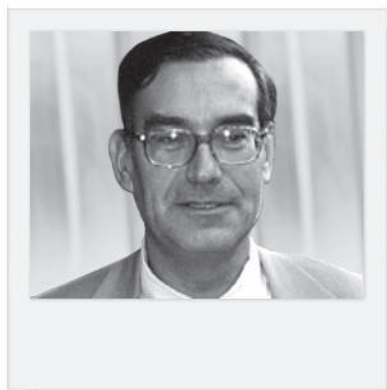


Sulfamides hypoglycémiants et apparentés et leur utilisation

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est caractérisé par un déficit de l'insulinosécrétion dont la correction repose sur des médicaments qui stimulent l'insulinosécrétion. Les sulfonylurées et les glinides agissent en se fixant au récepteur SUR. Les sulfonylurées (qui avec la metformine sont seules à avoir la preuve de leur efficacité dans la prévention des complications à long terme du diabète) et les glinides disponibles diffèrent en de nombreux points.

Le choix d'un hypoglycémiant oral repose sur différents critères : réduction des taux d'HbA_{1c} à long terme, tolérance, observance thérapeutique, efficacité vis-à-vis de critères "durs" comme les complications micro- et macrovasculaires et la mortalité.



→ P.J. GUILLAUSSEAU
Service de Médecine B,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le diabète de type 2 résulte d'un déficit conjugué de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Le déficit de l'insulinosécrétion, d'origine génétique, se révèle précocement dans l'histoire de la maladie, dès l'intolérance au glucose [1]. Constant, il conditionne le développement de l'hyperglycémie et son aggravation avec le temps. Sa correction repose sur des médicaments qui stimulent l'insulinosécrétion, les sulfonylurées (SUs) et les glinides.

Les SUs ont été les premiers antidiabétiques oraux (ADO) disponibles en 1954. Les SUs de deuxième génération (glibenclamide, gliclazide, glipizide) sont apparus au début des années 1970, les SUs à prise quotidienne unique, surtout prescrits actuellement (gliclazide 30 puis 60, glimépiride, glipizide GTS) à la fin des années 1990 [1, 2]. Le répaglinide, seul dérivé du meglitinide disponible en France, est disponible depuis la fin des années 1990 [1, 2].

Les SUs diffèrent selon leur durée de vie, leur mode d'élimination, l'existence ou non de métabolites actifs, leur

durée totale d'élimination, leur liaison aux protéines (**tableau 1**). Le répaglinide se distingue par un délai d'action bref, lié à une absorption rapide par le tube digestif, et par une courte durée de demi-vie. Il présente de ce fait l'inconvénient clinique de nécessiter trois prises par jour, obstacle principal à une observance thérapeutique correcte, au contraire des SUs à prise quotidienne unique [3].

Mécanisme d'action des SUs et des glinides

Les SUs et les glinides stimulent l'insulinosécrétion en potentialisant les effets du glucose sur la cellule β [4]. En administration aiguë, les SUs stimulent l'insulinosécrétion basale et induite par le glucose chez l'animal, l'homme non diabétique et le diabétique de type 2 par voie orale et intraveineuse. Administrés au long cours, leur effet est diphasique. Après une augmentation initiale, l'insulinémie revient après plusieurs semaines ou mois aux valeurs préthérapeutiques, alors que la glycémie s'est abaissée ou normalisée [5].

	Dose par cp (mg)	Durée de 1/2 vie (heures)	Durée maximale d'action (heures)	Liaison aux protéines (%)	Métabolites	Voie d'élimination
Sulfamide de 1^{re} génération						
Glucidoral (carbutamide)	300	45	-	75	actifs + inactifs	R
Sulfamides de 2^e génération						
Daonil (glibenclamide)	5	10-16	24	99	actifs (3 OH glibenclamide) + inactif	R (50) + B %
Hémi-Daonil	2,5	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Daonil faible	1,25	Idem	idem	Idem	Idem	Idem
Diamicron (gliclazide)	80	12	24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Glibenèse Minidiab (glipizide)	5	3-7	24	92-99	inactifs	R (68 %) + B
Sulfamides à libération prolongée						
Amarel (glimépiride)	1-2-4	> 24	> 24	99	actifs	R (58 %) + B
Diamicron 30 (gliclazide 30) Diamicron 60 (gliclazide 60)	30 60	Libération prolongée	> 24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Ozidia (glipizide)	5	Idem	> 24	92-99	inactifs	R (68 %) + B
Glinide						
Novonorm (repaglinide)	0,5-1-2	1	4-6	98-99	inactifs	foie

TABEAU I : Données pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiants et du repaglinide. (cp : comprimé ; A : actif / inactif ; voies d'élimination : R : rénale / B : biliaire).

