

# **Innovations thérapeutiques dans la prise en charge du diabète de type 2**

**Mardi 06 Mai 2008 - VOLKRANGE**

**Docteur T. CREA**

Service de diabétologie - CHR METZ-THIONVILLE

# Baisse de l'insulinosensibilité et diabète de type 2

**OBESITE ANDROÏDE**

**Baisse de la sensibilité à l'insuline**

**Défaut de fonctionnement  
de la cellule  $\beta$  pancréatique**

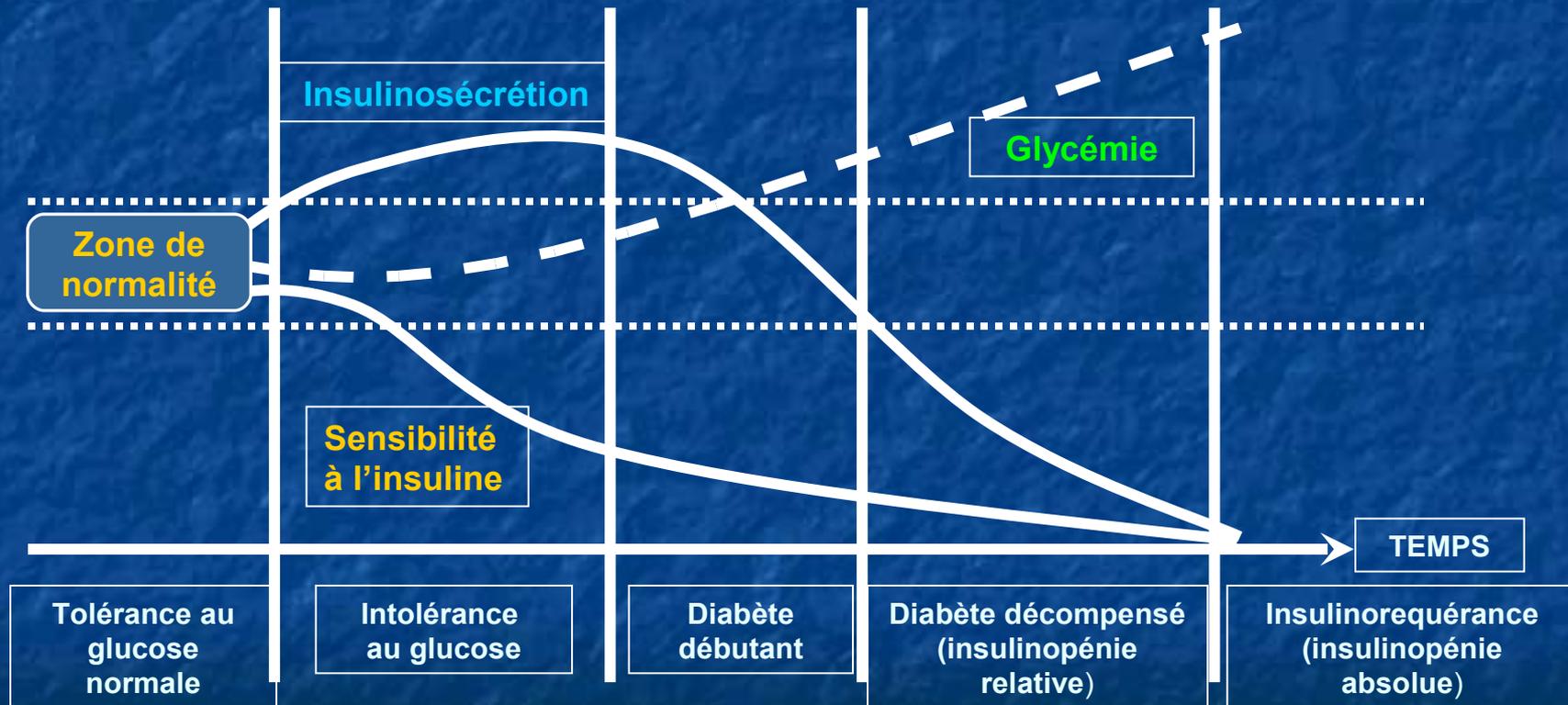
**Hyperinsulinisme avec tolérance  
normale au glucose**

