

Les antidiabétiques oraux

Introduction

Le pancréas sécrète les enzymes digestives, le glucagon et l'insuline. Un groupe isolé de cellules à l'intérieur du pancréas est appelé îlots de Langerhans. Ces cellules sont divisées en trois types : les cellules α (elles sécrètent le glucagon), les cellules β (elles sécrètent l'insuline) et les cellules γ (elles sécrètent la somatostatine). L'insuline joue un rôle important dans la digestion et l'utilisation des substances alimentaires. Il est essentiel pour la phosphorylation du glucose en le transformant en glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate est encore catabolisé pour donner de l'énergie. Chez certaines personnes, le taux de glucose dans le sang augmente en raison du manque de l'insuline. Cette affection est appelée hyperglycémie. La maladie est connue sous le nom de diabète sucré.

Certains des symptômes les plus importants associés à la maladie sont la polydipsie (une soif excessive avec augmentation de l'absorption de liquide), la polyurie (polyurie est un symptôme ou une maladie caractérisée par des urines abondantes), la cétonémie (présence de corps cétoniques dans le sang en concentrations anormales) et la cétonurie (la cétonurie se définit par la présence de corps cétoniques dans l'urine). La plupart des patients peuvent être classés cliniquement comme étant des diabétiques insulino-dépendants (diabète de type I) des diabétiques non insulino-dépendant (diabète de type II). Le diabète de type I est une maladie auto-immune causée par la destruction des îlots du pancréas. Dans le diabète de type II, la cause de l'hyperglycémie est une combinaison d'une résistance à l'insuline et une perte de la fonction sécrétoire par les cellules β -pancréatiques ou une sécrétion insuffisante d'insuline. Les personnes atteintes de diabète sont deux à quatre fois plus susceptibles de mourir d'une maladie cardiaque ou d'avoir un accident vasculaire cérébral que les personnes qui n'en sont pas atteintes.

À ce jour, il n'existe aucun traitement connu pour le diabète de type I (insulino-dépendant).

Les médicaments hypoglycémiques réduisent la glycémie et sont utilisés pour traiter les symptômes du diabète sucré (de type II).

Classification des médicaments hypoglycémiques

Le diabète sucré de type II se développe le plus souvent chez les personnes de plus de 40 ans et l'obésité augmente le risque de le développer. Alors que l'alimentation et l'exercice sont recommandés comme première ligne de défense, de nombreux individus sont incapables de contrôler la maladie par ces seuls moyens. Pour ces personnes, un ou plusieurs antidiabétiques oraux peuvent être utilisés. Certaines personnes atteintes de diabète de type II doivent prendre l'insuline quotidiennement pour contrôler la maladie. Les antidiabétiques oraux agissent dans un ou plusieurs des cas suivants :

1. Stimuler la libération de l'insuline par le pancréas.
2. Ralentir l'absorption du glucose dans les intestins.
3. Diminution de la synthèse du glucose et sa libération par le foie.
4. Rendre les cellules plus sensibles à l'insuline (par exemple, muscle et foie).

Les agents hypoglycémisants sont classés dans les deux catégories principales suivantes :

- A. L'insuline et ses préparations.
- B. Les médicaments synthétiques (hypoglycémisants oraux) qui sont eux-mêmes classés en :

