu adipeux, les thiazolidinediones entraînent une apoptose des « vieux » adipocytes avec formation de « jeunes » adipocytes qui libèrent moins de cytokines et moins d'acides gras. Ces effets contribuent à la diminution de l'insulinorésistance.

Effets secondaires :

- Les hypoglycémies : le risque d'hypoglycémie est presque nul en monothérapie ou en association avec la metformine. Par contre ce risque est majoré lorsque la TZD est associée aux SH ou à l'insuline.
- L'hépatotoxicité : la surveillance des transaminases au début du traitement est nécessaire.
- La prise de poids est modérée de 2 à 4 kg et s'observe les premiers mois de traitement.

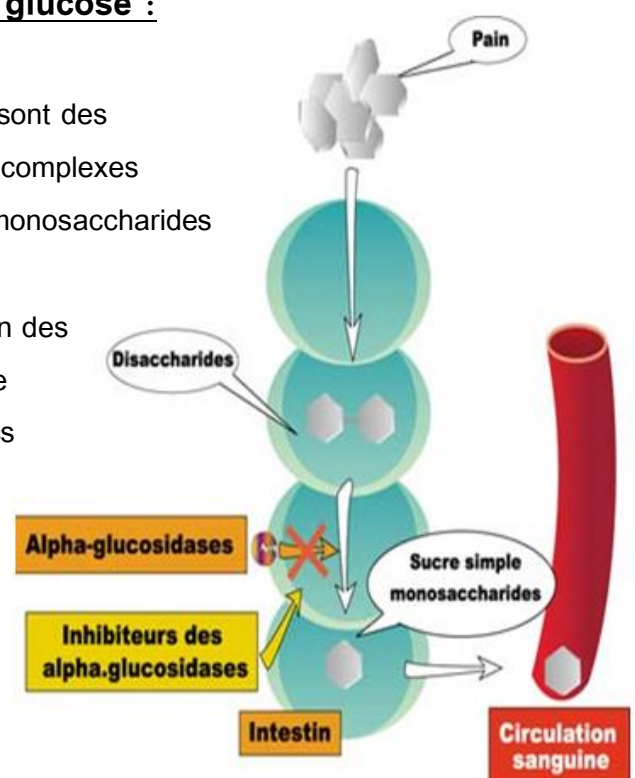
Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients
- Insuffisance cardiaque ou **antécédents d'insuffisance cardiaque** (NYHA stades 1 à 4)
- Insuffisance hépatique
- Grossesse et allaitement (passage transplacentaire et dans le lait maternel).

V. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du glucose :

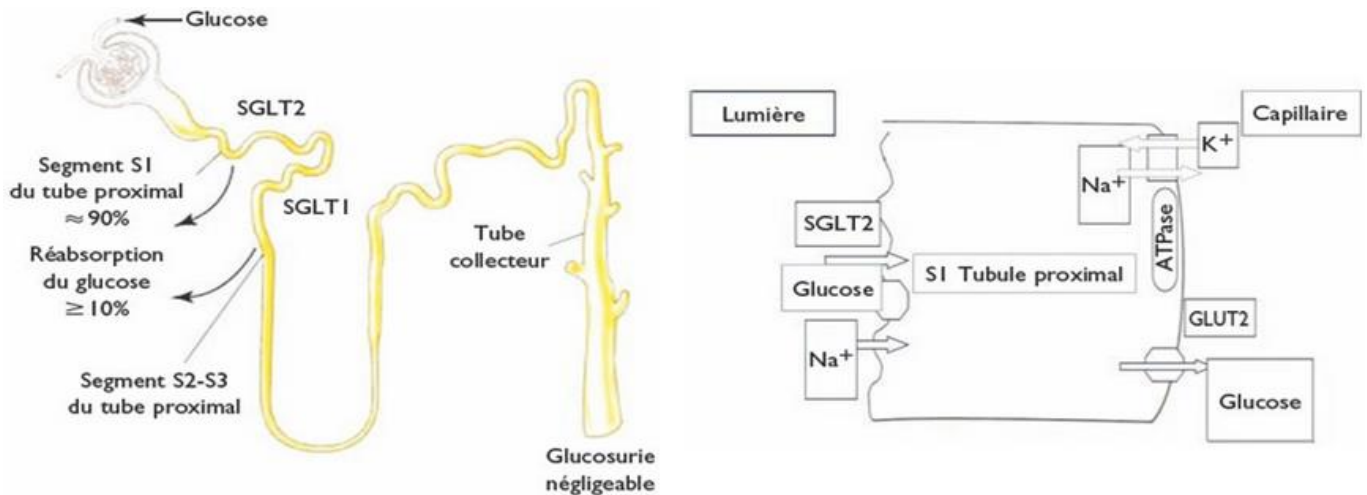
Inhibiteurs des α glucosidases

- ◆ Ces produits bloquent les alphaglucosidases qui sont des enzymes intestinales qui transforment les sucres complexes (amidon, saccharose etc..) non assimilables en monosaccharides (glucose, fructose, galactose) assimilables.
- ◆ Cette action a pour résultat de ralentir la digestion des sucres complexes avec comme conséquence une diminution et un étalement dans le temps des pics hyperglycémiques PP.
- ◆ Ils n'ont aucune action sur la GPP lorsque le repas ne contient que des sucres simples
- ◆ Seul molécule en Algérie : glucobay et ses génériques (50 et 100 mg)
- ◆ Dose maximale : 600 mg/j



VI. Les inhibiteurs de l'absorption rénale du glucose : Inhibiteurs de SGLT2 = Gliflozines

- ◆ Le SGLT 2 ou cotransporteur sodium-glucose de type 2, est une protéine du tubule rénal proximal qui régule la réabsorption du glucose dans les reins.
- ◆ Le principe de cette classe thérapeutique est d'inhiber ce transporteur favorisant ainsi l'élimination rénale du glucose et ce, indépendamment de l'insuline.



