

ACTUALITES THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Docteur R.POTIER

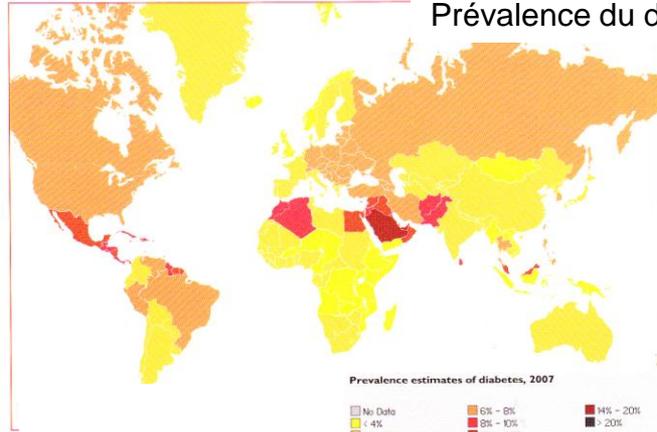
DEFINITION DU DIABETE

soit :

- ◆ Syndrome polyuro-polydipsique + amaigrissement + 1 glycémie $> 2\text{g/L}$
- ◆ 2 glycémies à jeun $\geq 1,26\text{g/l}$
- ◆ 1 glycémie $\geq 2\text{g/l}$ 2h après HGPO (75g glucose)

LE DIABÈTE DANS LE MONDE

Prévalence du diabète en 2007



6%

C'est la prévalence estimée en

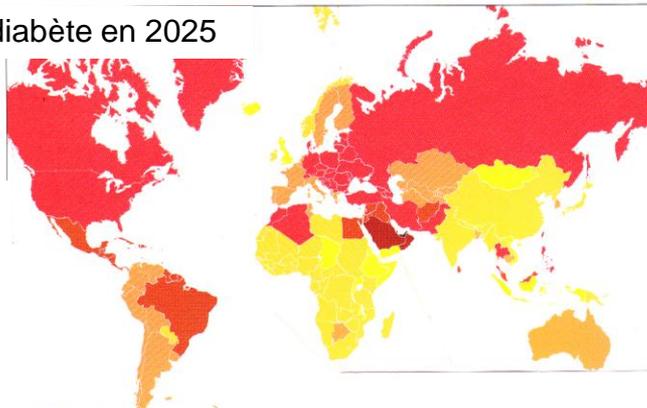
C'est la prévalence estimée en 2007 au niveau mondial soit 246 millions de diabétiques (groupe des 20-79 ans)

Prévalence du diabète en 2025

7,3%

Taux de prévalence estimé pour

Taux de prévalence estimé pour 2025 au niveau mondial soit 380 millions de diabétiques (groupe des 20-79 ans)



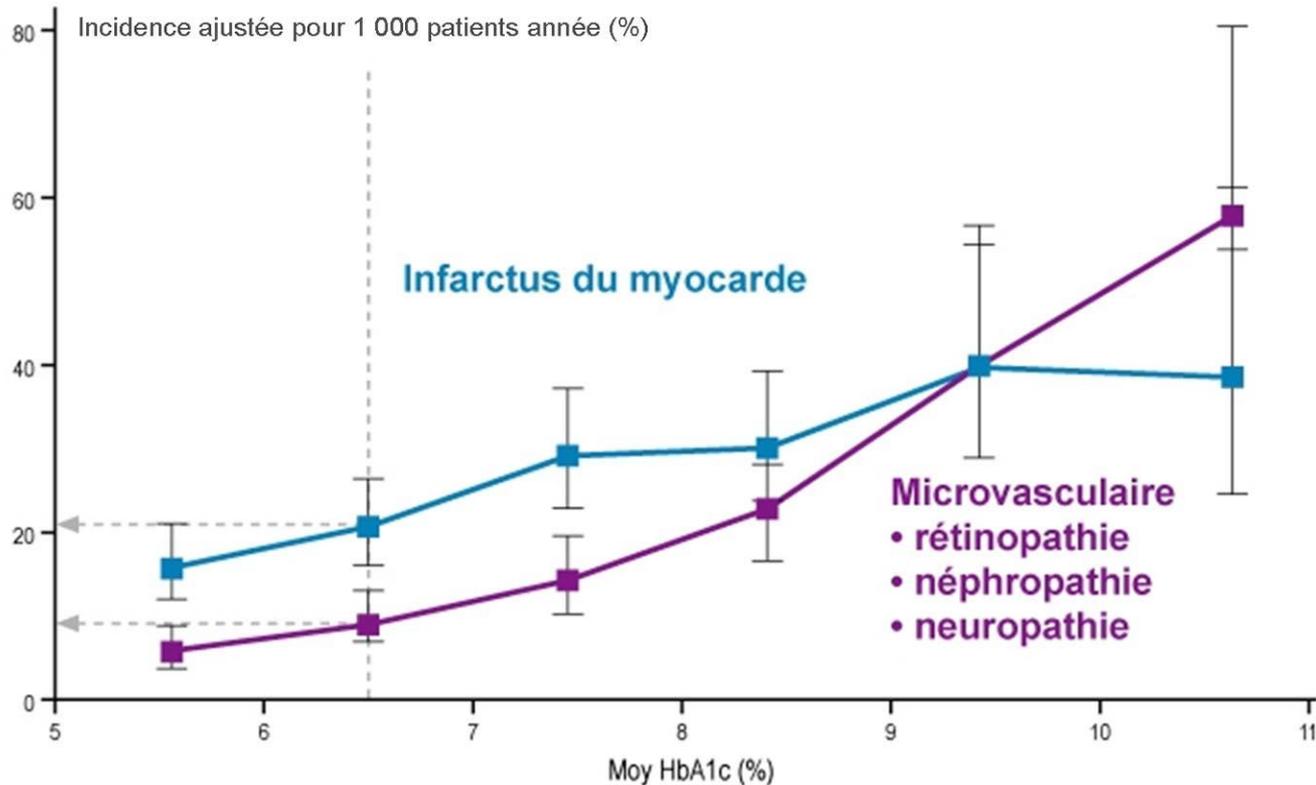
Source: Diabetes Atlas, International Diabetes Federation.



UKPDS : les enseignements

UKPDS 35 - Résultats (1)

Une étroite relation HbA1c - Complications



Pour la méthodologie de l'étude UKPDS, se reporter à la slide 5.

Stratton IM *et al.* Association of glycaemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

ETUDE UKPDS

1977 - 1997

Diabétiques 2 récents

Groupe trait. intensif HbA1c < 7 % / groupe trait. conventionnel \approx 7,9 %

- - 12 % ensemble des événements
- - 25 % rétinopathie, néphropathie
- - 16 % risque IFM non significatif
- - 6% décès

ETUDE POST-UKPDS

1997 - 2007

Diabétiques 2 récents

Groupe trait. intensif HbA1c \approx 7 % / groupe trait. conventionnel \approx 7 %

- - 12 % ensemble des événements
- - 24 % rétinopathie, néphropathie
- - 15 % risque IFM significatif
- - 13 % décès

TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE

HTA : micro-albuminurie

DYSLIPIDEMIES

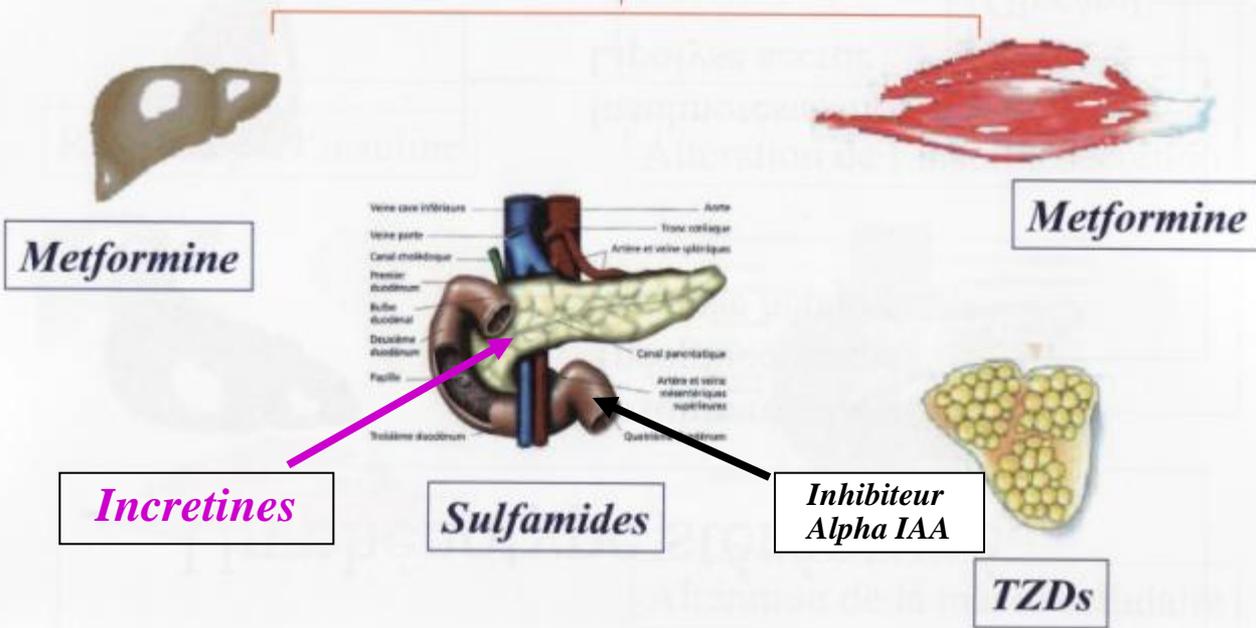
OBESITE : tissu adipeux viscéral

TABAGISME

SEDENTARITE

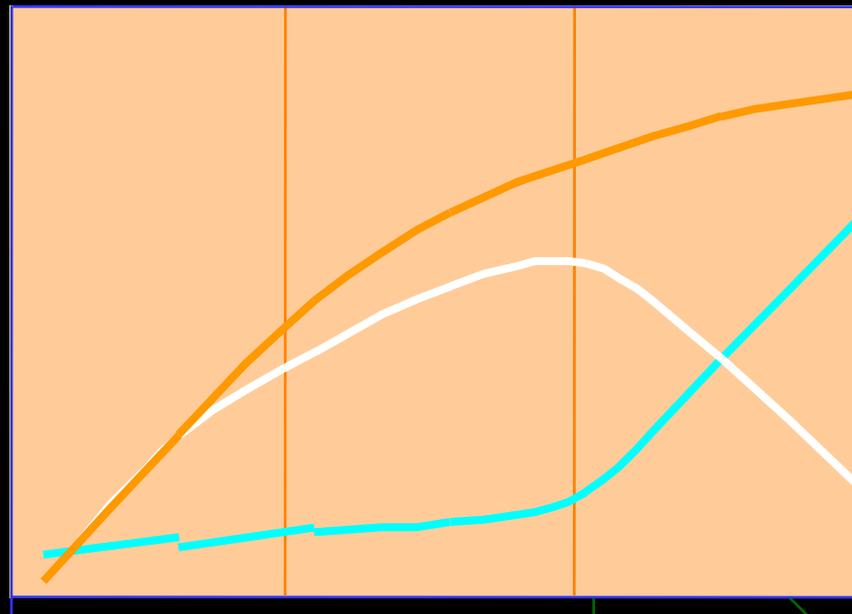
Cibles thérapeutiques

Insulinothérapie



Diabète de type 2 : Insulinorésistance + anomalie de l'insulinosécrétion

Temps →



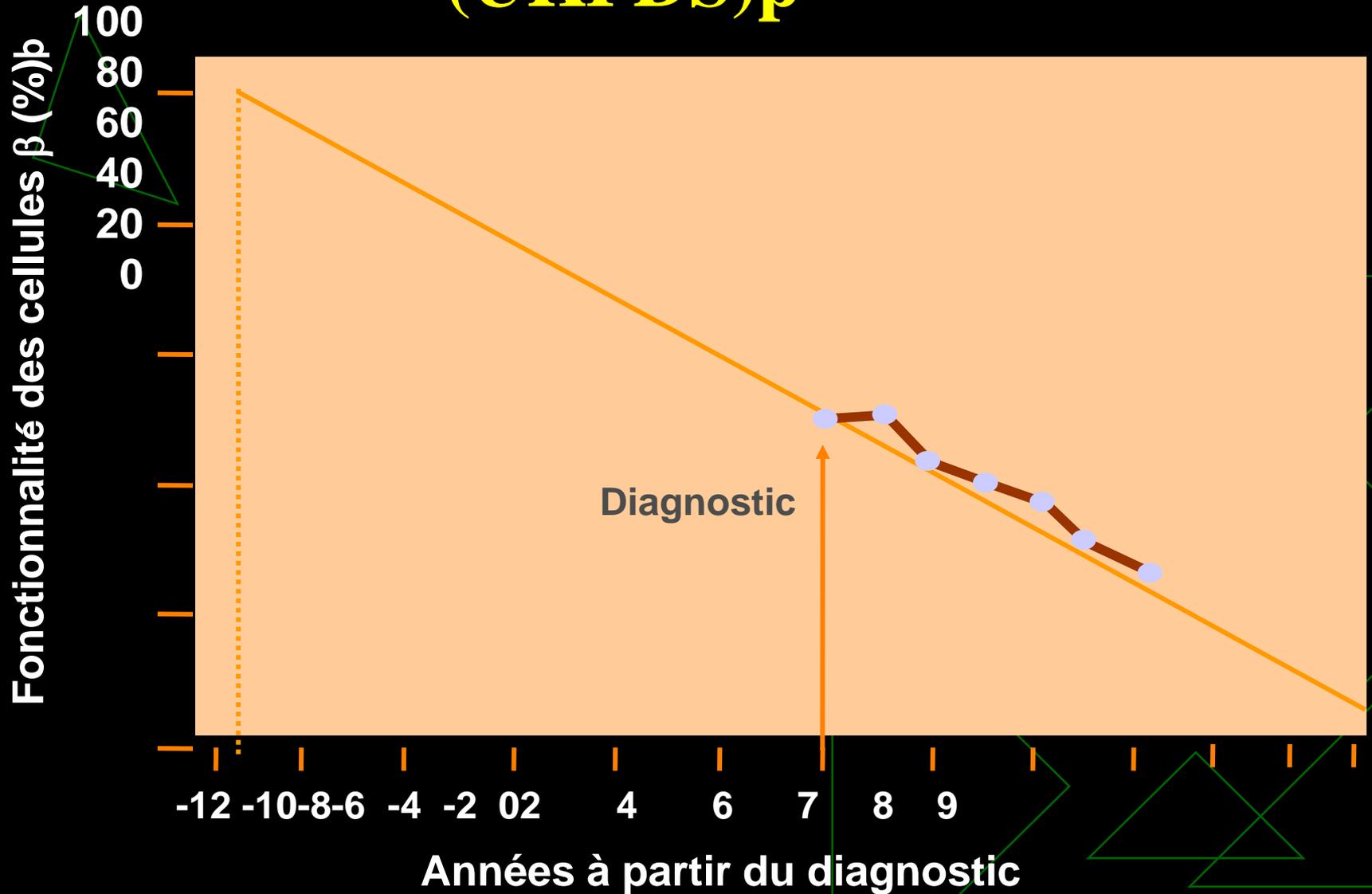
— Insulinorésistance
— Insulinosécrétion
— Glycémie