1. Dérivés sulfonylurée. Ex: Chlorpropamide, tolbutamide, glibenclamide, Glipizide et le dichlorphénamide.

2. Dérivés du biguanide. Exemple : Phénformine, metformine.

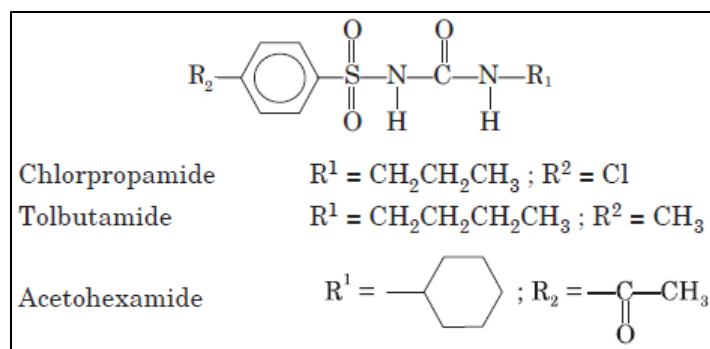
Agents hypoglycémiques oraux

En raison de l'inefficacité de l'insuline par voie orale dans le traitement du diabète sucré, on a recherché les composés, qui pourrait s'avérer efficace oralement. Les agents hypoglycémiques oraux suivants sont utilisés pour traiter le diabète sucré.

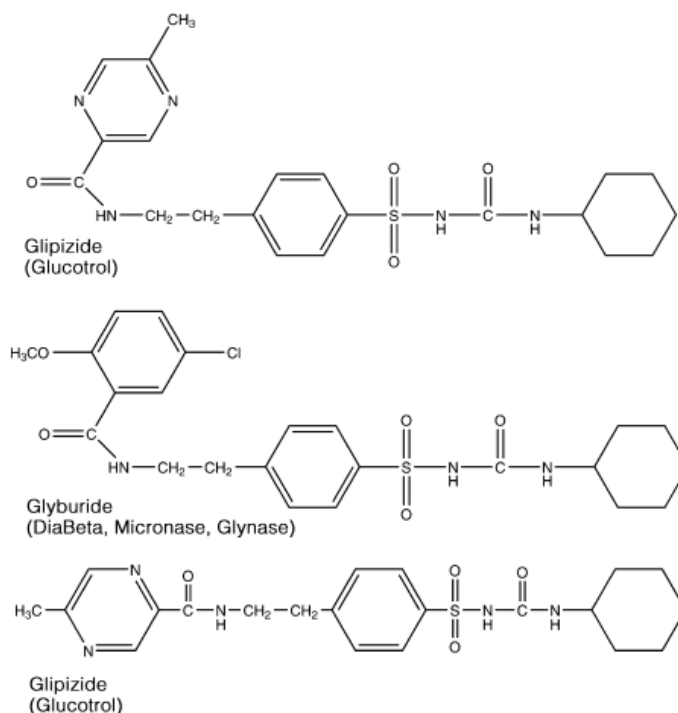
Les sulfonylurées

En 1942, Jan bon et ses collègues observèrent que certains sulfamides possédaient un effet hypoglycémiant. Ceci a conduit à la synthèse de certaines sulfonylurées cliniquement utiles. À ce jour, plus de 12 000 sulfonylurées ont été préparées et beaucoup ont été trouvés être extrêmement utiles.

Exemple : tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide et acetoexamide sont la première génération de sulfonylurées tandis que le glyburide et le glipizide sont de deuxième génération.



Exemples de sulfonylurées antidiabétiques de première génération.



Les sulfonurées sont rapidement absorbées par le tractus gastro-intestinal. L'hydroxylation des cycles aromatiques semble être la voie métabolique la plus favorisée pour ces sulfonurées. Les dérivés hydroxylés ont une activité hypoglycémiant beaucoup plus faible que les composés parents.

Le groupe alkyle de la sulfonurée subit également une hydroxylation. Par exemple, le glipizide est métabolisé en cis-3-hydroxy-glipizide et en trans-4-hydroxy-glipizide. Ces métabolites ont environ 15% de l'activité hypoglycémique du composé parent. C'est compréhensible en tenant compte de leur caractère hautement hydrophobe. En raison de cette nature, elles sont fortement liées aux protéines. Les sulfonurées de deuxième génération dues à leur plus grand caractère hydrophobe sont efficaces sur une plus longue durée d'action.

