

**Dr Jean-Pierre Riveline**

Diabétologue - Centre hospitalier Sud Francilien Corbeil Essonne

**Le Diabète de type 2 : Les nouveautés**

Compte rendu de la séance de formation du 17 octobre 2009

**1. PLAN**

- Bases physiopathologiques du diabète de type 2 (DT2)
- Équilibre glycémique et pronostic CV : les études de morbi-mortalité
- Les nouveautés thérapeutiques : les incrétines
  - a. Principes
  - b. Analogues du GLP1
  - c. Inhibiteurs des DPPIV

**2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DIABETE DE TYPE 2**

**2.1. Généralités**

C'est une maladie 100 % familiale et 100 % environnementale dont la physiopathologie repose sur deux troubles majeurs

Une insulino-résistance qui se traduit par une augmentation de production de glucose par le foie associée à une diminution de son utilisation en périphérie, en particulier par les muscles

Une perturbation de la sécrétion d'insuline qui est elle-même régulée par les incrétines et le SNC.

**2.2. Les antidiabétiques oraux**

Ils appartiennent à 4 grandes classes pharmacologiques et on comme objectif de ramener le patient traité en normoglycémie

- Les biguanides (metformine) ont pour action de diminuer la production hépatique de glucose
- Les glitazones (Actos™ et Avandia™) favorisent la captation du glucose par le tissu adipeux et les muscles
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (Acabose™) ralentissent l'absorption intestinale du glucose
- Les sulfamides stimulent la sécrétion d'insuline par la cellule bêta du pancréas

Classe Pharmacologique	Réduction de l'HbA1c (monothérapie)
Insuline	> 2,5%
Sulfamides hypoglycémiants	1,5%
Biguanides	1,5%
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	0,5 à 0,8 %
Glitazones	0,8 à 1,0%
Glinides	1,0 à 1,5%
Les analogues de GLP1	0,6%
Les analogues de l'amyline	0,6%
Les inhibiteurs de la DPP-IV	0,5 à 0,9%

Actuellement, les effets secondaires des principaux ADO peuvent en limiter l'usage. Plus spécifiquement

par classe thérapeutique :

Biguanides	Sulfamides hypoglycémiantes Glinides	Glitazones	Inhibiteurs de l'alpha glucosidase
Troubles digestifs : nausées, diarrhées Acidose lactique (rare)	Hypoglycémies Prise de poids	Prise de poids, œdèmes Insuffisance cardiaque Œdème maculaire Fracture chez la femme	Troubles digestifs: flatulence, diarrhées

### 2.3. Le diabète de type 2 : une maladie familiale

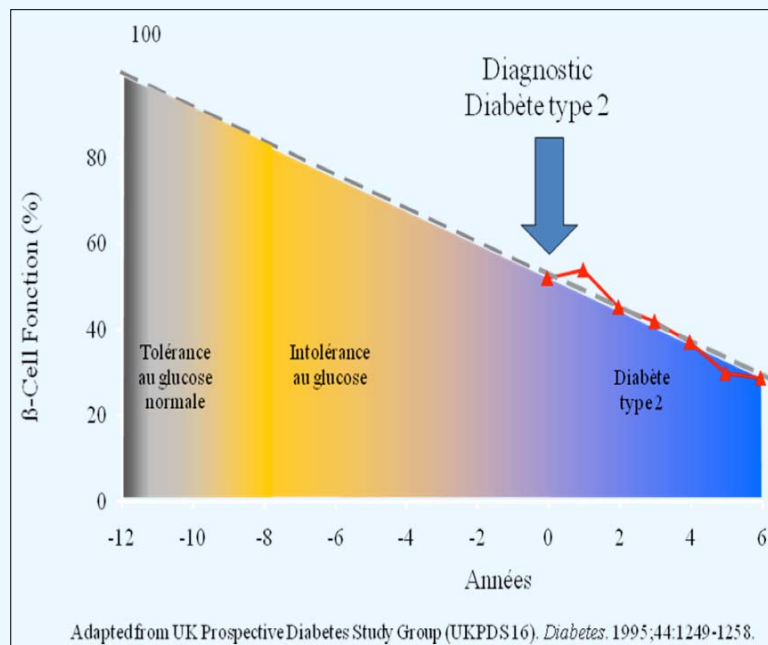
Il est utile de refaire l'arbre généalogique du patient. En effet, l'existence de cas doit inciter à tenter de prévenir la survenue du T2DM dans la descendance en préconisant une diététique adaptée et en luttant, très tôt, contre l'obésité.