Pas de diabète

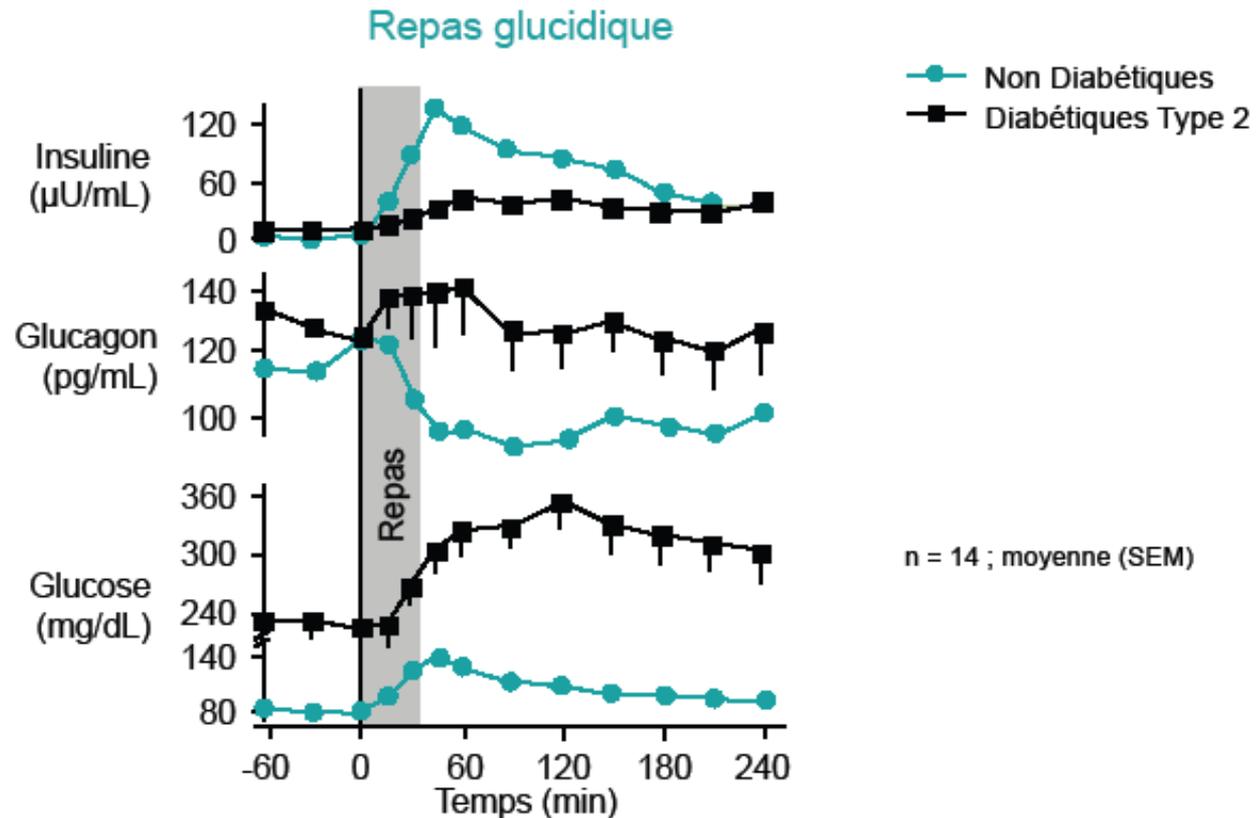
Pré-diabète

Diabète de type 2

Fonctionnalité des cellules β (UKPDS)^b

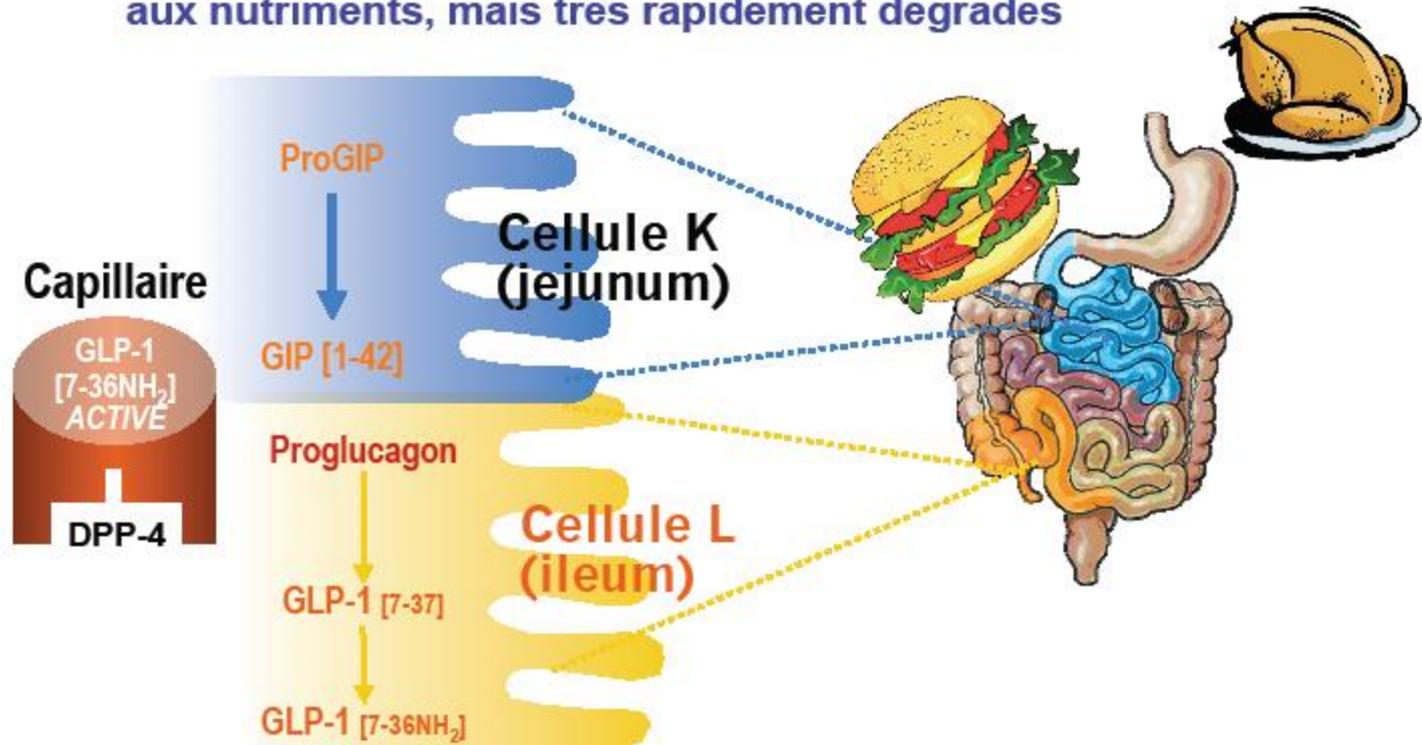


Le Diabete 2 associe une dysfonction β et α pancréatique



Müller WA, et al. *N Engl J Med.* 1970;283:109-115

GLP1 et GIP sont synthétisés par l'intestin en réponse aux nutriments, mais très rapidement dégradés



Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

→ Inactivation > 50 % du GLP-1 en ~ 1 min
> 50 % du GIP en ~ 7 min

Comment faire ?