**Diminution de l'insulinémie et intolérance au glucose**

**Diabète de type 2**

# Histoire naturelle du diabète de type 2

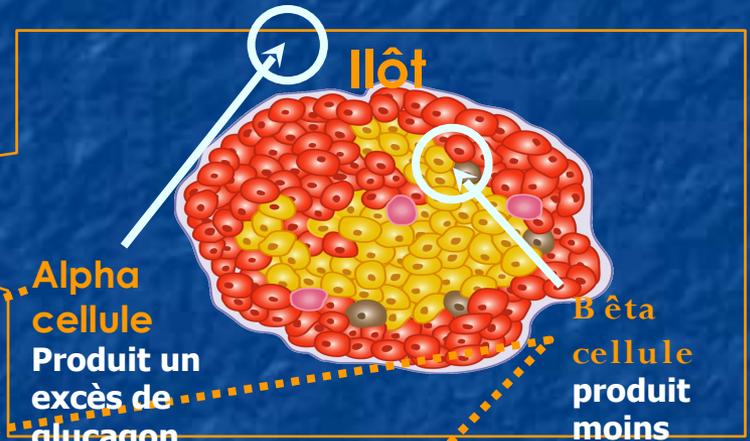
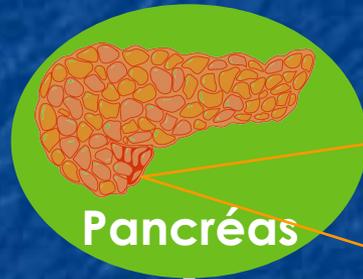
Schéma de l'histoire naturelle du diabète de type 2. Adapté d'après  
Blicklé JF<sup>(1)</sup>



# La Physiopathologie du diabète de type 2 : Trois mécanismes majeurs

## Insulin deficiency

Déficit en insuline

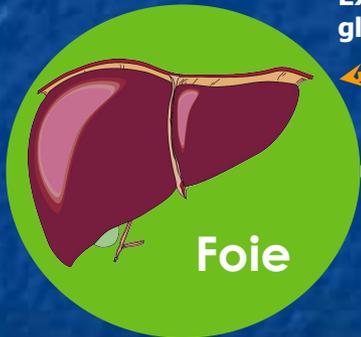


Excès de glucagon

Moins d'insuline

Moins d'insuline

Hyperglycémie



Production excessive de glucose



Résistance à l'insuline  
(moins de captage)

# Les Glitazones

- Deux molécules sont disponibles :
  - la pioglitazone et la rosiglitazone
- Normoglycémiant
- La cible thérapeutique : la résistance à l'insuline des tissus périphériques (foie, tissu gras et muscles)
  - Augmentation
    - la captation périphérique du glucose
  - Cible des récepteurs PPAR gamma et
    - conduit à une mobilisation de la graisse périviscérale abdominale

# Glitazones : les contre-indications

- Insuffisance hépatocellulaire et /ou le patient qui a déjà des taux de transaminases à deux fois les normes
- Insuffisance cardiaque stade 3 et 4

# Glitazones : les effets secondaires

- **Fréquents : oedèmes (une rétention hydrosodée, 9%des cas)**
- **prise de poids (inflation de la graisse sous cutanée)**

# Glitazones : en pratique

- Surveiller le cœur, suivre le poids
- Association possible avec tous les A.D.O.
- **POSOLOGIE MAXIMALE**
  - 8 mg/24H de Rosiglitazone AVANDIA<sup>R</sup>
  - 45 mg/24H de pioglitazone ACTOS<sup>R</sup>

# Glitazones et Biguanides

## ■ METFORMINE ET ROSIGLITAZONE

- AVANDAMET<sup>R</sup> 1/500

- AVANDAMET<sup>R</sup> 2/500

- Poso max : 2 à 4 de la forme la plus dosée

## ■ METFORMINE ET PIOGLITAZONE

- COMPETACT<sup>R</sup> 15/850

- Poso max : 3

# Autres voies thérapeutiques

- Améliorer le fonctionnement de la cellule bêta
- Améliorer la réponse non insulinique au repas

# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel historique**

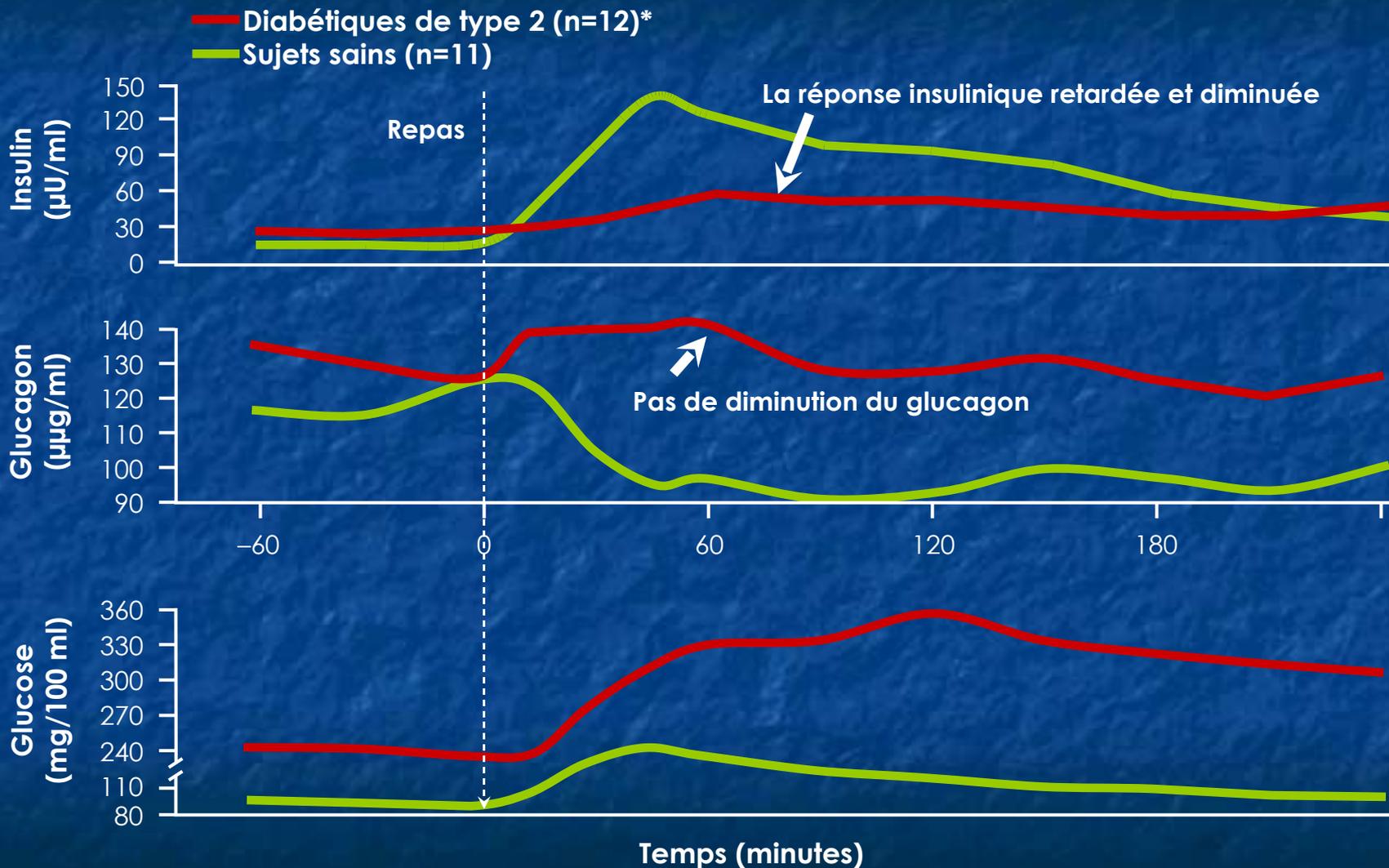
- **1902 : Bayliss et Starling : un facteur produit par l'intestin peut stimuler la sécrétion du pancréas.**
- **1932 : La Barre dans son traité « traitement du diabète par l'incrétine » décrit une activité hormonale qui dérive de l'intestin et qui augmente le réponse endocrine du pancréas**

# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel historique**

- **1964 : effet oral vs effet IV du GLUCOSE : on démontre la réalité de l'effet incrétine**
  - **Deux publications simultanées et indépendantes McINTYRE et ELRICK**
  - **Glucose par voie IV ou orale : réponse insulinique est différente : on appelle cela l'effet incrétine**

# Réponse de l'insuline et du glucagon à un repas riche en glucides chez le diabétique de type 2



# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel historique**

- **1973 : G.I.P. d'abord appelé gastric inhibitory peptide est individualisé : il stimule l'insuline.**
- **Première incrétine individualisée : rebaptisée glucose-dependent insulinotropic polypeptide.**

# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel historique**

- **1986 : Nauck M. et al : l'effet incrétine est plus faible chez les DT2/ sujets non diabétiques.**
- **1987 : second peptide intestinal GLP-1 glucagon-like peptide 1.**
- **1995 : GLP-1 et GIP :**
  - **Dégradation rapide par une enzyme DPP-4 (dipeptidyl- peptidase 4)**

# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel Physiopathologique**

- **Les incrétines :**
  - **Au niveau du duodénum et du grêle distal (cellules L intestinales)**
  - **Dans les cellules alpha du pancréas**
  - **En réponse à l'ingestion de nourriture.**
  - **La molécule « mère » est exprimée : pré-pro-glucagon.**
- **Le pré-pro-glucagon subit un clivage protéolytique.**

# ***LA VOIE DES INCRETINES :*** **mécanismes de production et de dégradation**

- **Dans l'entérocyte, le clivage :**
  - en oxyntomoduline et glicentine dont on ignore exactement le rôle
  - Sont également produits du GLP-1 et du GLP-2 très actif
- **Dans la cellule alpha, le clivage :**
  - production principale de glucagon
  - Par contre, GLP-1 et GLP-2 ne sont que peu ou pas produits

