

LES REGULATEURS DE LA GLYCEMIE

A- Généralités :

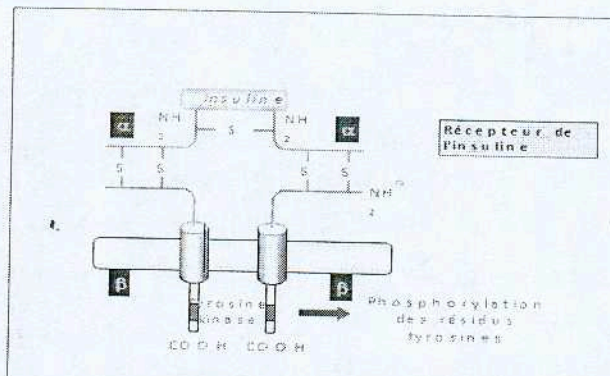
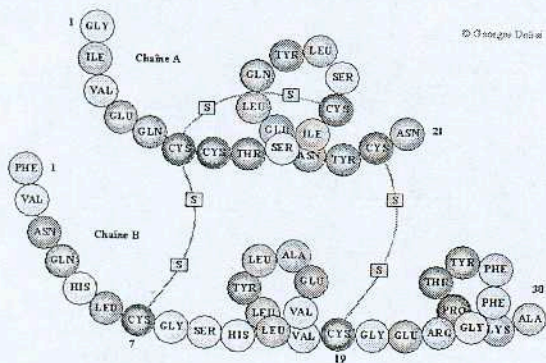
Régulation de la glycémie :

La glycémie est maintenue à une valeur constante ($\approx 1\text{g/l}$) par régulation du débit du glucose. Le système assurant cette régulation est représenté par le pancréas, via ses sécrétions hormonales, et les tissus utilisant le glucose (foie, muscle, tissu adipeux) sensibles aux hormones pancréatiques.

Après un repas la glycémie s'élève, les cellules β pancréatiques sécrètent l'insuline. Le foie en utilise une partie pour stocker un peu moins de la moitié du glucose, l'autre partie sera stockée par le muscle et le tissu adipeux sous l'action de l'insuline restante et la glycémie atteint sa valeur normale. Les tissus prés-cités stockent le glucose et le libèrent en fonction des besoins aux diverses structures de l'organisme

A distance des repas et lorsque la glycémie chute, les cellules α pancréatiques sont alors stimulées, elles sécrètent le glucagon qui stimule à son tour les mécanismes libérateurs de glucose à partir de ses lieux de stockage afin d'élever la glycémie

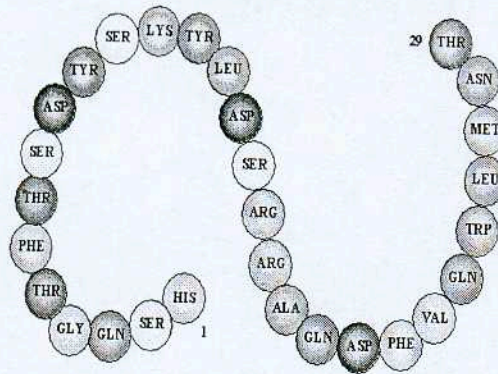
L'insuline :



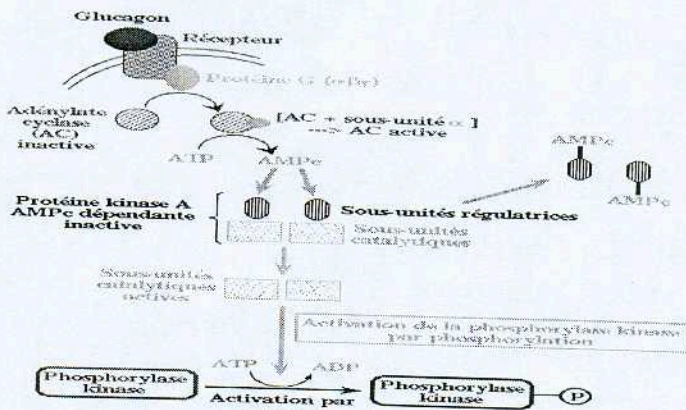
Hormone dont la structure comporte deux chaînes A et B avec des ponts disulfures inter et intra chaîne. Sa synthèse est codée par le chromosome 11 et passe par plusieurs étapes allant du pré pro insuline au pré insuline au pliage et clivage de la molécule avec libération du peptide C et d'insuline. Elle exerce ses effets après fixation à son récepteur spécifique appartenant à la famille des récepteurs membranaires enzymatiques à activité tyrosyl kinase.