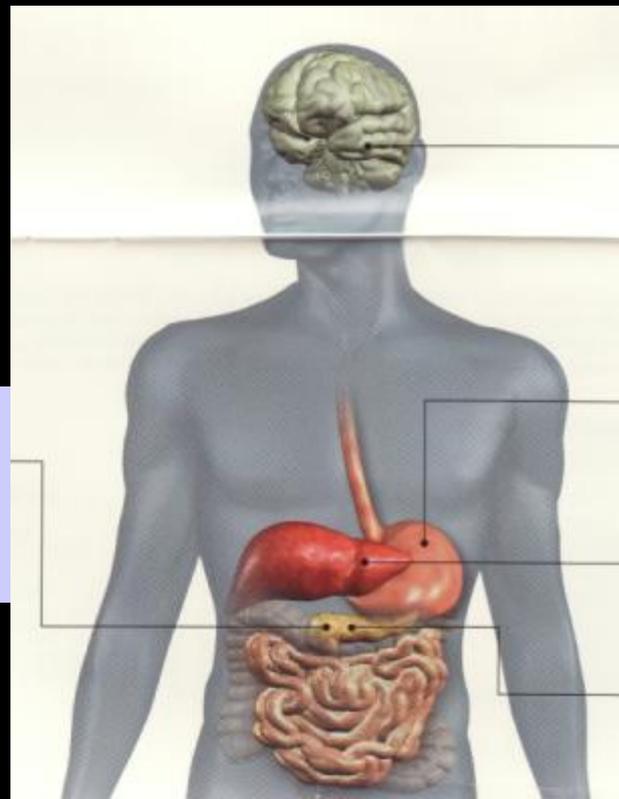
LES INCRETINES

GLP-1

Inhibiteur de la DPP4

Améliore la réponse des cellules bêta

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



Cellules beta du pancréas

Stimule la sécrétion d'insuline de façon glucodépendante

Cerveau

Réduit la prise alimentaire

Estomac

Ralentir la vidange gastrique

Foie

Réduit la production hépatique de glucose

Cellules alpha du pancreas

Réduit la sécrétion postprandiale de l'insuline

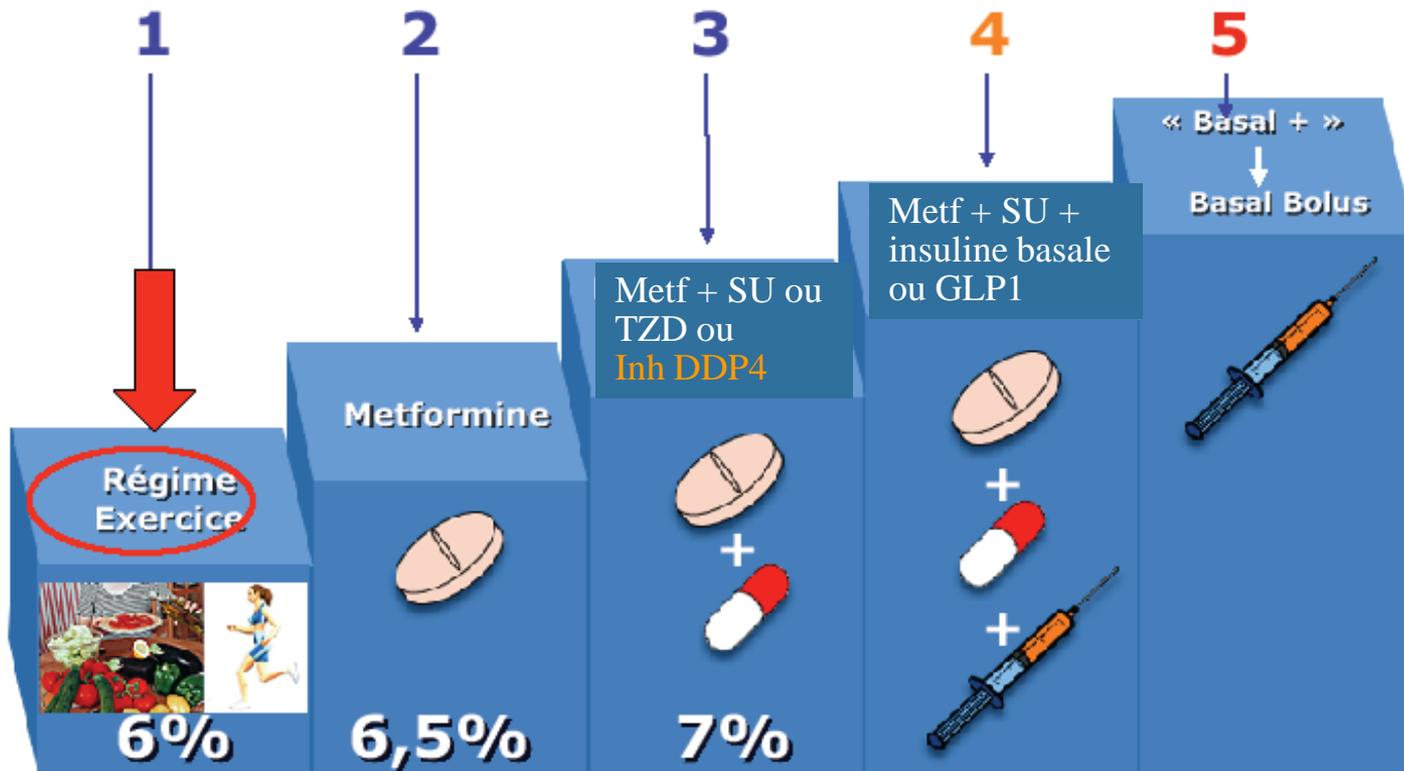
EDUCATION THERAPEUTIQUE



- AMELIORER L'OBSERVANCE

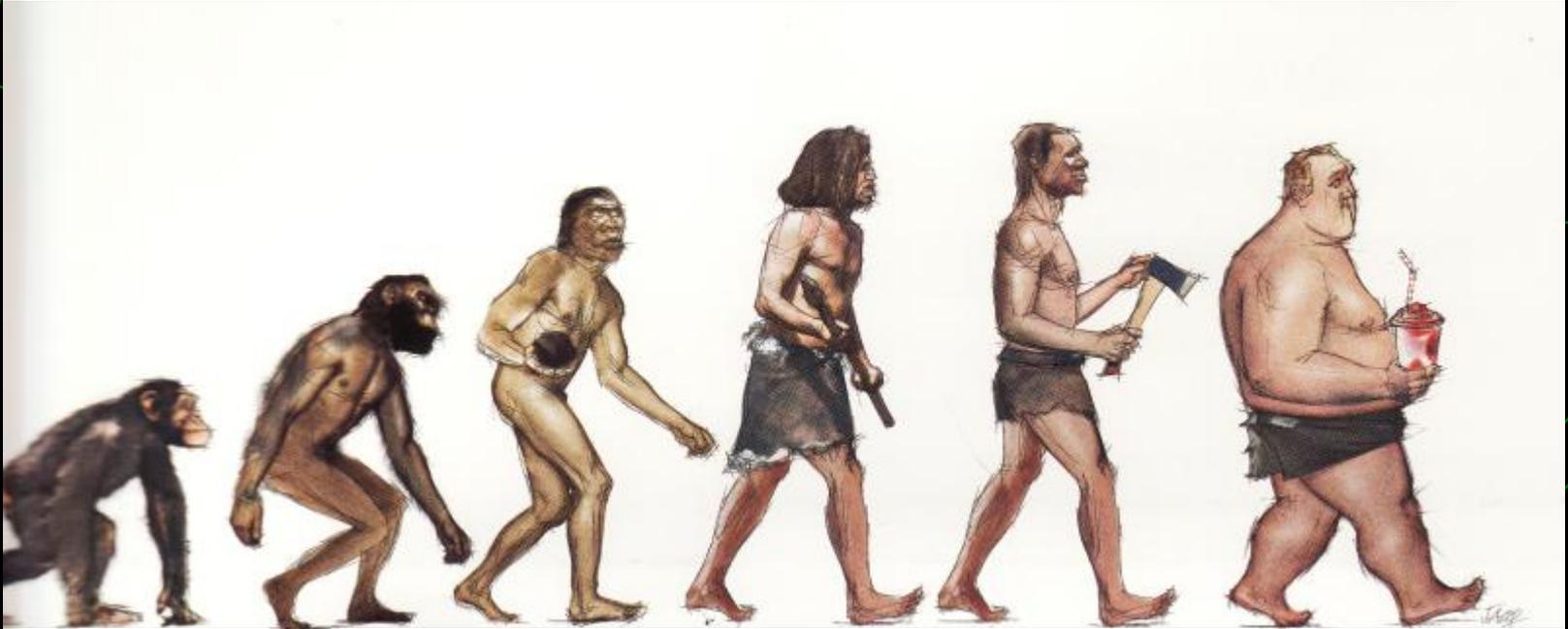
- AMELIORER L'AUTONOMIE :
SURVEILLANCE DES GLYCEMIES

Traitement du diabète de type 2 : Une stratégie d'addition dans le temps

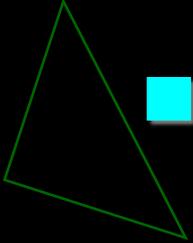


D'après les Recommandations de l'HAS novembre 2006

EVOLUTION A TRAVERS LES ÂGES



MESURES HYGYENO-DIETETIQUES (MHD)



- Ration alimentaire :

- ◆ 50% glucides

- ◆ 30 % lipides

- ◆ 20 % protides

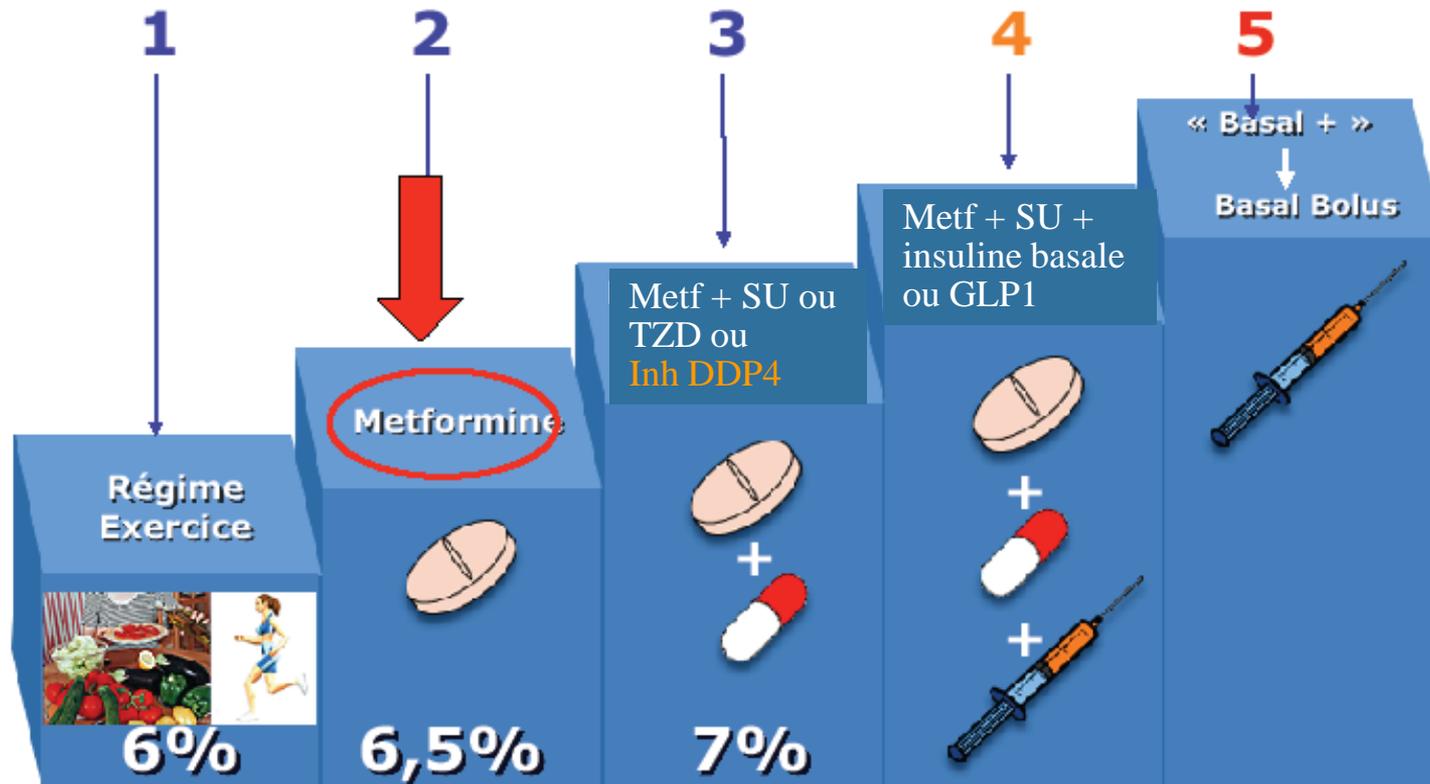
± hypocalorique suivant IMC

- Index glycémique

- Activité physique



Traitement du diabète de type 2 : Une stratégie d'addition dans le temps



D'après les Recommandations de l'HAS novembre 2006

LES BIGUANIDES

METFORMINE - STAGID

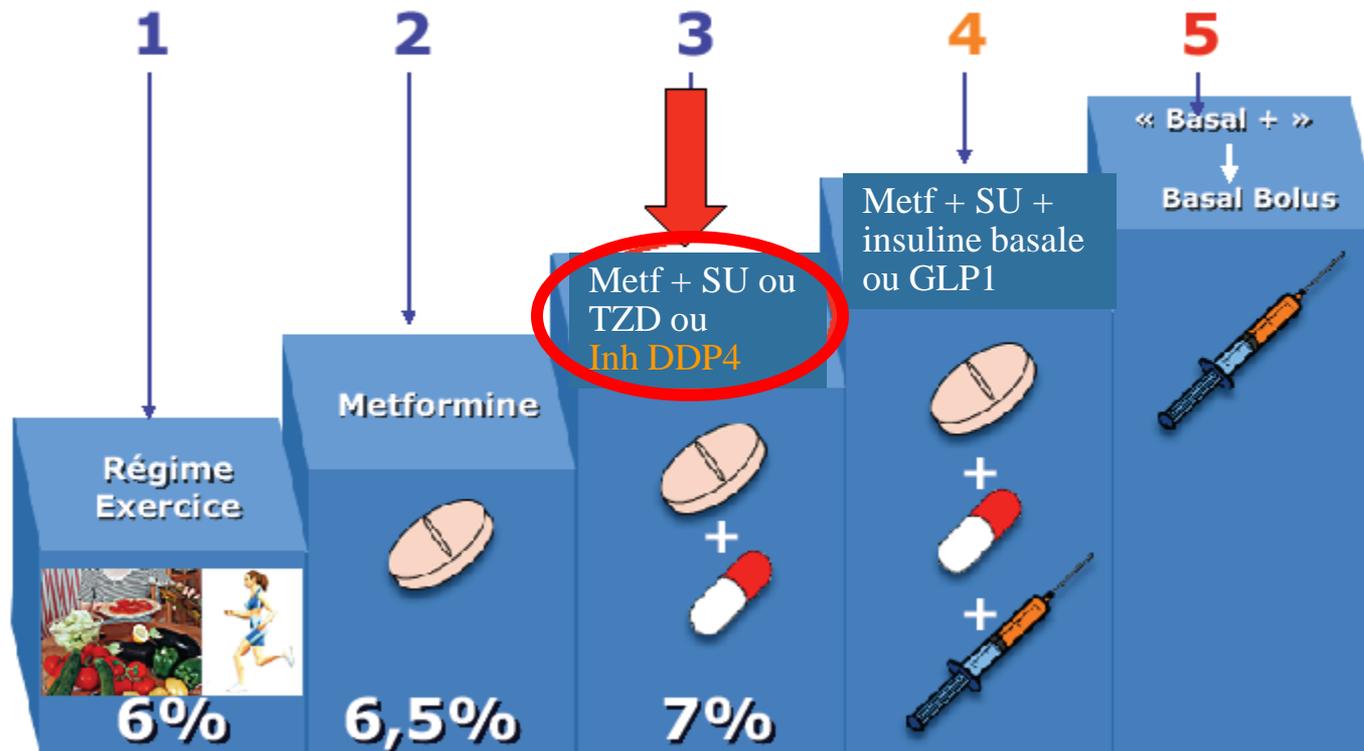
Associés à une ↓ de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans l'étude UKPDS

