



***LES NOUVEAUX TRAITEMENTS
DU DIABETE***

Christine Waterlot



Actualités sur les Glitazones(1)

- Rosiglitazone et Pioglitazone
- ↘ insulino-résistance hépatique et musculaire
- ↘ HbA1C ~ 1%
- Effets optimaux après 3 à 6 mois de Tt



Actualités sur les Glitazones(2)

- Pas de ↘ significative de la morbidité CV (Pro-active)
- ↗ Risque Insuffisance cardiaque
- ↗ Poids (2 à 4 kgs) et/ou œdèmes
- ↗ Risque de Fractures chez la femme ménopausée??
- Observations d'œdèmes maculaires ...
- Coût !!



Le Rimonabant



Le Rimonabant (1)

- 1^{er} agoniste spécifique des récepteurs cannabinoïdes de type 1, centraux et périphériques
- Ce système agit sur le métabolisme du Glucose et sur la sensation de satiété



Le Rimonabant (2)

- AMM :
 - Obésité ($IMC \geq 30$)
 - $IMC \geq 27$ + comorbidité (Diabète, Dyslipidémie)
- Remboursement :
 - $IMC \geq 30$ + Diabète 2 mal contrôlé sous monothérapie ($HbA1C = 6,5$ à 10%)
 - Ordonnance d'exception
 - Remboursement à 35%



Le Rimonabant (3)

- Dans les autres cas : ordonnance classique + mention NR
- Prix : 2,56 euros/jour
(76,80 euros/mois)



Le Rimonabant (4)

- Les études :
 - ↘ HbA1C de 0,6%
 - - 5,3 kgs chez diabétiques obèses
- Limites :
 - Pas d'étude comparative / autres médicaments
 - Reprise de poids à l'arrêt du Tt
 - Pas de donnée au-delà de 2 ans
 - Effet seulement en association au régime + AP



Le Rimonabant (5)

- Effets indésirables :
 - Troubles anxio-dépressifs
 - Risque suicidaire chez les patients dépressifs ?
 - Insomnie
 - Nausées
 - Sensations vertigineuses
 - ↘ seuil épileptogène ?
- ↘ Arrêt de Tt chez 15,7% des patients



Le Rimonabant (6)

- A éviter :
 - Association aux antidépresseurs
 - Patients dépressifs ++
 - ATCD épilepsie
 - I hépatique ou rénale



