

I/ Introduction

Les antidiabétiques oraux sont des hypoglycémiantes ou anti-hyperglycémiantes prescrits essentiellement aux patients diabétiques de type 2.

L'approche thérapeutique du diabète sucré fait appel à plusieurs classes médicamenteuses qui agissent selon des modes d'action différents et souvent complémentaires du fait de la complexité physiopathologique du diabète notamment de type 2.

Il existe, en pratique médicale courante, 3 classes d'antidiabétiques oraux différentes selon leur action principale, d'autres classes sont récentes en cours d'évaluation, ou encore en phase d'essais clinique. La recherche pharmacologique vise à mettre au point un agent ou des agents hypoglycémiant(s) qui arrive à mimer la physiologie du pancréas endocrine, à prévenir les complications chroniques et pourquoi pas à prévenir le diabète sucré.

Un agent antidiabétique idéal possède les caractéristiques suivantes :

1. activité hypoglycémiant
2. stimulation de la sécrétion d'insuline
3. augmentation de sensibilité à l'insuline
4. lutte contre l'hyperglycémie postprandiale
5. préservation du capital des cellules β de Langerhans
6. effet anorexigène
7. n'entraîne pas de prise de poids, et mieux encore, faire perdre du poids
8. activité antiplaquettaire
9. activité fibrinolytique
10. abaissement des lipides
11. bonne tolérance
12. grande marge de sécurité, en particulier chez les patients âgés, insuffisants rénaux, et insuffisants hépatiques.

II/ Classification des ADO

Classe thérapeutique	Agents hypoglycémiantes
Diminution de l'insulinorésistance	-Biguanides -Thiazolidinédiones ou Glitazones
Stimulation de l'insulinosécrétion	-Sulfonylurés -Sécrétagogues non sulfonylurés -Gliptines -Glucagon like peptide 1(GLP-1)
Atténuation de la glycémie post-prandiale	Inhibiteurs des alpha-glucosidases

III/ Biguanides

Commercialisés depuis les années 1950, la seule molécule qui reste disponible sur le marché est la metformine, les autres molécules, la phenformine et la buformine ont été retirées du commerce à cause du grand risque d'acidose lactique.

III-1/ Effets biocliniques

Le mécanisme d'action intime est mal connu, il semble que la Metformine agisse par le biais de l'AMPK. Les effets sont de type extra-pancréatique, mais la présence d'insuline est nécessaire à son action.

- Effet principal : au niveau du foie, puis muscle et tissu adipeux

La metformine diminue la néoglycogénèse et la glycogénolyse et donc la production hépatique du glucose qui est augmentée chez le diabétique. Elle augmente la captation périphérique du glucose. Par cet effet, la molécule lutte contre l'insulinorésistance.

- **Autres effets**

-Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides, luttant ainsi contre l'hyperglycémie post-prandiale

-Effet anorexigène modéré

-Effets possibles : augmentation de la sensibilité du muscle à l'insuline, diminution des triglycérides, activité fibrinolytique et antiplaquettaire.

III-2/ Effets indésirables et complications

- Troubles digestifs : souvent bénins et transitoires, dose-dépendants : saveur métallique, épigastralgie, ballonnement abdominal, nausées, vomissements, diarrhées motrices.
- Allergies : exceptionnelles, souvent bénignes : rash cutané, prurit, urticaire.
- Malabsorption de la vitamine B12 et des folates : réversibles sans conséquences cliniques sauf pour les cas d'anémies de Biermer.
- Acidose lactique : accident redoutable et grave car souvent mortel, heureusement rare avec la metformine, facile à éviter si on respecte les contre-indications.

III-3/ Contre-indications

- Insuffisance rénale : un bilan rénal est impératif avant de prescrire un biguanide.
- Complications dégénératives évolutives et avancées (néphropathie, rétinopathie)
- Tendances cétosiques ou acido-cétoiques
- Toutes les situations majorant les effets et la toxicité des biguanides (situations d'hypoxie +++): insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque ou coronaire grave, insuffisance respiratoire, HTA sévère, éthylisme chronique, déficit en vitamine B12 et en folates, déshydratation.
- Grossesse : contre-indication de principe

III-4/ Présentation et posologie

Nom de spécialité	DCI	Cp dosé en mg de metformine	Posologie max (jour)
Glucophage	Chlorhydrate de metformine	500, 850, 1000	3000
Stagid 700	Embonate de metformine	280	1680
Glucinan	Chlorophenoacétate de metformine	205	1230

III-5/ modalités de prescription

- Dose maximale/jour = 3 g de chlorhydrate de metformine à atteindre progressivement
- Prendre le CP à la fin ou au milieu du repas
- ne pas associer 2 biguanides, mais on peut l'associer aux autres classes thérapeutiques et à l'insuline.
- Rechercher systématiquement les contre-indications
- Arrêter les biguanides 48 à 72 h avant toute anesthésie générale, intervention chirurgicale, examen radiologique lourd.

