

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 β pancréatique**

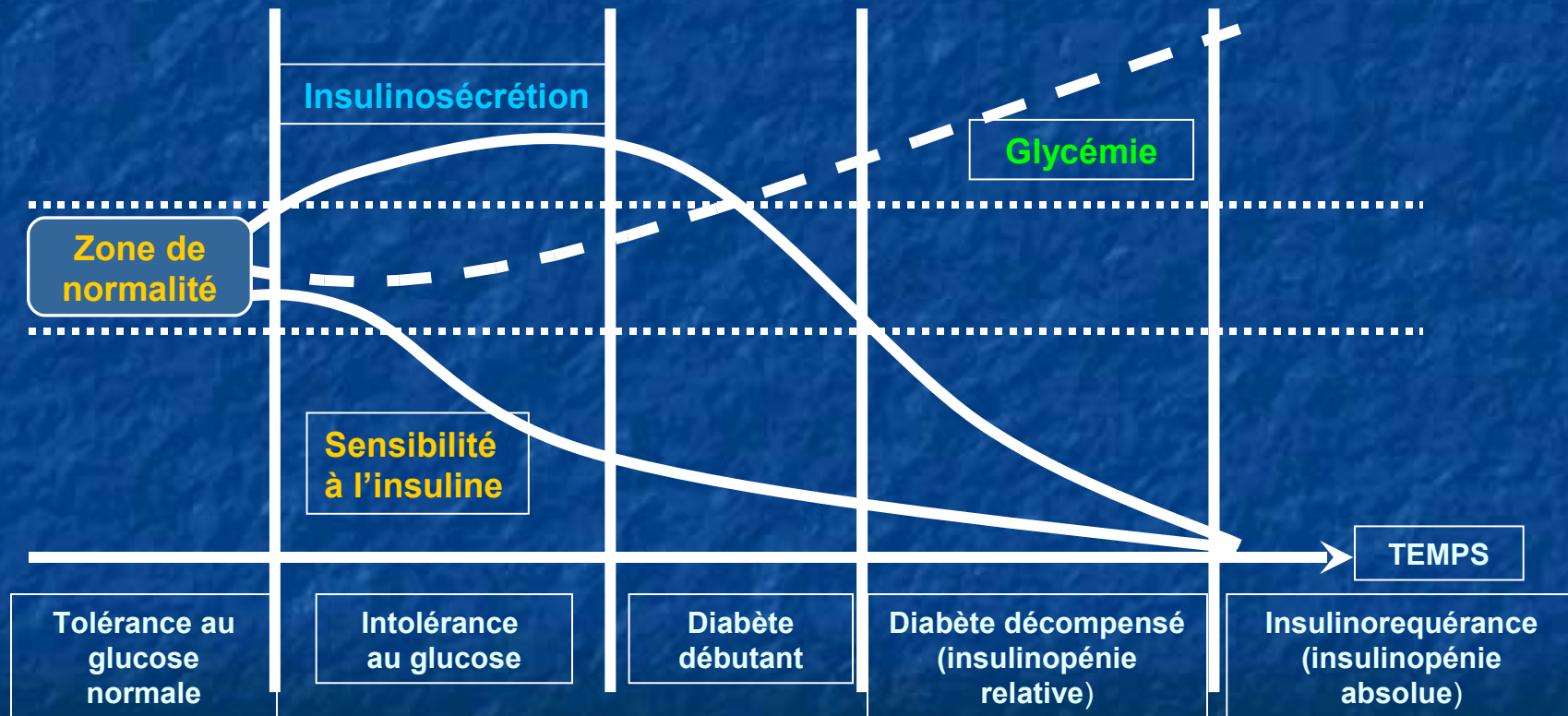
**Hyperinsulinisme avec tolérance
normale au glucose**