# ***LA VOIE DES INCRETINES :*** **mécanismes de production et de dégradation**

- **Production simultanée de GIP et GLP- 1**
- **Sont donc mis en cause le rôle direct du glucose et le système nerveux entérique**

# ***LA VOIE DES INCRETINES :*** **mécanismes de production et de dégradation**

- **La concentration des incrétines s'élève donc rapidement en quelques minutes après le repas**
- **Elles sont par contre rapidement détruites par une enzyme la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)**

# ***LA VOIE DES INCRETINES***

## **Rappel Physiopathologique**

- **La réponse insulinique au glucose est potentialisée par :**
  - **le GLP-1 (glucagon like peptide -1) et**
  - **le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)**
- **Cascade hormonale complexe post prandiale**
  - **limiter les fluctuations de la glycémie**
  - **captage adéquat du glucose par des tissus cibles : foie, muscle et tissu gras**

# Le GLP-1 et le GIP sont les incrétines majeures

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Sécritée par les cellules L de la partie distale du tube digestif (iléum et colon)</li><li>■ Stimule la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante</li><li>■ Supprime la libération de glucose par le foie en inhibant la sécrétion de glucagon de manière gluco-dépendante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Sécritée par les cellules K de la partie proximale du tube digestif (duodenum)</li><li>■ Stimule la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante</li></ul>

GLP-1 = glucagon-like peptide; GIP = glucose dépendant insulino-tropic

# Effets extra-pancréatiques du GLP-1

- **Effet sur la prise prandiale**
  - **Les expériences ont comporté l'étude de l'effet d'injections intracérébrales de GLP-1**
    - **il existe des récepteurs spécifiques au niveau de l'hypothalamus et des neurones producteurs du peptide au niveau du tronc cérébral (area postrema et noyau du faisceau solitaire)**
  - **Le GLP-1 modifie donc l'appétit et diminuant la prise alimentaire**
  - **Aboutit à un contrôle du poids**

# Effets extra-pancréatiques du GLP-1

- Effet sur la vidange gastrique
  - ralentit la vidange gastrique
- Action est médiée par le système nerveux autonome (nerf vague)
  - Limite le pic d'hyperglycémie post prandiale en ralentissant la vitesse d'absorption du glucose à travers la paroi épithéliale

# **Le rôle des incrétines : en résumé**

- **Les incrétines sont donc des hormones qui potentialisent l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline**
- **En l'absence de glucose, elles ne sont pas sécrétées**

- **1996 : développement de deux nouveaux agents thérapeutiques**
  - **Inhibiteurs de la DPP-4 : élévation des taux d'incrétines endogènes**
  - **Analogues du GLP-1 : résistant au DPP-4 endogène.**

# Analogues du GLP-1

## Exenatide : BYETTA<sup>R</sup>

- Exenatide : BYETTA<sup>R</sup> laboratoires LILLY
- Extrait d'un lézard.
- effets identiques à l'hormone incrétine humaine glucagon-like peptide-1 (GLP-1).
- Ses effets après injection sont les suivants :
  - restauration du pic précoce de l'insulino-sécrétion,
  - augmentation de la réponse des cellules béta au glucose,
  - diminution de la sécrétion de glucagon.
  - un ralentissement de la vidange gastrique et
  - une diminution de la prise alimentaire.

# Exenatide : BYETTA<sup>®</sup> résultats des essais cliniques

- **Amélioration de l'Hba1c**
  - -0,9% à 1% à 30 semaines de traitement lorsqu'il est associé aux ADO (essai +metformine, +sulfamides ou les 2).
- **Evolution pondérale favorable**
  - avec une perte de 1,6 kg à 2,8 kg à 30 semaines

# **Indications thérapeutiques et modalités d'utilisation : Exenatide : BYETTA<sup>R</sup>**

- **Traitement du diabète de type 2**
  - associé aux autres traitements (pas de publication en l'association avec les glinides).
- **Son utilisation permet d'arrêter l'insuline**
- **Byetta<sup>R</sup>**
  - Adjuvant : amélioration du contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2 qui n'ont pas atteint un contrôle adéquat après une thérapie par metformine et/ou une sulfonylurée.

# **Indications thérapeutiques et modalités d'utilisation : Exenatide : BYETTA<sup>®</sup>**

- **Une injection pré-prandiale avant les repas du matin et du soir.**
- **La dose initiale est de 5µg pour débiter deux fois par jour pendant un mois puis à 10 µg.**
- **Disponible en stylos pré-remplis de 5 et 10 µg.**
- **Auto-administration en injection sous-cutanée à dosage fixe effectuée avant le petit déjeuner et le repas du soir, les deux repas principaux de la journée.**

# Indications thérapeutiques et modalités d'utilisation : Exenatide : **BYETTA<sup>R</sup>**

- **Pas d'ajustement de posologie**
  - en fonction des effets de l'exercice,
  - de l'alimentation ou
  - des résultats du contrôle de la glycémie.

