

PIÈGES ET CONSEILS À PROPOS DE L'UTILISATION DES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX CONVENTIONNELS

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Les principaux pièges dans l'utilisation des sulfamides hypoglycémisants et de la metformine chez le patient diabétique de type 2 sont décrits à la lumière d'un cas clinique. Quelques conseils sont prodigués pour éviter la survenue d'accidents hypoglycémiques avec les sulfonyles et pour minimiser le risque d'acidose lactique avec la metformine. Ces médicaments, utilisés à bon escient et en respectant les contre-indications, ont un excellent profil de sécurité et constituent toujours les bases du traitement du diabète de type 2.

INTRODUCTION

Les sulfamides hypoglycémisants (1, 2) et la metformine (3, 4) sont utilisés depuis près de 50 ans pour le traitement du diabète sucré, dans sa forme appelée jusqu'il y a peu diabète non insulino-dépendant et dénommée maintenant diabète de type 2. Récemment, de nouvelles approches pharmacologiques ont été proposées : d'une part, de nouveaux médicaments insulinosécrétagogues de la famille des glinides (répaglinide, Novonorm®; bientôt natéglinide, Starlix®) (5), d'autre part, des molécules qui améliorent la sensibilité à l'insuline de la famille des thiazolidinediones, encore appelées glitazones (rosiglitazone, Avandia®; pioglitazone, Actos®) (6). Les glitazones sont proposées, selon les directives actuelles de l'EMA, uniquement en association avec une autre classe d'antidiabétiques oraux, soit un sulfamide, soit la metformine. Le répaglinide peut être utilisé seul ou en association avec la metformine (5) tandis que le natéglinide ne sera proposé initialement qu'en combinaison avec la metformine. Au moment où sont commercialisées ces nouvelles classes d'antidiabétiques oraux, il demeure donc essentiel d'utiliser de façon la plus appropriée les médicaments classiques que sont les sulfonyles et la metformine. Ceux-ci restent, en effet, la base du traitement antidiabétique oral (tableau I) (7). Une nouvelle spécialité pharmaceutique combinant le glibenclamide et la metformine devrait d'ailleurs être disponible prochainement en Belgique (Glucovance®).

Le but de cet article est de rappeler les pièges principaux inhérents à l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels et de présenter quelques recommandations pour améliorer leur usage de façon à optimiser leur efficacité,

PITFALLS AND CAUTIONS CONCERNING THE USE OF CONVENTIONAL ORAL ANTIDIABETIC DRUGS

SUMMARY : The main pitfalls regarding the use of sulphonylureas and metformin in type 2 diabetic patients are described and illustrated by a clinical case. Advice are given in order to avoid the occurrence of severe hypoglycaemic episodes with sulphonylureas and to minimise the risk of lactic acidosis with metformin. These drugs, when used appropriately with respect of contra-indications, have an excellent safety profile and remain the basis of the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS : Hypoglycaemia - Lactic acidosis - Metformin - Renal failure - Sulphonylureas - Type 2 diabetes

TABLEAU I. ANTIDIABÉTIQUES ORAUX CONVENTIONNELS COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE.

1) Sulfonyles

Chlorpropamide (Diabinese®)
Glibenclamide (Daonil®, Euglucon®, Bevoren®)
Gliclazide (Diamicon®)
Glimépiride (Amarylle®)
Glipizide (Glibenese®, Minidiab®)
Gliquidone (Glurenorm®)

2) Biguanides

Metformine (Glucophage®, Metformax®, Metformine®)

limiter les effets indésirables et améliorer l'observance thérapeutique.

CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 76 ans, vivant seul, est trouvé inconscient à domicile fin d'après-midi par un voisin. Il est transféré en urgence à l'hôpital. A l'admission, le patient est en coma avec légère agitation et sudation modérée, sans signe de focalisation neurologique ni raideur de nuque. La pression artérielle est mesurée à 190/95 mmHg et le pouls est régulier à 110/min. Une glycémie au bout du doigt met en évidence une valeur effondrée à 23 mg/dl. Un cathéter est placé dans l'avant-bras, une prise de sang plus complète est réalisée, puis le patient reçoit immédiatement 60 ml de solution glucosée à 30 % (18 g de glucose). Quelques minutes plus tard, il se réveille tout en restant confus. Une perfusion continue de glucosé est mise en route avec une surveillance régulière des glycémies. L'état clinique du patient s'améliore progressivement, mais la perfusion de glucosé devra être maintenue pendant 48 heures (un essai d'arrêt plus précoce a exposé rapidement le patient à une récurrence de l'hypoglycémie). L'anamnèse révèle qu'un diabète sucré a été apparemment découvert récemment (glycémie à jeun aux environs de 150 mg/dl); le patient a été placé sous

