

LES ANTIDIABETIQUES ORAUX : LES NOUVELLES MOLECULES

Saïd CHAMAKHI

Tanit médical, Montplaisir - Tunis

INTRODUCTION :

La prise en charge et le traitement du diabète type 2 ont bénéficié ces dernières années de deux éléments essentiels :

- une meilleure connaissance de la physiopathologie de ce diabète et de ses deux principaux mécanismes étiopathogéniques : l'insulinorésistance et les troubles de l'insulinosécrétion
- les données des études prospectives randomisées d'intervention et en particulier celles de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) qui a prouvé que le traitement intensif du diabète type 2 diminue de façon significative le risque et la sévérité des complications micro et macroangiopathiques.

Le traitement du diabète type 2 repose toujours sur deux éléments primordiaux : le régime alimentaire et l'activité physique. Le traitement médicamenteux fait appel aux antidiabétiques oraux et , si besoin, à l'insuline.

CLASSIFICATION DES ANTIDIABETIQUES ORAUX :

A/ LES SULFONYLUREES :

Après la première génération des années 50 représentée par le tolbutamide et le chlorpropamide, la deuxième génération est caractérisée par son activité à faible dose et comprend surtout la glibenclamide, le gliclazide et le glipizide. Leur action sur la cellule béta Langhériens se fait par le biais d'un récepteur spécifique et se traduit par une inhibition des canaux potassiques et une activation des canaux calciques aboutissant à l'insulinosécrétion.

Une nouvelle génération de sulfonylurées a vu le jour ces dernières années , elle est représentée essentiellement par le glimepiride (Amarel). L s'agit d'une molécule qui se lie à une protéine du récepteur différente de celle des autres sulfonylurées avec une affinité plus faible mais la liaison et surtout la dissociation glimepiride-récepteur sont plus rapides que pour les autres sulfonylurées, l'effet insulinosécrétant ainsi obtenu est moins marqué mais la baisse de la glycémie serait plus durable et rythmée par la prise alimentaire. Le glimepiride a aussi une certaine action extrapancréatique avec des effets insulinosensibilisateurs et insulino-mémétiques. Enfin, sa prise unique quotidienne améliore, très probablement, l'observance du traitement.

B/ LES GLINIDES OU MEGLITINIDES :

Cette nouvelle famille d'insulinosécrétants est représentée par la répaglinide (Novoform) et la nateglinide (Starlix). Comme les sulfonylurées, les glinides agissent sur la cellule béta en fermant les canaux potassiques et ouvrant les canaux calciques mais leur action est plus rapide

et plus brève. Ils réduisent les glycémies à jeun et surtout les glycémies post-prandiales et donnent moins d'hypoglycémies.

LES BIGUANIDES :

Cette famille représentée actuellement par la seule metformine a eu un regain d'intérêt depuis les résultats de l'UKPDS qui ont montré sa supériorité par rapport aux sulfamides et à l'insuline dans la réduction des risques de complications surtout vasculaires et de la mortalité liée au diabète. Leur mode d'action réside notamment en une diminution de la production hépatique du glucose et une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline. Ils réduisent aussi les triglycérides et le LDL-cholestérol. Enfin ils sont les seuls antidiabétiques à entraîner une baisse pondérale et à ne pas donner d'hypoglycémies. Leur principale contre indication est évidemment l'insuffisance rénale à cause du risque d'acidose lactique, complication grave mais heureusement rarissime.

LES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE :

L'alpha-glucosidase est une enzyme située à la surface des villosités de l'intestin grêle, elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant à une baisse des glycémies post-prandiales et de l'HbA1c.

Les principales molécules de cette famille sont l'acarbose (Glucor), le miglitol (Diastabol) et le voglibose. Elles peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec les sulfamides, les biguanides ou l'insuline. Leur principal effet secondaire est représenté par les troubles digestifs à type de douleurs abdominales ou de ballonnement. Ces troubles cèdent souvent deux à trois semaines après le début du traitement. L'insuffisance rénale ne constitue une contre indication que si elle est sévère.

LES GLITAZONES :

Les glitazones ou thiazolidinediones sont une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux agissant comme insulinsensibilisateurs. Les trois principales glitazones utilisées jusque dans le traitement du diabète type 2, notamment aux Etats Unis, au Japon et plus récemment en Europe, sont :

- la troglitazone (Rezulin) retirée du marché pour sa toxicité hépatique
- la rosiglitazone (Avandia)
- la pioglitazone (Actos)

Ces molécules exercent leur effet insulinosensibilisateur en activant des récepteurs nucléaires au niveau des cellules adipeuses et musculaires. Ces récepteurs appelés PPARs (peroxisome Proliferator-Activated Receptors) comportent trois types : les PPAR alpha, delta et gamma . Ce sont les PPAR gamma qui sont activés par les glitazones, cette activation aboutit à une diminution de l'insulinorésistance. Plusieurs mécanismes seraient impliqués dans cette action insulinosensibilisatrice dont, notamment, une diminution de diverses molécules impliquées dans l'insulinorésistance comme les acides gras libres, la leptine et le Tnalpha. Ces molécules s'opposent à l'action de l'insuline et l'activation des PPARgamma par les glitazones inhibe leur libération et réduit ainsi leur effet d'insulinorésistance. Les glitazones auraient aussi un effet cytoprotecteur vis à vis des cellules bêta langhéranciennes.

Outre la baisse de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, les glitazones ont une action favorable sur les paramètres lipidiques, ils diminuent surtout les triglycérides et augmentent le HDL-cholestérol. Ils réduisent aussi la tension artérielle et l'excrétion urinaire de l'albumine.

Ils peuvent être associés aux autres antidiabétiques oraux mais leur association çà l'insuline est déconseillée à cause du risque majeur d'hypoglycémie. Leur tolérance est bonne mais une surveillance hépatique est nécessaire. L'hépatotoxicité de la troglitazone était à l'origine de son retrait du marché. Enfin, des oedèmes peuvent se voir dans quelques cas et une prise de poids souvent modérée est inhabituelle.

CONCLUSION :

Les nouvelles molécules hypoglycémiantes représentées essentiellement par les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les glitazones viennent enrichir l'arsenal thérapeutique oral du diabète type 2 et permettront, de plus en plus, d'atteindre les objectifs thérapeutiques recommandés par les différents groupes d'étude du diabète et garants d'une réduction significative des complications micro et macroangiopathiques. L'évolution des connaissances des mécanismes pathogéniques de ce type de diabète ouvrira certainement d'autres horizons dans la recherche et la découverte d'autres molécules hypoglycémiantes principalement insulinosensibilisatrices.