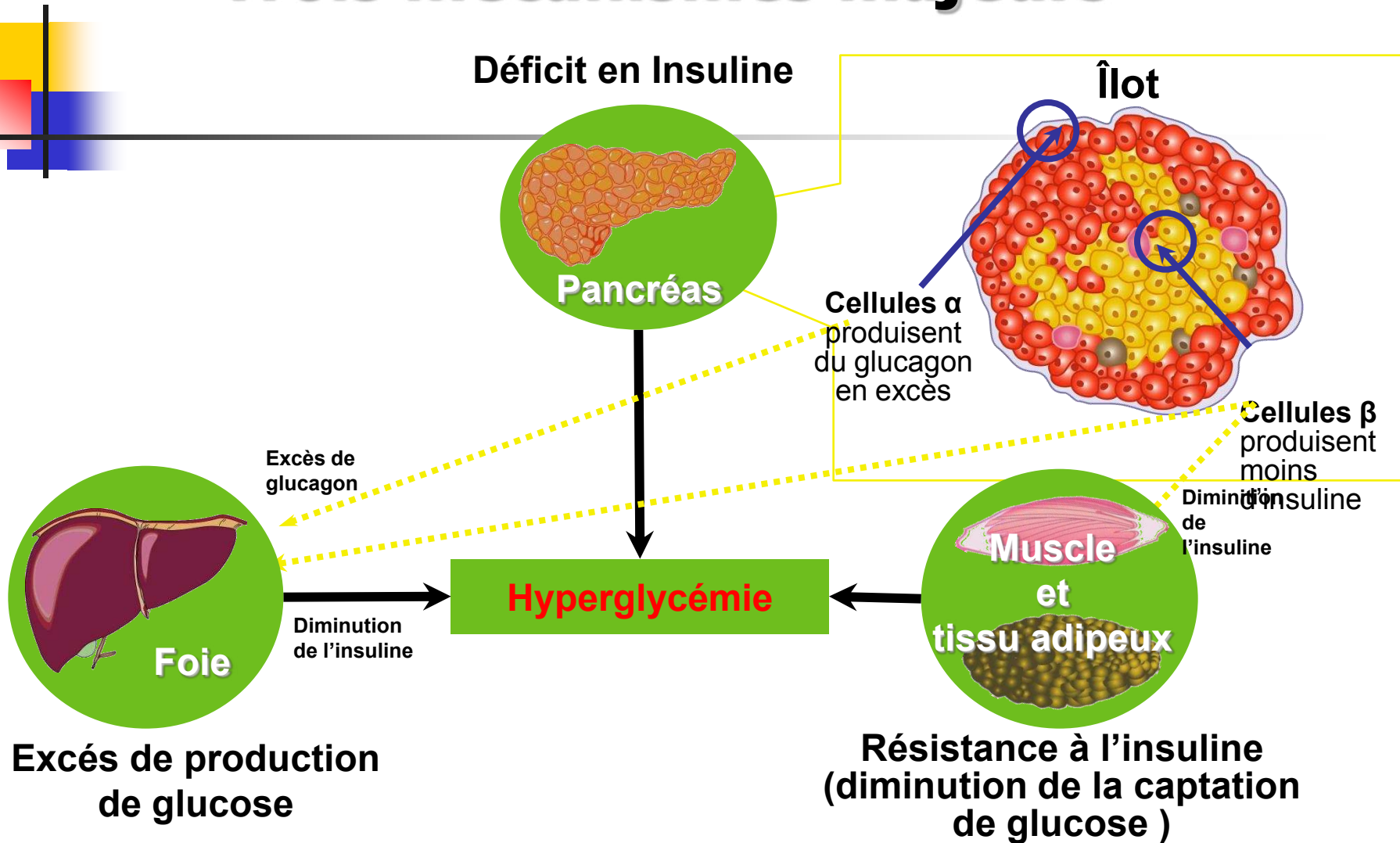
Le Rimonabant (7)

- Avis de l'HAS :
 - Service médical rendu modéré
 - ASMR mineure ...
- La question = quel devenir à l'arrêt du Tt ???