# BYETTA<sup>®</sup> : effets secondaires

- Nausées légères à modérées en fonction du dosage
  - (44% vs 18% PCB)
- Avec un traitement continu :
  - atténuation progressive
  - en fréquence et sévérité
- Pas de risque d'hypoglycémie

- **Avant utilisation, à conserver entre 2 et 8°C**
- **Pendant la période d'utilisation de 30 jours, le stylo est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C**
- **Ne pas congeler**

# **BYETTA<sup>®</sup> : Effets secondaires**

- **BYETTA ralentit la vidange gastrique, et peut donc diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments pris par voie orale**
- **BYETTA doit donc être utilisé avec précaution en association à des médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide ou ayant une fenêtre thérapeutique étroite**

# BYETTA<sup>®</sup> : Effets secondaires

- *les contraceptifs oraux et les antibiotiques* doivent toujours être pris au moins une heure avant l'injection de BYETTA.
- Surveillance étroite de l'INR chez les patients traités par *anticoagulants oraux* (warfarine et/ou des dérivés de la coumarine) lors de l'initiation et de l'augmentation de dose.
- *Formes gastro-résistantes* (ex IPP) à prendre 1 heure avant l'injection ou plus de 4h après

# Conseils à donner aux patients

- Manger plus lentement
- Réduire le volume des repas
- S'arrêter de manger dès l'apparition de la sensation de satiété
- Traitement médicamenteux spécifique des nausées p
  - pas d'effet notable des anti-nauséeux

# Etudes AMIGO

- **Poursuite des études**
  - **Effet de protection de la cellule bêta**
  - **Prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire**

# Utilisation d'inhibiteur de la dégradation : inhibiteurs de la DPP-4

- Inhibiteurs du dépeptidyl peptidase 4
- utilisables per os
  - Sitagliptin JANUVIA<sup>R</sup>
  - Vidagliptin GALVUS<sup>R</sup>

# Sitagliptin JANUVIA<sup>®</sup>

## Résultats des études cliniques

- Bonne efficacité et tolérance de la sitagliptin JANUVIA<sup>®</sup>
  - utilisée en monothérapie ou
  - en association avec la metformine
  - en association avec la pioglitazone
- 100 mg par jour per os ou 200 mg par jour.
- Efficacité en monothérapie versus placebo
  - -0,7% en terme d'HbA1c
  - une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline (HOMA).
  - l'effet sur le poids est neutre.
- L'élimination est rénale.

# Sitagliptin JANUVIA<sup>®</sup>

## Résultats des études cliniques

- **En association avec la metformine.**
  - Réduit à la fois la glycémie post-prandiale et la glycémie à jeun
  - Réduit l'Hba1c : - 0,65%
- **Pas ou peu d'hypoglycémie**

# Sitagliptin JANUVIA<sup>®</sup>

## En pratique

- **JANUVIA<sup>®</sup> comprimé à 100 mg**
  - **une fois par jour au cours ou en dehors des repas**
- **Patients diabétiques de type 2, en association à la metformine quand exercice physique, régime et metformine ne suffisent pas.**
- **Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale légère (50 ml/mn) ou hépatique**

# JANUVIA<sup>®</sup>: effets secondaires

	Peu fréquents (≥0,1% à <1,0%)	Fréquents (≥0,1% à <10%)
Association avec la metformine	Perte de poids, anorexie, douleur abdominale haute, diarrhée, somnolence, diminution de la glycémie	Nausées
Association avec la pioglitazone		Hypoglycémie, flatulences, œdème périphérique
Januvia seul	Constipation Sensation de vertiges	Sensation d'hypoglycémie céphalées

# Vidagliptin GALVUS<sup>®</sup>

## Résultats des études cliniques

- **Bonne efficacité et tolérance de la vidagliptin GALVUS<sup>®</sup>**
  - utilisée en monothérapie ou
  - en association avec la metformine
  - en association avec la pioglitazone
- **50 mg une fois par jour per os ou deux fois par jour.**
- **suivi de 6 semaines à deux ans :**
  - amélioration de HbA1c,
  - de la sensibilité à l'insuline (HOMA).
  - amélioration de la TA et
  - des triglycérides .
  - L'effet sur le poids est neutre.