Le glucagon :

Hormone à chaîne unique agissant sur les récepteurs couplés à la protéine G entraînant l'augmentation de l'AMPc



© : Georges Dolisi E. Jaspard (2006)



Effets de l'insuline et du glucagon :

L'insuline libérée sous l'effet de l'hyperglycémie stimule la glycogénogénèse, la lipogénèse et la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse la lipolyse et la glycogénolyse

Le glucagon libéré sous l'effet d'une hypoglycémie agit sur les même processus mais dans le sens opposé

B- Pathologies et traitements :

2- Le diabète sucré : caractérisé par une élévation chronique de la glycémie : une glycémie à jeun >2g ou deux glycémies à jeun >1.26 sont suffisante pour déclarer un sujet diabétique. Les symptômes regroupent fatigue, pâleur, sécheresse buccale, soif intense et polyurie. Cliniquement deux formes de diabète sucré sont connues :

Type I : insulindépendant : destruction progressive des cellules β de Langer Hans souvent liée à une prédisposition génétique associée ou non à des facteurs environnementaux aboutissant à une absence de sécrétion d'insuline. Ce type de diabète peut également être d'origine auto immune.

Type II : non insulindépendant : lié à une alimentation inadaptée, à une activité physique restreinte et souvent à l'obésité. Ces facteurs réunis peuvent se surajouter à une prédisposition génétique pour développer la maladie. L'hyperglycémie résulte soit d'un déficit en sécrétion d'insuline soit d'une résistance des tissus à l'action de celle-ci. Le plus souvent l'insuline est sécrétée mais ses effets sont absents

Le diabète selon son type et son stade évolutif est traité soit par l'insuline elle-même soit par les médicaments hypoglycémiantes

2-l'hypoglycémie : dans certaines situations la pathologie se manifeste par une hypoglycémie ; soit d'origine alimentaire (apport en sucre insuffisant) ou médicamenteuse (erreur de dose d'insuline....). Les signes regroupent fatigue, pâleur, maux de tête, étourdissement, tremblement, transpiration et troubles de la vision. Dans ce cas le traitement peut être constitué de glucagon ou de molécules hyperglycémiantes.

L'INSULINOTHERAPIE

I- Différentes préparation d'insuline :

Les préparations d'insuline administrées peuvent être d'origine bovine, porcine ou humaine, sous forme d'hexamère (forme de stockage contenant du zinc, le monomère étant la forme active). Elles peuvent être des solutions aqueuses ou de suspensions avec ou sans adjuvants. Le rôle des adjuvants est de moduler la libération de l'insuline en la rendant plus lente.

Les préparations sont dosées en unité d'insuline **UI** : correspondant à la quantité d'insuline nécessaire pour baisser la glycémie à jeun du lapin à 45mg/l

Selon le délai et la durée d'action on distingue :

Forme D'insuline	Délai d'action	Effet maximal	Durée d'action	adjuvants
Rapide	30 mn	2 à 4 H	6 H	Aucun
Semi lente	2 H	10 H	18-24 H	Aucun ou NPH
Ultra lente (retard)	4 à 6 H	10 à 18 H	30-36H	protamine

NPH: neutral protamine Hagedorn : Insuline+Zn+protamine en rapport molaire 6/1(insuline/protamine)

II- Pharmacocinétique :

Administrée en sous cutané, parfois en intramusculaire ou intraveineuse pour les formes aqueuses rapides. La résorption par voie sous cutanée est variable en fonction du site d'injection, du volume, du débit régional, de la forme et du type d'insuline et de sa concentration. Elle se distribue dans tous les liquides extracellulaires, métabolisée au niveau du foie, des reins, du muscle et du placenta. La demi-vie est de 7 à 10 mn. L'utilisation de pompe intra péritonéale permet d'avoir une libération contrôlée de l'insuline

III- Effets indésirables :

Risque d'hypoglycémie en cas d'erreur de dose ou d'oubli d'un repas

Risque d'allergie et d'hypersensibilité

Phénomène de lipidodystrophie lié à la fréquence des injections pouvant être limité par les changements réguliers des points d'injection

IV- Indications :

L'insuline constitue le traitement indiscutable du DID (insulinodépendant) avec des doses de .6 à 0.7 UI/Kg la maladie est souvent contrôlée. Cependant les schémas thérapeutiques sont nombreux ; utilisant souvent des associations de plusieurs types d'insuline et les doses sont adaptées au cas par cas.