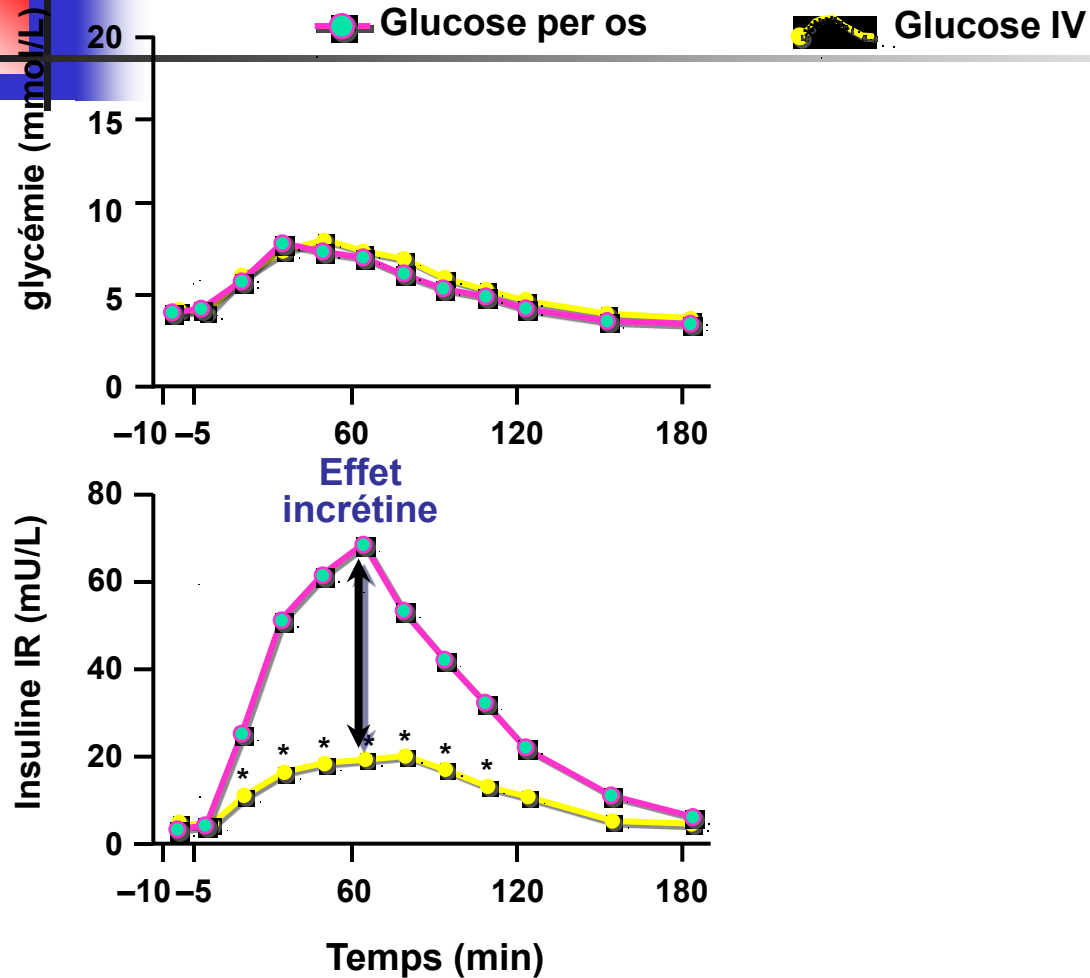


Les Incrétines

Le diabète de type 2 : Trois mécanismes majeurs



"L'effet incrétine"



*p<0.05.