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

glibenclamide (Daoni[®]), à raison de 5 mg matin et soir depuis une semaine. Les autres médicaments comprennent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (médicament également suspecté de favoriser des hypoglycémies en améliorant la sensibilité à l'insuline) et un diurétique thiazide pour une hypertension artérielle modérée connue de longue date, ainsi qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien pris de façon irrégulière pour des poussées d'arthrose (ce médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques et peut déplacer le sulfonilurée de ses sites de fixation et, donc, accroître sa fraction libre). Le jour de l'accident, le patient aurait pris son petit déjeuner normalement, mais ne se souvient pas d'avoir pris son repas de midi. Le laboratoire confirme une glycémie basse à 30 mg/dl avec une insulémie élevée à 75 mU/ml et un taux de peptide-C également accru à 3,0 pmol/ml, combinaison biologique en accord avec une hypoglycémie sous sulfamide (l'alternative pourrait être un insulinome, exclu ici au vu du contexte clinique) (8). Le reste de la biologie est banale si ce n'est une insuffisance rénale modérée (créatininémie de 16 mg/l), connue du médecin traitant. Ce dernier avait renoncé pour cette raison, et à juste titre, à un traitement par metformine et préféré recourir à un sulfamide en première attention. Le calcul de la filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft donne, pour un homme de 72 kg, une clairance de la créatinine de 40 ml/min, et donc une fonction rénale significativement altérée. L'insuffisance rénale s'était peut-être aggravée récemment par la prise concomitante d'anti-inflammatoire non stéroïdien, d'autant plus que le patient était déjà sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Les caractéristiques principales des sulfamides hypoglycémiant, appelés aussi sulfonilurées (1), ont déjà été présentées (2). Ces médicaments agissent en stimulant la sécrétion d'insuline suite à la fermeture des canaux potassiques des cellules B des îlots de Langerhans. Le risque principal associé à leur utilisation consiste en la survenue d'épisodes hypoglycémiques, bien que les accidents sévères soient relativement rares (9). Il s'explique par le fait que la sécrétion d'insuline est stimulée même lorsque la glycémie est basse, caractéristique qui distingue profondément cette sécrétion "pharmacologique" de la sécrétion "physiologique" d'un sujet normal.

TABLEAU II. CONDITIONS FAVORISANT LES HYPOGLYCÉMIES SOUS SULFONYLURÉES

1) <i>Molécule</i>	- longue demi-vie - métabolite actif - pénétration et stimulation prolongée de la cellule B
2) <i>Circonstance</i>	- interaction médicamenteuse - saut d'un repas - alcool (surtout à jeun) - exercice physique
3) <i>Patient</i>	- hyperglycémie peu importante au départ - sujet âgé (physiologiquement) - insuffisance rénale et/ou hépatique

Plusieurs conditions ont été individualisées ayant fait la preuve de favoriser les hypoglycémies sous sulfamides. Certaines sont intrinsèquement liées à la molécule utilisée, d'autres aux circonstances particulières d'utilisation, d'autres, enfin, aux caractéristiques mêmes du patient (tableau II) (10-12).