↓ l'insulino-résistance
Pas d'hypoglycémie

Effets secondaires : Intolérance digestive fréquente

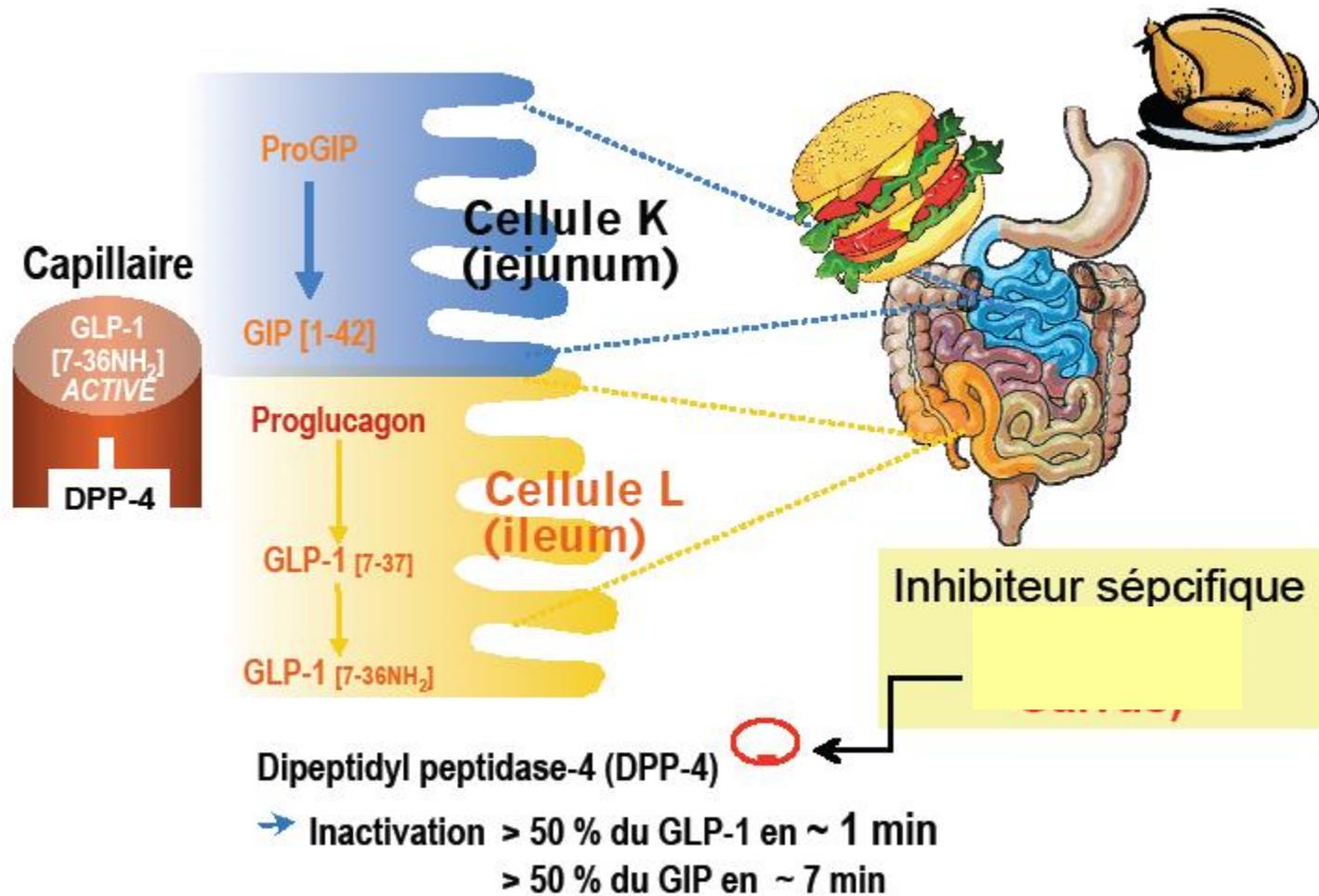
CI : Insuffisance rénale
clairance à la créatinine < 60 ml/mn

Traitement du diabète de type 2 : Une stratégie d'addition dans le temps

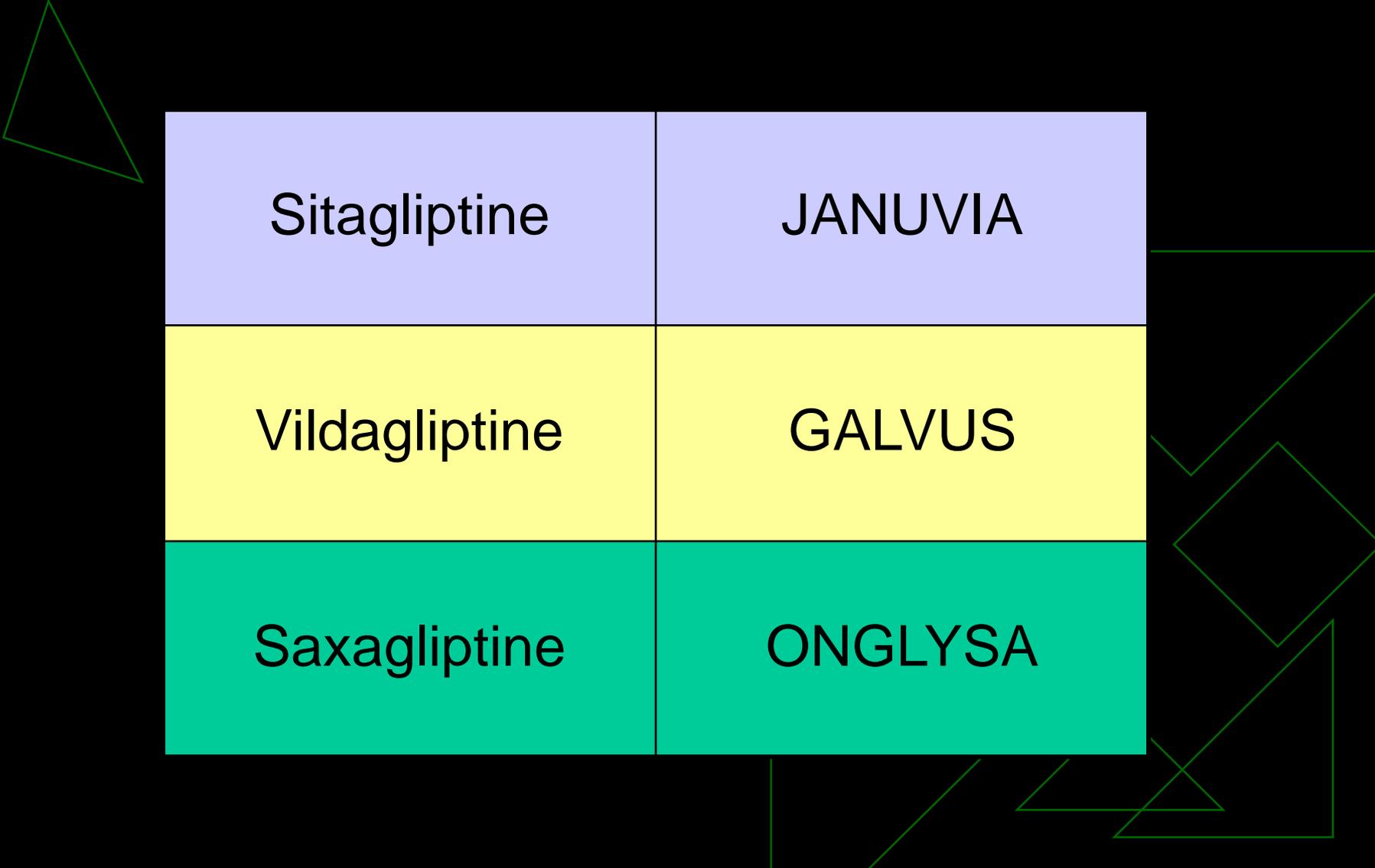


D'après les Recommandations de l'HAS novembre 2006

GLP1 et GIP sont synthétisés par l'intestin en réponse aux nutriments



INHIBITEURS DE LA DDP4



Sitagliptine	JANUVIA
Vildagliptine	GALVUS
Saxagliptine	ONGLYSA

LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

GLICLAZIDE (DIAMICRON 30) – GLIBENCLAMIDE (DAONIL) –
GLIMEPIRIDE (AMAREL) – GLINIDES (NOVONORM)

Insulinosécréteurs

Effets secondaires : Hypoglycémie

Allergie

CI : Insuffisance rénale

Clairance à la créatinine < 30 ml/mn

LES GLITAZONES

Activateur des récepteurs nucléaires PPAR α des adipocytes

↓ insulino-résistance

Préservation des cellules β

CI : insuffisance cardiaque

Effets indésirables : prise de poids

Distinction :