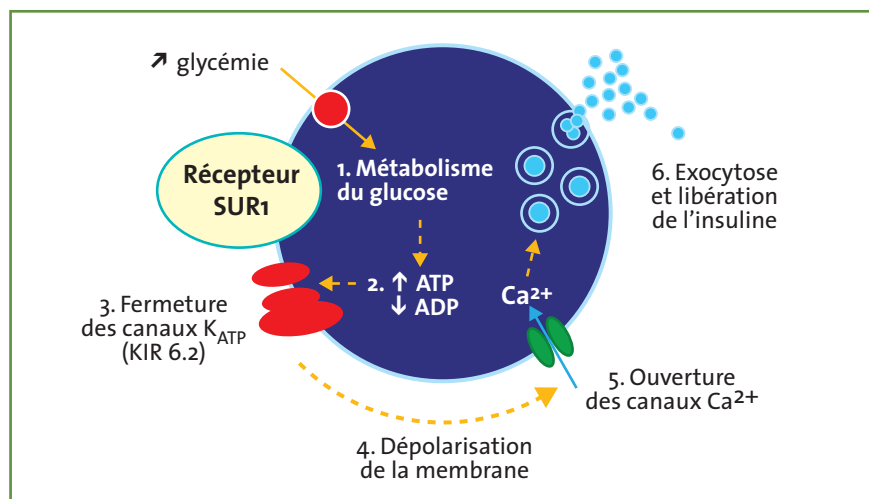


FIG. 1 : Représentation schématique de la cellule β normale (D'après [9]).

Cette évolution ne traduit pas un épuisement de l'effet stimulant, mais témoigne de la diminution de l'effet insulino-stimulant propre de l'hyperglycémie [6] et d'une possible action extrapancréatique des SUs, par amélioration de l'insulinosensibilité hépatique et musculaire. Cet effet s'opère soit par un impact direct post-récepteur [7], soit par un effet indirect par levée du phénomène de glucotoxicité.

Les SUs stimulent l'insulinosécrétion en se liant à un récepteur membranaire spécifique ou SUR1, exprimé sur la membrane des cellules β [8]. Ce récepteur est associé au canal potassique dépendant de l'ATP ou K_{ATP}. Les canaux

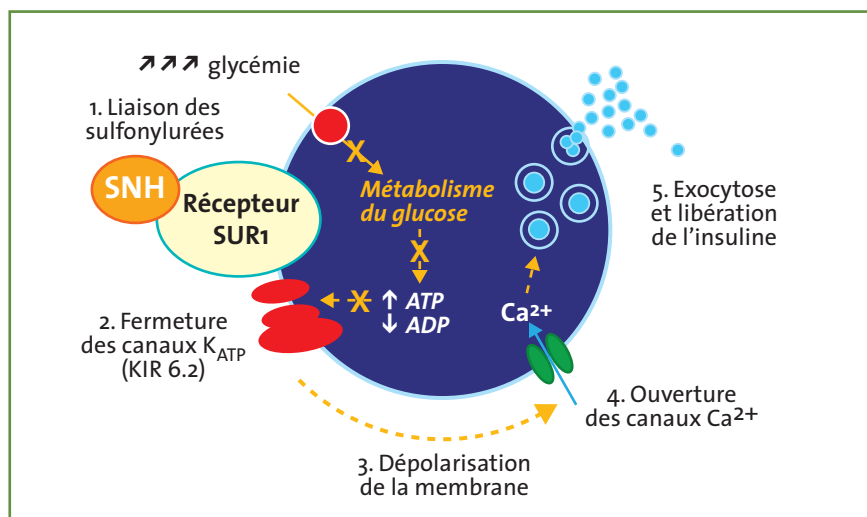


Fig. 2 : Représentation schématique de la cellule β dans le diabète de type 2 et mécanisme d'action des sulfonurées et des glinides (D'après [9]).

