

Nouvelles thérapeutiques

Prise en charge du diabète du type 2



VICTOR

52 ans

- HTA traitée depuis 5 ans
- Diabète de type 2 évoluant depuis 3 ans et traité par metformine depuis 2 ans.



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

Contexte clinique

Diabète de type 2 évoluant depuis 3 ans

Hémoglobine glyquée

2008

HbA_{1c}

6,9 %

2009

HbA_{1c}

7,2 %

2010

HbA_{1c}

7,9 %



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

Examen clinique

Poids

2008



Périmètre abdominal **100**
cm

2009



Périmètre abdominal **102**
cm

2010



Périmètre abdominal **103**
cm

Pression artérielle

2008

PAS : **130** mmHg
PAD : **80** mmHg

2009

PAS : **140** mmHg
PAD : **80** mmHg

2010

PAS : **145** mmHg
PAD : **85** mmHg



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

Autres examens biologiques



Bilan lipidique

CT : 2,1 g/L
TG : 1,8 g/L
HDL-c : 0,5 g/L
LDL-c : 1,2 g/L

Fonction rénale

Créat. plasm. : 97 $\mu\text{mol/L}$
(11mg/l)
Cl Creat. : 106 ml/ml
Microalbuminurie : 15 mg/24h

Date : 2010

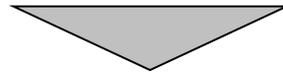
Patient
sans antécédent
d'hypercholestérolémie,
non traité
par hypolipédiant



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

Prise en charge hygiéno-diététique

**Patient suivi régulièrement par une diététicienne
depuis le diagnostic de son diabète**



Régime alimentaire suivi

Activité physique pratiquée :
30 minutes de marche/jour



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

Traitement actuel

Date : Mars 2008

cerfa
n°60-3937

Identification du prescripteur Dr. Paul rue du Chemin N° SIRET : 222222222	Victor Martin 52 ans
---	-------------------------

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)

- Metformine 1g x 2 par jour
- Enalapril 20 mg : 1 cp par jour

*Pour 1 mois
à renouveler pendant 3 mois*

(MALADIES INTERCURRENTES)

Date : Dernière consultation de 2010

cerfa
n°60-3937

Identification du prescripteur Dr. Paul rue du Chemin N° SIRET : 222222222	Victor Martin 52 ans
---	-------------------------

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)

- Metformine : 1 g x 2 par jour
- Enalapril-HCTZ 20/12,5 mg : 1 cp par jour

*Pour 1 mois
à renouveler pendant 3 mois*

(MALADIES INTERCURRENTES)



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

En consultation



**Après 2 ans de traitement par metformine,
le patient n'est toujours pas équilibré**

Quelle conduite à tenir ?

Objectifs

- **Tension artérielle inférieure à 130/80**
 - D'où la modification récente de son traitement anti-hypertenseur
- **LDL cholestérol inférieur à ?**
 - Introduction d'une statine ?
- **HbA1c inférieure à 7%**
 - Quels choix avons nous?

Recommandations actuelles

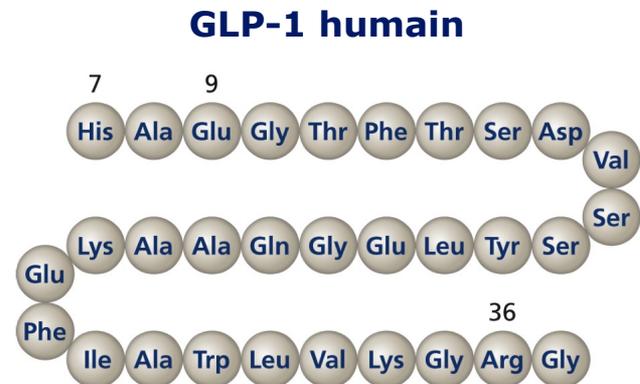
Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	<i>Etape 1</i> Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	<i>Etape 2</i> MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	<i>Etape 3</i> BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	<i>Etape 4</i> TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	INSULINE ± ADO + MHD <i>Etape 5</i> INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

Recommandations actuelles

- **Elles ne tiennent pas compte de la nouvelle branche des traitements anti-diabétiques.**
- **Les incrétino-mimétiques: médicaments du GLP1**
 - **Les inhibiteurs du DPP4**
 - **Sitagliptine (Januvia et Velmetia)**
 - **Combiné à la metformine dans Janumet et Xelevia**
 - **Vildagliptine (Galvus)**
 - **Combiné à la metformine dans Eucréas**
 - **Saxagliptine (Onglyza)**
 - **Les analogues du GLP1**
 - **Byetta (exénatide) 2inj/jour**
 - **Victoza (liraglutide) 1inj/jour**