Très récemment, une étude de cohorte a confirmé que le *TCF7L2* était le gène majeur de susceptibilité au DT2. Cette étude a permis l'identification de 4 nouveaux loci: *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761*, *EXT2*. Certaines associations ; *TCF7L2*, *SLC30A8* et *HHEX* ont validées par d'autres études GWA (autres populations).

Les associations avec le DT2, *EXT2* et *LOC387761* sont confirmées dans certaines populations (mais pas toutes), ce qui montre l'hétérogénéité génétique de la maladie.

### 2.3. L'insulinosécrétion

Le DT2 est une maladie évolutive qui se traduit par réduction progressive du pool de cellules bêta du pancréas. Lors du diagnostic de DT2, le déficit en cellules bêta est déjà de 50 %. Ce déclin de la fonction  $\beta$  n'est pas entravé quelque soit l'intervention thérapeutique (courbe rouge) et celui-ci explique la détérioration progressive de l'équilibre glycémique.



### 3. QUELS OBJECTIFS GLYCEMIQUES POUR QUEL PRONOSTIC CARDIO-VASCULAIRE ?

Les résultats de certaines études récentes de morbi-mortalité, Proactive, ADVANCE, ACCORD, Post UKPDS et VADT ont semé le doute sur la pertinence des approches thérapeutiques actuelles.

#### 3.1. Post-UKPDS

L'étude UKPDS publiée par le Lancet (1998;352:837–53) avait conclu que le traitement intensif des DT2, commencé tôt :

- Ne permettait pas de contrôler la détérioration de l'équilibre glycémique mesuré par l'HbA1C qui s'explique par le déclin de la fonction  $\beta$
- Permettait de diminuer les complications microvasculaires
- N'avait pas d'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, sauf peut être pour la metformine (analyse *post-hoc*).

Le suivi de 1997 à 2007 des malades de l'UKPDS, étude Post UKPDS publiée dans le NEJM 2008;359(15):1577-89, a montré qu'un traitement débuté tôt dans l'évolution du DT2, ce d'autant que la metformine était utilisée en première intention, permettait d'obtenir :

- Une certaine stabilisation de l'évolution de l'HbA1C
- Une réduction du risque relatif d'IDM de 15%
- Une réduction de mortalité globale de 13%

#### 3.2. ACCORD

Cette étude publiée par le NEJM (2008;358:2545-59) a porté sur 10 450 DT2. Ces patients se voyaient proposer soit un contrôle standard de l'HbA1C pour un objectif à 7,5% ou un contrôle strict, avec comme cible une HbA1C à 6,5%.

Cet essai fut stoppé en 2008 en raison d'une augmentation de la mortalité globale [5% versus 4% (RRI + 22% [1 à 46%])  $p=0,04$ ].

Dans le groupe « intensif », le taux d'IDM non fatal fut plus bas [3.6% versus 4.6% [RRR=24% (-8 à -38%) ;  $P=0.004$ ]. A l'inverse, le taux de décès, en relation avec une cause cardiovasculaire, fut plus élevé [2.6% versus. 1.8% [RRA=+35% (+4 à 76%)] ;  $P=0.02$ ].

#### 3.3. VADT

Cette étude publiée dans le NEJM (2009;360) a porté sur 1791 militaires âgés de 60,4 ans en moyenne dont le diabète évoluait en moyenne depuis 11,5 ans. Cet essai a comparé l'impact d'un traitement intensif avec comme objectif une baisse de 1,5% de l'HbA1C ou une approche standard.

- HbA1C (médiane) après un suivi en moyenne de 5,6 ans → « Intensif » : 6,9% versus « conventionnel » 8.4%
- Critère principal (composite IDM, AVC, insuffisance cardiaque, impossibilité de revascularisation coronaire, amputation pour gangrène) → « Intensif » : 235 patients versus « conventionnel » 264 patients → RRR non significative de 12% (de -26% à + 5%)  $P = 0.14$ .
- Hypoglycémies : 17.6% dans le groupe « standard » et 24.1% dans le groupe « intensif ».
- En revanche, le bénéfice du traitement intensif fut plus important chez les patients ayant un diabète peu évolué.