a) *Propriétés de la molécule*

Le risque hypoglycémique paraît être exagéré avec des molécules à longue durée d'action (chlorpropamide) et/ou donnant lieu à un métabolite actif (glibenclamide, encore appelé glyburide aux Etats-Unis). La pharmacovigilance de certains pays fait état d'une incidence plus élevée d'accidents hypoglycémiques avec le glibenclamide, leader mondial parmi les sulfamides (11). Le glibenclamide pénètre dans la cellule B et est capable d'induire une stimulation prolongée de la sécrétion d'insuline. De plus, le glibenclamide, comme d'autres sulfamides, peut être soumis à des interactions médicamenteuses conduisant à une élévation des concentrations plasmatiques et à une augmentation du risque hypoglycémique (cela peut être le cas avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens) (13). Plusieurs insulinosécrétagogues, de type sulfonilurée (glimépiride, ...) (14) ou glinide (répaglinide) (5), ont apporté la preuve dans des essais cliniques contrôlés d'un risque plus faible d'hypoglycémies par comparaison au glibenclamide, pris comme molécule de référence. Si le patient, de par son mode de vie ou ses caractéristiques propres, est à haut risque d'hypoglycémies (voir ci-dessous), il convient d'éviter un agent comme le glibenclamide et de privilégier d'autres molécules réputées moins dangereuses à ce point de vue, de la classe des sulfonilurées (gliclazide, glipizide, gliquidone, glimépiride) ou des glinides (répaglinide, natéglinide).

b) *Circonstances particulières*

Une circonstance fréquemment observée chez les patients admis pour hypoglycémie sous sul-

famide est le saut d'un repas, plus fréquemment chez le sujet âgé. Dans l'état physiologique normal, l'insulinémie à jeun est basse et elle n'augmente qu'en riposte à une prise alimentaire (qui, en moyenne, contient environ 50 % de glucides). Le sujet sous sulfamide présente une insulinosécrétion stimulée pharmacologiquement et exempte de régulation fine. Le respect d'un apport alimentaire régulier est donc indispensable sous peine de présenter une hypoglycémie et l'utilisation de molécules à action rapide et courte (comme le répaglinide) apparaît présenter un avantage dans ce contexte (15). Enfin, il est important de rappeler que la prise simultanée d'alcool potentialise le risque d'hypoglycémie, en général, et sous sulfamides, en particulier. C'est surtout le cas chez le sujet à jeun puisque, dans ces circonstances, le maintien de la normoglycémie dépend principalement de la gluconéogenèse, voie biochimique qui est bloquée par l'éthanol.

Une autre condition favorisant la survenue d'hypoglycémie, souvent rencontrée chez les sujets plus jeunes, est la pratique d'une activité physique quelque peu prolongée. L'exercice musculaire est normalement associé à une inhibition de la sécrétion d'insuline, liée à la stimulation adrénergique. Cette inhibition est moins marquée chez le sujet dont la cellule B est stimulée par le sulfamide; le patient est alors confronté à une situation non physiologique de pratique d'une activité musculaire en présence d'une insulinémie anormalement élevée, ce qui peut conduire à un risque significatif d'hypoglycémie (16). La pratique d'une activité physique chez un patient sous sulfamides doit donc imposer, soit une réduction significative (voire la suppression) de la dose du sulfamide avant l'effort, soit la compensation par un apport en glucides suffisant pendant l'exercice.

c) *Caractéristiques du patient*

Certains patients sont à plus haut risque de développer une hypoglycémie sous sulfamides. Il s'agit surtout des patients ne présentant qu'une hyperglycémie légère, des patients âgés et des patients avec une insuffisance rénale et/ou hépatique.

Les nouveaux critères de diagnostic du diabète, abaissant le seuil de la glycémie à jeun de 140 mg/dl à 126 mg/dl (17), et les objectifs glycémiques plus stricts depuis l'étude UKPDS ("United Kingdom Prospective Study") (18) ont amené les médecins à prescrire un traitement hypoglycémiant oral plus tôt et à viser davantage une quasi normoglycémie (19). Il est important de savoir que le risque hypoglycémique sous sul-

famides s'accroît si le médicament est prescrit chez un patient nouvellement diagnostiqué, ne présentant qu'une hyperglycémie légère que l'on veut corriger à tout prix, et qui garde encore à ce moment une bonne insulinosécrétion résiduelle capable d'être stimulée par le sulfamide.

Le sujet âgé présente diverses particularités qui l'exposent à un risque accru d'hypoglycémie grave sous sulfamides (20). Outre les circonstances favorisantes déjà envisagées (polymédication source d'interactions médicamenteuses potentielles, alimentation capricieuse avec saut de repas, par exemple), il convient de tenir compte d'erreurs possibles dans la prise du médicament, suite à des troubles de la mémoire ou un état confusionnel débutant. Par ailleurs, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être altérées chez le sujet âgé (20). Dès lors, il est parfois plus sûr de recourir à une insulinothérapie, faite par des infirmières à domicile, que de poursuivre, envers et contre tout, un traitement par sulfonurées chez un patient âgé à risque d'hypoglycémie iatrogène.