# **Autres voies thérapeutiques : le système endocannabinoïde**

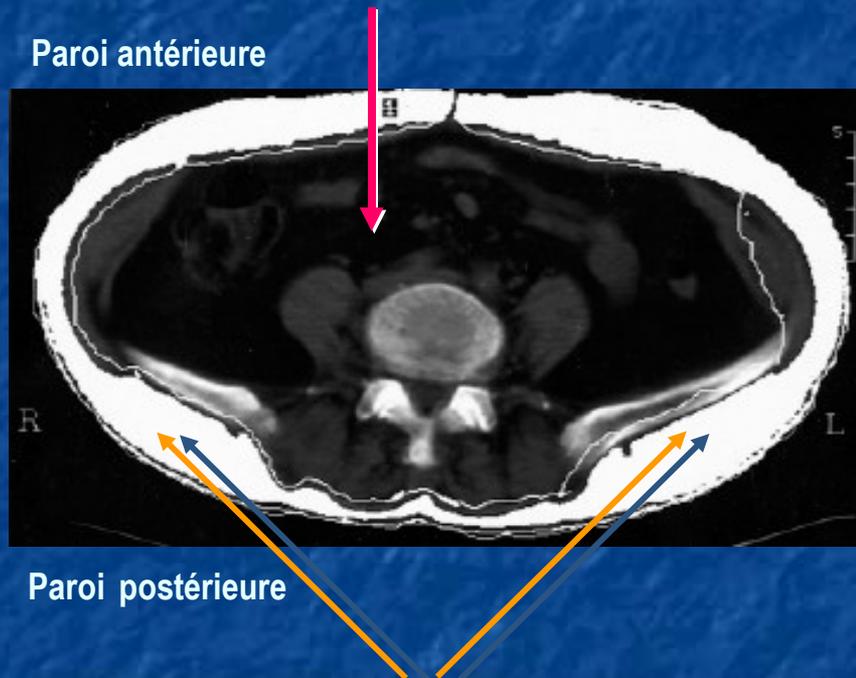
- **Le système endocannabinoïde : 2 récepteurs spécifiques CB1 CB2**
- **Activation de CB1 : dont la stimulation, entre autres effets, tend à augmenter l'appétit**

# Le tissu adipeux est constitué de dépôts anatomiques distincts

## Tissu adipeux VISCÉRAL

### Localisation :

- Dans la cavité abdominale, en arrière des muscles abdominaux



### Localisation :

- Sous la peau, en avant des muscles abdominaux
- Prédominant dans la partie inférieure du corps (fesses, cuisses)

## Tissu adipeux SOUS-CUTANÉ

# Autres voies thérapeutiques : Les dangers de l'obésité abdominale

- **Définition : tour de taille**
  - >102 cm chez l'homme
  - >88 cm chez la femme
- **Facteur de risque important de diabète et de maladies cardiovasculaires**