#### 3.4. ADVANCE

Cette étude publiée dans le NEJM (2008;358:2560-72) a inclus 11 140 DT2 à haut risque qui ont été suivis pendant 5 ans. Elle a comparé un contrôle standard à un contrôle strict de l'HbA1C (6,5%) sur un critère principal composite de complications macro et microvasculaires.

Les résultats montrent qu'il est possible d'éviter l'élévation progressive de l'HbA1c ( $\Delta$  0,67 % 0,64 à 0,70)  $p < 0,001$  au prix de 3 fois plus d'hypo nocturnes (2.7%, vs. 1.5% [RRI= +86% (42 à 240%);  $P<0.001$ ]).

Les effets sur les différents critères sont les suivants :

- Critère composite (macro + micro) : 18.1%, vs. 20.0% → RRR=10% (2 à 18%);  $P = 0.01$
- Complications microvasculaires : 9.4% vs. 10.9% → RRR=14% (3 à 23%);  $P = 0.01$  → réduction du risque de néphropathie (4.1% vs. 5.2%)
- Complications macrovasculaires : RRR=6% (-16 à +6%)  $P = 0.32$

#### 3.5. La méta-analyse

Les conclusions de cette méta-analyse publiée dans le Lancet (2009;373:1765–72) sont présentées dans

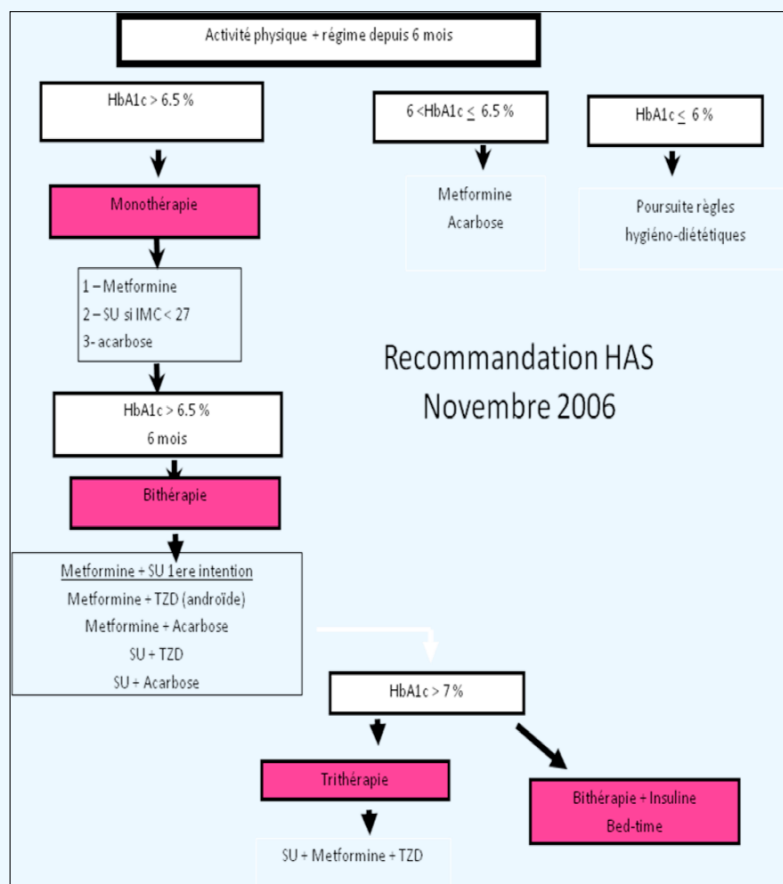
le tableau ci-dessous

	Risque Relatif (IC 95%)
IDM non mortel	-17% (3 à 25%)
Cardiopathie ischémique	-15% (5 à 23%)
AVC	-7% (-19 à + 6%) NS
Mortalité totale	+2% (-13 à +19% NS)

Le traitement hypoglycémiant réduit la morbidité coronarienne des diabétiques.

Les limites de ces résultats tiennent au fait que les caractéristiques des populations de ces études étaient très différentes.