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⁽¹⁾

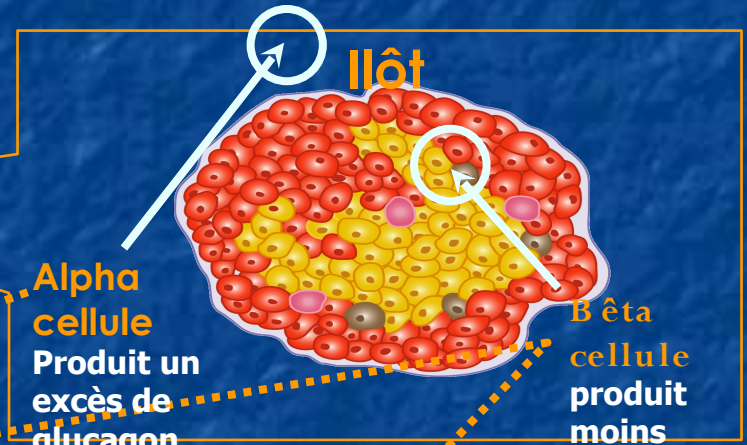
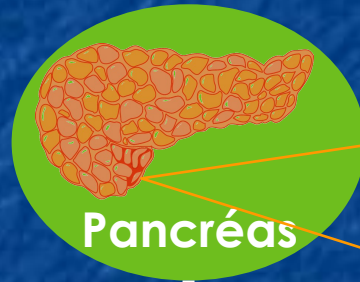


La Physiopathologie du diabète de type 2 :

Trois mécanismes majeurs

Insulin deficiency

Déficit en insuline



Excès de glucagon

Moins d'insuline

Moins d'insuline

Hyperglycémie

Muscle et adipocyte

Résistance à l'insuline
(moins de captage)



Production excessive de glucose

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^R
 - 45 mg/24H de pioglitazone ACTOS^R

Glitazones et Biguanides

■ METFORMINE ET ROSIGLITAZONE

- AVANDAMET^R 1/500

- AVANDAMET^R 2/500

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

■ METFORMINE ET PIOGLITAZONE

- COMPETACT^R 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

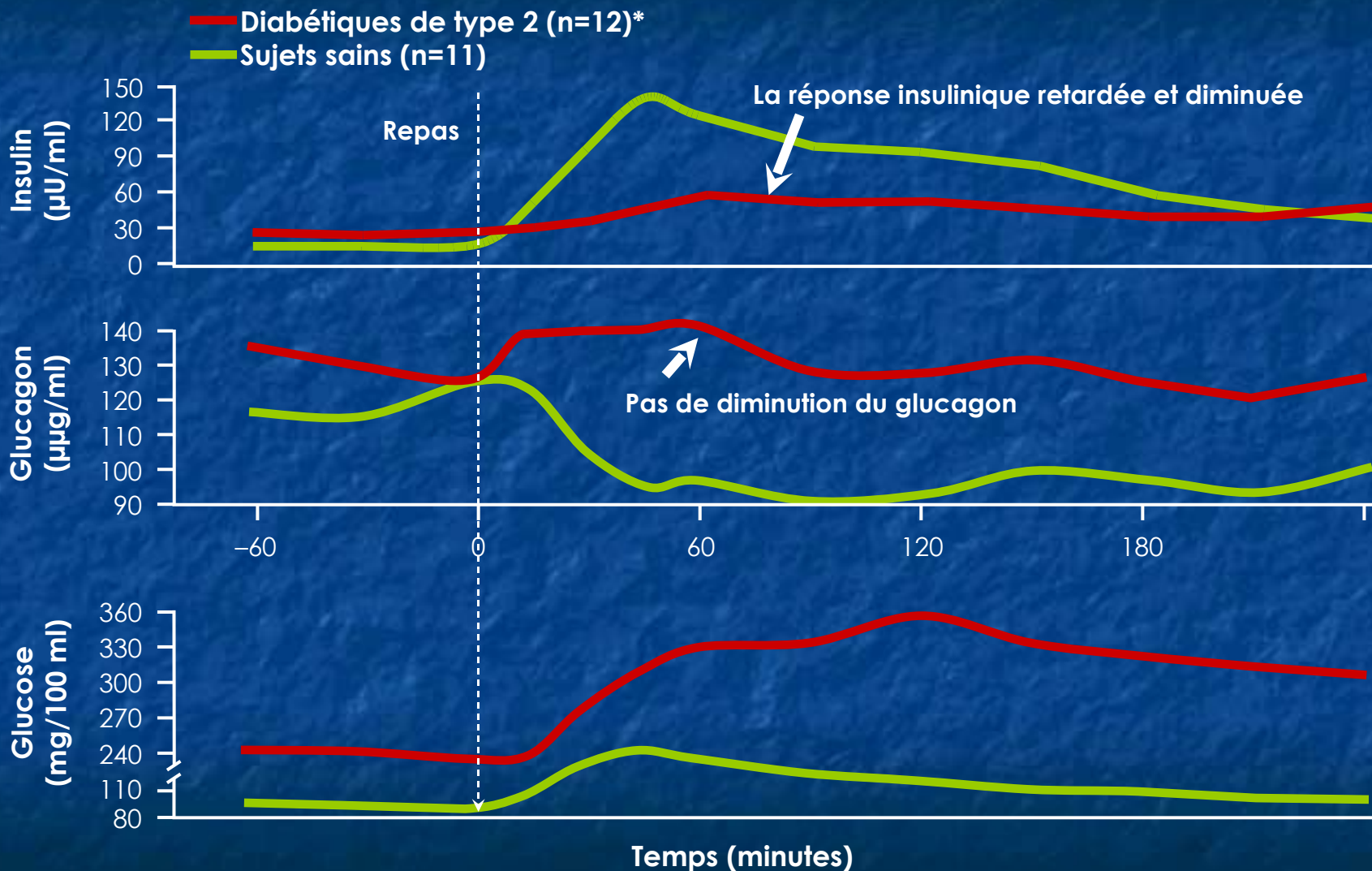
- **1902 : Bayliss et Starling : un facteur produit par l'intestin peut stimuler la sécrétion du pancréas.**
- **1932 : La Barre dans son traité « traitement du diabète par l'incrétine » décrit une activité hormonale qui dérive de l'intestin et qui augmente le réponse endocrine du pancréas**

