

# Le point sur les nouveaux traitements du diabète

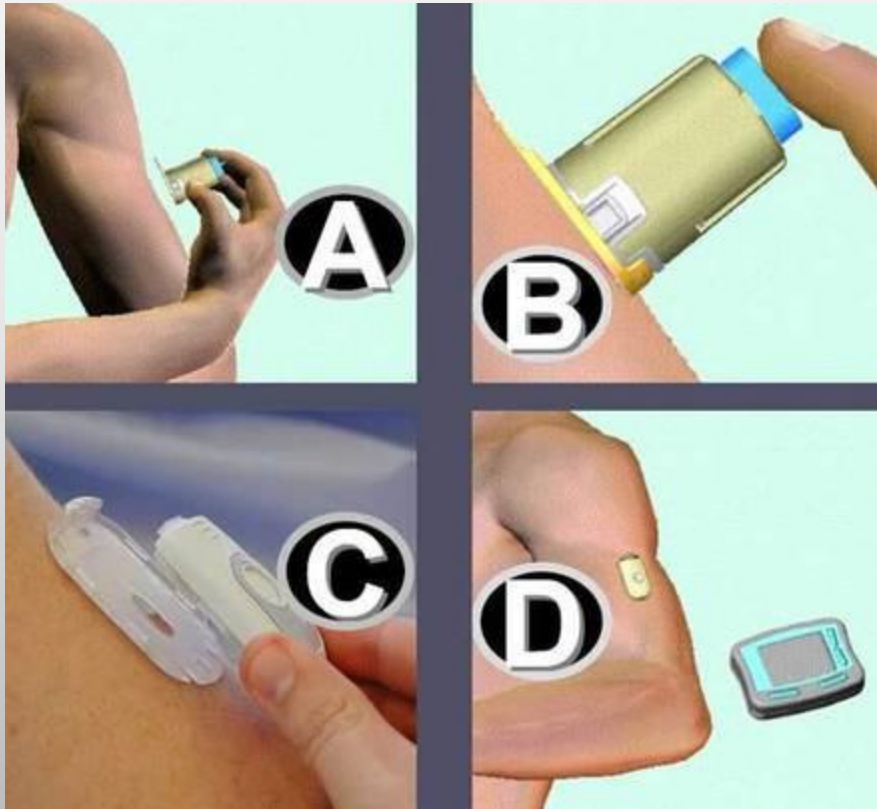
Ce qu'il faut retenir pour le  
généraliste

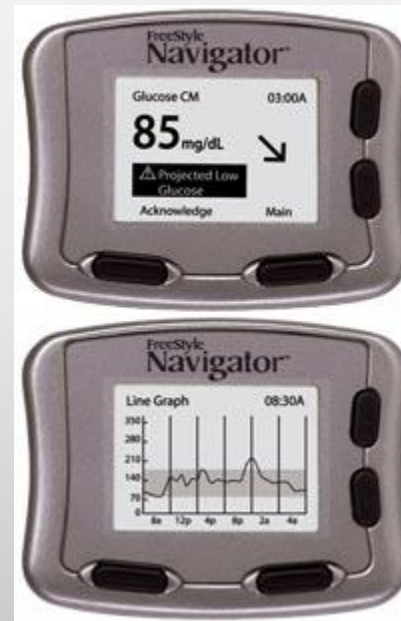
Dr G . FRIES  
Service d'endocrinologie  
CHG Carcassonne

# Dans le diabète de type 1

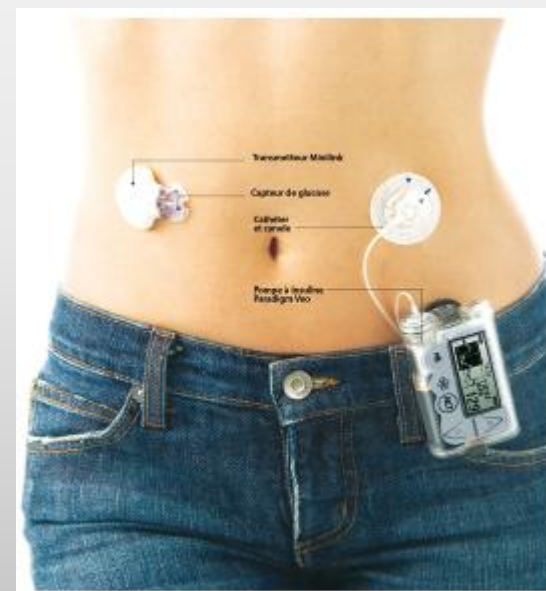
- Depuis quelques années la diabétologie évolue vite ce qui est passionnant mais rend plus difficile les décisions thérapeutiques
- Découverte de l'Insuline 1923
- L'autocontrôle glycémique (années 70 )
- Les pompes a insuline
- Les nouvelles insulines analogues rapides et lents
- **Les enregistreurs glycémiques en continu (cgm)**
- Les systèmes asservis
- **les greffes d'ilots**