~~Rosiglitazone (AVANDIA)~~

Pioglitazone (ACTOS)

INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES

GLUCOR DIASTABOL

Hydrolyse intestinale des dissacharides



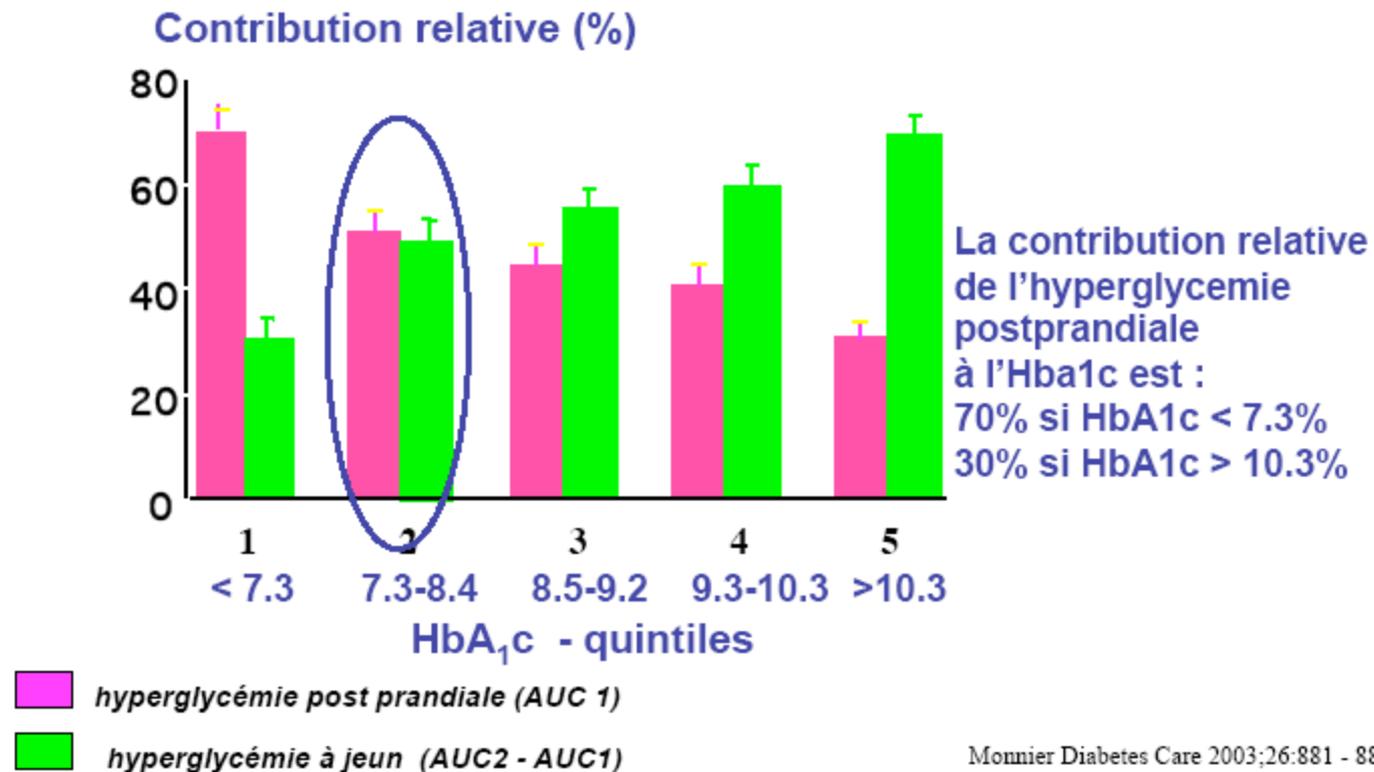
Glycémie post-prandiale

Tolérance digestive : flatulences

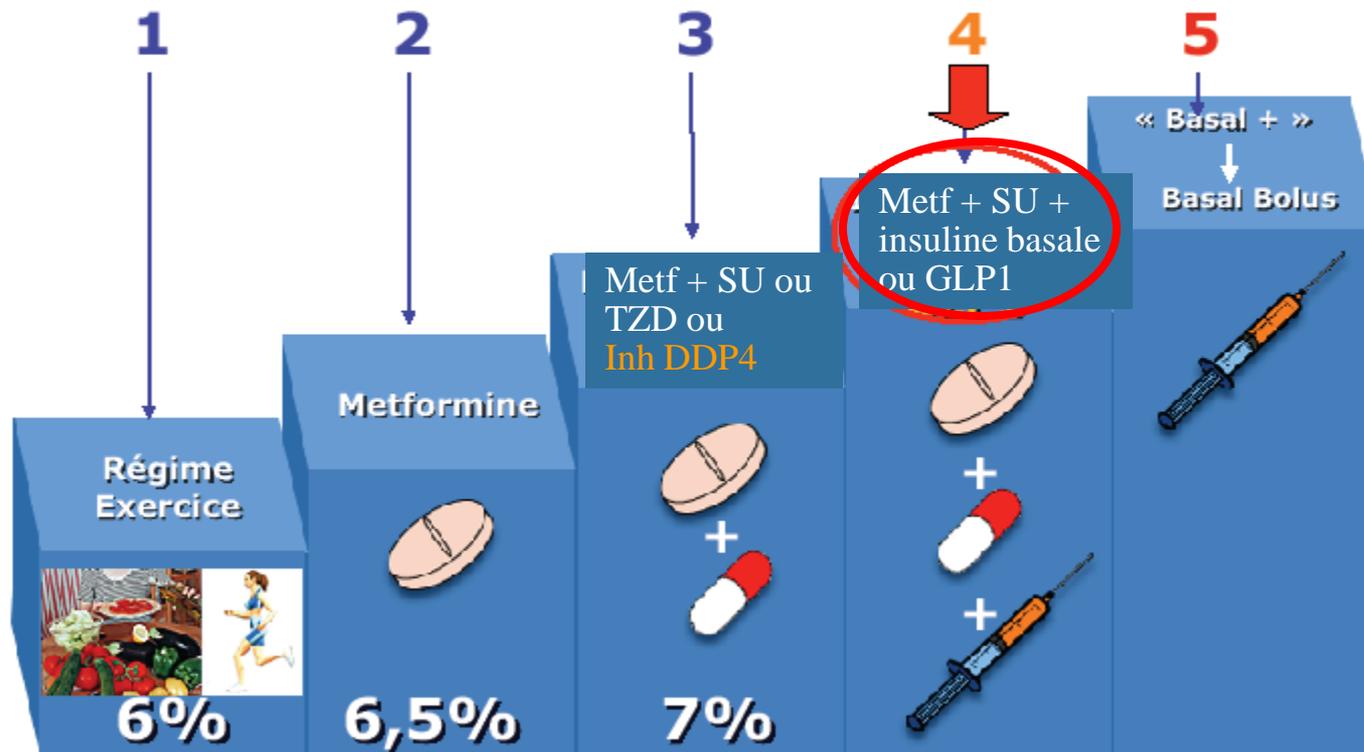
CI : colopathie
insuffisance rénale

En cas d'hypoglycémie resucrage avec glucose
uniquement

La contribution des glycémies à jeun et post-prandiales varie selon le niveau de l'HbA1c