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

- Sécritée par les cellules L de la partie distale du tube digestif (iléum et colon)
- Stimule la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante
- Supprime la libération de glucose par le foie en inhibant la sécrétion de glucagon de manière gluco-dépendante

GIP

- Sécritée par les cellules K de la partie proximale du tube digestif (duodenum)
- Stimule la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante

GLP-1 = glucagon-like peptide; GIP = glucose dépendant insulintropic

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^R

- Exenatide : BYETTA^R 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 bêta au glucose,
 - diminution de la sécrétion de glucagon.
 - un ralentissement de la vidange gastrique et
 - une diminution de la prise alimentaire.

Exenatide : BYETTA[®] 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^R

- **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^R**
 - **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^R

- **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^R**

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

BYETTA[®] : 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[®] : 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[®] : 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^R
 - Vidagliptin GALVUS^R

Sitagliptin JANUVIA[®]

Résultats des études cliniques

- Bonne efficacité et tolérance de la sitagliptin JANUVIA[®]
 - 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[®]

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[®]

En pratique

- **JANUVIA[®] 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[®]: 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[®]

Résultats des études cliniques

- **Bonne efficacité et tolérance de la vidagliptin GALVUS[®]**
 - 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

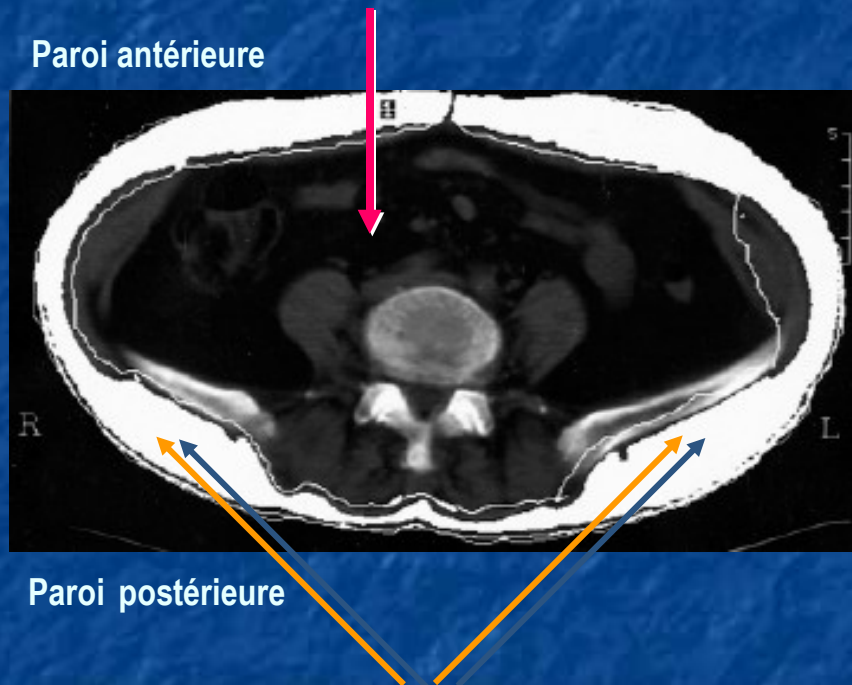
- **Le système endocannabinoïde : 2 récepteurs spécifiques CB1 CB2**
- **Activation de CB1 : dont la stimulation, entre autres effets, tend à augmenter l'appétit**

