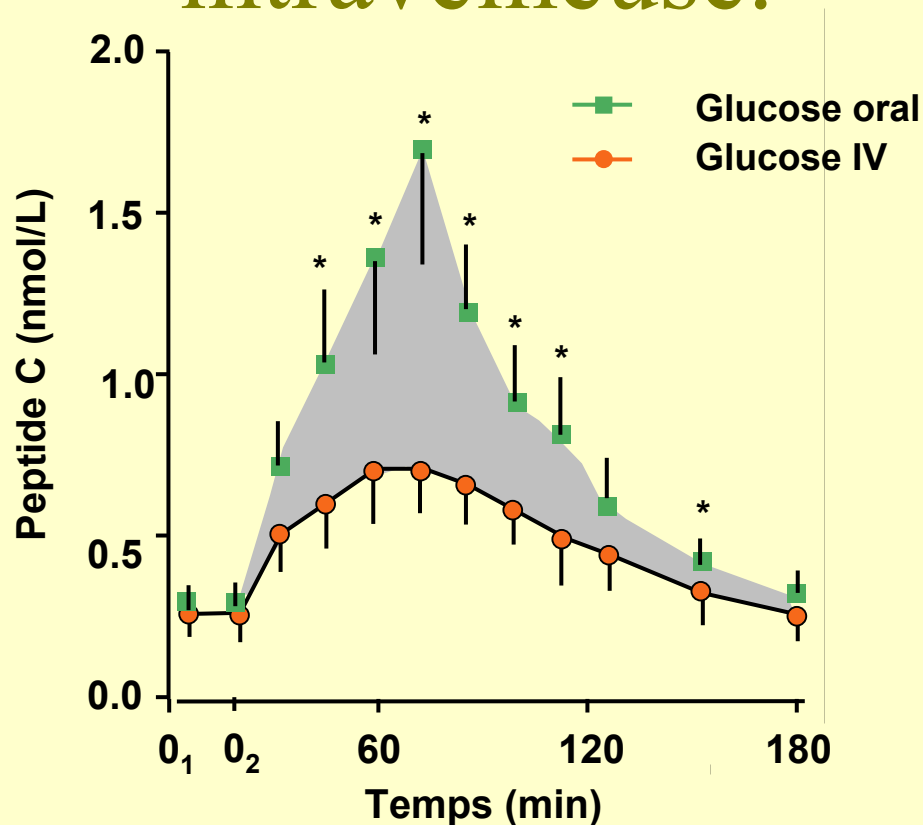


# Prescrire les incrétines

Module FMC à distance ANCRED

N° 3

Qu'est ce que l'effet incrétine ? Une sécrétion accrue d'insuline après charge orale en glucose comparée à la charge intraveineuse.



Cet effet est dû à GLP1 et GIP, synthétisés par l'intestin en réponse aux nutriments.

Il est gluco-dépendant et cesse lorsque la glycémie devient  $< 0,55$  g/l.

C'est le GLP1 qui a l'effet principal.

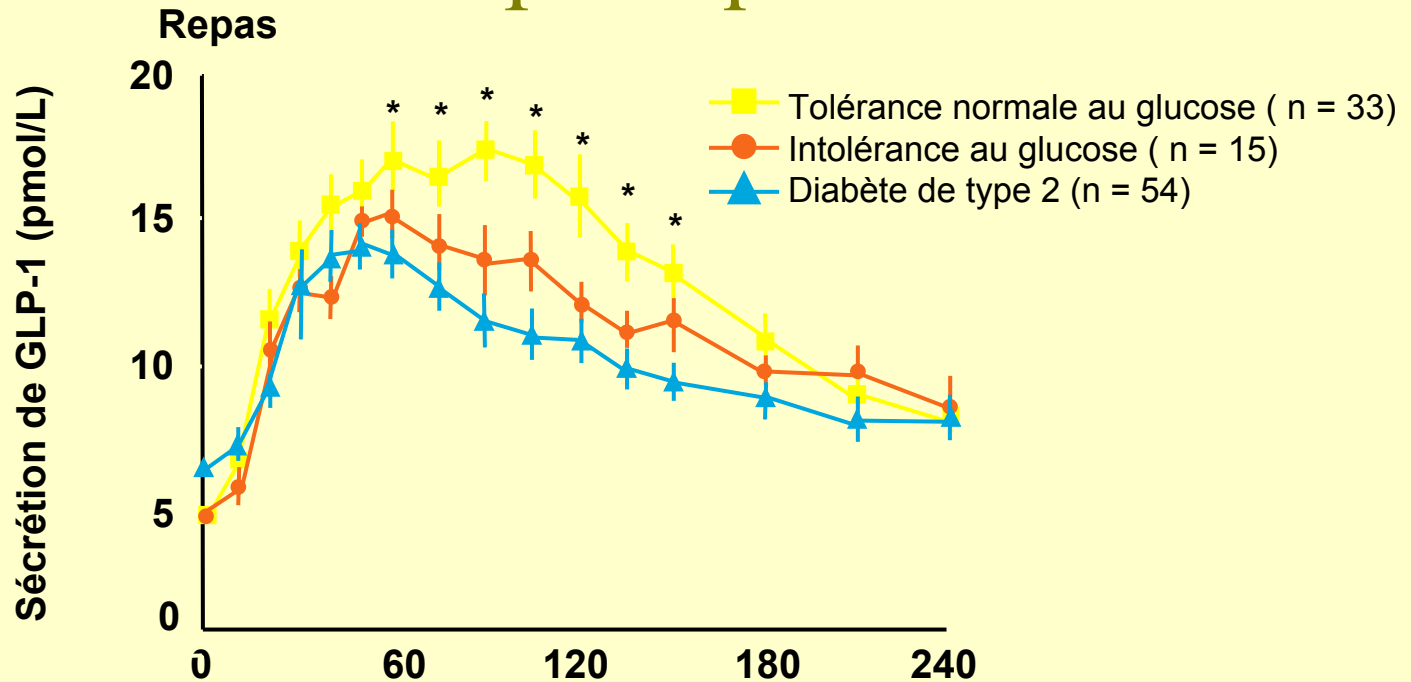
# Quels sont les effets du GLP1 chez l'homme (plusieurs réponses possibles) ?