# Enregistrement glycémique continu toutes les 2 minutes pendant 5 jours avec navigator





# Enregistrement glycémique avec pompe paradygm ou veo couplée à un capteur de glucose pendant 7 jours



# Mesure continue de la glycémie: espoir déçu ou révolution pour demain ?

- Points négatifs

Problème du coût du capteur

Mesure du glucose dans le liquide interstitiel , retard par rapport à la détection des hypoglycémies

Problème de la fiabilité de la mesure inférieure à celle des lecteurs de glycémie en particulier pour les hypoglycémies

- Points positifs

L' étude STAR (diabétologia 2010) montre une meilleure réduction de HBA1c dans le groupe CGM

Travail d'Eric Renard en boucle fermé montre un temps plus important passé dans la cible glycémique et moins d'hypoglycémies

En pratique

Utile chez des patients avec hypoglycémies fréquentes ou qui n'améliorent pas leur HBA1c malgré un schéma insulinique optimisé

# Les greffes d'îlots

- En septembre 2009 l'équipe de LILLE (Inserm, CHU) a publié ses résultats sur 14 patients greffés.
- Après 3 à 6 ans de suivi 11 patients gardent des îlots fonctionnels et avec un équilibre satisfaisant
- Pour 8 d'entre eux 57% sans aucune injection d'insuline, 3 ont secondairement perdu leur greffon
- Jusque là les îlots greffés avaient une durée de vie de 1 à 2 ans maximum
- Nécessité d'un puissant traitement anti rejet et grande importance de la fonction initiale des cellules greffées
- Réservé aux formes de diabète les plus instables pronostic vital engagé
- obstacle faible disponibilité des pancréas humain espoir à partir de cellules souches embryonnaires

# Protocole de transplantation

- Le pancréas prélevé chez un donneur est digéré par une enzyme (collagénase) qui permet d'isoler les îlots du reste du tissu pancréatique
- Les îlots qui contiennent des cellules beta et alpha sont perfusés via un cathéter au niveau de la veine porte du foie ou ils vont s'implanter et sécréter l'insuline



# Nouveautés dans le diabète de type 2

Les incrétines

# Les incrétines

- Deux incrétines majeures identifiées :
  - **Le GLP-1** (= Glucagon-like peptide 1)
    - Synthèse et sécrétion par les cellules L de l'iléon
    - Action sur plusieurs sites: cellules pancréatiques  $\beta$  et  $\alpha$ , tractus digestif, système nerveux central, poumons et cœur
    - Actions médiées par la liaison à un récepteur membranaire
    - Détruit rapidement par l'enzyme DPP4
  - **Le GIP** (= Glucose-dependent insulintropic polypeptide)
    - Synthèse et sécrétion par les cellules K du jéjunum
    - Action sur les cellules  $\beta$  pancréatiques essentiellement mais également sur les adipocytes
    - Actions médiées par la liaison à un récepteur membranaire
- L'effet incrétine est principalement dû aux effets du GLP-1

# Le potentiel thérapeutique du GLP-1 est limité par son inactivation rapide

Inactivation rapide (DPP-IV),  
Demi-vie courte ( $\sim 1-2$  min)

```
graph TD; A["Inactivation rapide (DPP-IV),  
Demi-vie courte (~1-2 min)"] --> B["Le GLP-1 doit être administré de façon continue  
(perfusion)"]; B --> C["Inconvénient pour le traitement  
d'une maladie chronique telle que  
le diabète de type 2"];
```

Le GLP-1 doit être administré de façon continue  
(perfusion)

Inconvénient pour le traitement  
d'une maladie chronique telle que  
le diabète de type 2