Exemple : le schéma appelé : *split-mixed* : correspondant à l'administration d'insuline rapide associée à une intermédiaire le jour et d'une association insuline rapide le soir avant le dîner suivie d'une insuline lente au coucher.

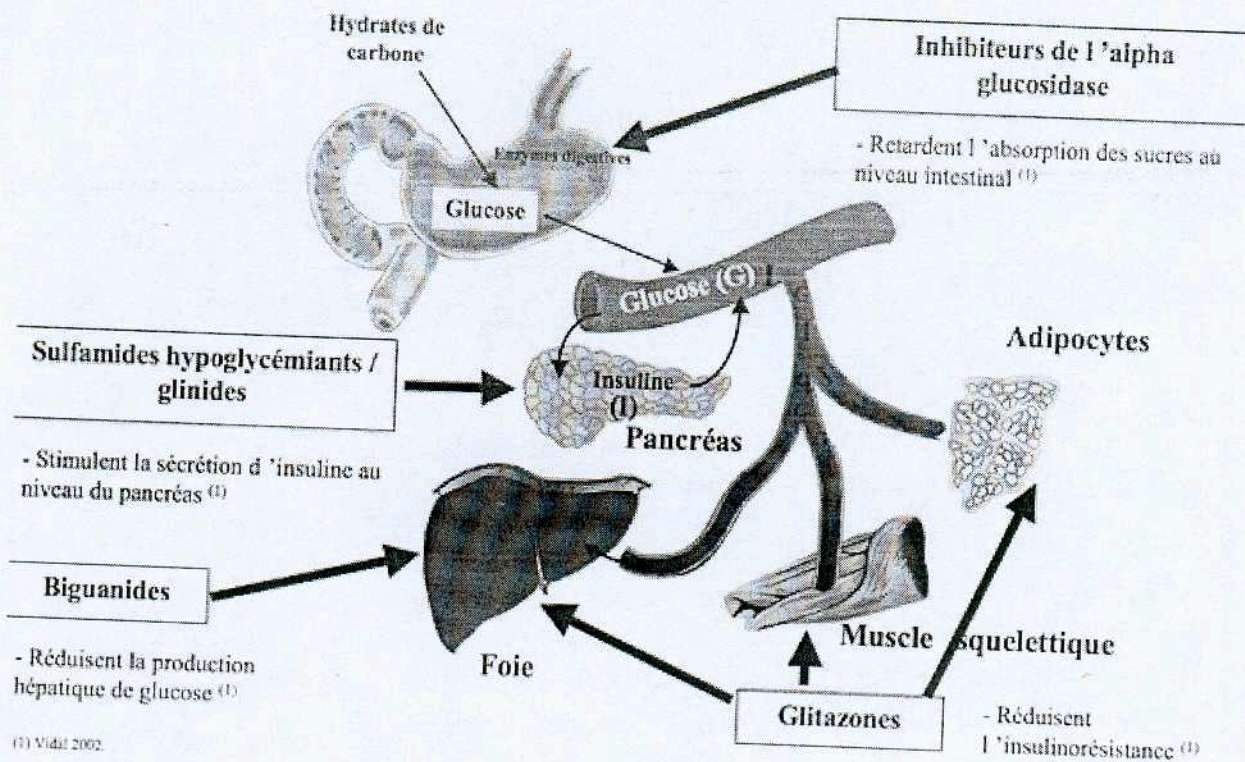
L'insuline peut être indiquée dans le diabète type II si le taux d'hémoglobine glyquée est élevé sous traitement oral

V- Perspectives :

Actuellement les recherches sont orientées vers de nouvelles voies d'administration de l'insuline (nasale, rectale et orale), vers des analogues d'insuline les liposomes d'insuline. La transplantation des cellules β pancréatiques et la thérapie génique

LES ANTI DIABETIQUES ORAUX

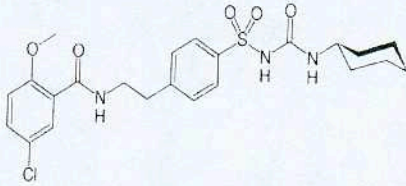
Mécanismes d'action des différents antidiabétiques oraux



(1) Vidal 2002.