- Réduction de la sécrétion de glucagon
- Induction de satiété au niveau cérébral
- Accélération de la vidange gastrique
- Augmentation de la sécrétion d'insuline en post-prandial
- Diminution de l'appétit au niveau cérébral

# Quels sont les effets du GLP1 chez l'homme? Réponses


- Réduction de la sécrétion de glucagon
- Induction de satiété au niveau cérébral
- Accélération de la vidange gastrique
- Augmentation de la sécrétion d'insuline en post-prandial
- Diminution de l'appétit au niveau cérébral

# La baisse des concentrations post-prandiales de GLP-1 au cours du diabète de type 2 fournit une base à son utilisation thérapeutique.




Mais la demi-vie « spontanée » du GLP 1 est de 2 minutes du fait d'une dégradation par la DPP IV!

# Comment utiliser les propriétés du GLP-1 en thérapeutique ?

A large orange thought bubble with a black outline, containing text. It is connected to the main title by a series of smaller orange circles of varying sizes that trail upwards and to the right.

Augmentation de l'activité du GLP-1 endogène: inhibiteurs de la DPP-IV ou gliptines

A large orange thought bubble with a black outline, containing text. It is connected to the main title by a series of smaller orange circles of varying sizes that trail upwards and to the left.

Analogues du GLP1 résistants à la DPP IV: exenatide, liraglutide

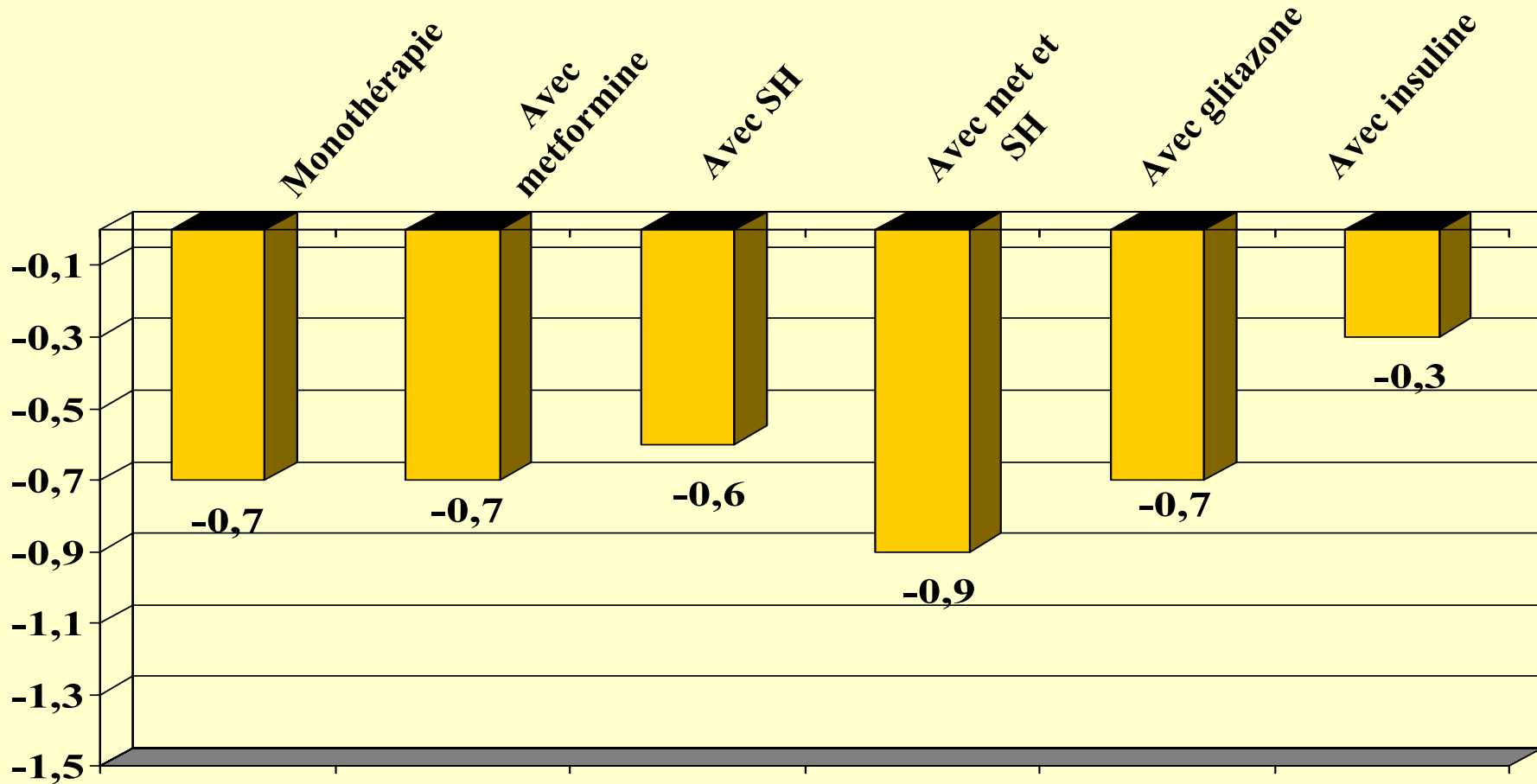
# Les gliptines

- Sitagliptine: Januvia® , Xelevia®
  - Une prise par jour à la dose de 100 mg
  - Prix journalier : 1,79 €
- Vildagliptine: Galvus®
  - Deux prises par jour

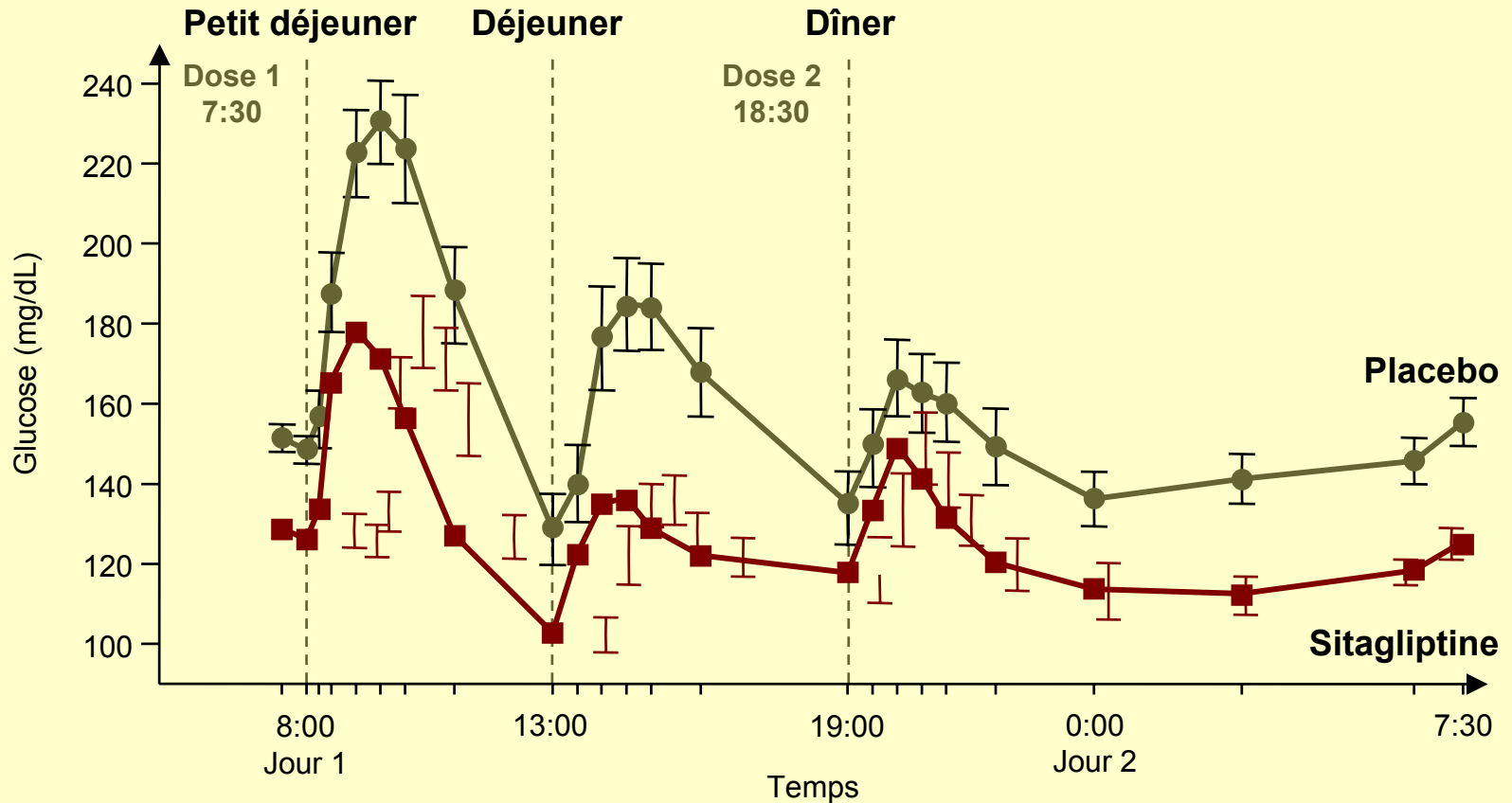
Elles restaurent des concentrations physiologiques de GLP1 grâce à l'inhibition de la DPP-IV