### 3.6. Les recommandations de 2006 de l'HAS



### 3.7. Les leçons de la polémique...

Il est très important d'individualiser les objectifs en termes d'HbA1c :

#### 6,5% chez les patients

- Au début de la maladie (monothérapie)
- Ayant une longue espérance de vie
- Sans antécédent cardio-vasculaire
- Chez qui l'objectif peut être atteint sans risque d'iatrogénie

#### 7% chez les patients

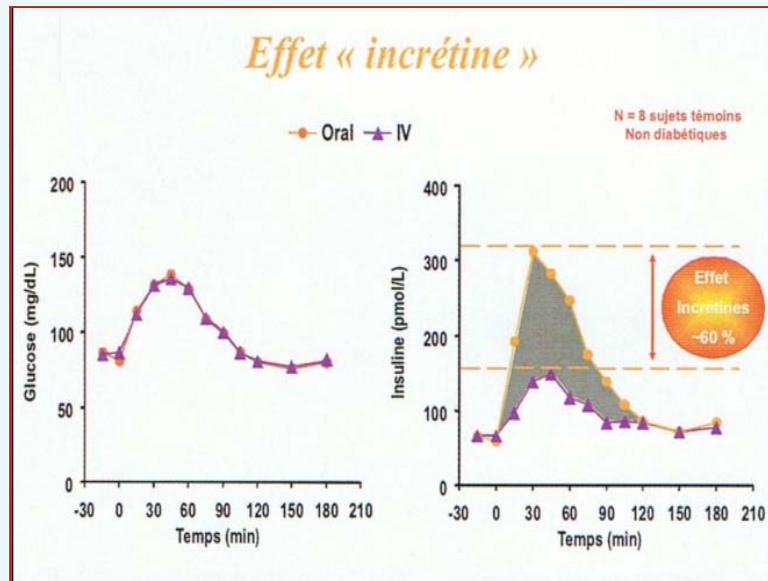
- Ayant un diabète plus ancien et plus difficile à contrôler
- Ayant une expérience de vie limitée
- Ayant des complications micro ou macrovasculaires évoluées
- Ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère

## 4. LES NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

### 4.1. Les incrétines

#### 4.1.1. L'effet incrétine

Les incrétines ont été découvertes quand on s'est aperçu que le glucose donné par voie orale stimulait davantage la sécrétion d'insuline que le glucose perfusé. La nutrition entérale fournit donc un stimulus insulino-sécréteur plus puissant, comparé à une charge isoglycémique IV car il existe des différences significatives dans la réponse des cellules  $\beta$ .



#### 4.1.2. GLP1 & GIP

Les deux hormones incrétines, le GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) et le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*) sont des hormones peptidiques produites par l'intestin lors du passage des nutriments. Elles potentialisent l'effet insulino-sécrétoire du glucose, augmentent la synthèse d'insuline et, au moins chez les rongeurs, exercent un effet trophique sur la masse  $\beta$ -cellulaire par inhibition de l'apoptose et stimulation de la prolifération des cellules  $\beta$ .

Le GLP1 a plusieurs fonctions :

- Sur les cellules bêta, en augmentant l'insulino-sécrétion glucose-dépendante.
- Sur les cellules alpha, en diminuant la sécrétion de glucagon en période postprandiale, ce qui diminue la production hépatique de glucose en période postprandiale
- A un rôle régulateur sur la vidange gastrique
- Sur le système nerveux central avec
  - Une augmentation de la sensation de satiété et une réduction de la prise alimentaire.
  - Une stimulation de la sécrétion d'insuline

En plus de son effet insulino-sécrétoire, le GLP-1 (mais pas le GIP) inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et réduit la prise alimentaire.

#### 4.1.3. Chez le diabétique

La sécrétion de GLP-1 étant considérablement réduite dans le diabète de type 2 mais son action conservée. De ce fait, différentes stratégies pharmacologiques visant à restaurer l'effet incrétine de ce peptide ont été explorées.

#### 4.1.4. L'utilisation en thérapeutique

Le GLP-1 est rapidement dégradé par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), son action est trop courte pour qu'il puisse être utilisé à des fins thérapeutiques. Pour contourner cette difficulté, l'industrie pharmaceutique a développé deux types de stratégies.

La première a été de produire des mimétiques du GLP-1 résistant à l'action de la DPP-IV pour lesquels plusieurs essais randomisés contrôlés contre placebo ont démontré leur capacité à améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 2. D'autres mimétiques possédant une plus longue durée d'action et ne nécessitant qu'une seule injection par jour ou même par semaine, sont actuellement testés en phase 3.

Une deuxième approche qui s'est révélée fructueuse, est le développement d'inhibiteurs de la DPP-IV, actifs par voie orale. Plusieurs molécules de cette nouvelle classe médicamenteuse, collectivement appelées gliptines, se sont montrées efficaces comme agents antidiabétiques et dépourvues d'effets secondaires majeurs.