Traitement du diabète de type 2 : Une stratégie d'addition dans le temps

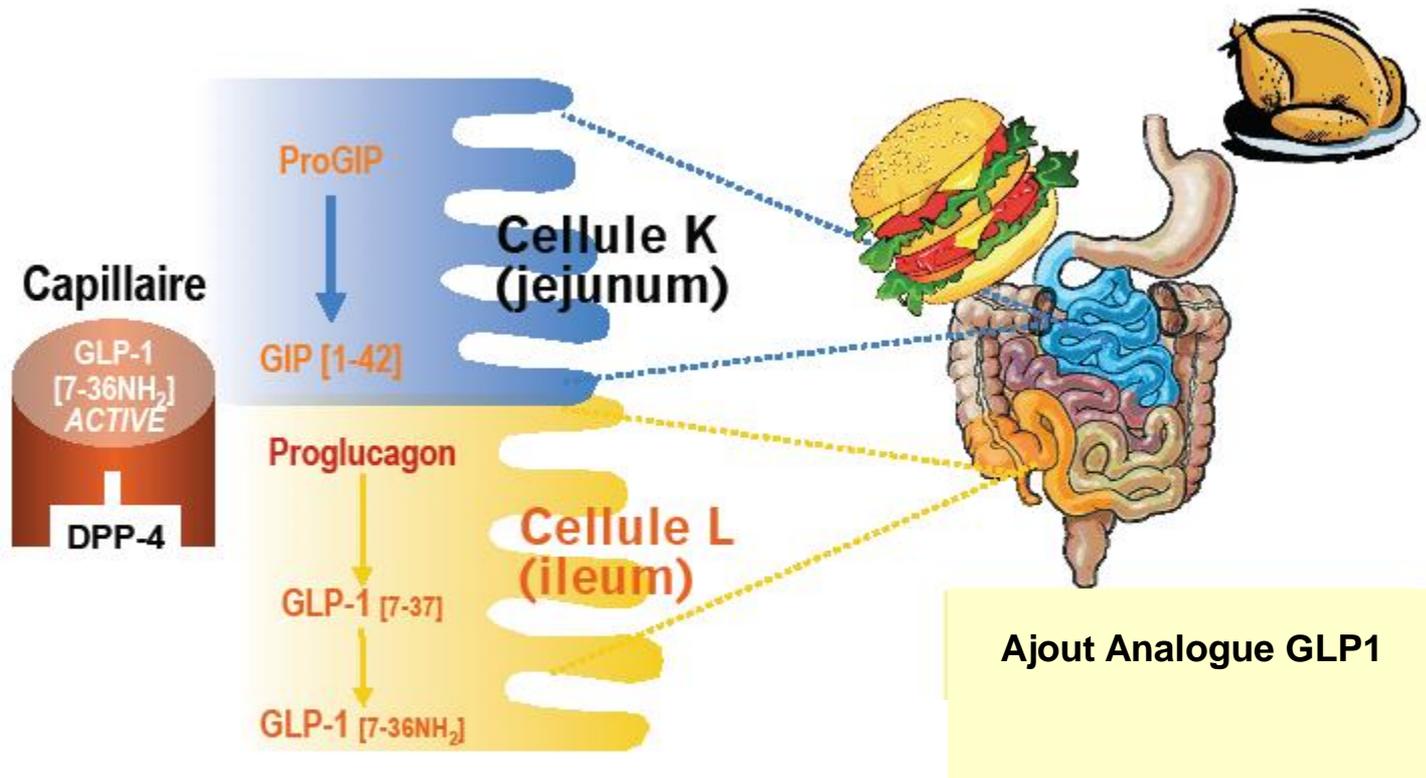


D'après les Recommandations de l'HAS novembre 2006

AGENTS THERAPEUTIQUES UTILISANT LA VOIE DU GLP-1

AGENT	CARACTERISTIQUES	FABRICANT
AGONISTES GLP-1 R		
Exenatide	Peptide résistant à DPP-IV	Amylin Pharm/Eli-Lilly
Liraglutide	GLP-1 analogue – liaison à l'albumine in vivo	NovoNordisk
CJC-1131	GLP-1 analogue- liaison covalente à l'albumine	Conjuchem Inc.
Albugon	GLP-1 analogue, pré-liaison covalente à l'albumine	Human Genome Science/GSK
DPP-IV inhibiteurs		
Vildagliptine	Agent oral	Novartis
Sitagliptine	Agent oral	Merck
Saxagliptine	Agent oral	BristolMyersSquibb

GLP1 et GIP sont synthétisés par l'intestin en réponse aux nutriments



Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

- Inactivation > 50 % du GLP-1 en ~ 1 min
- > 50 % du GIP en ~ 7 min

BYETTA (EXENATIDE)

- ◆ Proteine issue de Gila Monster similaire à 50% au GLP1, résistante à DDP4
- ◆ Pas d'hypoglycémie
- ◆ 2 dosages à 5 et 10 µg (stylo injecteur)
- ◆ 2 injections s-c par j entre 1/4 h et 1h avt r
- ◆ AMM : en association avec METFORMINE et/ou un sulfamide
- ◆ baisse HbA1c de 0,7 à 1 %
- ◆ Effets secondaires : digestifs



VICTOZA (LIRAGLUTIDE)

- ◆ Analogue à longue durée d'action : 1 injection s-c par jour : 0,6 – 1,2 – 1,8 mg/jr
- ↓ ◆ baisse de l'HbA1c de l'ordre de 0,7 à 1,1 %
- ◆ Pas d'hypoglycémie
- ◆ AMM : en association avec METFORMINE ou SU
- ◆ AMAIGRISSEMENT QLQ KILOS
- ◆ Effets secondaires : digestifs

**Est-ce que les hypoglycémies
sont un réel enjeu de santé
chez les patients atteints de
Diabète de type 2?**

ACCORD : Méthodes et patients

- ◆ Etude canadienne et américaine conduite par l'institut américain de la santé : multicentrique randomisée
- ◆ 10 251 patients DT2 depuis en moyenne 10 ans
 - Hba1c de départ : 8,1%
- ◆ Randomisation en 2 bras de traitement
 - Intensif : objectif : baisser l'Hba1c sous 6%
 - ◆ le bras intensif : 3 ou 4 ado +/- insuline
 - Standard : objectif : mettre l'Hba1c entre 7 et 7,9%

Etude ACCORD

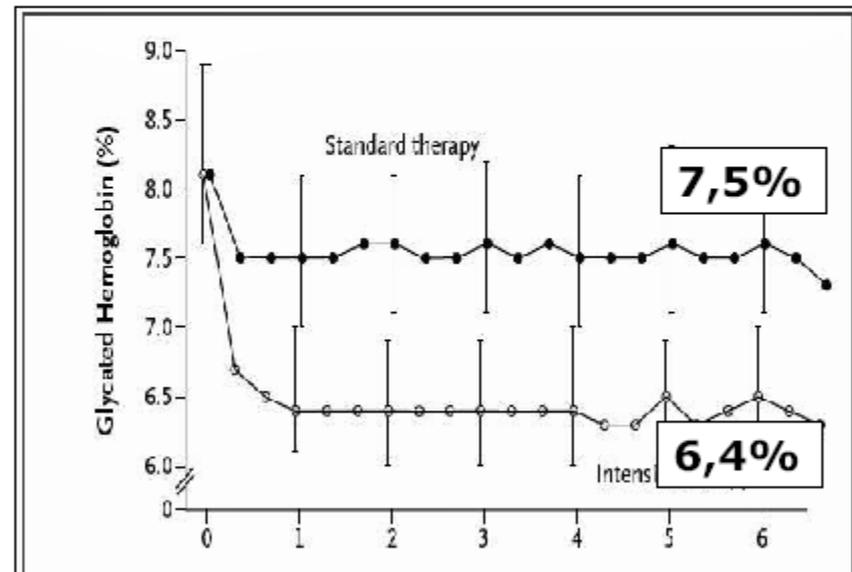
- La normalisation de l'HbA1c chez des diabétiques à risque vasculaire réduit-elle le nombre d'événements cardiovasculaires ?

10228 diabétiques
de type 2 soit avec
antécédents cardiovasculaires,
soit à haut risque

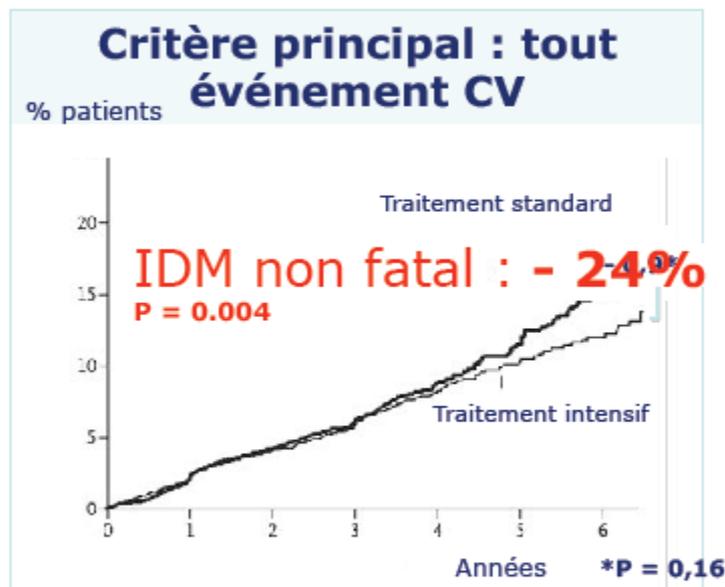


Intensification si
GAJ > 1,0 ou GPP
> 1,40 g/L

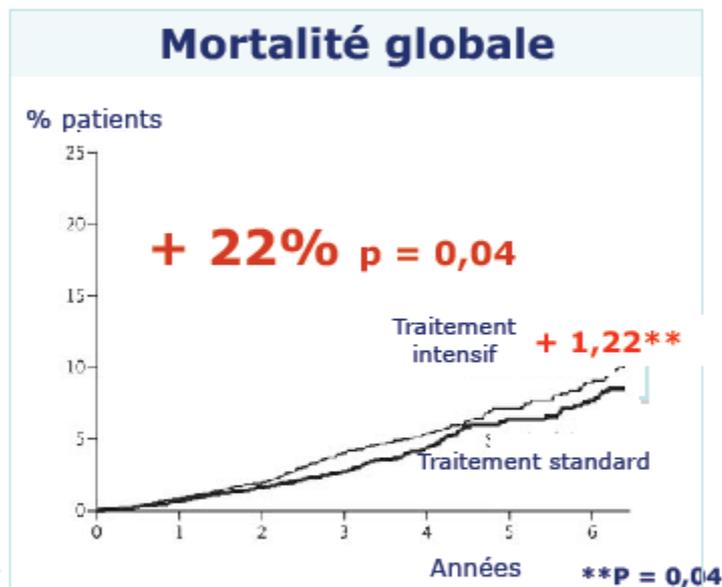
77% insuline (55% bolus)
92% glitazone,
87 % sulphonylurée,
94% metformine



ACCORD traitement intensif : diminution des IDM mais augmentation de la mortalité globale !!!



**En faveur du groupe
traitement intensif**



**Nombre de décès plus élevé
dans groupe intensif**

L'explication ?

EDITORIALS



Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials

Robert G. Dluhy, M.D., and Graham T. McMahon, M.D., M.M.Sc.

« Nineteen of the 41 excess deaths from cardiovascular causes in ACCORD were attributed to “unexpected or presumed cardiovascular disease,” which may plausibly be related to or may have been precipitated by **hypoglycemia**.»

*Dix-neuf des 41 décès supplémentaires survenus au cours de l'étude ACCORD et apparemment liés à des causes cardiovasculaires, ont été attribués soit à des cardiopathies présumées, soit à des pathologies cardiovasculaires sous-jacentes méconnues ; il est très plausible que **l'hypoglycémie** soit le facteur déclenchant, voire le facteur causal de ces décès.*

Dluhy R.G. et al. N. Engl. J. Med. 2008; 358 : 2630-2633.