# Effacité de la sitagliptine sur l'HbA1c versus placebo seule ou associée à divers hypoglycémifiants: de $-0,6$ à $-0,9\%$

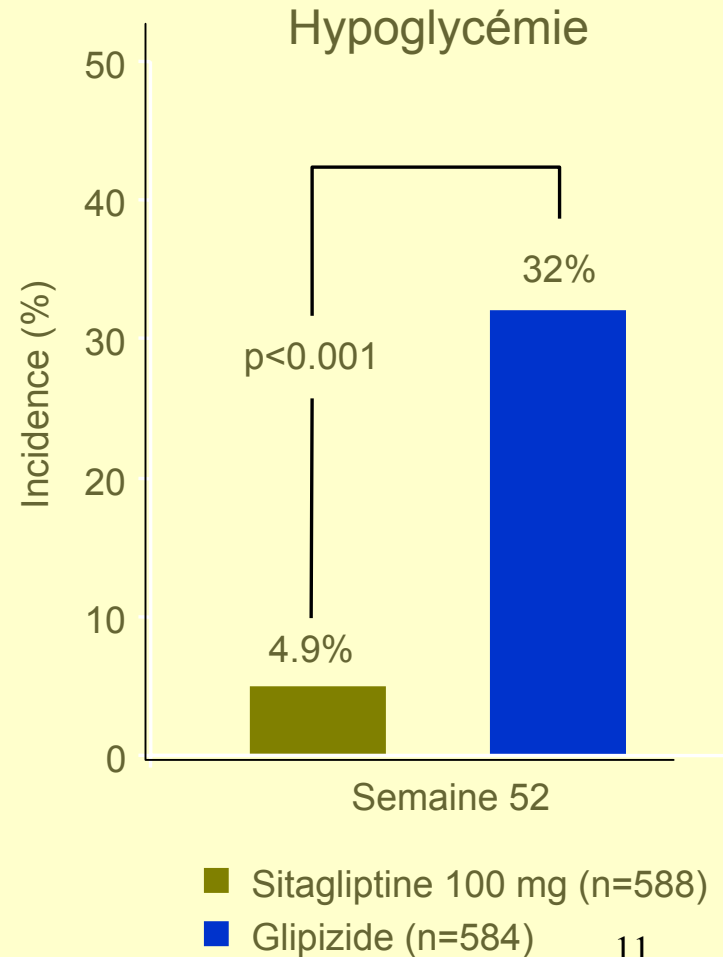
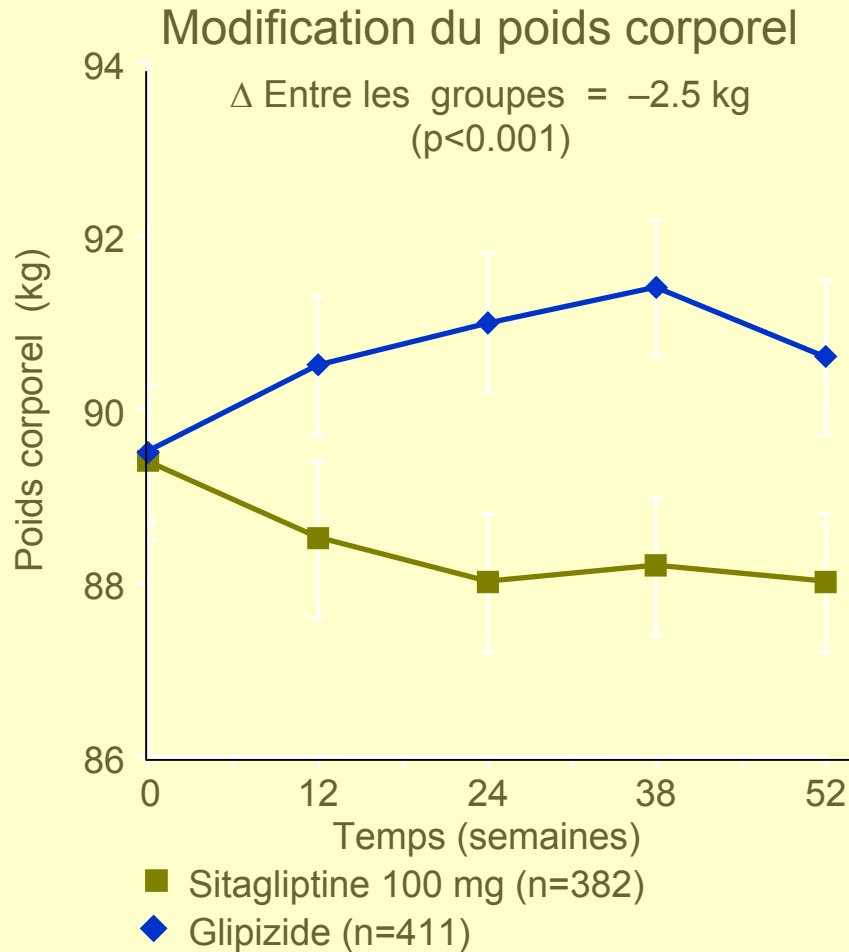


# Associées à la metformine, les gliptines améliorent le profil glycémique en $\searrow$ les glycémies post prandiales



Brazz RL et al. Poster presented at the ADA annual meeting; June 10–14, 2005; San Diego, CA.