Le tissu adipeux est constitué de dépôts anatomiques distincts

Tissu adipeux VISCÉRAL

Localisation :

- Dans la cavité abdominale, en arrière des muscles abdominaux



Localisation :

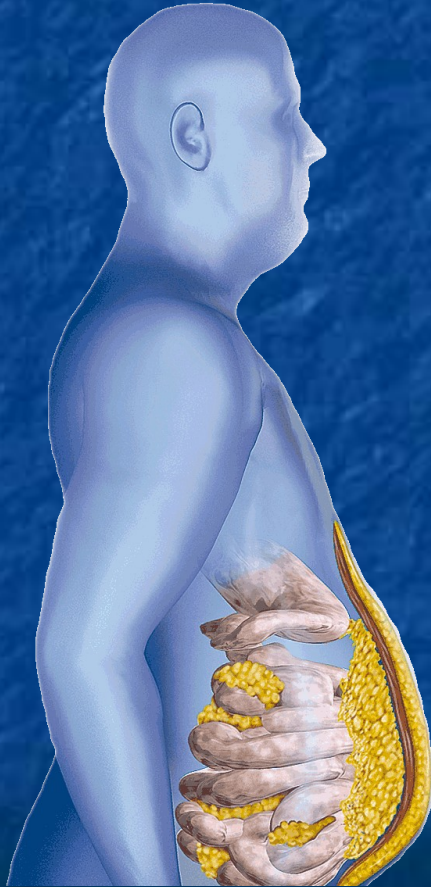
- Sous la peau, en avant des muscles abdominaux
- Prédominant dans la partie inférieure du corps (fesses, cuisses)

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**

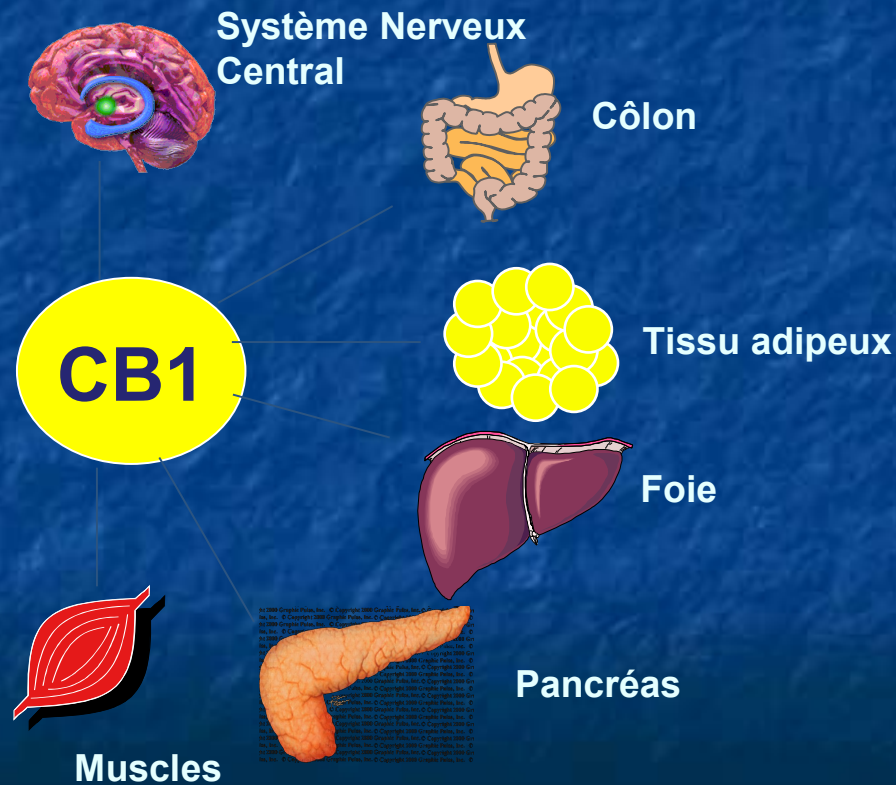
↗ Sécrétion d'adipokines

- PAI1 (coagulation)