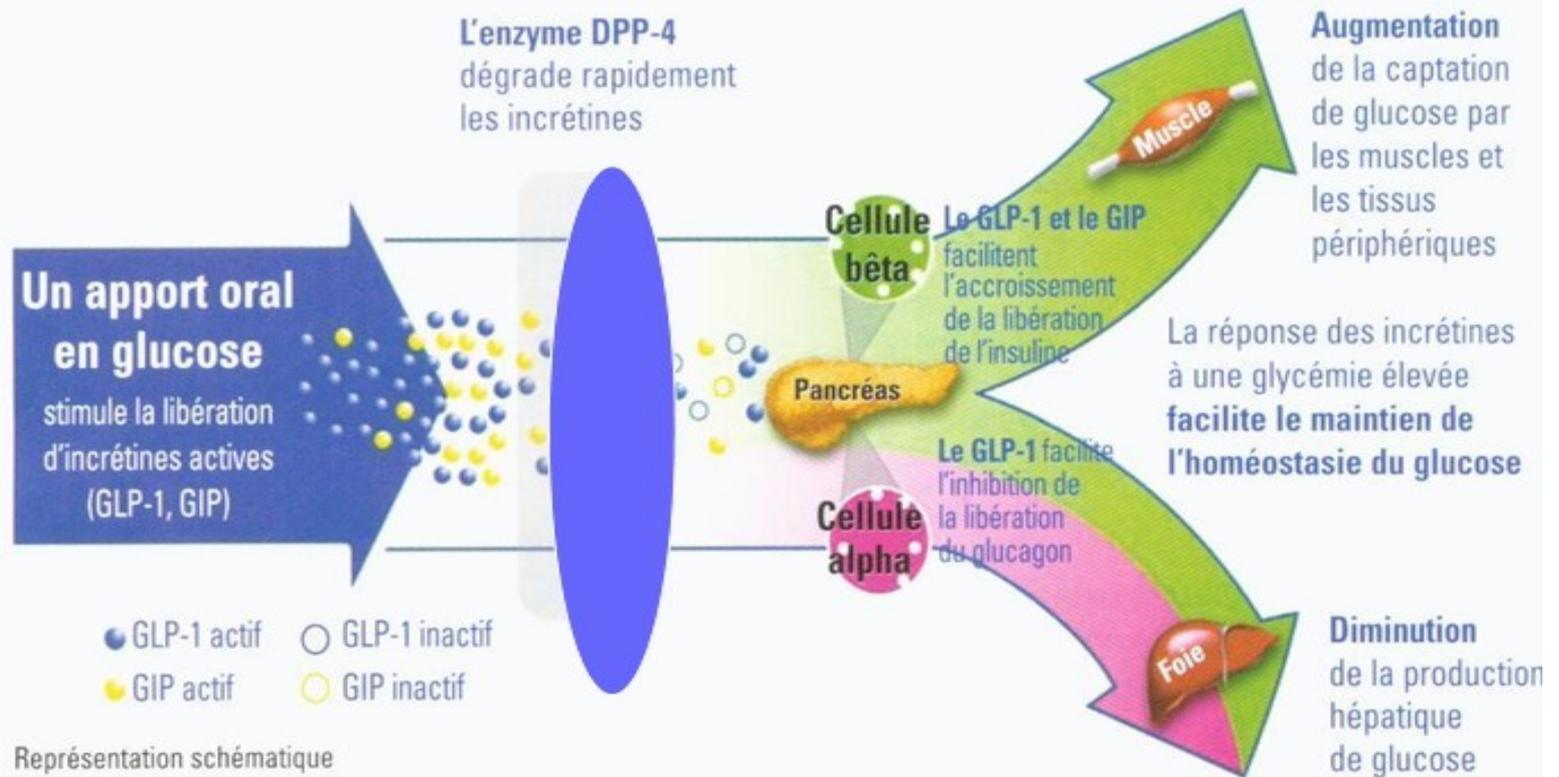
Qu' est-ce que le GLP-1 ?