# Comparaison avec un sulfamide: avantage sur le poids et le risque d'hypoglycémie



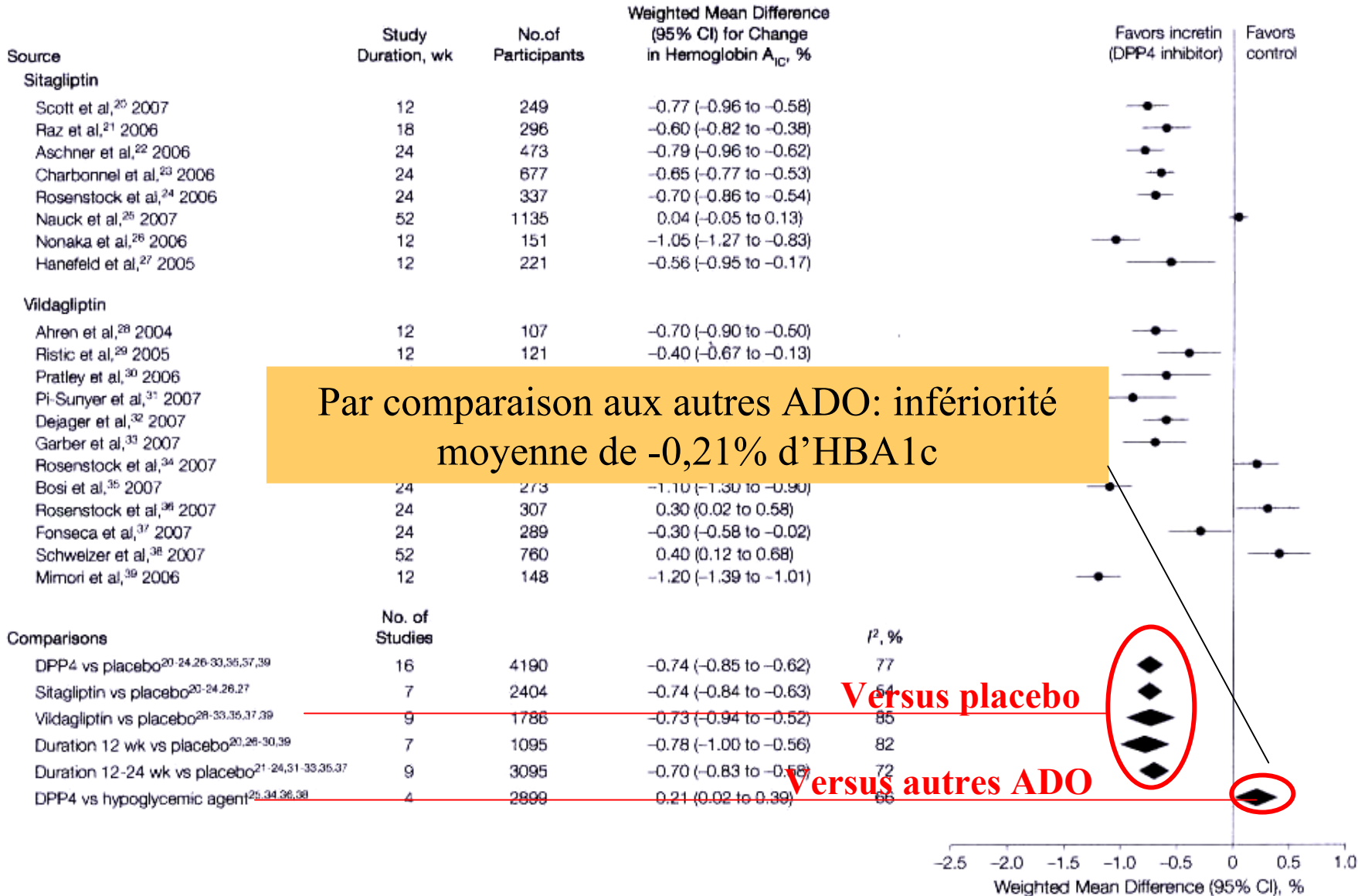
# Mais l'absence d'hypoglycémie disparaît en présence de sulfamides

Type de prescription	Fréquence des hypoglycémies*
Association à la metformine versus metformine seule	1,6% v 0,8%
Association à un sulfamide versus placebo	<b>12,2%</b> v 1,8%

→ il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfamides lors de la co-prescription d'une gliptine

# Efficacité des gliptines

JAMA 2007;298:194-206



# Par rapport aux sulfamides, les gliptines associées à la metformine

- ont une action hypoglycémiante un peu moins importante
- réduisent le risque d'hypoglycémie
- réduisent le risque de prise de poids
- tout cela à la fois

# Par rapport aux sulfamides, les gliptines associés à la metformine

- ont une action hypoglycémiant un peu moins importante
- réduisent le risque d'hypoglycémie
- réduisent le risque de prise de poids
- tout cela à la fois