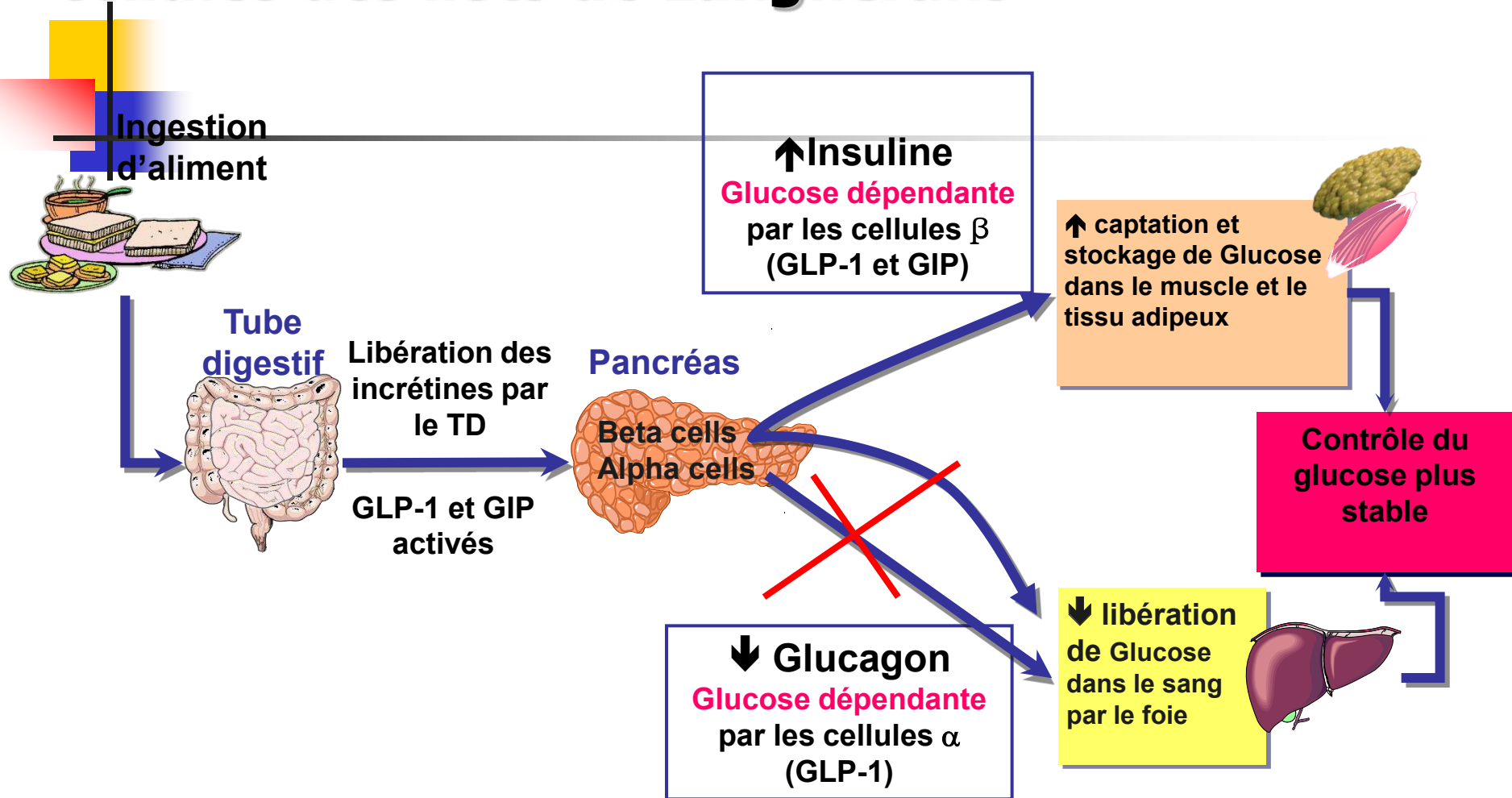
Adapted from Nauck M et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.

GLP-1 et GIP sont les incrétines majeures

GLP-1	GIP
Secrétée par les cellules L de la partie distale du tube digestif (iléum et colon)	Secrétée par les cellules K de la partie proximale du tube digestif (duodenum)
Stimule la libération d'insuline glucose-dépendante	Stimule la libération d'insuline glucose-dépendante
Supprime la libération de glucose par le foie en inhibant la sécrétion de glucagon dépendante du glucose	
Diminue l'apoptose et protège les cellules ® chez l'animal et dans des préparation d'îlots humains	Diminue l'apoptose et protège les cellules ® chez l'animal et dans des préparation d'îlots humains

