61. Mode d'action des antidiabétiques non insuliniques

Médicaments non insulinosécréteurs

- **Les biguanides (metformine)**

Leur action hypoglycémiante résulte d'un effet extrapancréatique ; ils diminuent la résorption du glucose dans l'intestin, inhibent la néoglucogenèse dans le foie et augmentent l'utilisation périphérique de glucose dans les tissus périphériques. En plus de ces propriétés, la metformine a un effet favorable sur le métabolisme des lipides en réduisant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides.

- **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases**

Ils diminuent la dégradation intestinale des glucides complexes et des disaccharides en monosaccharides absorbables. Ils diminuent ainsi l'hyperglycémie postprandiale (mécanisme de compétition avec les alpha-glucosidases intestinales).

Médicaments augmentant la sécrétion insulinique

- **Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiants**

Leur action hypoglycémiante résulte surtout d'un effet pancréatique ; ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta. Par ailleurs, ils intensifient la sensibilité des récepteurs insuliniques des cellules périphériques. Ce sont des insulinosécréteurs à action prolongée.

Leur action varie de 6 à 24 heures. Pour ceux dont l'action est la plus prolongée, il existe un risque d'hypoglycémie.

- **Les glinides (répaglinide)**

Cette classe est apparentée aux sulfamides par son mécanisme d'action (stimulation de l'insulinosécrétion), de durée d'action courte, adaptée au contrôle des pics hyperglycémiques postprandiaux.

- **Les incrétinomimétiques**

Ces médicaments miment l'action des hormones incrétines. Ces hormones sont sécrétées habituellement par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire. La plus puissante des incrétines est le glucagon-*like* peptide-1 (GLP-1). Elles passent ensuite dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules

bêta du pancréas. Elles sont par ailleurs détruites rapidement par des enzymes peptidiques dont la plus importante est la DPP-4 (dipeptyl peptidase-4). Chez le diabétique de type 2, il est observé une diminution de la capacité sécrétoire de la muqueuse digestive pour les hormones peptidiques. Il est possible de pallier cette carence de deux façons :

- par inhibition du métabolisme du GLP-1 par les enzymes dipeptyl peptidases : les médicaments agissant selon ce mode d'action sont appelés incrétinomimétiques inhibiteurs de la DPP-4. Ils sont utilisables par voie orale ;
- par fixation sur le récepteur du GLP-1 : les médicaments agissant selon ce mode d'action sont appelés incrétinomimétiques analogues du GLP-1. Ils sont utilisables uniquement par voie injectable sous-cutanée. Leur présentation galénique se rapproche de celle des insulines (forme stylo jetable à usage unique ou multiple).

  Il s'ensuit une stimulation de l'insuline de façon glucodépendante.