La fonction rénale diminue physiologiquement avec l'âge. Cette diminution n'est qu'imparfaitement perçue avec la simple mesure de la créatininémie en raison de la diminution bien connue de la masse musculaire chez le sujet âgé. Le recours à la formule de Cockcroft pour apprécier la fonction rénale permet d'éviter cet écueil (21). Chez le sujet avec une clairance de créatinine en-dessous de 60 ml/min, il est conseillé de réduire la posologie des sulfamides, ou mieux, de sélectionner des molécules avec métabolisme hépatique en produits inactifs et avec élimination rénale faible (gliclazide, gliquidone, par exemple).

METFORMINE

La metformine est le seul biguanide encore disponible dans la plupart des pays, dont la Belgique. Contrairement aux sulfamides, elle n'agit pas en stimulant la sécrétion d'insuline et le risque hypoglycémique est très faible. Son activité antihyperglycémiant fait appel à différents mécanismes encore imparfaitement connus qui contribuent à améliorer le métabolisme du glucose et à accroître la sensibilité à l'insuline, en particulier dans le foie (3, 4). Le risque principal associé à son utilisation est la survenue, à vrai dire rare, d'accidents d'acidose lactique. Une utilisation correcte du médicament devrait permettre de les éviter. Par ailleurs, ce médicament est parfois grevé d'une tolérance digestive imparfaite avec dyspepsie et diarrhée. Il est

habituellement recommandé de débiter par une posologie relativement faible, à augmenter progressivement jusqu'à la dose usuelle recommandée. Par ailleurs, la metformine doit être prise avec le repas de façon à améliorer la tolérance digestive. Ces simples mesures permettent de limiter les effets indésirables et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Le risque principal, rare mais grave, est celui lié à l'acidose lactique. Il ne survient qu'exceptionnellement en l'absence d'insuffisance rénale qui représente la condition la plus fréquemment associée à cette complication iatrogène. Le médicament est, en effet, en partie éliminé par le rein et toute réduction de la filtration glomérulaire est susceptible d'augmenter ses concentrations plasmatiques (22). A haute concentration, la metformine est un inhibiteur de la gluconéogenèse, voie biochimique qui transforme l'acide lactique en glucose dans le foie. Si cette voie est bloquée, l'acide lactique, formé notamment par la glycolyse dans les globules rouges et dans les muscles squelettiques, ne pourra pas être métabolisé, va s'accumuler et, en tant qu'acide fort, va créer une acidose métabolique, elle-même responsable d'un état de choc. Il s'ensuit alors un véritable cercle vicieux conduisant au décès du patient dans 30 à 50 % des cas, d'autant plus que le diagnostic est tardif. La metformine n'est cependant pas la seule cause d'acidose lactique. Aussi, il serait erroné de penser que toute élévation de la lactacidémie chez un patient sous metformine est automatiquement imputable à une augmentation des concentrations de ce médicament et un blocage secondaire de la gluconéogenèse. Ainsi, Lalau et Race (23) ont montré que dans de nombreux cas où une lactacidémie accrue (> 5 mmol/l) était observée chez des patients sous metformine et attribuée *a priori* à ce traitement, les taux plasmatiques du médicament étaient en fait négligeables (sans doute suite à une mauvaise observance du traitement) de telle sorte que la cause de l'hyperlactacidémie devait être trouvée ailleurs. En effet, lorsque la metformine est impliquée dans l'étiologie, on retrouve généralement des concentrations de metformine plasmatique supérieures à 5 mg/l.

Sur un plan pratique, quelques recommandations simples peuvent être données pour une utilisation sûre de la metformine (tableau III). L'insuffisance rénale, organique ou fonctionnelle, représente la principale contre-indication. La créatininémie est généralement prise comme critère (une valeur supérieure à 15 mg/l plaide pour la non-prescription ou l'arrêt du biguanide). Cette valeur limite doit être interprétée, et éventuellement abaissée, en fonction de la