Relations structure-activité

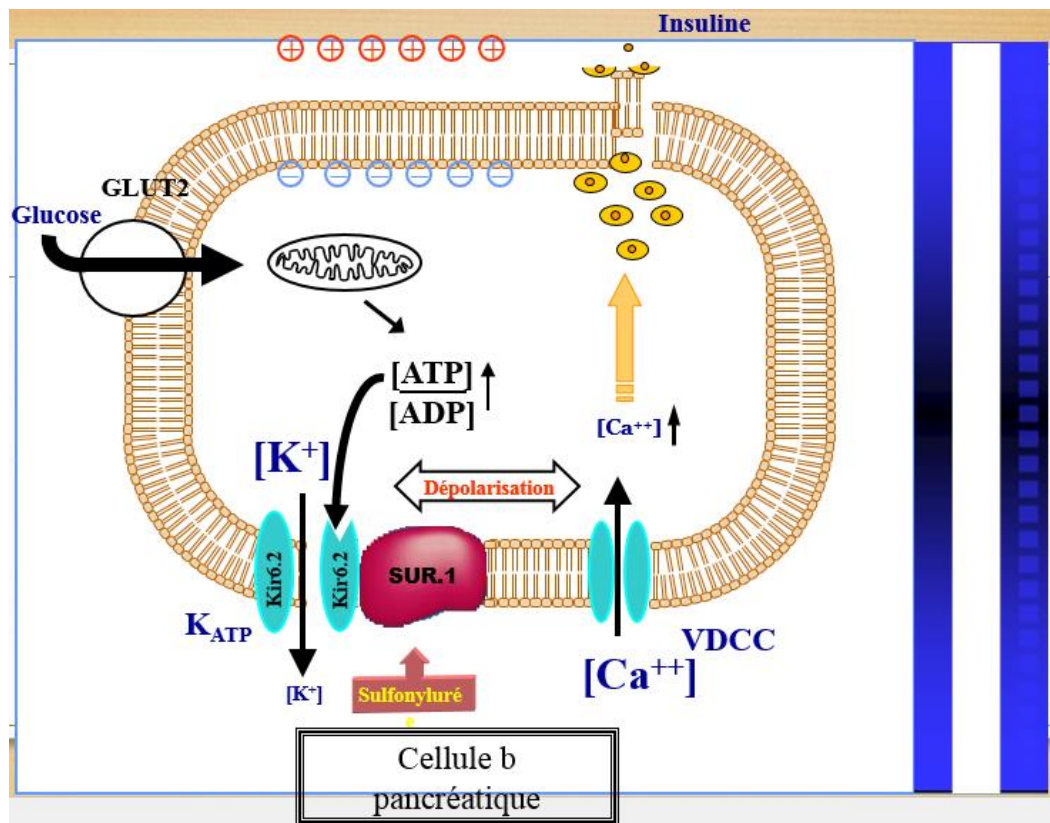
- 1)** Le noyau benzénique doit contenir un substituant (R_2), de préférence en position para. Les substituants qui semblent augmenter l'activité hypoglycémique sont les groupes méthyle, amino, acétyl, Chloro, bromo, méthylthio ($\text{CH}_3\text{S}-$) et trifluorométhyle ($-\text{CF}_3$).
- 2)** Composés avec des substituants p-(- β -arylcaboxamidoéthyle) (sulfonurées de la deuxième génération) ont une meilleure activité que les agents de première génération. On pense que c'est à cause d'une distance spécifique entre l'atome d'azote du substituant et le sulfonamide.
- 3)** Le groupe attaché à l'azote terminal (R_1) doit être d'une certaine taille et doit donner des propriétés lipophiles à la molécule. Le N-méthyle est inactif, le N-éthyle faible activité, tandis que le N-propyle au N-hexyle sont les plus actifs. L'activité est perdue si le substituant N contient 12 atomes de carbone ou plus. Un groupe R_1 aromatique donne des composés toxiques. Le groupe R_2 sur le cycle aromatique influence principalement la durée d'action du composé. Plus il est facile à oxyder plus la durée d'action sera courte, et vice versa.