## 4.2. Les analogues du GLP1

### 4.2.1. Exenatide (Byetta™)

C'est une version synthétique d'une protéine issue de la salive d'un lézard (Gila monster) dont la similitude avec l'hormone humaine est approximativement de 50%. Elle se lie aux récepteurs humains du GLP-1 identifiés sur les cellules bêta *in vitro*. Cette molécule est résistante à l'inactivation par la DPP-IV. L'acide aminé en position 2, site de l'inactivation par la DPP-IV de la molécule du GLP-1, est différent dans l'exenatide, le rendant ainsi résistant à la dégradation enzymatique par la DPP-IV.

Après administration sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 2, le pic plasmatique d'exenatide est atteint en 2-3 heures. La demi-vie de l'exenatide est de ~2 à 6 heures. L'exenatide possède les effets glucorégulateurs du GLP-1 endogène.

### 4.2.2. Les effets thérapeutiques

L'exenatide diminue de façon significative les glycémies postprandiales au Jour 1. Lorsqu'une dose sous-cutanée unique d'exenatide ou de placebo est administrée à des patients diabétiques de type 2, 15 minutes avant un repas liquide standardisé, l'exenatide supprime le pic d'hyperglycémie en période postprandiale et inhibe l'augmentation postprandiale du glucagon.

Comme l'élévation postprandiale du glucagon est un facteur important des pics glycémiques postprandiaux, chez les patients avec diabète de type 2 cet effet est très intéressant.

Dans les études de Phase 3, en association soit avec la metformine (MET), soit avec un sulfamide hypoglycémiant (SU) ou l'association (MET + SU), on observe :

- Une baisse significative de l'HbA1C de 0,8 ou de 0,9%
- Une perte de poids progressive de 1,6 à 2,8 kg (effet dose-dépendant)

### 4.2.3. La tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents sont des nausées et des hypoglycémies.

Dans les études de 40 à 50% des patients ont présenté au moins un épisode de nausée. En général les nausées étaient qualifiées de légères à modérées avec un effet minime à modéré sur l'activité quotidienne. Il faut savoir qu'habituellement, l'incidence des nausées diminue avec le temps.

Les hypoglycémies, en général, sont peu sévères.

### 4.2.4. Lantus™ ou Byetta™ ?

Cette étude randomisée ouverte de phase 3 a comparé les effets de l'exenatide et de l'insuline glargine sur l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques de type 2 qui n'étaient pas suffisamment équilibrés par l'association MET/SU aux doses efficaces maximales.

L'HbA1c a baissé significativement pour les deux traitements. L'objectif d'HbA1c <7% a été atteint par 46% des patients du groupe exenatide et 48% des patients du groupe insuline glargine (différence non significative).

L'exénatide diminue les pics glycémiques postprandiaux en comparaison avec l'insuline glargine. Les patients sous insuline glargine avaient des glycémies préprandiales plus basses mais des glycémies postprandiales plus élevées que les patients traités par exenatide.

Les patients sous insuline glargine ont pris du poids tout au long de l'étude alors que les patients sous exenatide ont eu une perte progressive de poids. La variation de poids en fin d'étude était de  $-2,3 \pm 0,2$  kg sous exenatide,  $+1,8 \pm 0,2$  kg sous insuline glargine. La différence moyenne entre le groupe exenatide et le groupe glargine était de -4.6 kg.

### 4.2.5. En pratique...

## Exenatide (Byetta™)

- Deux dosages ,5 et 10 µg (stylo injecteur)
- Deux injections/j à 6 h d'intervalle minimum
- AMM : traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.
- Diminue l'HbA1c de 0.7 à 1%
- Perte de poids ++
- Effets secondaires : nausées, réaction possible au site d'injection

## Liraglutide (Victoza™ -Novo-Nordisk)

- Analogue à longue durée d'action
- 1 injection/jour
- Autorisation Européenne traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec :
  - La metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée.
  - La metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapie

## 4.3. Les inhibiteurs des DPP-IV

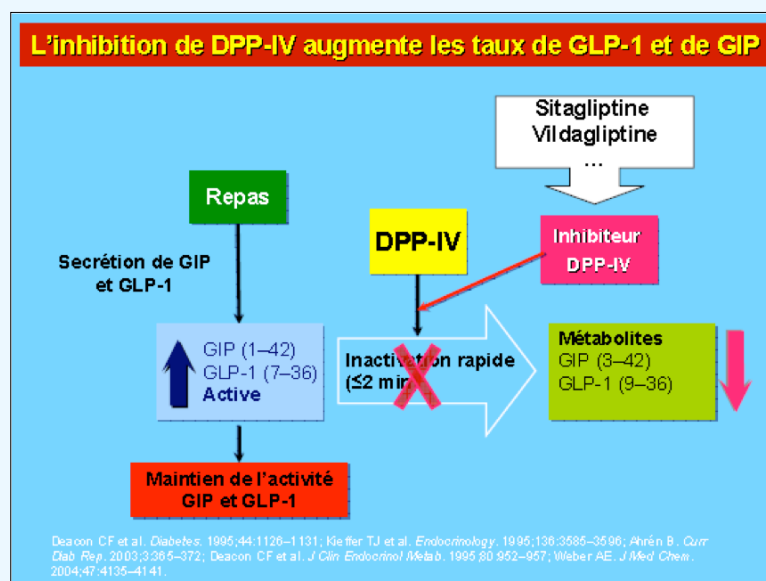
### 4.3.1. Généralités

La DPP-IV est située dans les bordures en brosse des cellules intestinales et rénales ainsi qu'à la surface des capillaires et sous forme soluble dans le plasma.

Après libération par les cellules L dans le TD distal (iléon et colon), le GLP-1 est rapidement dégradé par la DPP-IV.

La DPP-IV sépare les résidus N-terminaux des aminoacides du GLP-1 (7–36). Le peptide tronqué N-terminal du GLP-1 (9–36) n'a pas d'activité insulinothopique. La demi-vie du GPL-1 (7–36) intact et biologiquement actif est de 2 à 3 minutes.

L'inhibition de la DPP-IV permet de prévenir cette dégradation rapide des incrélines GLP-1 et GIP en forme inactive, prolongeant ainsi la persistance des formes biologiquement active de GLP-1 et de GIP.



### 4.3.2. La sitagliptine

Il s'agit du Januvia™ et du Janumet™ 50/1000. Les données pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques de la sitagliptine sont :

- Une durée d'inhibition de la DPP-IV permettant l'administration en une prise par jour
- Une bonne absorption orale et sans interaction avec l'alimentation
- Une faible liaison aux protéines
- Pas d'interaction médicamenteuse cliniquement importante
- Excrétée principalement par voie rénale sous forme inchangée et 80 % de la dose retrouvée intacte dans les urines

La sitagliptine en une seule prise quotidienne, en association à la metformine améliore le profil glucidique sur 24 heures chez les patients diabétiques de type 2.

- Avec une efficacité significative sur l'HbA1c
- L'absence de prise de poids, ni hypoglycémie

Les indications de l'AMM sont

- En association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- En association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- Chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels l'utilisation d'une glitazone est appropriée, Januvia est indiqué en association lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

#### 4.3.3. La vildagliptine (Galvus™)

C'est un autre inhibiteur DPP-IV ou gliptine qui vient d'être commercialisé (Galvus™ & Eucréas™ 50/1000), dont les indications données par l'AMM sont les mêmes que pour Januvia™.

Les principales propriétés sont :

- Une administration orale et une prise / jour en association avec la metformine ou une glitazone.
- Effet sur HbA1c
  - Baisse de 0.5 à 0.8% en monothérapie
  - Baisse de 0.6 à 1% en association avec la metformine
- Tolérance
  - Rein, précautions d'emploi
  - Effets secondaires globalement rares
  - Pas d'hypoglycémies (action GLP-1 glucose-dépendante)
  - Pas de prise de poids
  - Risque accru d'infections (ORL, urinaires)

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de ces deux classes thérapeutiques.