# Le tissu adipeux viscéral est un tissu métaboliquement plus actif que le tissu adipeux sous-cutané



❖ Organe de stockage

❖ **Activité lipolytique augmentée**

↗ Sécrétion d'acides gras libres

❖ **Activité endocrine augmentée**

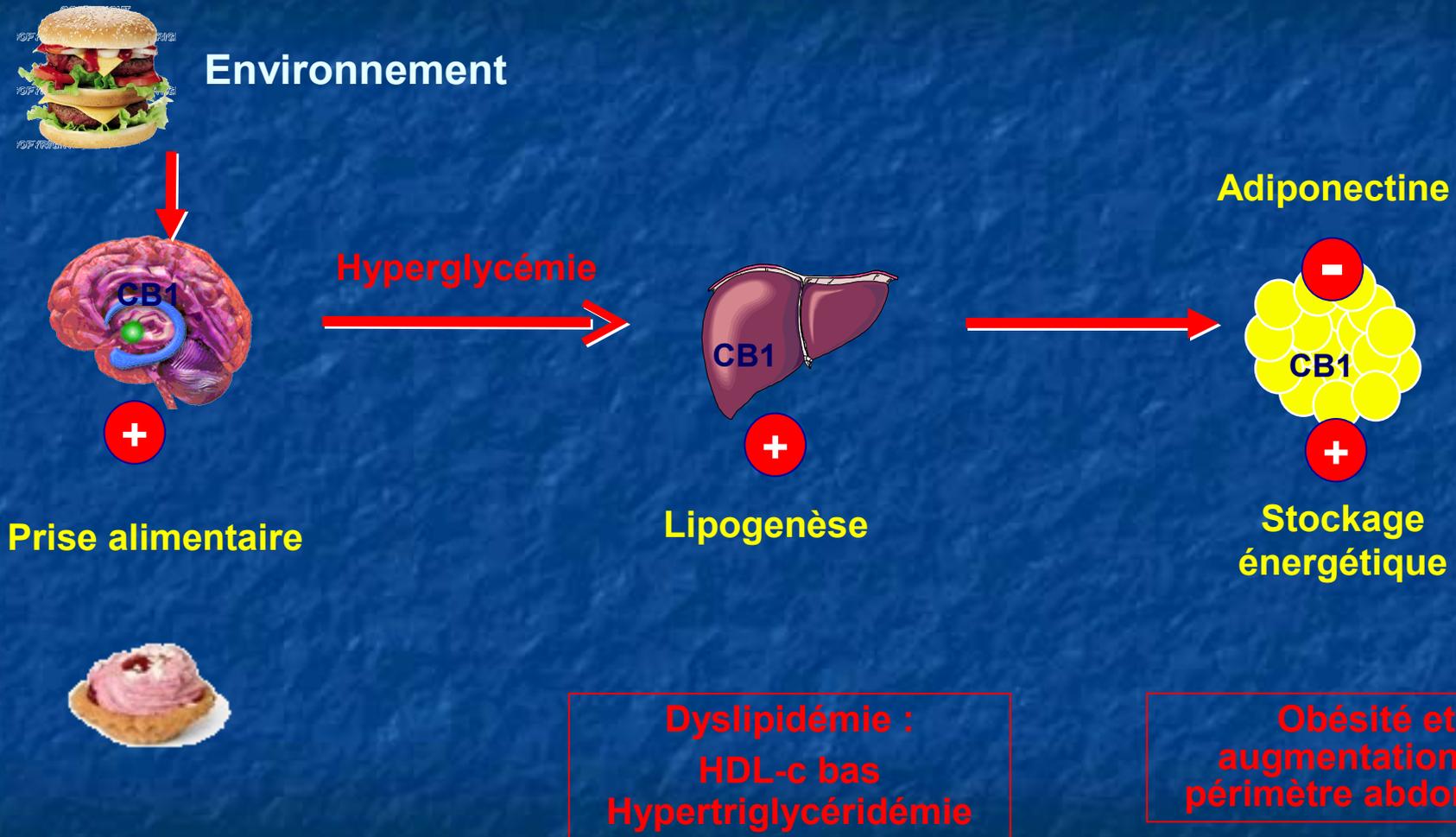
↗ Sécrétion d'adipokines

- PAI1 (coagulation)

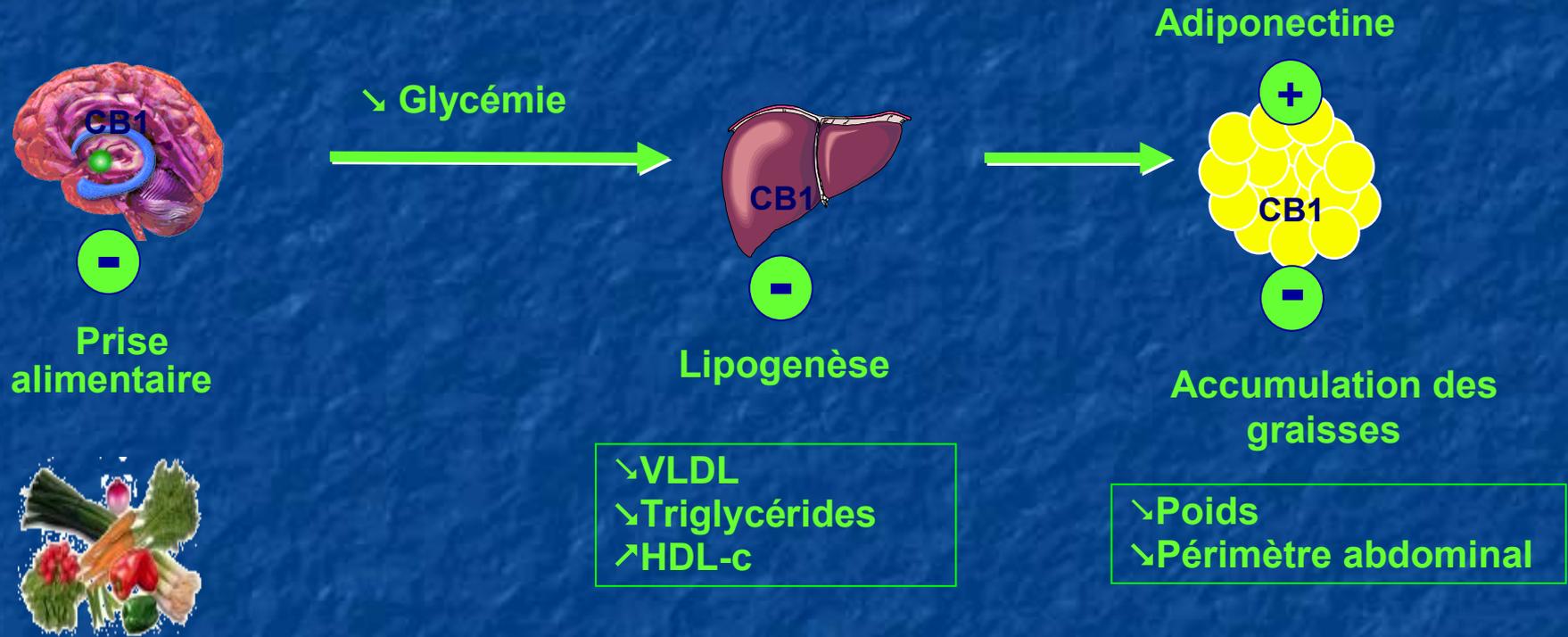
- IL6 et angiotensinogène (inflammation)