K_{ATP} (KIR6.1 et KIR6.2) couplent le métabolisme cellulaire et le potentiel membranaire (**fig. 1**). Le récepteur des SUs est une sous-unité régulatrice nécessaire à l'activation des canaux potassiques. La fixation des SUs aux récepteurs SUR ferme les canaux K_{ATP}, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée du calcium, l'exocytose des grains et la libération d'insuline (**fig. 2**).

Effets métaboliques des SUs et des glinides

Les SUs sont les ADO les plus efficaces pour réduire l'hyperglycémie chronique [9]. A posologie optimale, ils entraînent une baisse moyenne d'HbA_{1c} de 1 à 1,5 % par comparaison au placebo. Les données disponibles montrent que l'effet des SUs persiste pendant au moins 2 ans après institution du traitement. Par comparaison, la metformine, les inhibiteurs des α-glucosidases et la pioglitazone diminuent les taux d'HbA_{1c} de 1,0 % par rapport au placebo, les glinides et les inhibiteurs du DPP-4 de 0,75 %. Ces résultats corroborent ceux d'une revue précédente [10]. En association avec la metformine,

les SUs sont aussi les plus efficaces pour améliorer le contrôle glycémique [11].

Effets indésirables des SUs et des glinides

Le principal effet secondaire des SUs et des glinides est la survenue possible d'hypoglycémies. Une étude épidémiologique menée chez plus de 30 000 diabétiques de type 2 traités par SUs [12] a chiffré le risque d'hypoglycémies mineures et majeures à 1,8/100 années-patients. Dans UKPDS [13], le pourcentage des patients qui avaient présenté au moins une hypoglycémie toutes gravités confondues était de 11/100 années-patients avec le chlorpropamide, de 17,7/100 années-patients avec le glibenclamide et de 36,5/100 années-patients avec l'insuline.

Le risque d'hypoglycémie sévère était très faible, 0,4/100 années-patients avec le chlorpropamide et 0,6/100 avec le glibenclamide. Il était en revanche de 2,3/100 années-patients avec l'insuline. Le risque d'hypoglycémie était plus important avec les SUs de première génération et le glibenclamide, responsable d'une fréquence plus grande d'hypoglycémies que les autres SUs de

2^e génération [14, 15], les SUs récentes [16, 17] et les glinides. Le risque hypoglycémique des deux SUs à libération prolongée est le plus faible.

Une étude multicentrique randomisée comparant ces molécules a montré, à équilibre glycémique égal, une incidence d'hypoglycémies (toutes mineures) 2,4 fois plus faible avec le gliclazide LM qu'avec le glimépiride [18]. Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les sujets âgés et les patients en insuffisance rénale. Les facteurs qui favorisent les hypoglycémies sont le jeûne, une activité physique inhabituelle, la prise de boissons alcooliques, des interférences médicamenteuses (sulfamides antibactériens, miconazole, fluconazole, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...). L'éducation des patients, l'autosurveillance glycémique en fin de matinée et d'après-midi (diminution si besoin des doses), l'élimination des interférences médicamenteuses potentielles minimisent ce risque hypoglycémique.

Le deuxième effet indésirable des SUs et glinides est la prise pondérale. Celle-ci est absente ou modérée avec les SUs récentes [19]. Des études récentes menées en médecine générale montrent qu'une éducation structurée et individualisée des patients traités par SUs permet d'obtenir et de maintenir une réduction pondérale de 2 kg en moyenne après une durée de suivi de 5 ans [20].

Effet des SUs et des glinides sur les complications du diabète

L'efficacité des SUs en prévention des complications a été apportée par l'UKPDS, étude menée durant 10 ans chez 3 867 diabétiques de type 2 de découverte récente [13]. Une différence de 0,9 % en moyenne de l'HbA_{1c} a été observée entre les groupes intensifs (traités par SUs ou insuline) et le groupe témoin, traité initialement par régime seul. Une réduction de la fréquence et de la gravité des

complications micro- et à moindre titre macrovasculaires (simple tendance pour les infarctus du myocarde) a été observée dans le groupe intensif, sans différence entre les sous-groupes SUs et insuline.