I- Les sulfamides hypoglycémiantes :

Encore connus sous le nom de sulfonyle urée : dont le Glibenclamide, Chlorpropamide, tolbutamide, gliclazide.....



Glibenclamide

1- Action :

Se fixent sur les récepteurs potassiques ATP dépendant au niveau du pancréas et inhibent la sortie de K^+ , tout en favorisant le flux calcique facilitateur de l'exocytose. C'est ainsi que la libération de l'insuline est accrue. Les sulfamides hypoglycémiantes inhibent aussi la libération du glucagon

2- Pharmacocinétique :

De bonne biodisponibilité, fortement liés aux protéines plasmatiques, d'élimination hépatique avec une demi-vie longue pour la Chlorpropamide et une durée d'action prolongée pour le Glibenclamide.

3- Effets indésirables et contre- indications :

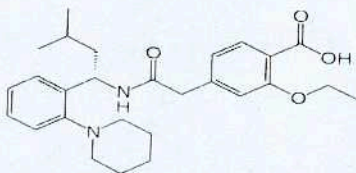
Accidents hypoglycémiques, prise de poids, troubles digestifs, cutanés, hépatiques et hématologiques. Ces effets sont d'incidence moindre avec les molécules à demi vie courte. Les sulfonyle urée sont à éviter en cas de grossesse ou d'insuffisance hépatique

4- Interactions médicamenteuses :

Les inhibiteurs enzymatiques ainsi que le diazoxide (antagoniste) réduisent l'effet des sulfamides hypoglycémiantes

L'effet est exalté avec les antibiotiques du même groupe (sulfamides) et les β bloquants

II- Les glinides :



Repaglinide

Donnent les mêmes effets des sulfamides hypoglycémiantes tout en agissant sur des récepteurs différents. L'action est rapide et brève.

D'absorption rapide, biodisponibilité moyenne, métabolisme hépatique et demi-vie courte

Les effets indésirables et les contre indications sont semblables à ceux des sulfamides avec une moindre incidence de l'hypoglycémie (T1/2 court). Par ailleurs les glinides ne sont pas sujets aux interactions avec d'autres médicaments

III- Les biguanides : **Metformine**

1- Action :

Augmente la sensibilité des cellules à l'insuline et diminue la résistance en se fixant sur un récepteur membranaire encore non identifié ; la Metformine exerce ses effets au niveau nucléaire par inhibition ou stimulation de la transcription des enzymes métaboliques. Il en résulte :

- Au niveau du foie : réduction de la néoglucogenèse responsable de la baisse de la glycémie à jeun
- Au niveau du muscle et du tissu adipeux: augmentation de l'utilisation du glucose
- Au niveau de l'intestin : ralentissement de l'absorption du glucose contribuant à la baisse de la glycémie postprandiale

La Metformine est plutôt considérée comme un anti hyperglycémiant et non un hypoglycémiant. De plus elle possède un effet anorexigène favorable chez les obèses

2- Pharmacocinétique :

Absorption rapide, biodisponibilité moyenne, non liée aux protéines plasmatiques, non métabolisée éliminée par le rein. T1/2 =2-4h

3- Effets indésirables et contre- indications :

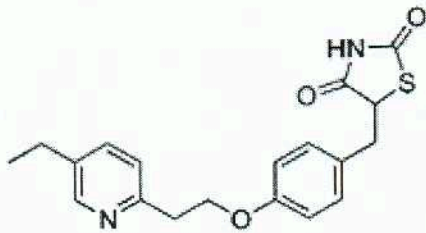
Troubles intestinaux suite au retard de l'absorption du glucose

Diminution de l'absorption de la vitamine B12

Acidose lactique suite à la forte inhibition de la néoglucogenèse qui dévie le métabolisme vers la formation excessive d'acide lactique

Les contre indications concernent la femme enceinte, l'insuffisant rénal et les états d'hypoxie cellulaire (insuffisance cardiaque, respiratoire, IDM et acidocétose : à cause de l'acidose lactique qui les aggrave)

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses d'intérêt clinique.

IV- Les glitazones :

Pioglitazone

Agissent sur des récepteurs nucléaires appelés PPAR α (peroxysome proliferator activating récepteur) et stimulent la transcription d'enzyme métaboliques. Il en résulte une augmentation de l'utilisation cellulaire du glucose et une inhibition de la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Ils sont fortement fixés aux protéines plasmatiques, de très bonne biodisponibilité et métabolisés au niveau du foie.