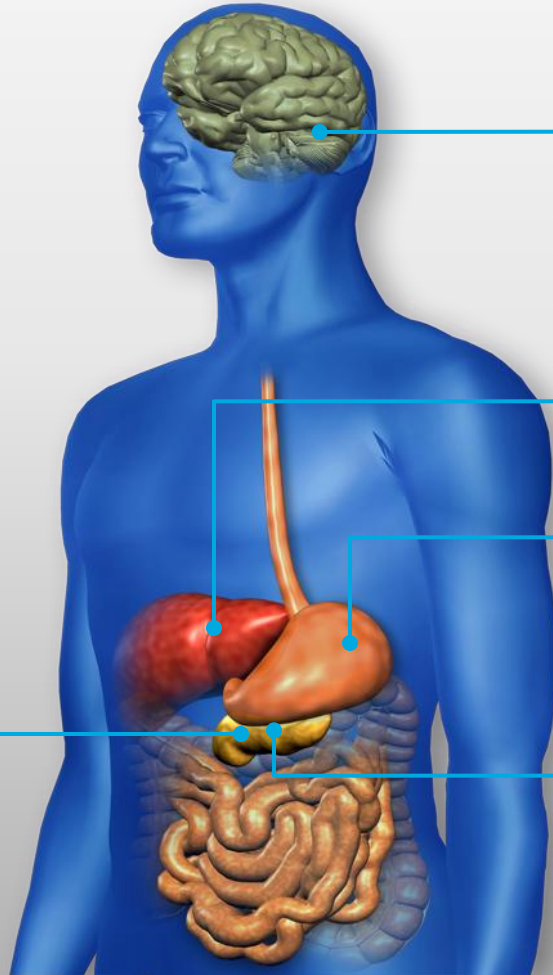
# L'hormone incrétine GLP-1, un régulateur physiologique de l'homéostasie du glucose

*Améliore la réponse des cellules bêta*

*Réduit les besoins de l'organisme en insuline en agissant sur différents sites*

**Cellules bêta du pancreas:**

Stimule de façon glucodépendante la sécrétion d'insuline



Cerveau :  
Stimule la satiété et réduit la prise alimentaire

Foie :  
Réduit la production hépatique de glucose

Estomac :  
Ralentit la vidange gastrique

Cellules alpha du pancréas :  
Réduit la sécrétion postprandiale de glucagon

# Les nouveaux insulinosécrétagogues

- Gliptines inhibiteurs des DPP4 enzymes qui détruisent GLP1 celui-ci n'est sécrété que si sujet est en hyperglycémie (effet incrétine) pas de risque d'hypoglycémie
- Exénatide et Liraglutide analogues du GLP1 , GLP1 peptide à  $\frac{1}{2}$  vie courte 1 a 2 mn sécrété à la demande au fur et a mesure quand la glycémie augmente en post prandial , le GLP1 stimule la sécrétion d'insuline

Gliptine et exénatide ne font pas prendre de poids

# Les gliptines : inhibiteurs des DPP4

- à prescrire en deuxième intention en association avec un insulinosensibilisateur la metformine
- La plupart des molécules sont commercialisées en association avec la metformine
- Sitagliptine : januvia , xelevia  
avec metformine janumet , velmetia
- Vidagliptine galvus avec metformine eucreas
- Saxagliptine : onglyza
- C I: insuffisance rénale sévère à modérée clairance < 50
- Surveillance hépatique
- Moins d'effets secondaires que le GLP1 mais moins d'efficacité

