

# LES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES ORAUX

**Kaddour Neila**

**Service de médecine interne CHU  
Hédi Chaker Sfax**

## **INTRODUCTION**

Le diabète type 2 représente un problème majeur de santé publique.

La prise en charge thérapeutique de ce diabète type 2 a pour objectifs la correction de l'hyperglycémie chronique et des facteurs de risque cardiovasculaires qui lui sont fréquemment associés, dans le but de prévenir le développement des complications micro et macrovasculaires.

Cette prise en charge repose toujours sur le régime alimentaire et d'une activité physique régulière. La prescription d'un traitement médicamenteux fait appel aux antidiabétiques oraux, et en cas d'échappement ou signes d'insulinopénie, un traitement insulinique peut être entrepris.

En dehors des anciens antidiabétiques oraux (biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes), de nouvelles molécules sont venues enrichir les traitements oraux du diabète type 2 au cours de ces dernières années.

## **CLASSIFICATION DES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES ORAUX**

### **A) Les insulinosécrétagogues**

#### **1) Les sulfonylurés**

En dehors des anciens sulfamides hypoglycémiantes de première et deuxième génération, les sulfonylurés de troisième génération, nouvelles molécules récemment mises sur le marché à la fin des années 1990, sont représentés

essentiellement par le glimepiride (Amarel\*, Monoprel\*, Irys\*) , Elles ont l'avantage de la monoprise.

Cette prise quotidienne unique a amélioré l'observance et par conséquent l'équilibre métabolique.

#### **2) Les glinides**

Les glinides ou reglinides constituent une classe hétérogène d'insulinosécrétagogues d'action plus rapide et plus brève que les sulfonylurés hypoglycémiantes.

Ils agissent sur la cellule bêta en fermant les canaux potassiques et ouvrant les canaux calciques. Ils existent sous deux formes :

- Le Répaglinide (Novonorm\*) :

Son efficacité a été bien démontrée avec une réduction significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. Il est efficace seul ou en association avec la Metformine. Du fait de son métabolisme hépatique et de son élimination biliaire, il peut être utilisé chez les patients en insuffisance rénale.

- Le Natéglinide (Starlix\*) :

D'action plus brève encore, il n'exerce pratiquement aucun effet sur la glycémie à jeun, et de ce fait, il n'est autorisé dans les pays où il est commercialisé qu'en association avec la Metformine.

Certains travaux récents suggèrent que les glinides pourraient mieux préserver à long terme la fonction bêta cellulaire que les sulfamides hypoglycémiantes et que l'amélioration du contrôle de la glycémie postprandiale qu'ils permettent d'obtenir pourrait être intéressante en terme de prévention cardiovasculaire.

#### **3) Les insulino- sécrétagogues d'avenir**

Les analogues du GLP-1(Glucagon-Like Peptide-1) et les inhibiteurs de la DPP-IV (dipeptidyl-peptidase-IV) sont en cours de

développement. Leur place dans le traitement du diabète type 2 reste à définir.

## **B) Les Glitazones ou Thiazolidinediones**

Les glitazones représentent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux agissant comme insulinosensibilisateurs. Elles sont représentées par deux molécules disponibles en pratique clinique : la Pioglitazone (Actos\* ) et la Rosiglitazone (Avandia\* ). La troisième molécule (Troglitazone) a été retirée du marché par sa toxicité hépatique.. Leur mécanisme d'action implique l'activation d'un récepteur nucléaire PPAR gamma (Peroxisome Proliferator – activated Receptor Gamma). Cela entraîne une amélioration de l'insulinosensibilité par différents mécanismes qui sont complémentaires et qui contribuent à faciliter l'utilisation du glucose par les tissus périphériques notamment par le muscle et le tissu adipeux.

Les Glitazones ont fait la preuve de leur efficacité avec une réduction significative de l'HbA1c (1 à 1,5%) que ce soit en monothérapie bi ou trithérapie.

Les effets sur les lipides sont variables selon les études et le type du Glitazone.

Il existe une baisse des triglycérides avec la Pioglitazone.

Les Glitazones auraient un effet stabilisateur de la plaque d'athérome, des effets potentiellement néphroprotecteurs. Ils préviendraient la progression vers le diabète de type 2 chez les sujets à très haut risque.

Ces glitazones sont indiqués :

- En monothérapie de seconde intention chez les patients diabétiques obèses en cas d'intolérance ou de contre indication au Metformine.
- Une bithérapie en association avec les sulfonyles hypoglycémiantes chez des patients de poids normal ou

obèses non contrôlés par une monothérapie à dose maximale et ayant une contre indication ou intolérance au Metformine.

- En trithérapie en association avec les sulfonyles hypoglycémiantes et/ou la Metformine en cas d'échec d'une bithérapie

Le principal effet secondaire de ces molécules est représenté par la rétention hydrosodée, de ce fait, l'insuffisance cardiaque constitue une contre-indication formelle à la prescription des Glitazones.

## **C) Les inhibiteurs des alphaglucosidases**

Deux molécules de cette classe thérapeutique sont actuellement disponibles : l'Acarbose (Glucor\*) et le Miglitol (Diastabol\*).

Ce sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des alphaglucosidases intestinales, ce qui ralentit ainsi la digestion des glucides et diminue leur absorption réduisant ainsi l'hyperglycémie postprandiale.

Ils entraînent une diminution de l'HbA1C de 0,2 à 1% en monothérapie. Ils peuvent être associés à des insulinosécrétagogues ou à la Metformine.

Leur principal contre-indication est l'insuffisance rénale sévère .

## **D) Associations d'antidiabétiques oraux**

Des associations d'antidiabétiques oraux sont actuellement disponibles. Elles ont une indication en deuxième intention. Elles sont destinées à obtenir une meilleure observance du traitement. On dispose de deux molécules :

- L'Avandamet\* est une association Rosiglitazone / Metformine.
- Le Glucovance\* est une association de Metformine et de Glibenclamide.

**CONCLUSION**

Une meilleure connaissance de la pathogénie du diabète type 2 a permis ces dernières années le développement de nouvelles molécules antidiabétiques orales ayant pour but d'atteindre les objectifs thérapeutiques soit en monothérapie ou bi-voir en trithérapie plus synergique.

**REFERENCES**

- 1- Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau JP. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). Presse Med 2007 ;36 :269-78
- 2- Tielmans A, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Virally M, Meas T, Guillausseau JP. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (deuxième partie). Presse Med 2007 ; 36 :246-74
- 3- Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation) : Recommandations Afsaps novembre 2006
- 4- Les glitazones. Halimi S. La Revue de Médecine Interne 2005 ;26 :54-57
- 5- Blicklé J.F. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. Diabetes Metab 2006;32:113-20
- 6- Preumont V, Buysschaert M. Quelle monothérapie antihyperglycémique au début d'un diabète de type 2? Analyse de l'étude « ADPT ». Louvain Medical 2007 ; 126 (2) :53-58
- 7- Blicklé J.F. Place des thiazolidinediones dans le traitement de type 2. Press Med 2004 ;33 :1034-40
- 8- Staels B. Glitazones et athérosclérose. Ann Endocrinol 2005 ;66 :2, Cahier 2 :1524-31
- 9- Guerci B. Données cliniques nouvelles sur les glitazones. Ann