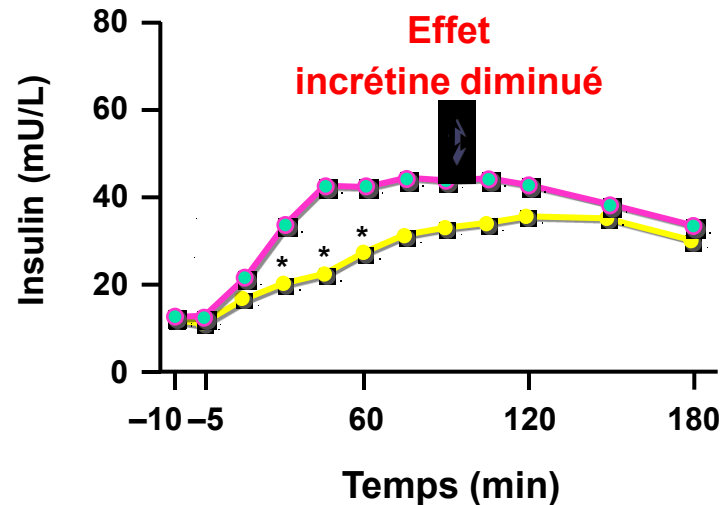
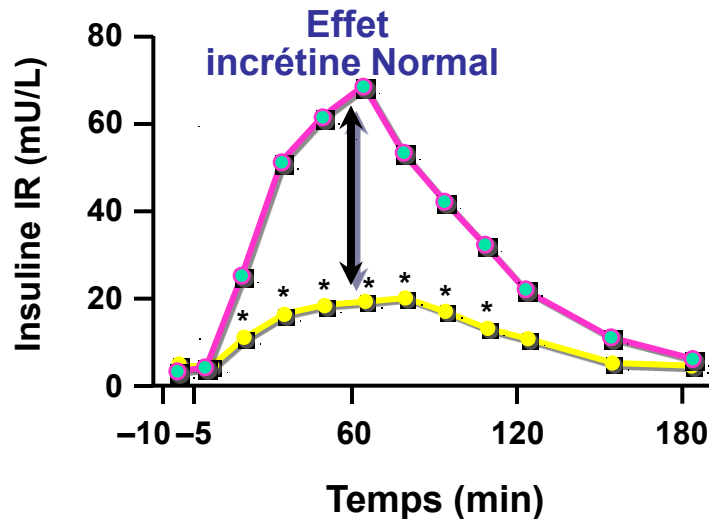
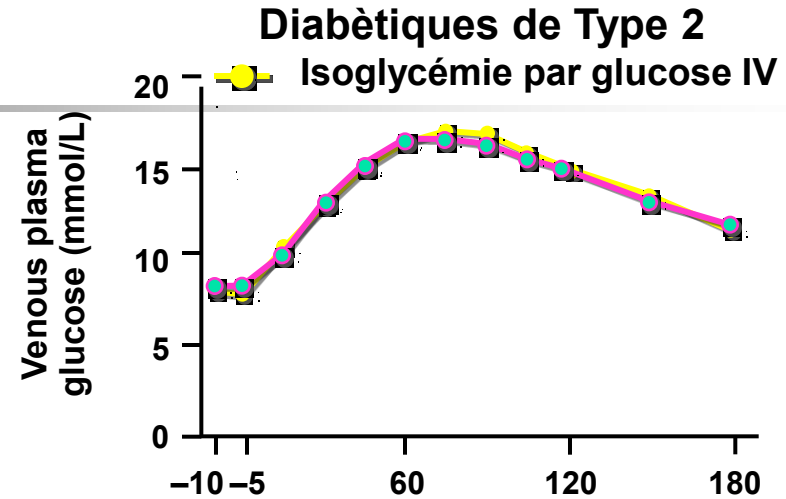
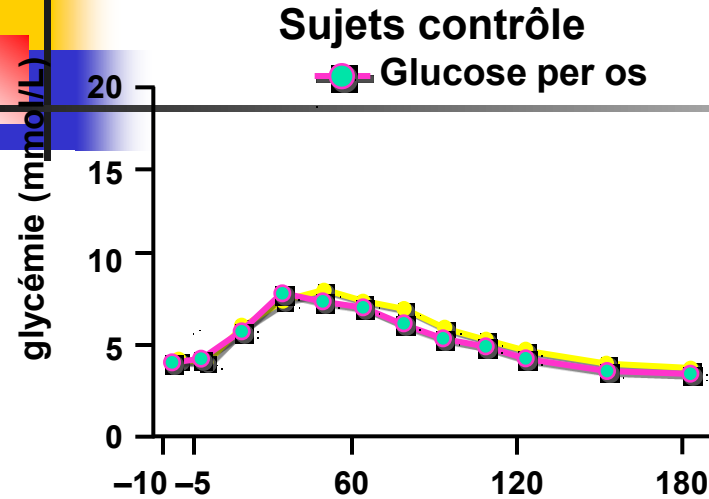
GLP-1 = glucagon-like peptide; GIP= glucose dépendant insulinothropique polypeptide

Effets des incrétines sur la fonction des cellules des îlots de Langerhans



Brubaker PL, Drucker DJ. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holz GG, Chepurny OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt WOC et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.