Ces résultats se sont maintenus dans le suivi post-UKPDS pour les complications microvasculaires. Une diminution significative de la mortalité et des complications cardiovasculaires est apparue après 18 à 20 ans dans le groupe initialement traité intensivement par SUs et insuline [21].

Dans ADOPT [22], étude randomisée menée durant 4 ans qui comparait chez 4 360 diabétiques les effets du glibenclamide, de la metformine et de la rosiglitazone, les événements cardiovasculaires étaient moins fréquents chez les patients traités par SU (1,8 %) que par glitazone (3,4 %; $p < 0,05$), avec une fréquence non différente de celle des patients traités par metformine (3,2 %). La fréquence des poussées d'insuffisance cardiaque était plus élevée sous glitazone (1,5 %) en comparaison avec la metformine (1,3 %) et le SU (0,6 %), avec une moindre fréquence d'insuffisance cardiaque sévère sous SU (0,2 %) en comparaison avec la glitazone et la metformine (0,8 % dans les 2 groupes; $p < 0,05$).

Cette étude menée chez des patients en excès pondéral ou obèses, avec une randomisation correcte, ne confirme pas les résultats du bras metformine d'UKPDS (mais il faut rappeler que dans UKPDS, le groupe témoin avait été constitué *a posteriori*) [23].

Une troisième SUs, le gliclazide, a fait la preuve de son efficacité en termes de réduction des complications dans l'étude Steno 2 dans le cadre d'une prise en charge multifactorielle [24, 25], puis dans ADVANCE [19]. Dans cette dernière étude, on observe dans le bras intensif fondé sur le gliclazide LM une diminution des complications microvasculaires, surtout liée à la réduction des complications rénales, et une tendance à la réduction de la mortalité cardiovasculaire. La faible durée d'étude (5 ans) ne

permet pas d'escompter davantage d'effets, c'est la raison pour laquelle l'étude ADVANCE est actuellement prolongée.

Aucune donnée concernant l'effet des glinides vis-à-vis des complications micro et macrovasculaires du DT2 et la mortalité des diabétiques de type 2 n'est disponible.

Utilisation en thérapeutique des sulfonyles et des glinides

Selon les recommandations de l'AFS-SAPS et de l'HAS de 2006 [26] ainsi que celles de l'*American Diabetes Association-EASD* [27], les SUs sont indiqués en deuxième ligne de traitement du DT2 de découverte récente lorsque les mesures hygiéno-diététiques associées à la metformine à dose optimale ne permettent pas d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 %. En présence d'une hyperglycémie sévère, ils peuvent être proposés en première ligne de traitement, de même qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine. Les SUs peuvent être associés à la metformine, aux inhibiteurs du DPP4, à la pioglitazone, aux inhibiteurs des α -glucosidases intestinales, aux analogues du GLP1 et à l'insuline.

Chez le sujet âgé, on initiera le traitement avec de très faibles doses de SUs, que l'on augmentera si besoin avec prudence.

Si le répaglinide n'est pas contre-indiqué chez l'insuffisant rénal, on l'utilisera avec prudence et progressivité, comme chez le sujet âgé. L'association SUs-glinide enfin est dépourvue de tout intérêt, mode d'action et récepteur étant identiques.

Effet des SUs dans certains diabètes monogéniques

Les patients atteints d'un diabète de type MODY 3 ont une particulière sen-

sibilité aux SUs comme l'a montré le groupe d'A. Hattersley [28]).

Les mutations de KCNJ11, gène qui code la sous-unité Kir6.2 du canal K_{ATP} de la cellule β , représentent une cause importante de diabète néonatal permanents. Certains enfants présentent en outre un retard du développement et une épilepsie, les canaux K_{ATP} étant aussi exprimés dans le muscle, le nerf et le cerveau. Il a été montré que les SUs qui ferment le canal K_{ATP} sont capables d'obtenir chez ces patients un excellent contrôle de l'équilibre glycémique et permettent d'arrêter l'insuline [29].