- ❖ Hormone sécrétée par les cellules L intestinales (partie distale de l'intestin grêle) ⁽¹⁾
- ❖ Agit sur le pancréas en fonction de la glycémie ⁽¹⁾
 - Stimule la sécrétion d'insuline
 - Inhibe la sécrétion de glucagon
- ❖ Dégradé par les enzymes DPP-IV ⁽¹⁾
 - Durée de vie très courte (1 à 2 minutes)



Les actions du GLP-1 humain

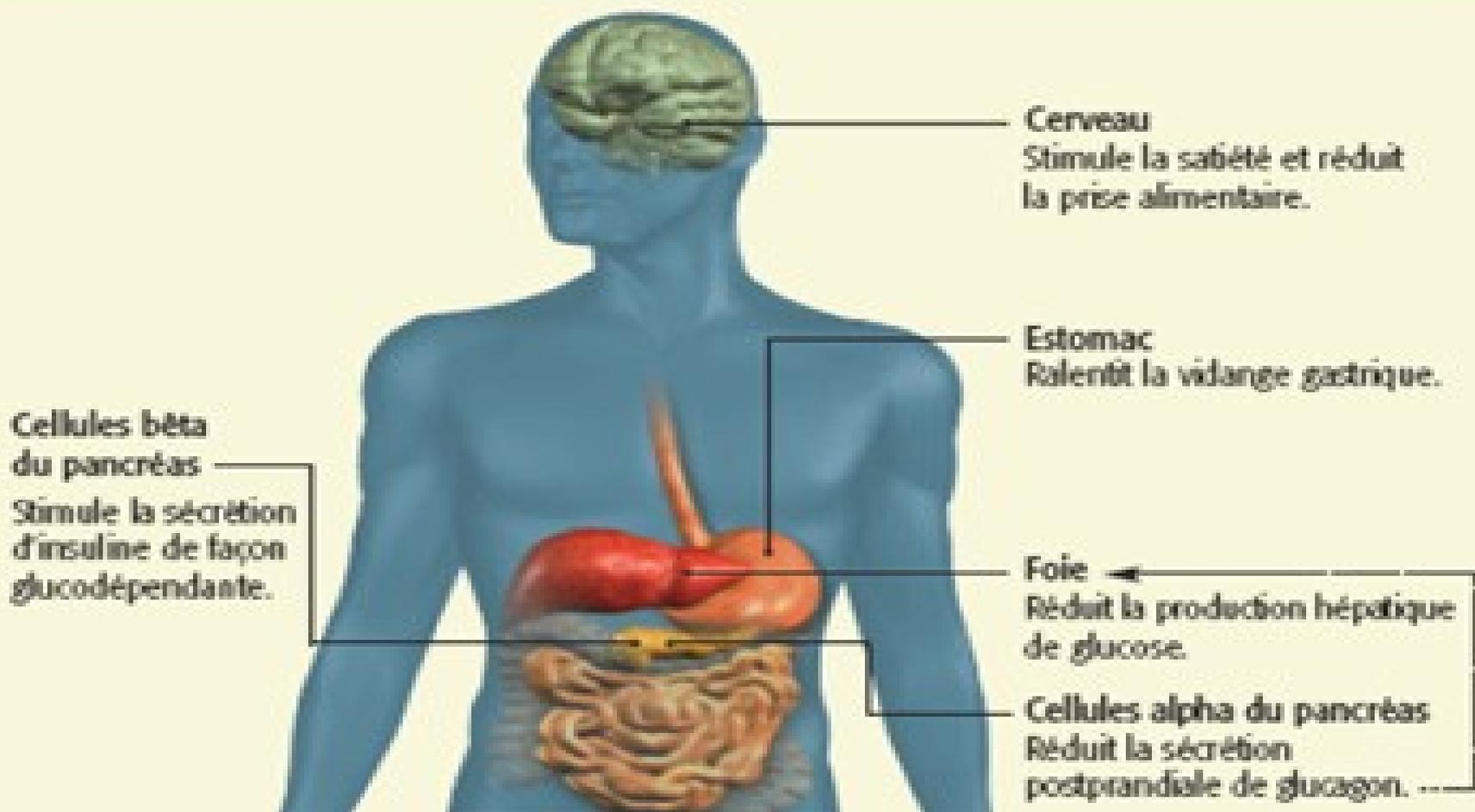
Action gluco-dépendante du GLP-1 et du GIP sur la fonction des cellules bêta et alpha^(8,12,15,16,18-21)