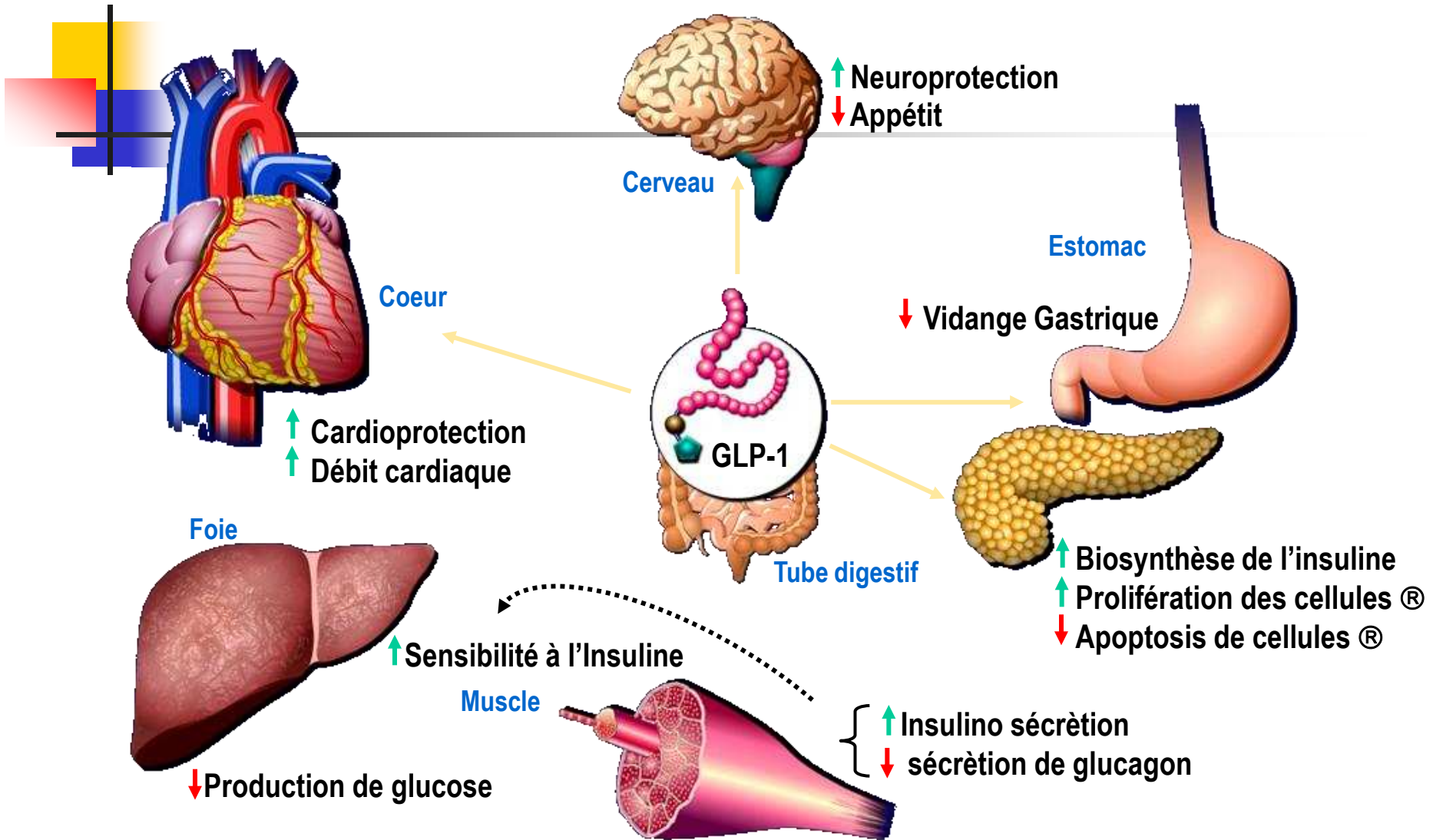
"L'effet incrétine" est diminué dans le diabète de Type 2



*p<0.05.