# Analogues du GLP1 (injectables)

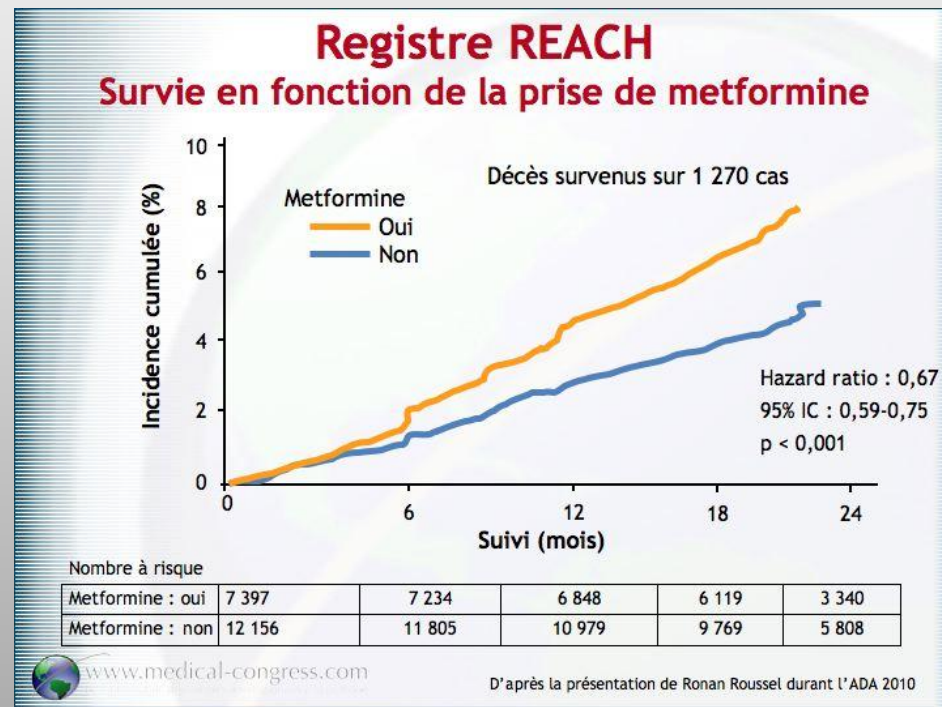
- **Exenatide byetta** qui existe en 2 dosages 5 et 10 microg doit se faire 20 mn avant repas  
Remboursement en tri thérapie metformine ou glitazone + sulfamide ,AMM aussi en bithérapie
- **Liraglutide victoza** 3 dosages 0.6 mg 1.2 mg 1.6 mg une seule injection par jour à la même heure  
Remboursement et AMM en bithérapie
- Effets secondaires digestifs pour les 2 molécules
- Ne font pas grossir
- CI : insuffisance rénale sévère à modérée clairance <60ml/mn Atcd de pancréatite

# La metformine commercialisée en 1959 en France

- Depuis le résultat de l'étude UKPDS elle est plus prescrite en France et on voit moins de monothérapie aux sulfamides chez les diabétiques récents
- Souvent abandonnée au cours de l'évolution du diabète  
recours à l'insuline qui fait penser a tort qu'elle est superflue  
apparition d'une contre indication officielle  
arrêt à l'occasion d'un examen avec produit iodé ou d'une maladie aiguë intercurrente et oubli de reprise après cet événement oubli à la sortie d'une unité de soin cardiologique.  
peur que le patient présente un jour une CI aiguë tel OAP
- Il n'y avait pas de niveau de preuve de l'efficacité de la metformine pour les diabètes anciens compliqués
- Le registre REACH registre multinational de patients à risque CV élevé présenté à ADA 2010 répond à cette question (inclus 20000 patients diabétiques ayant présenté un événement CV)



Courbe de suivi à 2 ans chez des diabétiques en prévention secondaire du registre REACH(Réduction of atherothrombosis for continued health) en fonction ou non de l'utilisation de la metformine a l'inclusion



## Registre REACH suite

- Réduction de la mortalité avec des taux de 6.3%(IC 5.2 à 7.4) et de 9.8% (IC 8.4 à 11.2) à 2 ans
- Réduction retrouvée chez les patients chez lesquels on renonce à la metformine habituellement  
( DS avec ATCD insuffisance cardiaque, âges de 65 à 80 ans, insuffisant rénal modéré clairance entre 30 et 60ml/mn)
- Ce sont les patients les plus compliqués « fragiles » qui semblent tirer le plus de bénéfice du traitement
- Hypothèse à confirmer

## metformine et cancer Pr Pollack EASD 2010

- Les patients diabétiques ont un risque de cancer augmenté cancer du pancréas du colon et du sein
- Études épidémiologiques montrent une forte association entre traitement par metformine et diminution de risque de cancer
- Étude de 100 DT2 avec hépatite C suivi moyen 6 ans, l'incidence de l'hépatocarcinome est plus faible chez ceux traité par metformine (diabétologia 2010;53)
- **La metformine réduit l'absorption de la vitamine B12**