# HYPERACTIVATION du récepteur CB1



# BLOCCAGE du récepteur CB1



Diminution du poids et du périmètre abdominal  
Amélioration du métabolisme glucido-lipidique

# **Le rimonabant ACOMPLIA<sup>R</sup> : mécanismes d'action**

- **antagoniste des récepteurs CB1 des cannabinoïdes endogènes,**
- **tend à diminuer l'appétit**
- **rimonabant ACOMPLIA<sup>R</sup> pourrait augmenter la biosynthèse d'adiponectine**

# Résultats d'études cliniques : étude SERENADE

- Chez des patients diabétiques de type 2 indemnes de traitement 20 mg de rimonabant ont été administrés pendant une période de six mois.
- Les résultats ont été comparés à ceux d'un placebo

# Résultats d'études cliniques : étude SERENADE

- **La baisse moyenne du taux d'Hba1c**
  - - 0,8% dans le groupe ACOMPLIA<sup>R</sup> vs - 0,3% dans le groupe placebo (p=0,002).
  - La baisse observée est plus importante si le taux d'Hba1c de départ est plus élevé.
  - lorsque le taux initial est supérieur ou égal à 8,5%, la baisse moyenne est de 1,9% contre 0,7% dans le groupe placebo. (p<0.0009).

# Résultats d'études cliniques : étude SERENADE

- Par ailleurs, plus de 50% des patients atteignent sur la période de six mois une HbA1c inférieure à 7%.
- Cette amélioration du contrôle glycémique s'accompagne d'une perte pondérale d'environ 6,7Kg contre 2,7kg dans le groupe placebo.

# Résultats d'études cliniques : étude SERENADE

- Diminution du tour de taille et
- Augmentation du HDL cholestérol.
- Facilite l'arrêt du tabac et de l'alcool
- S'oppose aux effets du cannabis
- Effets indésirables : nausées et tendance dépressive

# Etude RIO

- Anti diabétique efficace (DT2 IMC>27)
- Baisse de l'insulinorésistance
- -0,7% d'HbA1c
- Effet indépendant du traitement ADO initial
- Pas d'hypoglycémie induite
- Favorise la réduction pondérale

# Etude RIO

- Effets psychiques significatifs
  - Anxiété et dépression
- Attendre les résultats de l'étude CRESCENDO
  - Protection de la cellule Béta
  - Prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire

# En résumé : Pour traiter un diabétique de type 2 : On dispose

- De drogues de l'insulinorésistance :
  - Biguanides et Glitazones
- De médicaments insulino-sécréteurs :
  - sulfamides hypoglycémisants et glinides
- De traitement de la glycémie post prandiale :
  - les inhibiteurs de l'alpha glucosidases

**En résumé : Pour traiter un diabétique de  
type 2 :  
On dispose**

- **De drogues pour lutter contre l'obésité  
androïde : antagoniste des récepteurs  
CB1 des cannabinoïdes endogènes**
  - **acomplia<sup>R</sup> tend à diminuer l'appétit**
- **De moyens hormonaux classiques :**
  - **insulines**

# En résumé : on disposera

- De moyens hormonaux nouveaux
  - agent amylo mimétique : pramlintide acétate SYMLIN<sup>R</sup>
  - Inhibiteurs du dépeptidyl peptidase 4 utilisables per os :
    - Sitagliptin JANUVIA<sup>R</sup>
    - Vidagliptin GALVUS<sup>R</sup>
  - Analogue du GLP1 glucagon like peptide 1 :
    - Exenatide : BYETTA<sup>R</sup>

# Seuil d'intervention : HbA1c : 6%

- MONOTHERAPIE
- But : ramener L'Hba1c sous 6,5%
  - Metformine
    - Attention à la tolérance et aux contre indications

L'HbA1c  $\geq$  6,5% (HAS)  
7% (ADA/EASD)  
*(après six mois de monothérapie)*

- BITHERAPIE

- but remettre HbA1c inférieure à 6,5 %

- Metformine

- + Sulfamides pour IMC < 27
- + Glitazone pour IMC > 27
  - ou pourquoi pas + ACOMPLIA pour IMC > 30
  - ou + Sitagliptine

L'HbA1c  $\geq$  7% (HAS)  
8% (ADA/EASD)

*(après six mois de bithérapie)*

- TRITHERAPIE
- Metformine + sulfamide +glitazone
- Bithérapie + injections insuline
- Insuline seule
  - Mais pourquoi pas exanitide +ADO