Les actions du GLP-1 humain

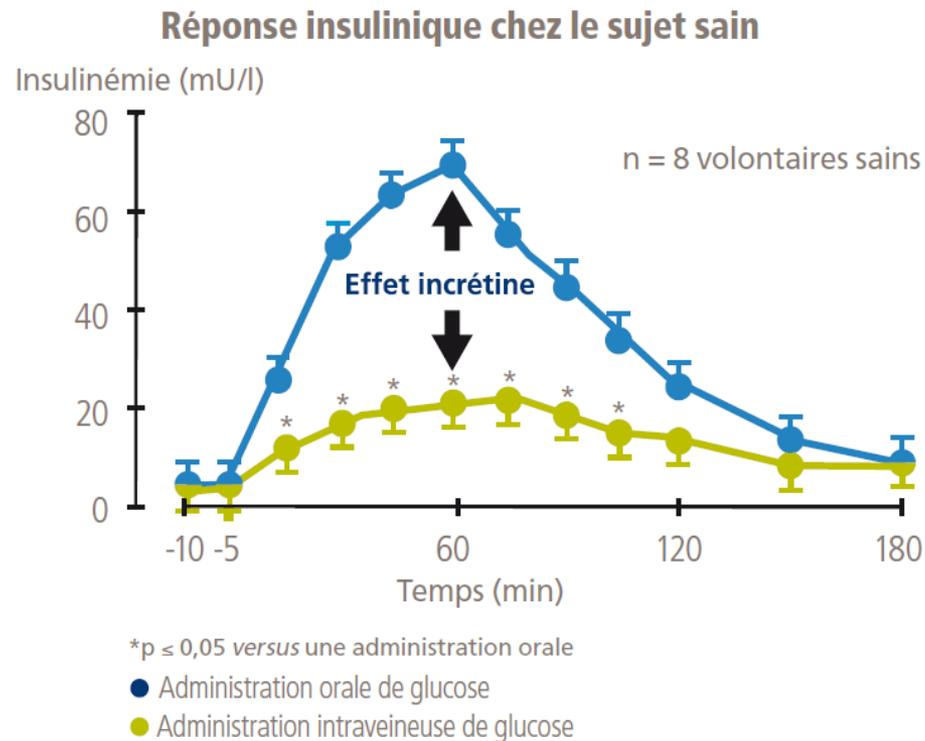
Le GLP-1 régule le glucose en agissant sur le pancréas, l'estomac et le cerveau (1,2,3,4,5)

La sécrétion du GLP-1 est diminuée chez les patients diabétiques de type 2 (6)



GLP-1, contributeur majeur de “l’effet incrétine”⁽²⁾

L’effet incrétine est défini par la différence d’insulinémie après une administration orale de glucose *versus* une administration IV⁽³⁾

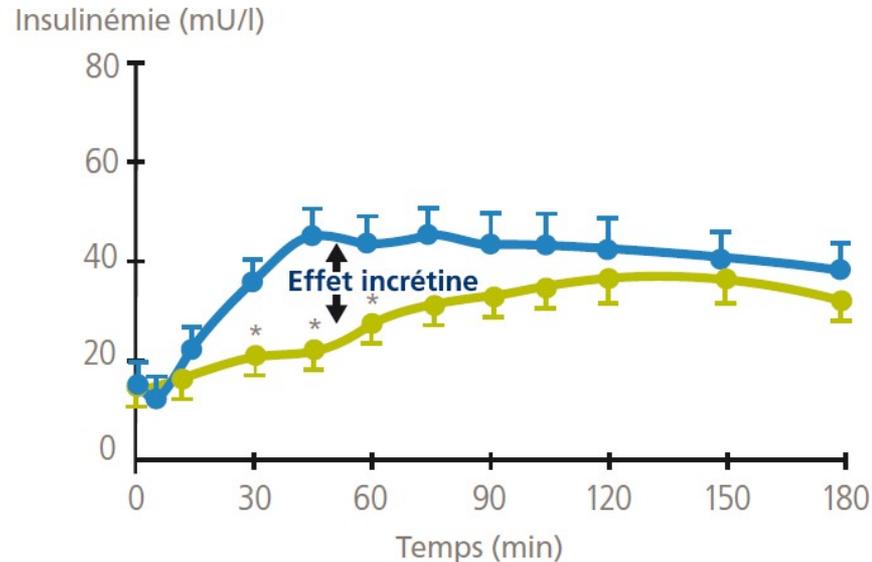


2. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87: 1409-39.