Mécanisme d'action biochimique des sulfonurées

L'action hypoglycémiant des sulfonurées est généralement attribuée à leur capacité à stimuler la libération d'insuline des îlots pancréatiques.

Il est proposé que les sulfonurées provoquent leur augmentation de la libération d'insuline à travers la liaison à des récepteurs sur les îlots de la membrane cellulaire β qui sont liés à la fermeture des canaux qui facilitent l'efflux passif de K^+ à partir de la cellule. Ces canaux K^+ sont sensibles à l'ATP/ADP (appelés canaux potassiques ATP-dépendants) sont fermés lorsque le rapport augmente en raison d'une augmentation du métabolisme du glucose.

La liaison des sulfonurées à leur récepteur spécifique conduit à la fermeture des canaux potassiques qui provoquent l'ouverture des canaux de calcium voltage dépendants (à cause de la dépolarisation de la membrane cellulaire) permettant l'afflux d'ions Ca^{+2} dans le cytoplasme. L'augmentation de la cytosolique Ca^{+2} active le système effecteur qui conduit à la translocation des granules sécrétoires de l'insuline qui est alors libérée. Ainsi, les sulfonurées ne sont efficaces que si la sécrétion d'insuline des cellules β n'est pas complètement altérée mais seulement insuffisante.

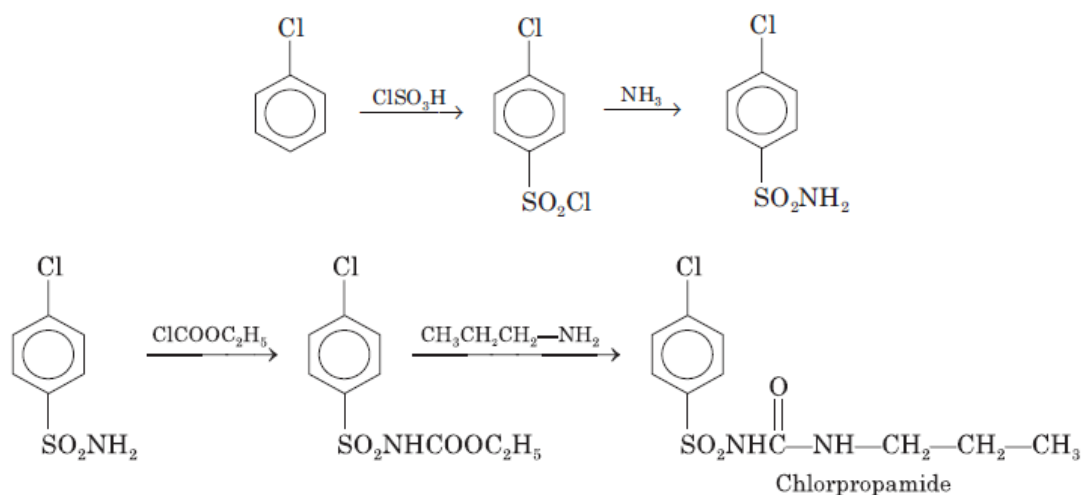


Mécanisme de sécrétion de l'insuline sous l'effet des sulfonylurées antidiabétiques.

Chlorpropamide

Chimie

Le chlorpropamide est un dérivé du benzènesulfonamide et sulfonylurée de première génération. La synthèse de Chlorpropamide implique les étapes suivantes :



Propriétés

Le chlorpropamide est une poudre incolore, inodore et cristalline. Il est insoluble dans l'eau et l'alcool, modérément soluble dans le chloroforme et l'éther.

Mécanisme d'action

Chlorpropamide développe un effet hypoglycémiant par les mécanismes suivants :

- (1) Il stimule la libération d'insuline à partir des cellules β du pancréas.
 - (2) Il réduit les taux sériques de glucagon (hormone qui hyperglycémiant).
 - (3) Elle augmente également la liaison de l'insuline aux récepteurs et aux tissus cibles (foie, muscles).
- Ce médicament est plus résistant à la conversion en métabolites inactifs que le tolbutamide et, par conséquent, a une durée d'action beaucoup plus longue.