ANALOGUE LENT DE L'INSULINE OU ANALOGUE LENT DU GLP1, COMMENT CHOISIR ?

GLP1	INSULINE
HbA1c \leq 8%	HbA1c > 8 %
Glycémie à jeun \leq 1 g/l	Glycémie à jeun \uparrow
Glycémie PP élevée	Glycémie PP pas très élevée
Patient ne pratiquant pas ASG	Patient pratiquant ASG
Patient en surpoids	

L'INSULINOTHERAPIE

QUELQUES DATES

1922 découverte de l'insuline BANTING et BEST

1925 commercialisation – Labo LILLY

1935 NPH : Neutral Protamine Hagedorn

1984 insuline humaine

1996 analogue de l'insuline

Léonard THOMSON



Les insulines « classiques » ont des imperfections pharmacocinétiques et pharmacodynamiques majeures

INSULINES RAPIDES

Agissent trop lentement et trop longtemps pour mimer les bolus prandiaux

INSULINES BASALES « NPH »

Absorption irrégulière, diffusion non linéaire

**TOUJOURS UTILISEES EN INSULINOTHERAPIE
SOIT BED-TIME, SOIT SCHEMAS OPTIMISES**

LES ANALOGUES DE L'INSULINE

ANALOGUE RAPIDE :

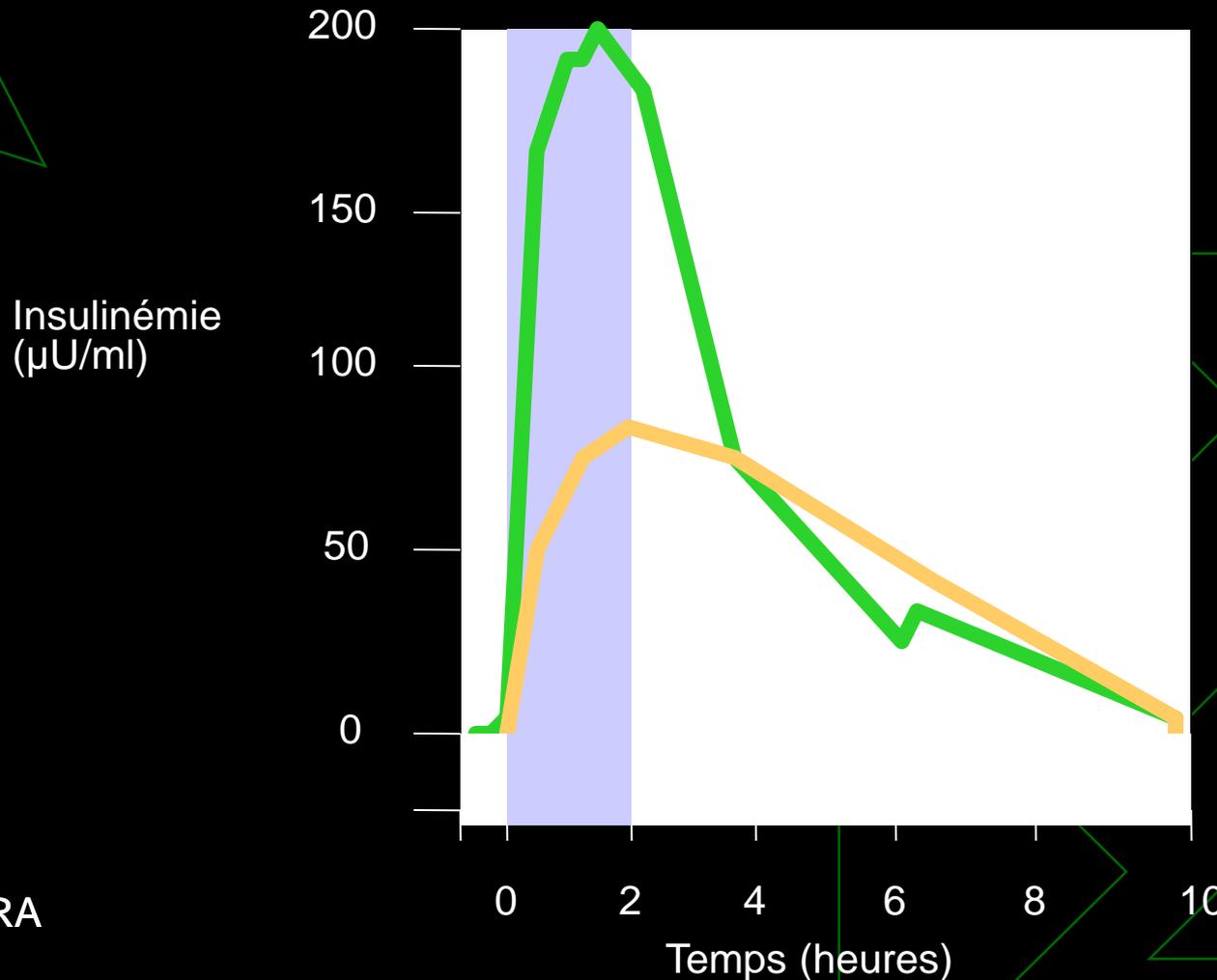
structure de l'insuline modifiée pour en augmenter l'absorption, la durée et la rapidité d'action

ANALOGUE LENT :

structure de l'insuline modifiée pour en retarder l'absorption, la durée et l'action

Réduction des hypoglycémies

Comparaison des profils d'action d'un Analogue rapide et de l'insuline rapide humaine

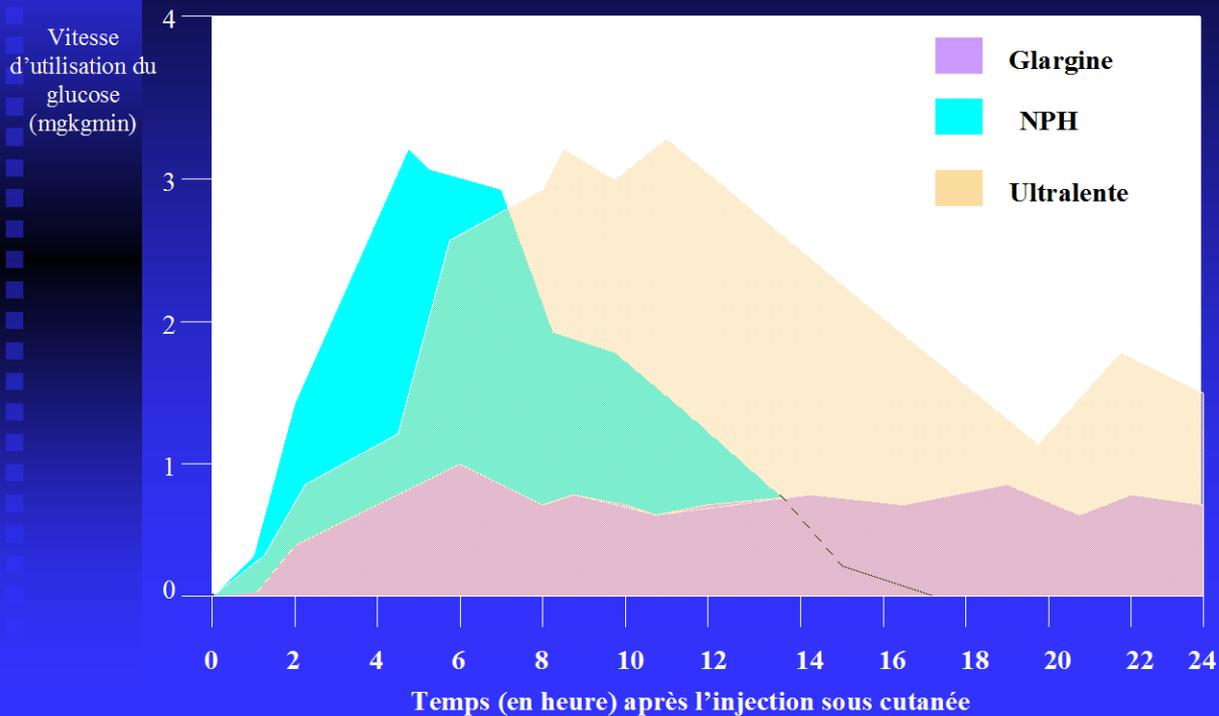


APIDRA

Insuline rapide humaine

ANALOGUES LENTS

Comparaison des profils d'action de LANTUS et de l'insuline NPH



INSULINOTHERAPIE MIXTE : ADO + UNE INSULINE BASALE

Dose initiale faible :

Habituellement de l'ordre de **10 à 12 unités**

Surveillance glycémique :

Glycémie à jeun au réveil - objectif: 0,8-1,2g/l

1 Glycémie dans la journée en PP (2h après début repas) pour moduler ADO

Adaptation des doses :

Tous les 2 à 3 jours

Règles de titration d'une insulinothérapie basal-bolus

Analogue lent jugé sur glycémie du matin :
objectif strict : 0,8-1,2g/l

Analogue rapide jugé sur glycémie post-prandiale :
objectif : de l'ordre de 1,40g/l

Si glycémie inf à 0,6, resucrage et dim dose le
lendemain

Si glycémie à 0,70g/l, dim dose le lendemain

CONCLUSION

- Dépister précocément le diabète 2 sur sujets à risque
- Corriger précocément l'hyperglycémie
- Choisir les classes thérapeutiques adaptées et sécurisées
- Remettre en question quand l'HbA1c augmente au-delà de l'objectif
- Utiliser les incrétines, le grand progrès du moment, d'action complémentaire, dont la place doit être à conforter dans l'escalade thérapeutique