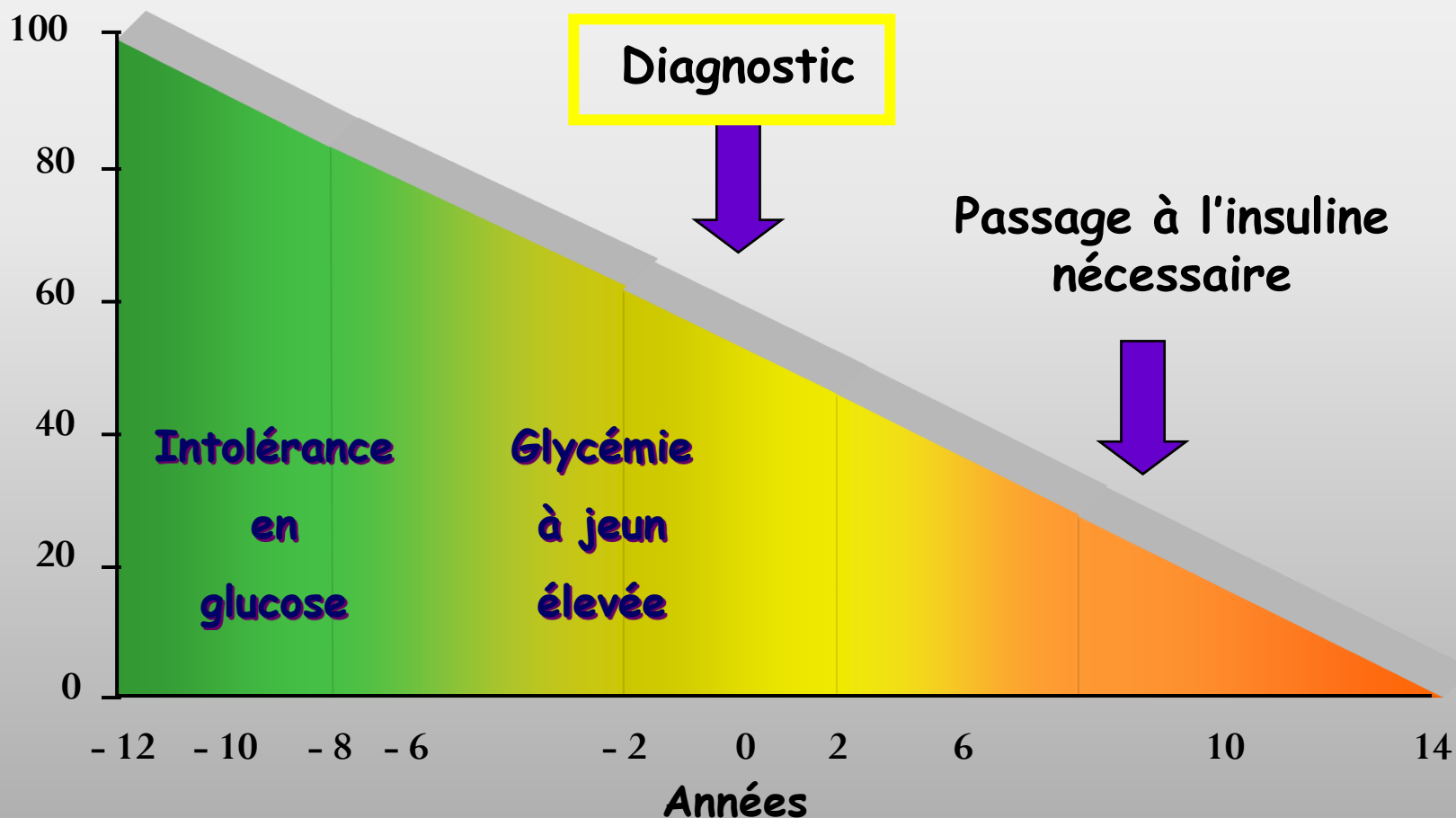
## - Recommandations générales sur la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 (Accord professionnel)

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit :

- être **précoce**
- être globale
- viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables ;
- être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète
- s'appuyer sur la participation active du patient
- faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé.
- Débuter par les mesures d'hygiène de vie : arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse

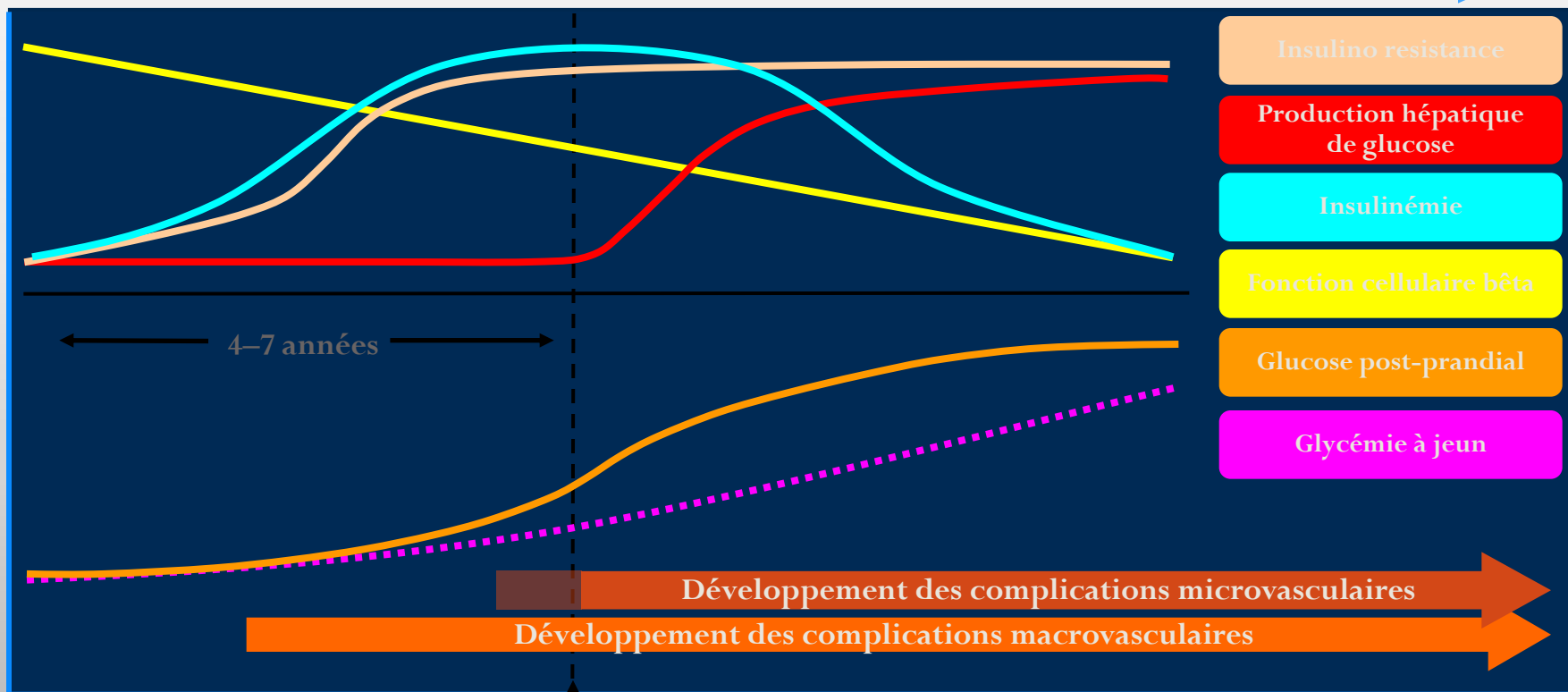
# Diabète de type 2 : une maladie qui s'aggrave au cours du temps

Fonctionnalité des cellules  $\beta$  (%)