Bibliographie

1. VIRALLY M, BLICKLE JF, GIRARD J *et al.* Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab*, 2007; 33: 231-244.
2. TIELMANS A, LALOÏ-MICHELIN M, COUPAYE M *et al.* Actualités dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Presse Med*, 2007; 36: 269-278.
3. PAES HP, BAKKER A, SOE-AGNIE CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1 512-1 517.
4. PFEIFFER MA. Acute and chronic effects of sulfonylurea drugs on pancreatic islet function in man. *Diabetes Care*, 1984; 7: 25-34.
5. BODANSKY HJ, MEDBACK S, CUDWORTH AG *et al.* Long-term-improvement in insulin response with gliclazide treatment. *Diabetes Metab*, 1982; 8: 319-322.
6. KOSAKA K, KUZUYA T, AKANUMA Y *et al.* Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia*, 1980; 18: 23-28.
7. WARD G, HARRISON LC, PROIETTO J *et al.* Gliclazide therapy is associated with potentiation of post-binding insulin action in obese non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes*, 1985; 34: 241-245.
8. ASHCROFT FM, GRIBBLE FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*, 1999; 42: 903-919.
9. SHERIFALI D, NERENBERG K, PULLENAYEGUM E *et al.* The effect of oral antidiabetic agents on A1C Levels. A systematic review and

- meta-analysis. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1859-1864.
10. INZUCCHI SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*, 2002; 287: 360-372.
 11. MONAMI M, LAMANNA C, MARCHIONNI N *et al.* Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract*, 2008; 79: 196-203.
 12. VAN STAAL T, ABENHAIM L, MONETTE J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50: 735-741.
 13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837-353.
 14. DRAEGER KE, WERNICKE-PANTEN A, LOMP HJ *et al.* Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res Horm Metab Res*, 1996; 28: 419-422.
 15. DILLS DG. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res*, 1996; 28: 426-429.
 16. GRIBBLE FM, ASHCROFT FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide. *Diabetologia*, 1999; 42: 845-848.
 17. NAGASHIMA K, TAKAHASHI A, IKEDA H *et al.* Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycaemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diab Res Clin Pract*, 2004; 66S: S75-S78.
 18. SCHERNTHANER G, GRIMALDI A, DI MARIO U *et al.* Guide-Study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34: 535-542.
 19. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-2572.
 20. OLIVARIUS NF, ANDREASEN AH, SIERSMA V *et al.* Changes in patient weight and the impact of antidiabetic therapy during the first 5 years after diagnosis of dia-

POINTS FORTS

- ➞ Les sulfonylurées et les glinides corrigent le déficit de l'insulinosécrétion en potentialisant la réponse insulinosécrétoire au glucose.
- ➞ Les sulfonylurées ont parmi les antidiabétiques oraux l'efficacité la plus grande pour réduire l'HbA_{1c} à long terme (baisse de 1 à 1,5 %).
- ➞ Les sulfonylurées les plus récentes à libération modifiée offrent le meilleur rapport efficacité/sécurité, notamment en termes hypoglycémique et pondéral.
- ➞ Les sulfonylurées avec la metformine sont les seuls antidiabétiques oraux qui ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire à long terme les complications micro- et macrovasculaires du diabète et la mortalité.

- betes mellitus. *Diabetologia*, 2006; 49: 2058-2067.
21. HOLMAN RR, PAUL SJ, BETHEL MA *et al.* Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1577-1589.
 22. KAHN SE, HAFNER SM, HEISE MA *et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2427-2443.
 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854-865.
 24. GAEDE P, VEDEL P, PARVING HJ *et al.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999; 353: 617-622.
 25. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383-393.
 26. Type 2 diabetes treatment: French recommendations for good practice AFSSAPS-HAS.2006. *Diabetes Metab*, 2006; 32: 643-648.
 27. NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB *et al.* American Diabetes Association. European

- Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 17-30.
28. PEARSON ER, STARKEY B, POWELL RJ *et al.* Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*, 2003; 362: 1275-1281.
 29. SLINGERLAND AS, HATTERSLEY AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Ann Med*, 2005; 37: 186-195.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires comme conférencier et expert et pour des expérimentations cliniques des Laboratoires Astra-Zeneca, BMS, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, IPSEN, Lifescan, Novartis, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier et Takeda.