Les effets indésirables notés sont la prise de poids, la rétention d'eau et de Na et l'anémie

Le paclitaxel (anti mitotique) inhibe le métabolisme des glitazones

Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique ainsi que chez la femme enceinte

V- Les inhibiteurs de l' α glucosidase : Acarbose

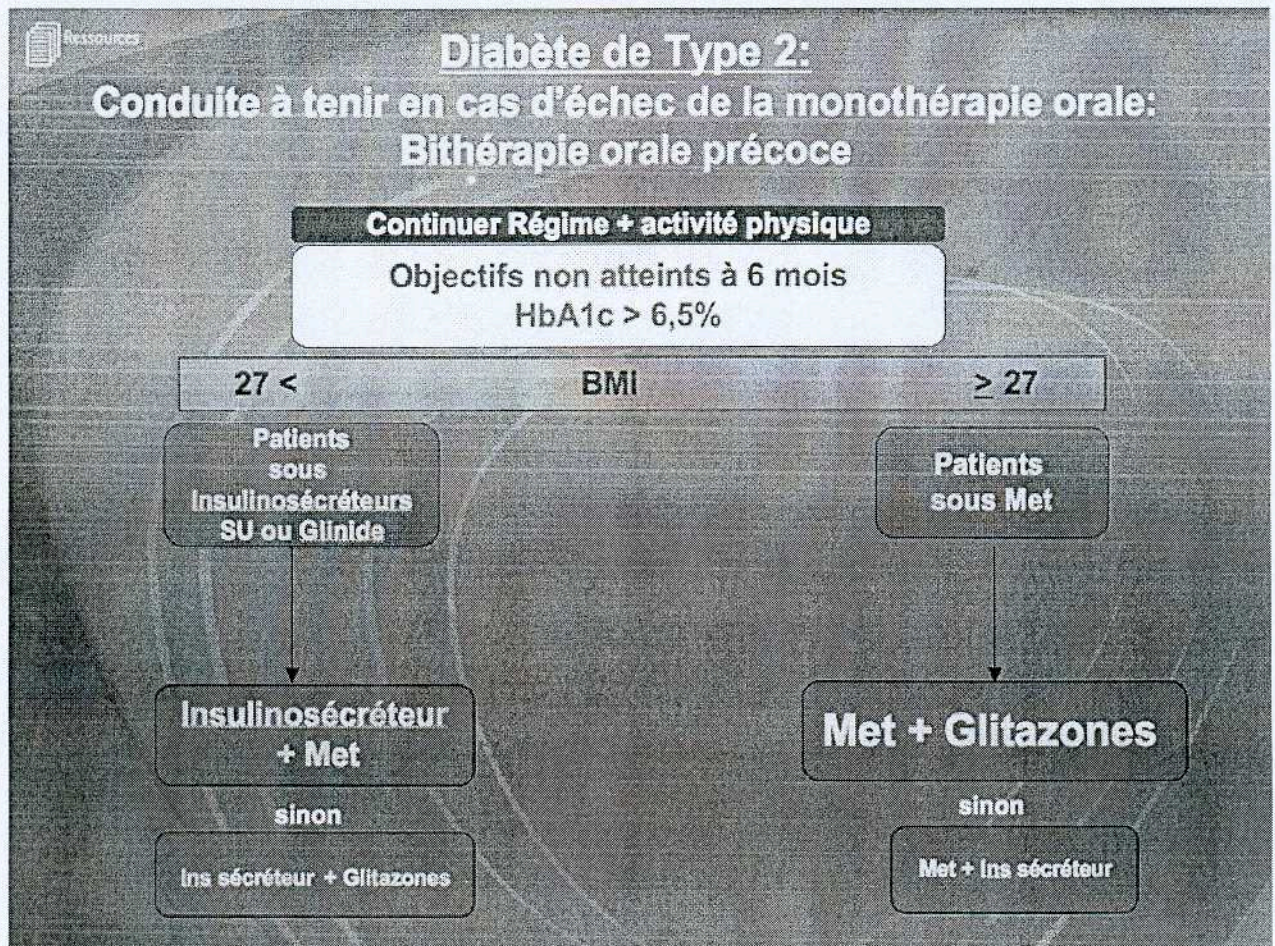
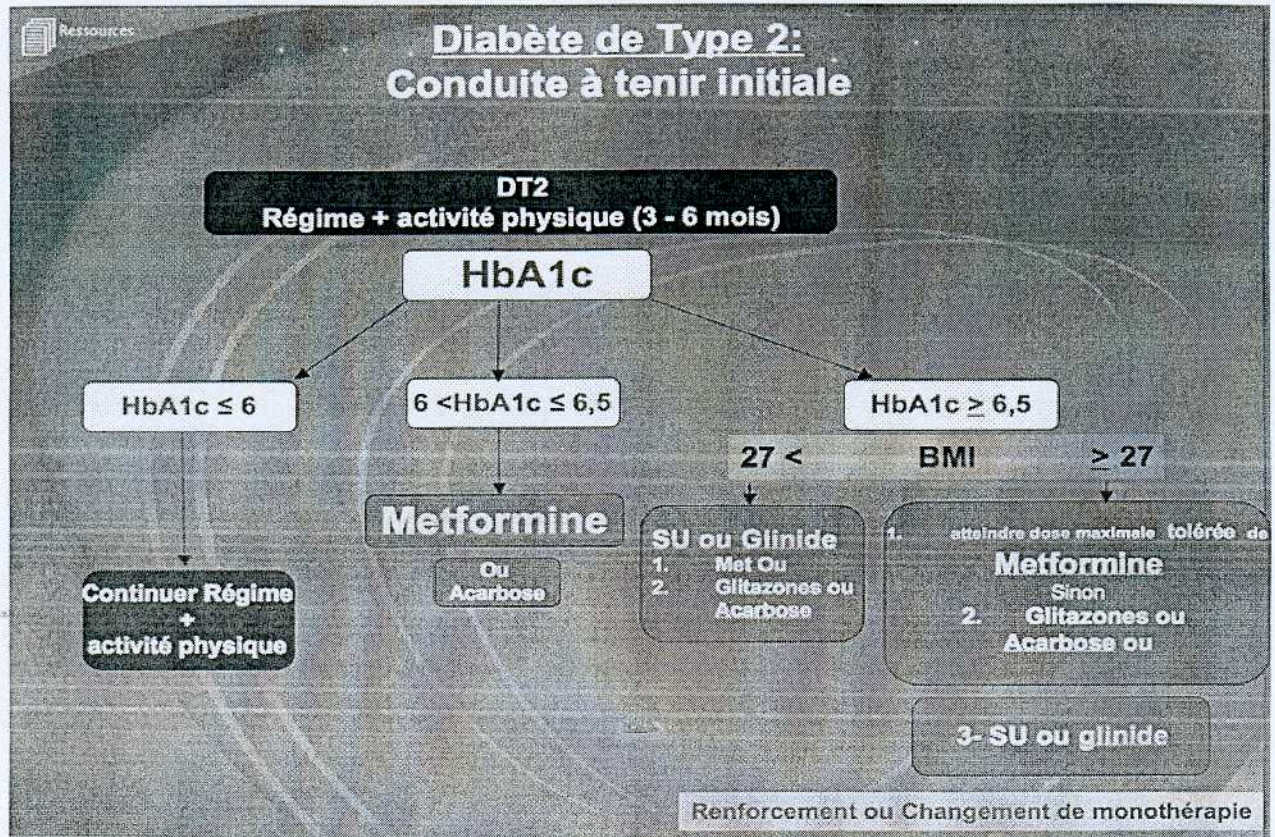
Inhibe de façon compétitive, spécifique et réversible l' α glucosidase intestinale bloquant ainsi l'étape finale de la digestion des glucides et empêchant leur absorption. L'action est locale, le produit n'est pas du tout absorbé.