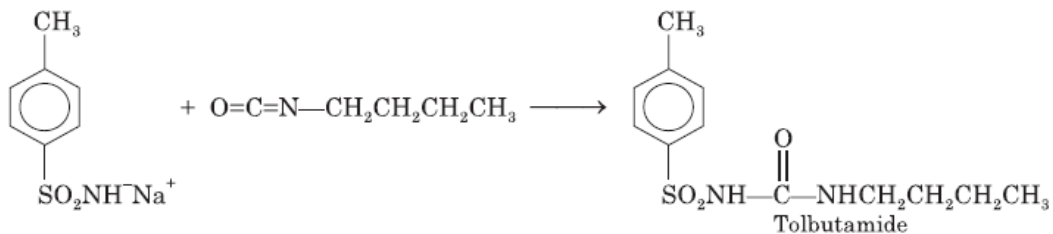
Utilisation

Il est utilisé pour le traitement du diabète non insulino-dépendant (type II).

Tolbutamide

Chimie

Le tolbutamide est un autre dérivé de sulfonurée de première génération. Il est préparé par condensation de sel de sodium du toluène-p-sulfonamide avec l'isocyanate de n-butyle. Cette réaction est effectuée en milieu acide.

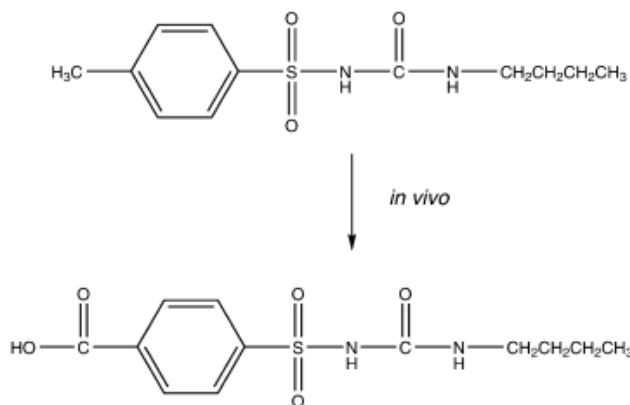


Propriétés

Le tolbutamide est une poudre cristalline incolore, inodore et légèrement amère. Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool et le chloroforme et fond à 126 ° C.

Mécanisme d'action

Le tolbutamide libère la somatostatine des cellules γ du pancréas. La somatostatine à son tour influence la libération de l'insuline et produit donc un effet antidiabétique. Le tolbutamide est rapidement métabolisé en son analogue carboxylé :



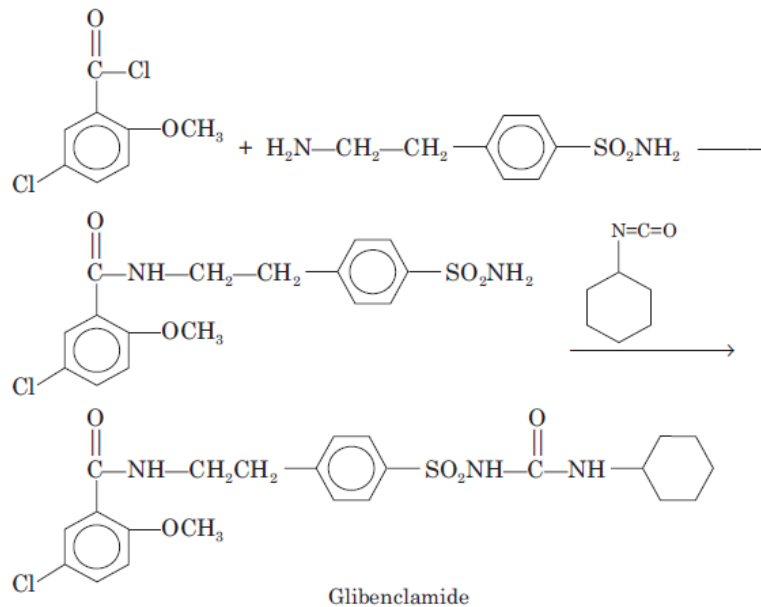
Utilisation

Le tolbutamide est utilisé comme agent hypoglycémiant oral pour le traitement du diabète sucré (type II) non compliqué.