Rationnel :

- Les individus présentant une glucosurie rénale familiale, en l'absence d'une hyperglycémie, sont caractérisés par une mutation des transporteurs SGLT2.
- Ces personnes peuvent présenter des taux de glucosurie allant de 20 à 200 g par jour. De façon intéressante, elles ne présentent aucune complication particulière, à court ou à long terme.
- Ce qui a ouvert la perspective thérapeutique de bloquer pharmacologiquement les cotransporteurs SGLT2 sans exposer les patients à des manifestations indésirables.
- Chez le patient diabétique, l'hyperglycémie entraîne une augmentation de la charge filtrée, ce qui accroît la quantité de glucose réabsorbée. Tant que le Tm n'est pas dépassé, il n'y a pas de glucosurie. Ce Tm du glucose est essentiel car il permet au rein de préserver le glucose, substrat essentiel pour le métabolisme cérébral.
- Cependant, en présence d'un diabète, ce mécanisme normalement adaptatif devient contre-productif : le Tm du glucose est augmenté par rapport à un sujet non diabétique ; cette anomalie limite la glucosurie et empêche donc le mécanisme «adaptatif de fonctionner pour réduire l'hyperglycémie».

Les molécules ayant eu l'AMM en Europe et non encore commercialisées en Algérie sont :

- ◆ Canagliflozin,
- ◆ Dapagliflozin
- ◆ Empagliflozin.

Bénéfices	Risques
<ul style="list-style-type: none"> - Baisse de l'HbA1C - Faible risque d'hypoglycémie, - Association possible aux TRT - Perte de poids - Diminution de la PA - Amélioration de la fonction B - Utilisées à n'importe quelle étape de l'évolution du DT2. - Réduction mortalité cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Mycoses génitales, Infections urinaire - Polyurie, hypotension/ déplétion volumique, vertiges, - ↑ LDLc, et la créatinine transitoire - Il faut être prudent chez les sujets âgés, sous diurétiques. - Acidocétose diabétique atypique... - Petite réduction de la masse osseuse - Risque d'amputation des MI

Note importante :

Deux classes thérapeutiques qui ont prouvé leur efficacité sur la réduction des événements cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2 :

- **Les analogues des GLP1**
- **Les inhibiteurs des SGLT2**

VII. Autres thérapeutiques :

- **Pramlintide** = analogue de l'amiline, l'amyline est sécrétée avec l'insuline en réponse aux repas, dans le but de maîtriser l'hyperglycémie postprandiale. Elle inhibe la sécrétion de glucagon, ce qui réduit la production de glucose hépatique, et ralentit la vidange gastrique, retardant ainsi l'absorption du glucose et l'élévation postprandiale de la glycémie
- **Parlodel (agoniste dopaminergique)**
- Colesevelam : chélateur des acides biliaires
- Insuline
- Chirurgie de l'obésité

	Réduction hba1c	risque d'hypoglycémie	prise du poids	Coût	Effets secondaires	Prise	Protection cardiovasculaire
Metformine	1.5%	Pas	Pas ou légère diminution	bas	Digestives – acidose lactique	orale	Neutre (possible diminution)
Sulfamide	1.5%	oui	oui	Bas	Hypo	Orale	neutre
Glinide	0.8-1%	oui	oui	Bas moyen	Hypo	orale	neutre
Acarbose	0.5%	Pas	Pas	Bas	Digestifs	Orale	neutre
Glitason	1-1.5%	Pas	Oui	Moyen	IC, kc vessie, ostéoporose	Orale	Neutre
Gliptine	0.8-1%	Pas	Neutre ou diminution	Moyen à élevé	Pancréatite	Orale	Neutre
GLP1 analogue	1-1.5%	Pas	perte	Élevé	Digestifs	Injectable	Oui
SGLT2	1.5%	Pas	Neutre ou Légère diminution	Élevé	Acidose Amputation	Orale	Oui
Insuline humaine	>2.5%	OUI	OUI	Bas	Hypo, prise du poids	Injectable	Neutre
Insuline analogue	>2.5%	Oui (moins que les humaines)	Oui	Moyen à élevé	Idem	Injectable	Neutre

Conclusion :

- La prise en charge efficace du patient diabétique = trépied thérapeutique
- L'arsenal thérapeutique du patient diabétique s'est élargi
- La compréhension des mécanismes physiopathologiques de DT2 = nouvelles molécules thérapeutiques
- En plus de l'effet sur la réduction de la glycémie (HbA1c), les nouveaux antidiabétiques = avantages cardiovasculaires