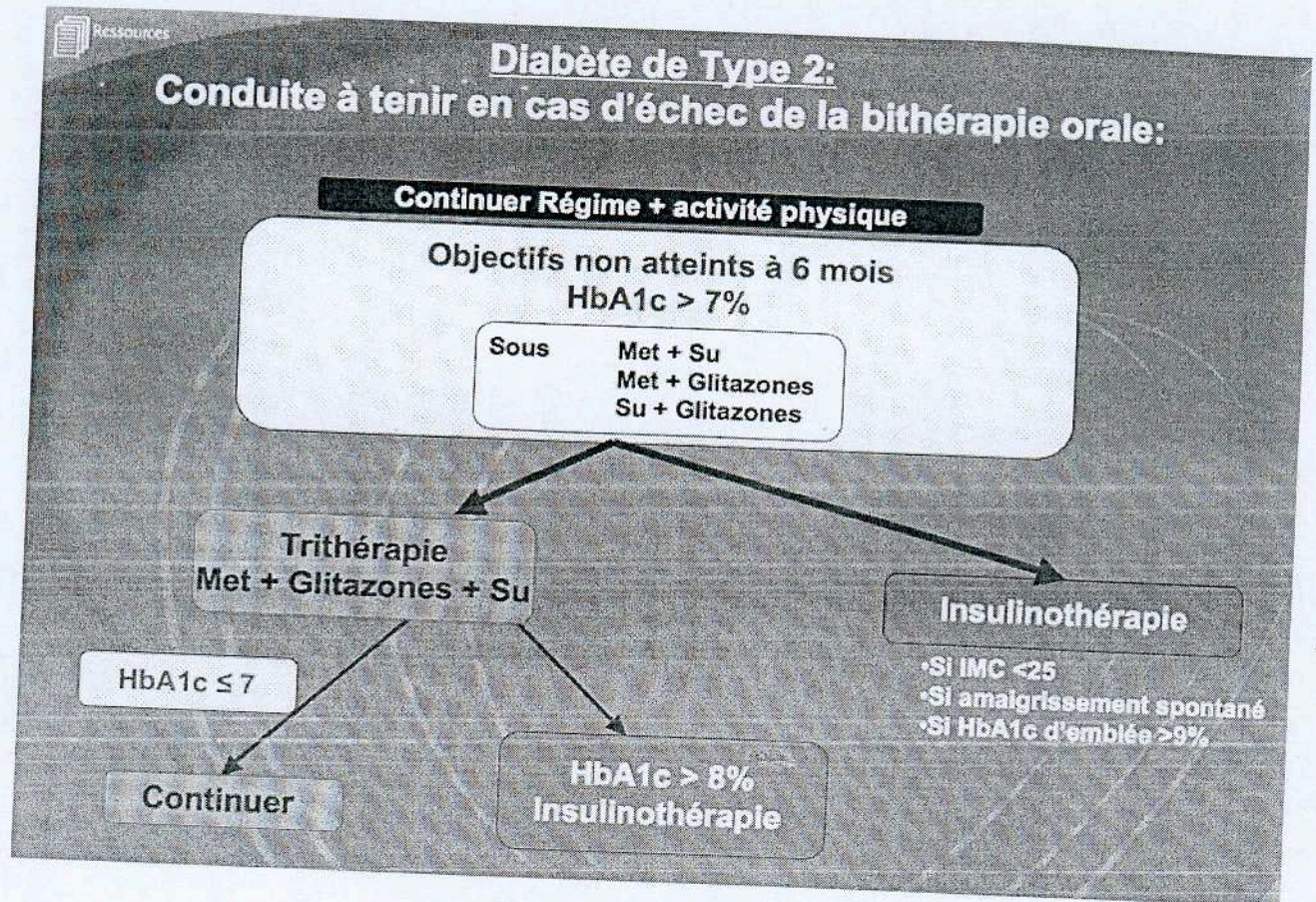
Les effets indésirables sont locaux : flatulence et diarrhées faisant contre indiquer les affections intestinales

Les laxatifs et les adsorbants limitent l'effet de l'Acarbose alors que les antibiotiques favorisent les flatulences

Indications et approche thérapeutique des anti diabétiques oraux

Ils sont utilisés dans le traitement du DNID (diabète non insulino-dépendant) en monothérapie, bithérapie, trithérapie ou en association à l'insuline





LES HYPERGLYCEMIANTS

- 1- **Le glucagon :** Extrait porcin ou bovin en IM, IV ou S/cutané, utilisé à raison d'1 mg suivi par une perfusion de glucose dans les états d'hypoglycémie. Il constitue également un élément de diagnostic. Généralement bien toléré.
- 2- **Diazoxide :** Anti HTA, hyper glycémiant à action antagoniste des sulfamides. Il stimule la sécrétion de glucagon, utilisé par Voie orale dans les hypoglycémies malignes.
- 3- **Pentamidine :** agent toxique pour les cellules pancréatique ayant des indications antiparasitaires.
- 4- **Streptozocine:** utilisée en expérimentation pour induire le diabète chez l'animal.
- 5- **Somatostatine :** hormone ubiquitaire inhibitrice de toutes les sécrétions digestives exocrines et endocrines utilisée en cas de tumeurs.