Adapted from Nauck M et al. *Diabetologia*. 1986;29:46–52.

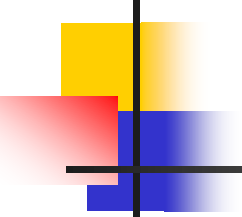
Résumé des actions des incrétines sur les différents tissus-cible



En pratique ...



- 2 molécules sont en voie de commercialisation en France :
 - Analogue du GLP1 = Exenatide :
 - Voie injectable
 - Inhibiteur de la DPP4 = Sitagliptine :
 - Voie orale



Nom	Nom commercial	Mode administration	Effet sur HbA1C	Effet sur le poids	Effet indésirable
Exenatide	Byetta	1 à 2 injections par jour (forme LAR en attente)	> 1%	↘	Nausées
Sitagliptine	Januvia	Oral	- 0,7%	Neutre	???



LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS 2006 :

Comment intégrer ces nouvelles
thérapeutiques ?



Les changements

- Agir plus vite
- Agir plus fort
- Proposer l'insuline plus rapidement



En pratique ...

- 5 étapes dans la progression thérapeutique
- Un délai de 6 mois ~ entre les étapes
- Une cible d'HbA1C adaptée à l'ancienneté du diabète :
 - 6% à la découverte
 - 6,5% au début du Tt oral
 - 7% quand le Tt associe plusieurs médicaments



ETAPE 1

- Diabète récent
- HbA1C > 6% (~1,20 g/l)



Mesure hygiénodiététiques :

Restriction des graisses ++, sucres raffinés et alcool

Activité physique \geq 3h / semaine



Place de l'éducation thérapeutique ++++:

Privilégier l'éducation de groupe

Recours aux paramédicaux formés
(diététicienne, IDE, Educateur médicosportif)

Objectif = HbA1C < 6%



ETAPE 2

- HbA1C > 6% au début, ou > 6,5% un peu plus tard... avec les MHD
- ↙ Monothérapie =
 - Metformine seule si HbA1C \leq 6,5%
 - Tt au choix (sauf Glitazones) si HbA1C > 6,5%

Objectif = HbA1C < 6,5%



ETAPE 3

- **HbA1C > 6,5% sous monothérapie**
- ↪ Bithérapie = Metformine (sf intolérance)+
 - Sulfamide si faible risque d'hypo !
 - Glitazone si obésité androïde
 - IAG si hyperglycémie post-prandiale

Objectif = HbA1C < 6,5%



ETAPE 3

- HbA1C > 6,5% sous monothérapie

↪ Bithérapie = Metformine (sf intolérance)+

- Sulfamide si faible risque d'hypo !
- Glitazone si obésité androïde
- IAG si hyperglycémie post-prandiale

Objectif = HbA1C < 6,5%



Inhibiteurs
de la DPP4 ?



ETAPE 4

- HbA1C > 7% sous bithérapie

↳ Trithérapie =

Metformine + Sulfamide + Glitazone

ou

Bithérapie + Insuline au coucher

Objectif = HbA1C < 7%



ETAPE 4

- HbA1C > 7% sous bithérapie

↪ Trithérapie =
Metformine + Sulfamide
+ Glitazone

ou

Bithérapie + Insuline au
coucher

***Objectif = HbA1C <
7%***



Analogues
du GLP1 ?