Glibenclamide (glyburide)

Chimie

Le glibenclamide est le 5-chloro,N-[2-[4-[[[(cyclohexylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]phényl]éthyl],2-méthoxybenzamide. On le prépare par condensation du chlorure de 5-chloro-2-Méthoxybenzoyle avec du 4-aminoéthylbenzènesulfonamide, suivi du traitement du sel sodique de ce dernier avec de l'isocyanate d'hexyle.



Propriétés

Il s'agit d'une poudre cristalline incolore. Il est insoluble dans l'eau.

Mécanisme d'action

Il produit un effet hypoglycémiant en stimulant la libération de l'insuline des cellules β du pancréas et en augmentant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Il est plus puissant que le tolbutamide.

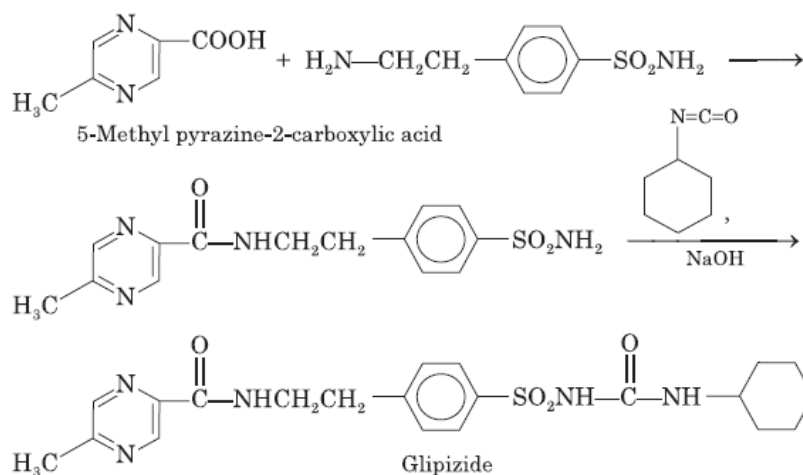
Utilisation

Il est utilisé pour contrôler l'hyperglycémie dans le diabète sucré de type II.

Glipizide

Chimie

Le glipizide est le 1- cyclohexyl-3 -[[p- [2-méthylpyrazine carboxamido) éthyl] Phényl] sulfonyl]urée. C'est une sulfonylurée de 2^{ème} génération. Le glipizide est synthétisé par condensation de l'acide 5-méthylpyrazine-2-carboxylique et de 4-(2-aminoéthyl) benzènesulfonamide, puis réaction avec l'isocyanate de cyclohexyle dans des conditions basiques.



Propriétés

Il est disponible sous forme de poudre cristalline incolore et est insoluble dans l'eau.

Mécanisme d'action

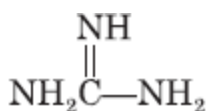
Il produit un effet hypoglycémiant en stimulant la libération de l'insuline des cellules β du pancréas et en augmentant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.

Utilisation

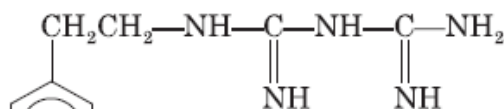
Il est utilisé pour contrôler l'hyperglycémie dans le diabète sucré de type II.