3. Nauck M, *et al.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29: 46-52.

GLP-1 et diabète de type 2

Réponse insulínique chez le diabétique de type 2



*p ≤ 0,05 versus une administration orale

● Administration orale de glucose

● Administration intraveineuse de glucose

➔ Altération de l'effet incrétine ⁽⁴⁾

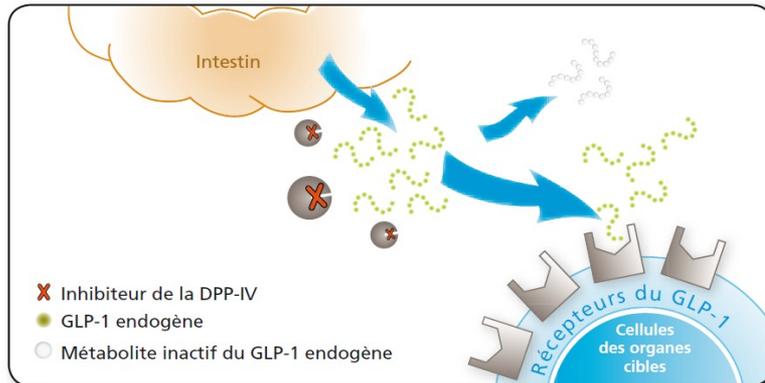
➔ Diminution de la sécrétion de GLP-1 ⁽⁵⁾

Comment combler ce déficit en GLP-1 chez les patients DT2?

4. Nauck M, *et al.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29: 46-52.

5. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287: E199-206.

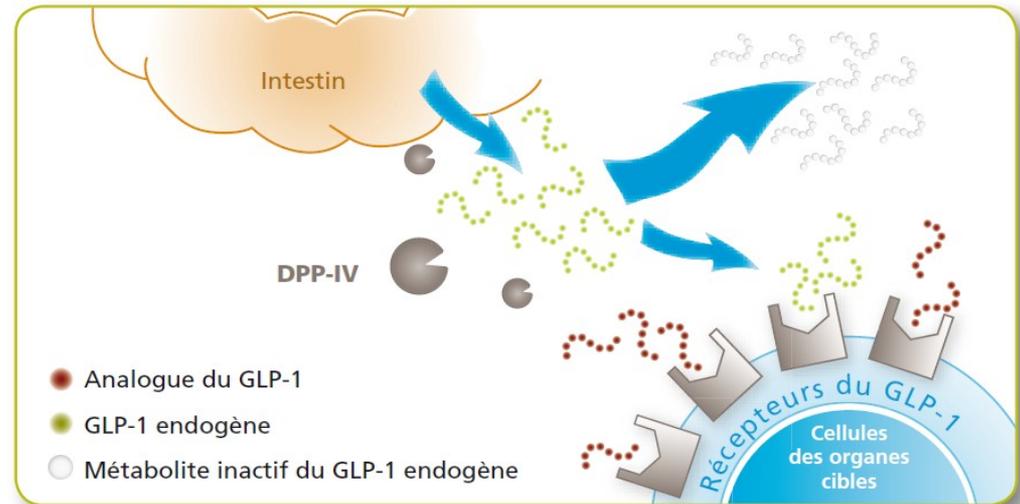
2 voies thérapeutiques possibles



- Action **indirecte** des inhibiteurs de la DPP-IV sur les organes cibles
- via l'inhibition de la dégradation du GLP-1 endogène par la DPP-IV

Les inhibiteurs de la DPP-4

Les analogues du GLP-1



- Action **directe** de l'analogue du GLP-1 sur les organes cibles
- via un apport exogène d'analogue du GLP-1 résistant à la DPP-IV



Victor,
52 ans
Taille : 1,82 m

En consultation



**Après 2 ans de traitement par metformine,
le patient n'est toujours pas équilibré**

Quelle conduite à tenir ?