Parmi les caractéristiques suivantes, cochez celles attribuées aux gliptines par l'actualisation des recommandations EASD ADA (*Diabetes Care* 2008;31)

- Médicament coûteux
- Effet sur les glycémies postprandiales
- Effet neutre sur le poids
- Sécurité à long terme non établie
- Absence d'hypoglycémies
- Peu d'effets secondaires connus



# Caractéristiques attribuées aux gliptines par l'actualisation des recommandations EASD

*ADA (Diabetes Care 2008;31)*

- Médicament coûteux
- Effet sur les glycémies postprandiales
- Effet neutre sur le poids
- Sécurité à long terme non établie
- Absence d'hypoglycémies
- Peu d'effets secondaires connus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dans les études cliniques: risque augmenté d'infection rhinopharyngée 1.5 [1.0 - 2.2], urinaire et de céphalées 1.4 [1 - 1.7]. Depuis la commercialisation: réactions d'hypersensibilité à type d'anaphylaxie, d'angio-oedèmes, de toxidermie.

# L'AMM des gliptines

1. En ajout avec la metformine lorsque la metformine seule ne permet pas le contrôle glycémique
2. En association avec une glitazone lorsque la glitazone seule ne permet pas le contrôle glycémique
3. En association avec un sulfamide lorsque la metformine est contre-indiquée et que le sulfamide seul ne permet pas le contrôle glycémique

# Quelle est la meilleure indication des gliptines ? (une seule réponse)

- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est entre 6,6% et 8% malgré la metformine.
- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est >8% malgré la metformine.
- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est > 6,5% malgré un sulfamide hypoglycémiant

# La meilleure indication des gliptines est

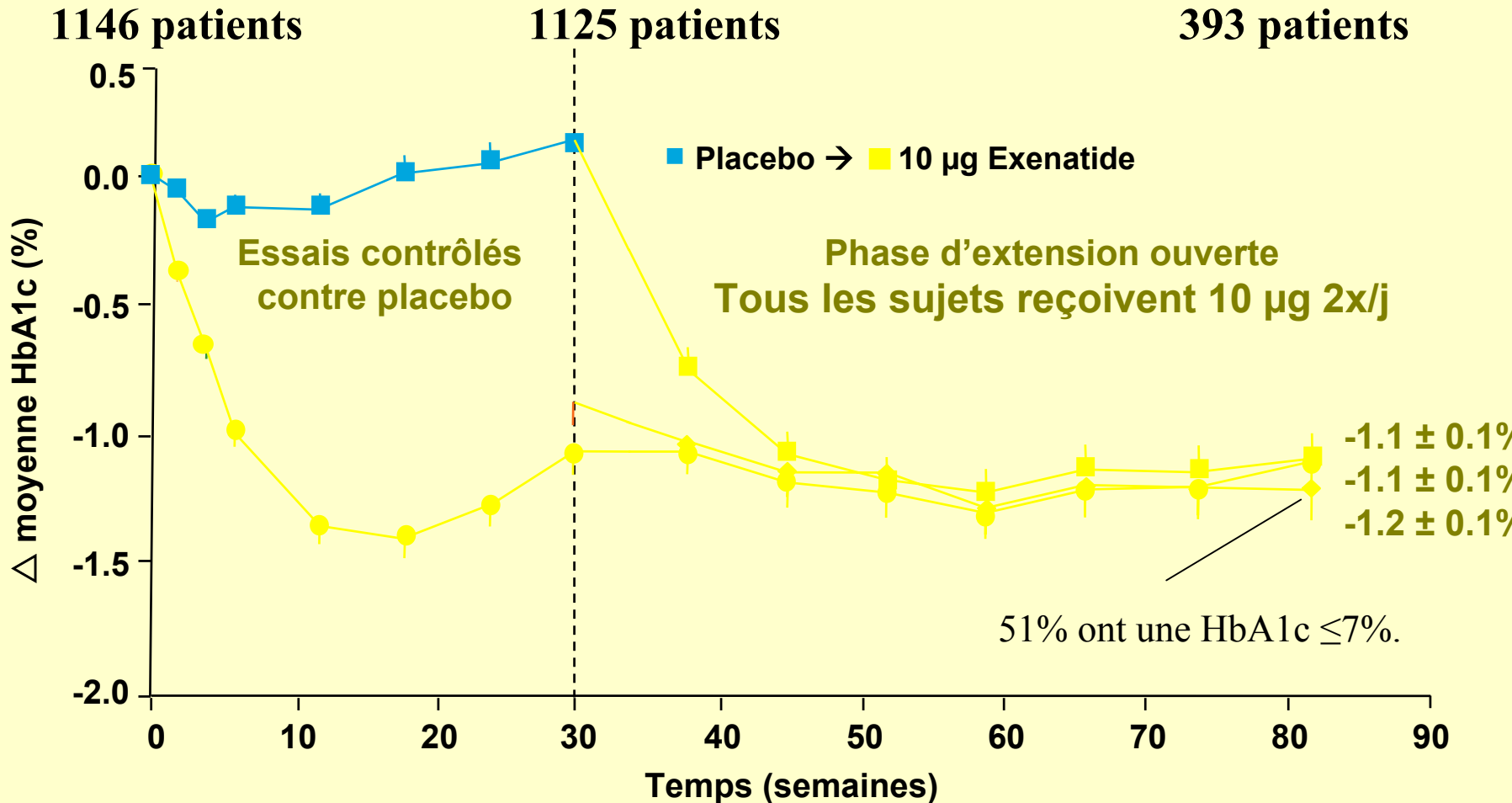
- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est entre 6,6% et 8% malgré la metformine.
- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est  $>8\%$  malgré la metformine.
- la bithérapie, lorsque l'HbA1c est  $> 6,5\%$  malgré un sulfamide hypoglycémiant

# Les analogues du GLP1

- Exenatide : BYETTA®
  - Deux injections par jour
  - Prix journalier à 10 mcg x 2 : 3,67 €
- Liraglutide: non commercialisé.