# de type 2 et de ses complications <sup>a</sup>

Progression du diabète de type 2



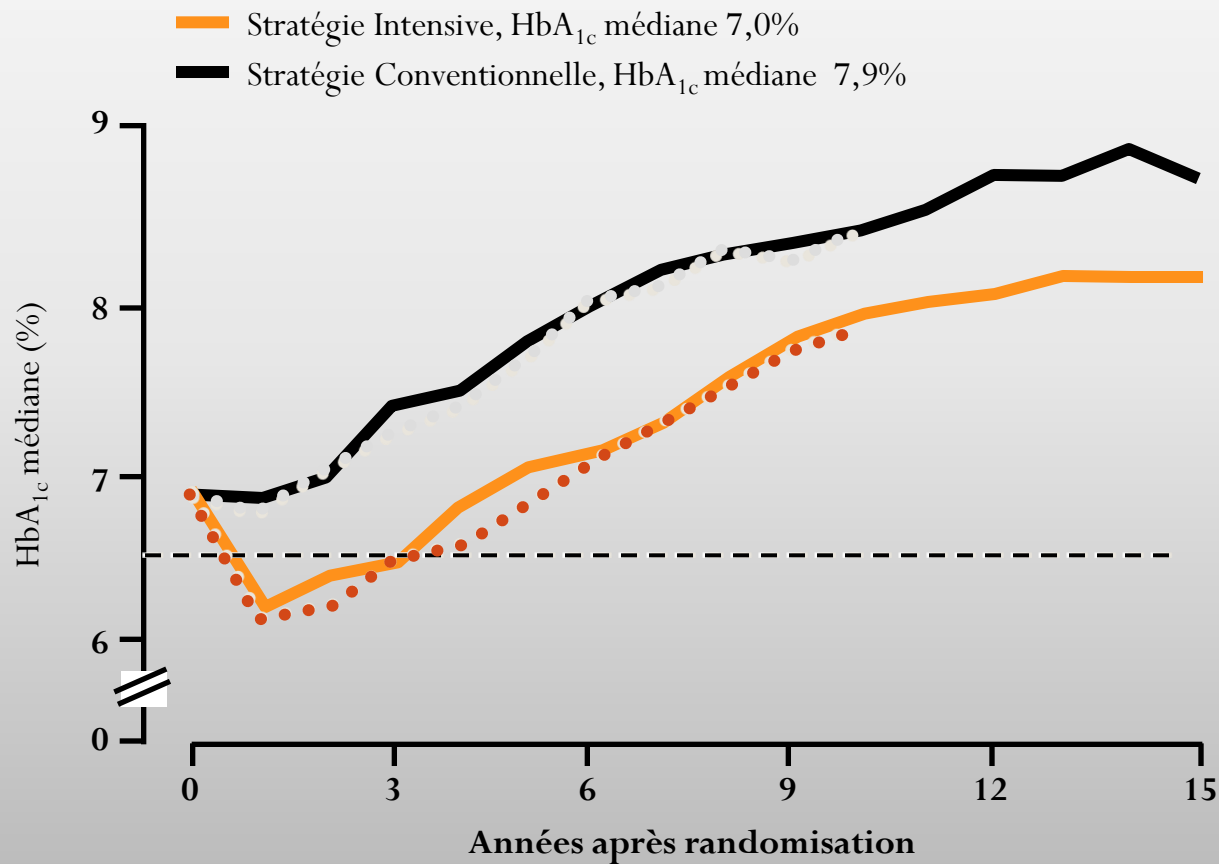
Intolérance au glucose

Diagnostic du diabète

<sup>a</sup> représentation conceptuelle

# UKPDS 33

## Diabète de diagnostic récent



# Stratégie thérapeutique

- Un objectif général de 6.5 %
- Une escalade thérapeutique/ 6 mois
- La définition de l'échec, donc de l'escalade thérapeutique
  - • Monothérapie : > 6.5 % bithérapie
  - • Bithérapie : > 7 % trithérapie ou insuline
  - • Trithérapie : > 8 % insuline



# En pratique objectif hba1c 6.5%

- Diabète récent : *Metformine* + *MHD*
- si insuffisant ou mal toléré Si insulino résistance ++ stéatose et pas CI *glitazone* en surveillant le poids
- Si insuffisant *inhibiteurs des DPP4*  
Place du *liraglutide* ? Cout? Fonction rénale

Si insuffisant ajout *sulfamide*

Si insuffisant soit *analogue du GLP1*

Soit *insuline basale* ( âge, poids, ancienneté du diabète, glycémie à jeun )



## Pour analogue GLP

- Hba1c <1.5% au dessus de l'objectif
- GAJ pas trop élevées
- GPP élevées
- Besoin d'éviter les hypo
- Surpoids
- Patient avec besoin d'un traitement simple
- Patient avec gros appétit
- Pas de signe de carence insulinique

## Pour l'insuline

- Hba1c >1.5% au dessus de l'objectif
- GAJ élevées
- GPP pas trop élevées
- Pas de pb avec les hypo
- Pas de pb de poids
- Patient pouvant gérer un traitement complexe
- Signes de carence insulinique