- Surveiller régulièrement la fonction rénale, au moins une fois/an et chez les sujets âgés une fois/ 6 mois.

IV/ Thiazolidinédiones (TZD) ou glitazones

Ils ont tous en commun un noyau constitué par la thiazolidine 2, 4-dione et seule la chaîne latérale change d'une molécule à l'autre. Leurs effets délétères ont limité leur utilisation qui se trouve suspendue par plusieurs pays.

IV-1/ Effets biocliniques

Les effets sont complexes sur le métabolisme glucidique et lipidique.

Leur action résulte de l'activation des récepteurs nucléaires PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) et ne passe pas par une stimulation de la cellule β . Les principaux sites d'action sont l'adipocyte et le pré-adipocyte, mais aussi la cellule musculaire.

Il s'agit donc de produits dont l'action essentielle est de lutter contre l'insulinorésistance tout en préservant la fonction des cellules β , entraînant donc un meilleur équilibre glycémique mais aussi d'autres marqueurs cardio-vasculaires tels que les triglycérides.

IV-2/ Présentation et posologies

Les principaux agents de cette classe sont :

- Troglitazone : retirée du marché en 2000 à cause de la toxicité hépatique.
- Ciglitazone
- Euglitazone
- Pioglitazone (Actos)
- Rosiglitazone (Avandia)

La pioglitazone et la rosiglitazone sont les plus récents données en mono ou en biprise avec une dose moyenne de 4 à 8 mg et de 15 à 30 mg/jour respectivement, en mono thérapie ou en association avec l'insuline, les sulfonylurés et la métformine étant donnée que l'action de ces agents relève d'autres mécanisme.

IV-3/ Tolérance

Généralement bien tolérés, sans risque d'hypoglycémie quand ils utilisés seul ou en association avec la métformine. Par contre, ils potentialisent l'effet hypoglycémiant des sulfonylurés et de l'insuline d'où l'intérêt de réduire leur dose.

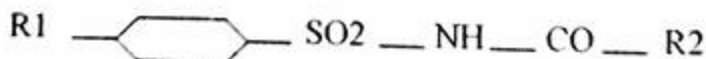
L'effet indésirable majeur des TZD est l'hépatotoxicité, accident heureusement rare mais grave nécessitant une surveillance régulière des transaminases durant les premiers mois du traitement. Il semble que la rosiglitazone et la pioglitazone sont moins toxiques que la troglitazone, retiré du commerce pour cette raison.

L'insuffisance hépatique constitue donc une contre-indication à leur utilisation.

Des études récentes ont prouvé un effet délétère sur le cœur en insuffisance cardiaque qui constitue désormais une contre indication formelle à leur utilisation, d'autres effets sont suspectés tels que le risque d'ostéoporose.

V/ Sulfamides hypoglycémiant

Ce sont des composés faits tous d'un squelette sulfonyluré bisubstitué



Découverts en 1942, utilisés pour la première en 1955 (carbutamide), et depuis les molécules se sont diversifiées de plus en plus efficaces et de plus en plus tolérées.

On les classe en général en deux générations en fonction de leur ancienneté, puissance d'action, efficacité, et leur demi-vie. Des sulfamides plus récents existent, puissant, efficaces, bien tolérés, utilisés en monoprise et de mécanisme d'action légèrement différent.

Génération	Ancienneté	Puissance d'action/efficacité	Demi-vie
1 ^{ère} génération	1955	Faible pouvoir hypoglycémiant Efficaces à des doses de l'ordre du gramme	> 12h
2 ^{ème} génération	1969	Plus puissant Efficaces à des doses de l'ordre du milligramme	< 12h

V-1/ Effets biocliniques

V-1-1/ Effet biologique principal

Ils stimulent la sécrétion de l'insuline par les cellules β de Langerhans en se fixant sur des récepteurs membranaires comprenant plusieurs sous-unités. La liaison à ces récepteurs entraîne la fermeture des canaux potassiques et secondairement l'ouverture des canaux calciques responsables de la libération de l'insuline.