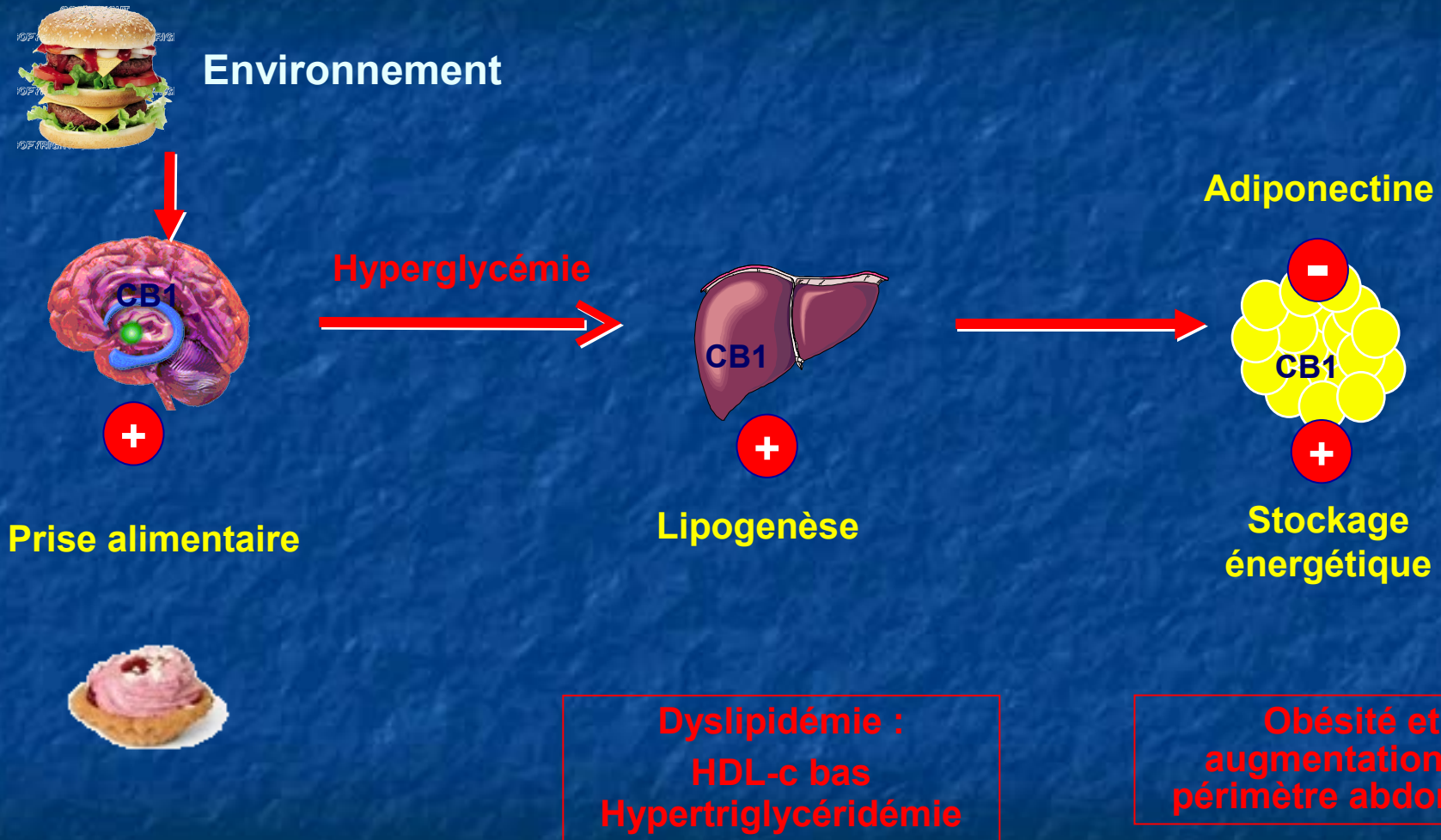
- IL6 et angiotensinogène (inflammation)