Ils permettent d'atteindre des concentrations supraphysiologiques de GLP-1

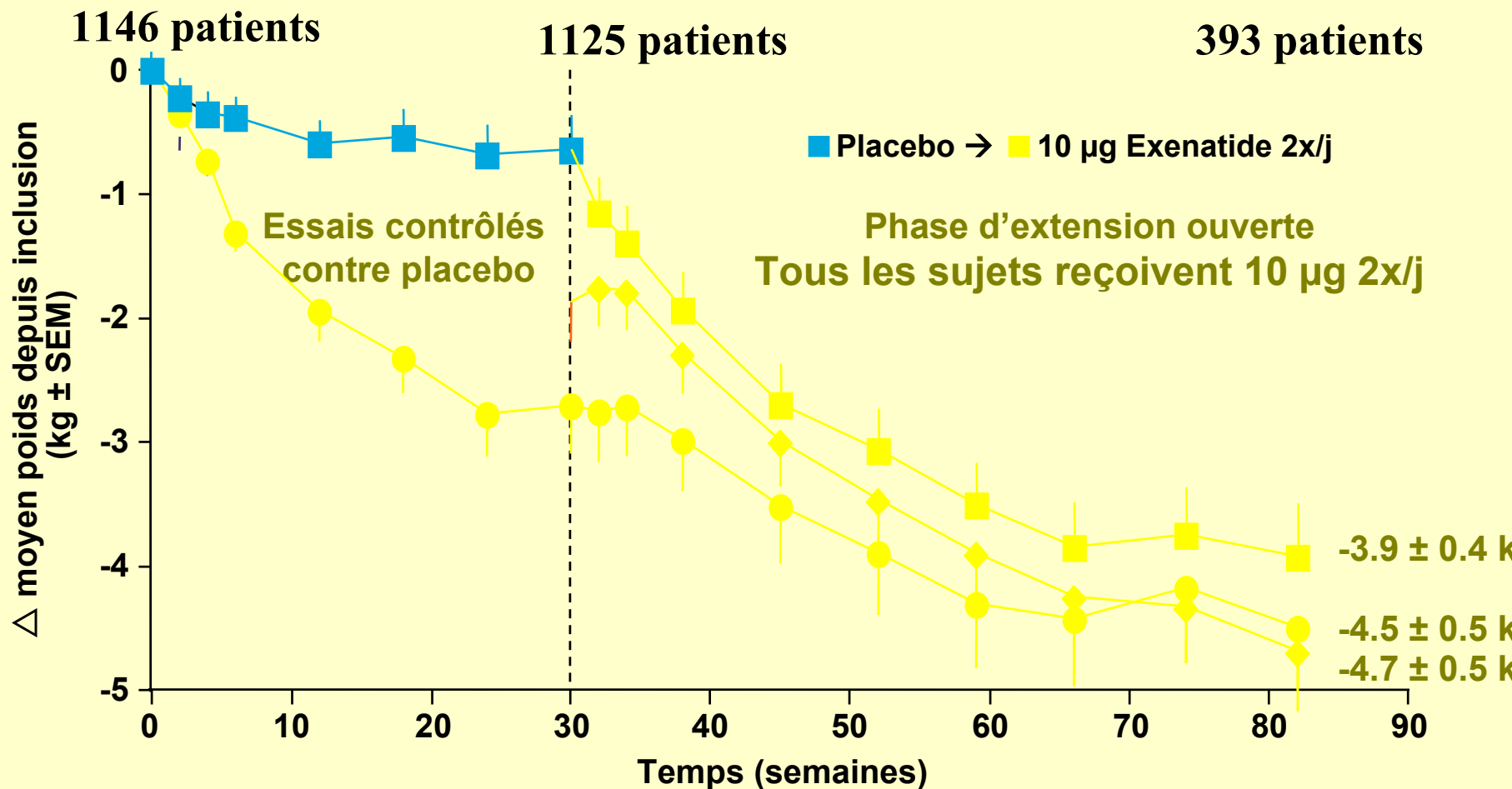
# L'exenatide (10 mcg x 2/j) permet une $\searrow$ de l'HbA1c de 1,1% maintenue 18 mois



HbA1c à l'inclusion 8,3% dans chacun des 3 groupes.