A signaler que les sulfonylurés n'agissent de façon efficace que s'il y a un tissu langerhansien suffisant. La dégradation progressive de la fonction insulinosécrétoire des cellules β de Langerhans réduit donc leur pouvoir de correction de l'hyperglycémie chronique.

V-1-2/ Effets extra-pancréatiques

L'action directe des sulfonylurés est discutée et difficile à démontrer :

- Inhibition de la néoglucogenèse hépatique
- Augmentation de la glycolyse au niveau du foie et surtout au niveau du muscle.
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline.

V-2/ Effets indésirables

V-2-1/ Effet secondaire principal : Accidents hypoglycémiques

C'est l'effet le plus fréquent et le plus dangereux, à l'origine de séquelles neurologiques (3 à 5% des cas) et même de décès (9 à 13% des cas).

Ils sont l'apanage surtout de produits de longue durée d'action ou trop puissant, récidivants et nécessitant un resucrage prolongé.

Les facteurs favorisant sont nombreux : âge > 60 ans, prise d'alcool, dénutrition, erreurs thérapeutiques, insuffisance rénale et hépatique, interférences médicamenteuses, absence d'éducation.

V-2-2/ Autres effets

Plus rares, l'apanage des sulfamides de 1^{ère} génération.

- Intolérance digestive et colite ulcéreuse
- Allergies cutanées
- Accidents hépatiques
- Accidents rénaux de type immuno-allergique
- Accidents hématologiques

V-2-3/ Prise de poids elle est secondaire à l'insulinosécrétion surtout si l'alimentation n'est pas respectée. Elle est modérée (2-3 kg).

V-3/ Interactions médicamenteuses

Les sulfamides hypoglycémiantes présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques avec donc possibilité d'interaction médicamenteuse.

V-3-1/ Médicaments renforçant leur effet hypoglycémiant

Salicylés, phénylbutazone, indométacine, triméthoprime(bactrim), zyloric, miconazol (dactarin), bêta-bloquants, sympatholytiques, tétracyclines, IMAO, quinolones ... etc.

V-3-2/ Médicaments entravant leur action hypoglycémiante

Diurétiques thiazidiques, hormones en particulier les corticoïdes et les oestroprogestatifs, psychotropes, barbituriques, phénytoïne, rifampicine, tégrétol, laxatifs à long terme, adrénaline, sympathomimétiques... etc.

V-4/ Contre-indications

- Insuffisance rénale : clearance de créatinine < 40ml/min
- Insuffisance hépatique
- Ethylisme chronique
- Allergie aux sulfamides
- Grossesse
- Certaines associations médicamenteuse : Dactarin-Glibenclamide ou Gliclazide (contre-indication absolue) Phénylbutazone (contre-indication relative)

V-5/ Présentation et posologie voir tableau ci-dessous

V-6/ Modalités de prescription

- Posologies progressivement croissante jusqu'à obtenir l'équilibre
- Prise du médicament 30 min avant le repas, sauf pour l'Amarel qui peut être pris juste avant le repas
- Ne pas associer 2 sulfamides mais on peut associer insuline, biguanides, inhibiteurs des α -glucosidases et les autres classes thérapeutiques
- Rechercher systématiquement les contre-indications
- Eviter, sinon surveiller certaines associations médicamenteuses
- Ajuster les doses en fonction de la clearance de la créatinine
- Education du patient : présenter le médicament, expliquer le régime, risque d'hypoglycémie (comment la reconnaître, la traiter, et l'éviter)... etc.

Nom de spécialité	DCI	Demi-vie (heures)	Comprimés Dosés en mg	Posologie/j en mg
Amarel*	Glimépiride	5 - 8	1 à 4	1 - 6
Daonil	Glibenclamide	5 - 10	5	1,25 - 15
Hémidaonil			2,5	
Daonil faible			1,25	
Diamicron	Gliclazide	10 - 12	80	80 - 380
Minidiab	Glipizide	2 - 4	5	5 - 20
Glutril	Glibomuride	8	25	25 - 75

*SH récent, utilisé en monoprise, se lie au récepteur membranaire à une sous-unité différente des anciens SH avec une vitesse d'association-dissociation plus élevée, donnant de ce fait moins d'hypoglycémie.