ETAPE 5

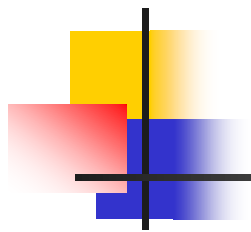
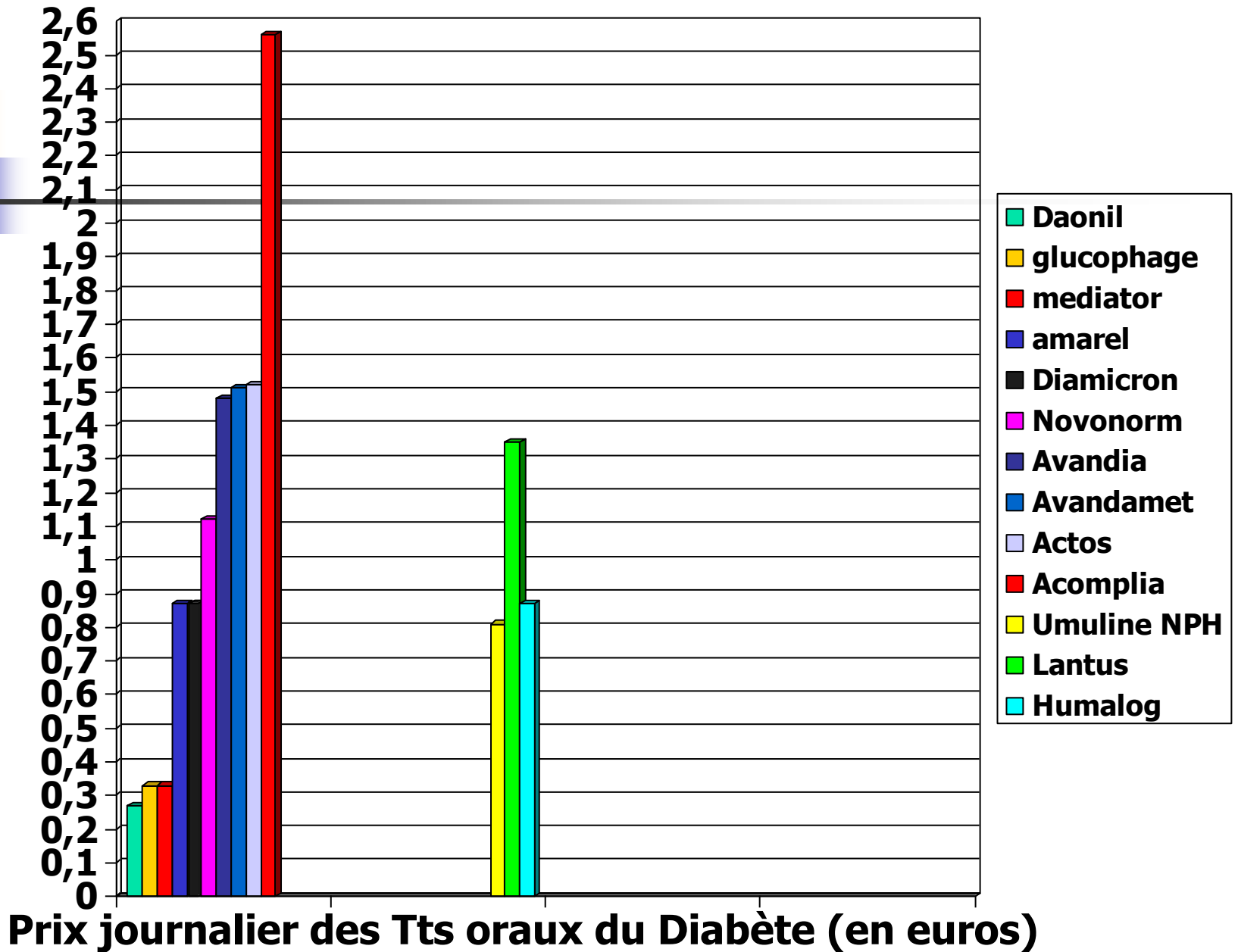
- HbA1C > 8% après l'étape 4

↳ Insuline + ADO

Ou

Insuline fractionnée

Objectif = HbA1C < 7%



- Daonil
- glucophage
- mediator
- amarel
- Diamicron
- Novonorm
- Avandia
- Avandamet
- Actos
- Acomplia
- Umuline NPH
- Lantus
- Humalog