Associations habituelles

- **Association Sulfamides ou Glinides**
 - Efficace
 - Mais hypoglycémies, prise de poids et épuisement du pancréas
- **Association IAG**
 - Efficacité modérée, troubles digestifs non négligeables
- **Association Glitazones**
 - Efficace sur la glycémie à jeun
 - Problème de prise de poids

Nouvelles possibilités: association inhibiteurs du DPP4

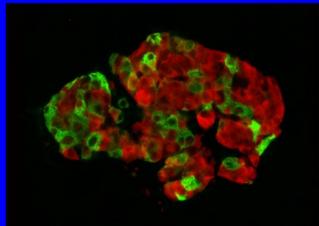
- Pas d'hypoglycémie sauf en association aux sulfamides**
- Espoir de non épuisement des réserves en cellules Béta à confirmer**
- Effet neutre sur le poids**
- Pas dans l'insuffisance rénale (étude en cours)**

- Efficacité identique entre les différentes molécules: -1% d'HbA1c**
- Sécurité: recul de 5 ans pour la sitagliptine sans alerte de pharmacovigilance**

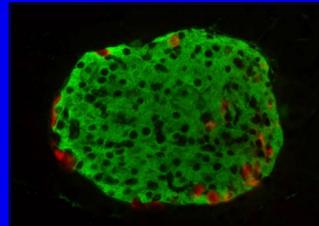
Vildagliptine: pb hépatique

Saxagliptine: récente, passe par le CYT P450

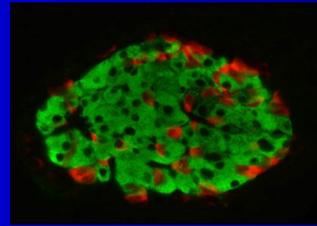
En traitement chronique chez le modèle de souris, la Des-F-sitagliptine restaure une proportion normale de cellules β



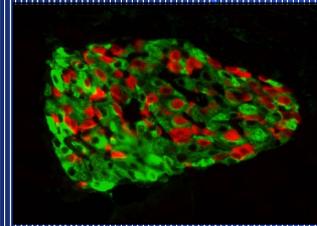
Contrôle Diabétique



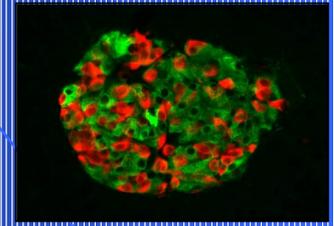
Contrôle non-diabétique



Des-F -sitagliptine



Rosiglitazone



Glipizide

Les sections de pancréas de chaque groupe étaient colorées avec un AC anti-insuline ou un AC anti-glucagon. L'insuline apparaît en vert et le glucagon en rouge

Nouvelles possibilités: association inhibiteurs du DPP4

- **Sitagliptine: AMM en monothérapie, bithérapie, trithérapie avec metformine, sulfamides, glitazones et/ou insuline**
1.79 euros par jour (même prix seul ou avec metformine)
- **Vildagliptine: AMM en bi ou tri thérapie avec metformine, sulfamides et/ou glitazone**
1.91 euros par jour seul, 1.77 euros avec metformine
pb de surveillance hépatique en raison d'hépatite sur le modèle animal, pour le moment rien en pharmacovigilance mais « place limitée dans le traitement dans le diabète de type 2 » selon l'HAS
- **Saxagliptine: AMM en bi ou tri thérapie avec metformine, sulfamides et/ou glitazone**
1.51 euros par jour

Nouvelles possibilités: association analogues du GLP1

- **Pas d'hypoglycémie,**
- **Nausées surtout à l'initiation du traitement**
- **Effet intéressant sur le poids**
- **Pas dans l'insuffisance rénale**

- **Efficacité démontrée: en moyenne -1% d'HbA1c**
- **Sécurité:**
 - **Pas de confirmation du risque de pancréatite évoqué avec le Byetta**
 - **Pharmacovigilance favorable actuellement**
 - **Recul de 3 ans pour le moment**

Nouvelles possibilités: association analogues du GLP1

- **Byetta : AMM en bi ou tri thérapie avec metformine et/ou sulfamides**
2 injections par jour, 2 dosages dans 2 stylos différents, prix journalier: 3.67 euros
- **Victoza: AMM en bi ou tri thérapie avec metformine et/ou sulfamides et/ou glitazone**
1 injection par jour, 1 dosage d'introduction puis 2 dosages au long cours dans le même stylo, prix journalier..., stylo 110 euros

CONCLUSION

- **La classe des incrétino-mimétiques a toute sa place dans la stratégie d'escalade thérapeutique par l'effet sur l'HbA1c, sur le poids et le faible taux d'hypoglycémies**
- **La forme injectable des analogues des GLP1 restera un frein pour certains patients**