Les biguanides

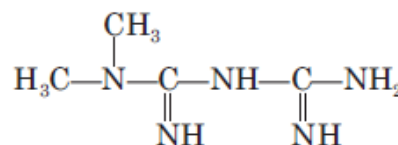
En 1918, la guanidine montra un effet abaissant le taux de sucre dans le sang. Cela a conduit à l'introduction des biguanides comme agents hypoglycémiant oraux. En 1957, les biguanides furent préparés et testés.



Guanidine



Phenformin



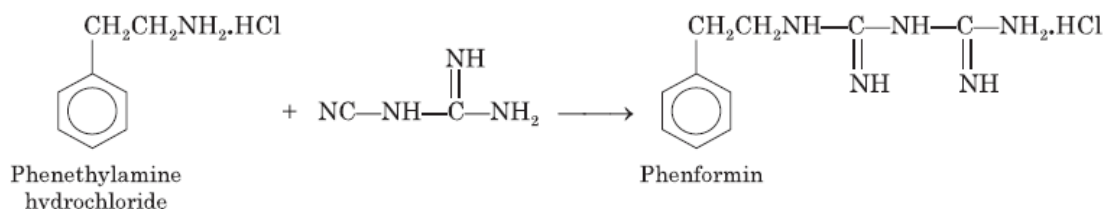
Metformin

Les biguanides augmentent la sensibilité à l'insuline dans le foie et les muscles, inhibent la synthèse du glucose et sa libération par le foie, et améliore la capacité des tissus de prendre du glucose.

Metformine

Chimie

C'est un biguanide. Chimiquement, la phénformine est le 1-phénéthyl biguanide. C'est préparé par reflux de la cyanoguanidine avec du chlorhydrate de phénéthylamine.



Propriétés

C'est une poudre cristalline incolore, inodore, de goût amer. La phénformine est disponible sous forme d'un sel chlorhydrate, soluble dans l'éther et le chloroforme. Il doit être stocké dans des récipients hermétiques.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des biguanides est incertain, mais ils abaissent les concentrations de glucose dans le sang en produisant des effets semblables à ceux de l'insuline sur plusieurs tissus. Ils inhibent la gluconéogenèse, stimulent la glycolyse et inhibent l'absorption du glucose intestin. Contrairement aux sulfonurées, les biguanides ne sont pas hypoglycémiques mais ils peuvent agir comme antihyperglycémiques. Cette différence dans la nomenclature est causée par l'incapacité de ces agents de stimuler la libération de l'insuline du pancréas.

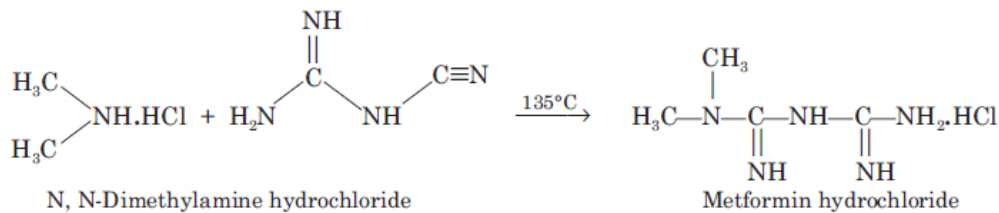
Utilisation

Il est administré seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants (non sulfonylurées) dans le traitement du diabète sucré. La phénformine est également utilisée dans le traitement des maladies vasculaires, le syndrome de Raynaud (c'est un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités) et l'arthrite rhumatoïde avec l'éthylstressol.

Metformine

Chimie

La metformine est un autre dérivé du biguanide. Il est souvent prescrit pour les personnes obèses les personnes atteintes de diabète de type 2, et ne cause pas gain de poids. La metformine est chimiquement le N,N-diméthyl biguanide. Il est préparé par reflux de cyanoguanidine avec du chlorhydrate de diméthylamine à 135 °C.