VI/ Les glinides ou Analogues de Méglitinide

Ce sont des hypoglycémiant insulinosécrétoires, dont la structure chimique est différente de celle des sulfamides hypoglycémiant, de commercialisation récente. Ils agissent par un mécanisme identique aux sulfonylurés, mais avec une cinétique d'action, une puissance et une tolérance différente (moins d'hypoglycémie).

VI-1/Avantages

- L'originalité de cette classe thérapeutique réside en une meilleure adaptation de l'insulinosécrétion en fonction du profil glycémique du patient.
- Bonne tolérance : moins d'hypoglycémies
- Plus flexibles : CP à prendre juste avant le repas qui peut être pris à n'importe quel moment de la journée.
- Pas de prise de poids
- Ils permettent de normaliser la glycémie à jeun mais surtout la post-prandiale.

VI-2/ contre-indications

- Insuffisance rénale et hépatique sévères : il semble même que les glinides pourrait être prescrits chez l'insuffisant rénal sans ajustement des doses
- Grossesse
- Enfant moins de 12ans
- Allergies à l'un de ses composants
- Acidocétose

VI-3/ Présentation et posologie

On connaît deux produits : Répalinide et Nateglinide
Seule la Répaglinide est commercialisée en Algérie sous le nom de Novonom : CP dosé à 0,5, 1, et 2 mg. La dose/jour = 0,5 à 16 mg avec une dose maximale de 4mg/repas.

VII/ Inhibiteurs des α -glucosidases

Ce sont des agents qui permettent de lutter contre l'hyperglycémie post-prandiale, sans risque d'hypoglycémie et sans risque de prise de poids.

Ce sont des pseudo-oligosaccharides avec une structure centrale appelée acarviosine, à laquelle sont rattachés de part et d'autre un nombre variable de résidus glucose.

VII-1/ Mode d'action

Les inhibiteurs des α -glucosidases inhibent de façon compétitive et réversible la liaison des oligosaccharides aux α -glucosidases de la bordure en brosse de l'intestin grêle, avec pour conséquences, un retard à la digestion et à l'absorption des glucides.

VII-2/ Présentation et posologie

Acarbose (Glucor) : CP dosé à 50 et à 100 mg
Dose/j = 50 mg x 3 à 100 mg x 3/j

Miglitol (Diastabol) : Idem

Ils peuvent être utilisés seuls mais souvent en association avec l'insuline et les autres ADO.
L'acarbose a une action purement locale et n'est pas absorbé dans la circulation générale, contrairement au Miglitol qui possède peut être des effets généraux. Cet effet local explique les effets secondaires digestifs qui peuvent limiter leur utilisation. Les maladies chroniques intestinales sont des contre-indications à leur utilisation, à côté d'autres situations comme l'allaitement et l'insuffisance rénale sévère (< 25 ml/min).

VIII/ Nouvelles molécules

D'autres molécules, issues de la recherche, ont vu le jour, et qui semblent respecter mieux la physiologie et l'homéostasie du glucose, leurs bénéfices à long terme restent à évaluer. Elles sont encore chères pour une utilisation plus large à travers le monde. Trois classes sont donc arrivées sur le marché, les incrétines, les antagonistes CB1 et les gliflozines.

VIII-1/ Incrétines

Les incrétines sont des hormones digestives qui stimulent la sécrétion d'insuline en postprandiale et ralentissent l'absorption intestinale. GLP-1 et GIP sont des incrétines majeures, le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon (Tableau 10). Ces 2 peptides sont rapidement dégradés par une enzyme, le DPP-IV. Chez le diabétique, il y a un déficit précoce en GLP-1, constaté dès la phase d'intolérance et chez les apparentés.

La demi-vie courte de ces hormones rend leur utilisation impossible en thérapeutique, d'où la mise au point de molécules de synthèse :

1. **Inhibiteurs de la DPP-IV** (gliptines) qui font augmenter le GLP-1 endogène, ils sont donnés par voie orale : Sitagliptine (Januvia 100 mg/j), Vidagliptine (Jalra 50 mg), Saxagliptine (Onglyza 5 mg)...
2. **Analogues du GLP-1** en injection sous cutanée : Exénatide en 2 injection/j (Bayetta, 5 et 10 µg). Liraglutide en 1 injection/j (Victoza), Exénatide LR en 1 injection/semaine...