Localisation du récepteur CB1

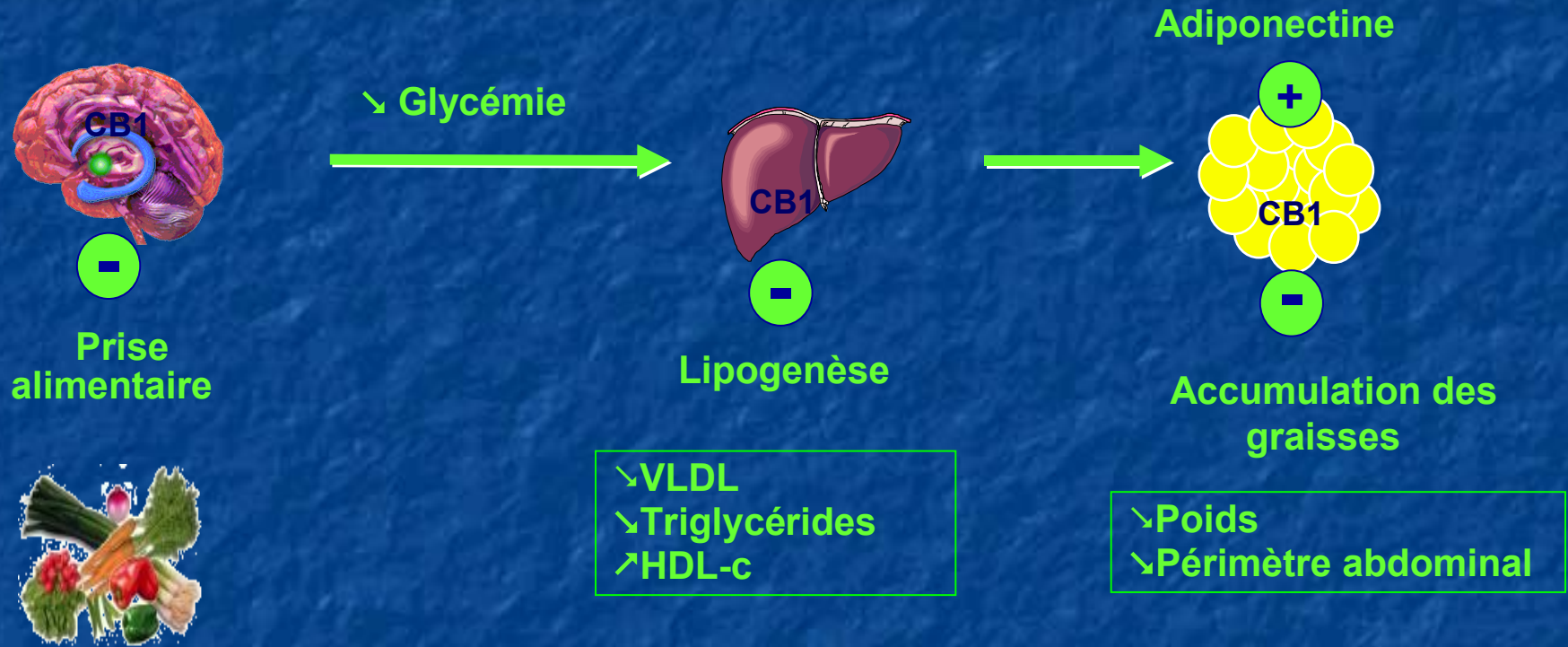
- CB1 : Récepteur endocannabinoïde le plus exprimé dans l'organisme
- Localisation dans les organes de régulation du métabolisme énergétique



HYPERACTIVATION du récepteur CB1



BLOCCAGE du récepteur CB1



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

Le rimonabant ACOMPLIA^R : mécanismes d'action

- **antagoniste des récepteurs CB1 des cannabinoïdes endogènes,**
- **tend à diminuer l'appétit**
- **rimonabant ACOMPLIA^R 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^R 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-sécretrices :
 - sulfamides hypoglycémiants 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^R tend à diminuer l'appétit**
- **De moyens hormonaux classiques :**
 - **insulines**

En résumé : on disposera

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

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