Propriétés

C'est une poudre cristalline incolore. La metformine est librement soluble dans l'eau et est hygroscopique. Mécanisme d'action. La metformine est un agent antihyperglycémiant. Les principales causes de réduction des niveaux de glucose sont :

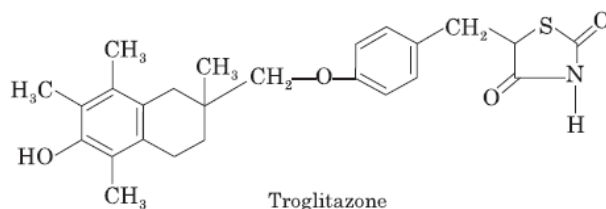
- (1) Augmentation de l'action de l'insuline dans les tissus périphériques.
- (2) Réduction du glucose hépatique dû à l'inhibition de la gluconéogenèse.
- (3) Réduire l'absorption du glucose de l'intestin.

Utilisation

La metformine est utilisée comme agent antihyperglycémiant. Il est souvent donné en combinaison avec des sulfonylurées.

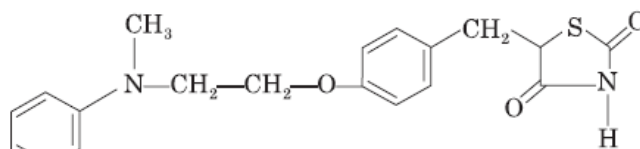
Thiazolidinones

Les thiazolidinones sont un groupe de composés agonistes du **PPAR** γ possédant des actions antidiabétiques in vivo. Ils furent développés comme agents antidiabétiques oraux en 1997 (commerciallement connus sous le nom de glitazones). La première, Troglitazone a été retiré du marché en 1999 en raison de sa toxicité hépatique.

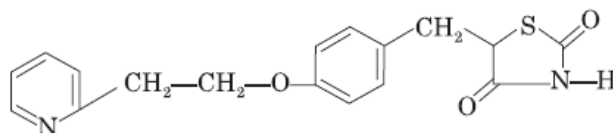


Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (peroxisome proliferator-activated receptor, **PPAR** γ) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogenèse.

La rosiglitazone et la pioglitazone sont maintenant disponibles pour une utilisation clinique et sont extrêmement puissantes dans la réduction de la résistance à l'insuline.



Rosiglitazone

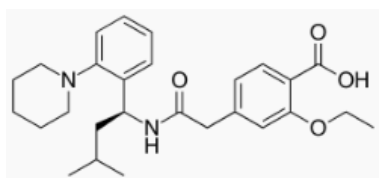


Pioglitazone

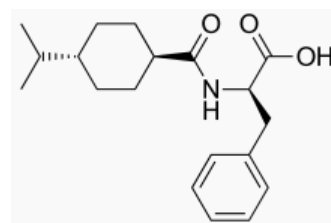
L'effet primaire des thiazolidinones est périphérique, avec l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de l'absorption de glucose. Ils ne stimulent pas le pancréas à produire plus d'insuline. Outre leur effet sur l'abaissement de la glycémie, les deux médicaments ont également des effets lipidiques.

Dérivés d'acide benzoïque

Le repaglinide et le nateglinide sont des dérivés importants de l'acide benzoïque possédant une activité antidiabétique orale. Ils stimulent la sécrétion d'insuline comme les sulfonurées.



repaglinide



nateglinide

Le repaglinide est rapidement absorbé et métabolisé dans le corps. Il a aussi peu des effets sur les lipides et peut, comme les sulfonurées causer gain de poids.

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les inhibiteurs de glucosidase agissent dans l'intestin pour bloquer l'action des enzymes qui sont responsables de la décomposition des glucides complexes en sucres.

L'acarbose est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase qui ralentit la dissociation des disaccharides et des polysaccharides en monosaccharides. Il est produit par des souches du genre actinoplanes et est utilisé pour traiter les patients atteints de diabète. Il se compose d'un Aminocyclitol insaturé (cycle A), d'un désoxy ribose (cycle B) et de deux maltoses (cycles C et D).