TABLEAU III. CONDITIONS AUGMENTANT LE RISQUE D'ACIDOSE LACTIQUE SOUS METFORMINE

1) Diminution du métabolisme de l'acide lactique suite à une accumulation de metformine
- insuffisance rénale organique
- insuffisance rénale fonctionnelle
- trouble de la fonction rénale
- néphrotoxicité (produits de contraste iodés, ...)
- insuffisance hépatique
2) Augmentation de la production d'acide lactique suite à une hypoxie tissulaire
- maladies cardiaques : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, choc, ...
- maladies pulmonaires : insuffisance respiratoire (broncho-emphysème), embolie pulmonaire
- maladies périphériques : artériopathie sévère

masse musculaire qui diminue avec l'âge. Pour éviter tout piège, et comme déjà mentionné, il est recommandé de recourir plutôt à la formule de Crockoft chez les sujets âgés (21) et, en cas de clairance de la créatinine < 45 ml/min, d'utiliser une posologie réduite de moitié par rapport à la dose usuelle recommandée (22). Toute maladie aiguë impliquant un risque d'altération de la fonction rénale doit également imposer l'interruption d'un traitement par metformine : déshydratation (diarrhée importante, vomissements répétés, acidocétose diabétique, ...), états infectieux avec fièvre (pyélonéphrite, septicémie, ...), conditions hypoxiques (insuffisance pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, choc, infarctus du myocarde récent, ...), etc. Un traitement par metformine devrait également être arrêté avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale. De même, tout examen à l'aide de produits de contraste iodés potentiellement néphrotoxiques (urographie intraveineuse, angiographie, ...) devrait faire interrompre la metformine 48 heures auparavant, traitement qui pourra être repris 48 heures après l'examen. Enfin, il est également recommandé de ne pas prescrire de metformine chez le patient alcoolique ou présentant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. La longue expérience clinique avec ce médicament, en Europe depuis environ 45 ans et aux Etats-Unis depuis une dizaine d'années, fait apparaître que le risque d'acidose lactique est très faible si ces différentes recommandations quant à la prescription du biguanide sont respectées (3, 4).

CONCLUSIONS

Les sulfamides et la metformine restent les piliers du traitement oral du diabète de type 2. Une utilisation incorrecte de ces médicaments peut aboutir à des complications graves, le coma hypoglycémique pour les sulfonylurées, l'acidose lactique pour la metformine. Par contre,

une utilisation rationnelle de ces médicaments, évitant les contre-indications, permet d'en améliorer considérablement le profil de sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Groop LC.— Sulfonylureas and NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 737-754.
2. Scheen AJ.— Les sulfamides hypoglycémiantes, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
3. Cusi K, DeFronzo RA.— Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*, 1998, **6**, 89-131.
4. Johansen K.— Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 33-37.
5. Scheen AJ.— Le répaglinide (NovoNorm®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 456-459.
6. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effets antidiabétiques des thiazolidinediones. *Méd Thérapeut Endocrinol*, 2001, **3** (Suppl 2), 41-48.
7. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic agents : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
8. Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... Un patient suspect d'hypoglycémie. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 131-132.
9. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al.— Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 1653-1659.
10. Campbell IW.— Hypoglycemia and type II diabetes: sulfonylureas, in *Hypoglycemia and diabetes : clinical and physiological aspects*, Frier B, Fisher M, ed. Edward Arnold, London, 1993, 387-392.
11. Stahl M, Berger W.— Sulfonylurées : pharmacologie et risque hypoglycémique, in *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1995, 108-119.
12. Burge MR, Schmitz-Fiorentino K, Fischette C, et al.— A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 1998, **279**, 137-143.
13. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance. *Drug Safety*, 1995, **12**, 32-45.
14. Scheen AJ.— Le glimépiride (Amarylle®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 184-186.
15. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K.— A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 789-794.
16. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, et al.— Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1647-1654.
17. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète sucré. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 606-609.
18. Scheen AJ.— Les leçons de la "United Kingdom Prospective Diabetes Study". *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 576-578.
19. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
20. Scheen AJ.— Particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 201-204.
21. Weekers L, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... La néphropathie diabétique. Deuxième partie : suivi de la filtration glomérulaire. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 571-575.
22. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokin*, 1996, **30**, 359-371.
23. Lalau JD, Race JM.— Lactic acidosis in metformin therapy : searching for a link with metformin in reports of "metformin-associated lactic acidosis". *Diabetes Obesity Metab*, 2001, **3**, 195-201.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.