Un traitement par les incrétines rétablit la sécrétion précoce physiologique de l'insuline sans risque d'hypoglycémie. Ils sont, actuellement, indiqués en bi et en trithérapie.

VIII-2/ Antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1)

Les récepteurs cannabinoïdes sont exprimés principalement au niveau de système nerveux central (effets psychoactifs, analgésiques, anti-émétiques et orexigènes) mais également au niveau d'autres tissus tels que le foie et le tractus digestif.

Rimonabant, chef de file des antagonistes sélectifs de CB1, est commercialisé en Europe sous le nom d'Acomplia (comprimé à 20 mg) depuis 2007, il réduit le poids, diminue l'HbA1c et les triglycérides, augmente le HDLc. L'AMM a été retiré pour l'indication de l'obésité à cause de ses effets psychiatriques avec dépression et risque de suicide.

Les antagonistes CB1 agissent :

1. Au niveau du tractus gastro-intestinal : augmentation des peptides de la satiété et peut être une diminution de l'absorption.
2. Au niveau du SNC : augmentation des signaux de la satiété et diminution de la prise alimentaire avec un effet anorexigène.
3. Au niveau du pancréas : mal connu, effet sur la sécrétion de l'insuline et/ou du glucagon.
4. Au niveau du foie : diminution de la lipogenèse, diminution des acides gras hépatiques, des triglycérides, et augmentation du HDLc.
5. Au niveau du muscle : augmentation de la captation du glucose et des dépenses énergétiques.
6. Au niveau du tissu adipeux : diminution du stockage des graisses et augmentation de l'adiponectine.

VIII-3/ Gliflozines

Ce sont des Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) Ils entraînent une glucosurie forcée pour diminuer la glycémie (diminution de la réabsorption du glucose par le rein), sans prise de poids et, théoriquement, sans risque d'hypoglycémie, mais les effets à long terme sur le rein ne sont pas connus (mis sur le marché en 2015).

Le Dapagliflozine (Forxiga, cp dosé à 10 mg) est le 1^{er} représentant de cette classe utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine, les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline.

IX/ Stratégie thérapeutique

Le but principal d'une prise en charge rigoureuse d'un diabétique type 2 est de :

Normaliser la glycémie

Corriger l'ensemble des facteurs de risque vasculaire

Un changement de comportement alimentaire et l'amélioration de l'hygiène de vie (activité physique et gestion du stress) sont toujours de 1^{ère} intention. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints on introduira un traitement médicamenteux en suivant l'escalade thérapeutique : mono, bi puis trithérapie. L'insuline sera envisagée en cas d'échec des antidiabétiques oraux.

Que recommandent les experts ?

- 1) HbA1c < 7% et de préférence < 6.5% au dépistage et dans les 10 premières années. La présence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, rend l'objectif plus rigoureux avec une HbA1c < 6%.
- 2) Attention aux traitements intensifs chez les diabétiques âgés ou compliqués
- 3) Dépister et contrôler à tout prix les facteurs de risque cardiovasculaires associés
- 4) La diététique et l'activité physique sont la plaque tournante de la prise en charge
- 5) Utiliser les nouvelles classes thérapeutiques qui ont des modes d'action intéressants, en synergie avec les anciennes molécules, et qui semblent préserver la fonction de la cellule β .

X/ Conclusion

Les antidiabétiques oraux se sont longtemps résumés aux biguanides et aux sulfonyles. Ces classes thérapeutiques gardent une place dans l'arsenal thérapeutique du diabète sucré type 2, mais ils ne peuvent prendre en compte que partiellement les besoins thérapeutiques de cette maladie.

Les sulfamides sont rudement concurrencés par les nouvelles classes des gliptines et des inhibiteurs du GLP-1 qui restaurent l'insulinosécrétion et semblent préserver la fonction des cellules β .

Malgré leurs effets bénéfiques sur le métabolisme, l'utilisation des Glitazones et les antagonistes CB1 est suspendue à cause de leurs effets secondaires majeurs. D'autres molécules, moins toxiques, verront peut-être le jour.

D'autres classes thérapeutiques vont sans doute apparaître dans un prochain avenir, certaines viennent d'être commercialisées comme les inhibiteurs des SGL2.