	Inhibiteurs de la DPP-IV	Analoge GLP1
<b>Mode d'action</b>	Inhibition de la dégradation du GLP1 endogène sécrétée en réponse à un repas	Stimule l'insulino-sécrétion Inhibe l'effet du glucagon Ralentissement de la vidange gastrique Effet satiétogène
<b>Date de l'AMM</b>	2007	2006
<b>Indication</b>	DT2 associé à un biguanide si échec RHD et ADO	DT2 en association à la metformine et/ou sulfamides si mauvais contrôle G
<b>Effet sur HBA1C</b>	-0,9%	-1,1%
<b>Contre Indications</b>	E<18 ans, IRC	IR sévère (Cl créatinine < 30)
<b>Effets secondaires</b>	Troubles infectieux Troubles gastro-intestinaux Affections rhumatologiques et connectivites,	Hypoglycémie (si association aux sulfamides) Nausées/vomissements



#### 4.4. Deux nouvelles options

Après échec de la bithérapie orale Met + SU, les options suivantes en fonction de la glycémie à jeun (GAJ) se présentent : GAJ peu élevée  $\leq 1.40$  g/l

- GAJ peu élevée  $< 1,40$ , GPP élevées, obésité → GLP1 ou Inhibiteur DPP-IV
- GAJ intermédiaire, HbA1c modérément élevée ( $\leq 8\%$ ), Réticence aux injections → glitazone
- GAJ élevée  $\geq 1.80$  g/, amaigrissement, cétonurie → analogue lent

Les nouvelles recommandations pourraient intégrer les incrétines dans le schéma thérapeutique.

#### 5. CONCLUSIONS

Il existe toujours un besoin médical dans le diabète de type 2

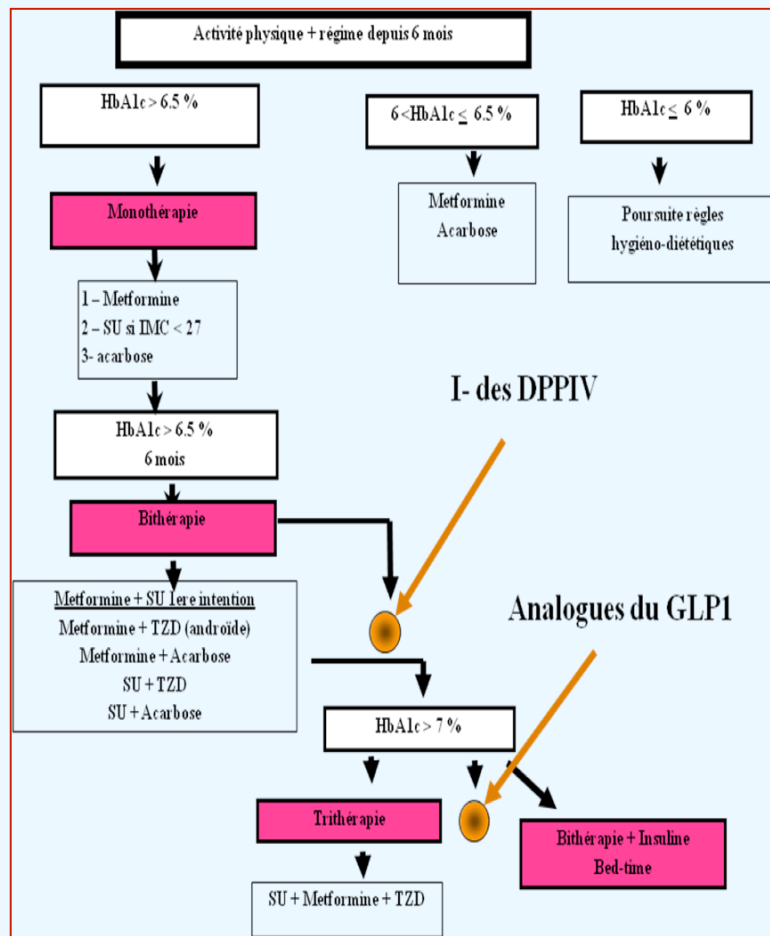
- Une incidence croissante
- Des objectifs thérapeutiques insuffisamment atteints

Les incrétines sont des hormones favorables au contrôle du diabète

L'insensibilité ou l'inhibition de la DPP-IV amplifie leurs effets bénéfiques en ralentissant leur dégradation

Les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-IV

- Diminuent de manière significative l'HbA1c
- Font perdre du poids (analogues) ou sont sans prise de poids, ni hypoglycémie (DPP-IV)
- Pourraient entraver le déclin des cellules  $\beta$  pancréatiques



Pour nous contacter

### EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise Agréée 100-039

Siège Social : Centre Hospitalier 1, rue Jean Moulin - 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme Bt 1 95 460 Ézanville



Mise à jour 24 septembre 2009

▶ © EPU-95 Montmorency ◀