Blonde L et al. Diabetes Obes Metab 2006 ; 8(4) : 436-47

# Et une perte de poids progressive de 2 kg en 30 semaines et de 4,5 kg en 18 mois

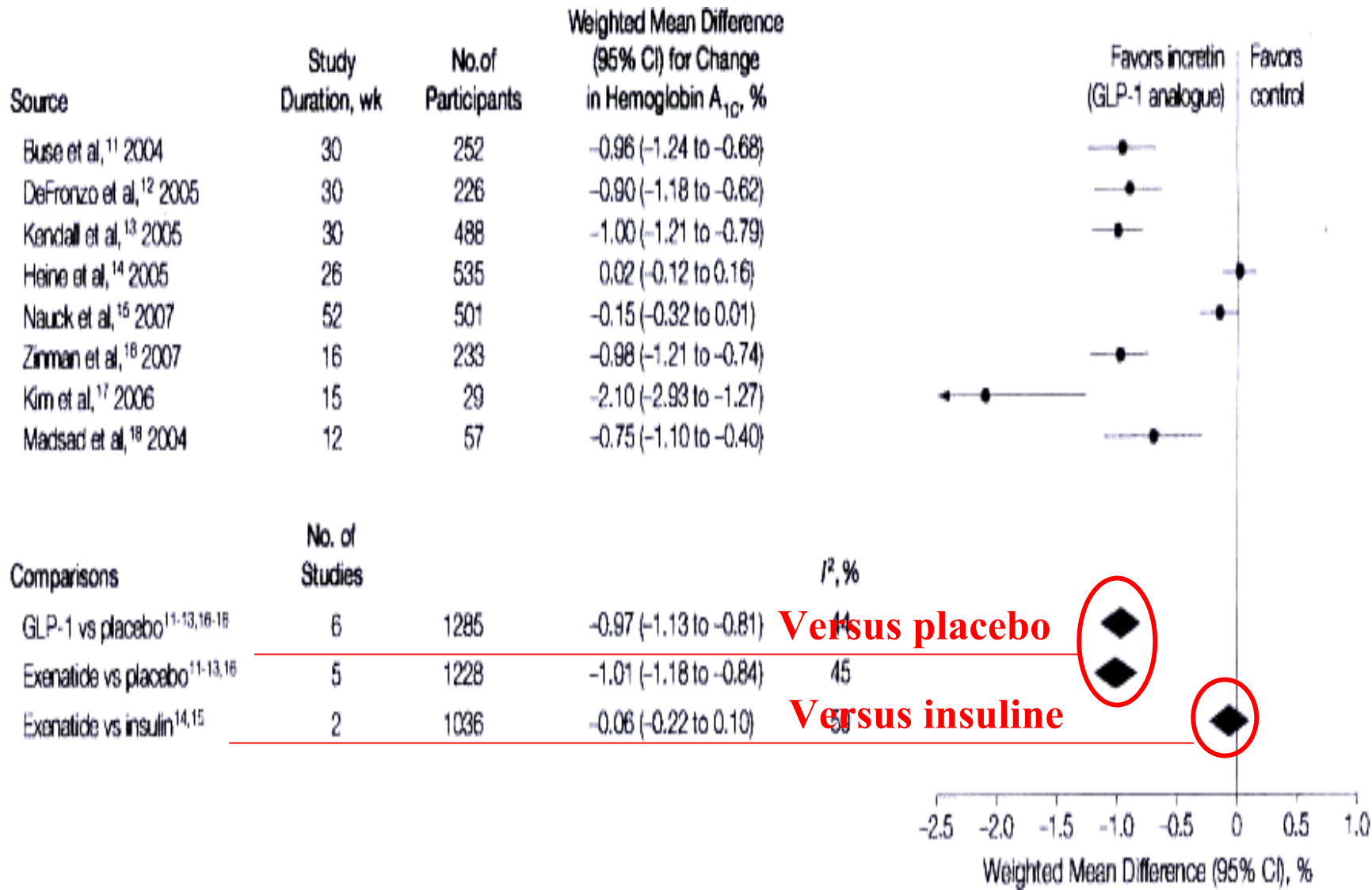


Poids à l'inclusion: placebo = 98 kg, 5 µg = 98 kg, 10 µg = 100 kg.

Blonde L et al. Diabetes Obes Metab 2006 ; 8(4) : 436-47

# Effacité de l'exenatide

JAMA 2007;298:194-206





# Evénements indésirables fréquents avec l'exénatide

Résultats combinés de 3 études de phase 3 de 30 semaines avec l'exénatide

	Placebo (n = 483)	5 µg Exénatide (n = 480)	10 µg Exénatide (n = 483)
<b>Nausées</b>	<b>18%</b>	<b>39%</b>	<b>48%</b>
Hypoglycémies	8%	15%	25%
Diarrhées	6%	11%	15%
Vomissements	4%	13%	13%
Céphalées	6%	10%	7%
Sensation de nervosité	4%	9%	10%

+ survenue de cas de pancréatite : un antécédent de pancréatite est  
une contre-indication formelle

Parmi les caractéristiques suivantes, cochez  
celles attribuées à l'exenatide par  
l'actualisation des recommandations EASD  
ADA (*Diabetes Care* 2008;31:)

- Médicament coûteux
- Effet sur les glycémies postprandiales
- Favorise la perte de poids
- Nécessite 2 injections par jour
- Sécurité à long terme non établie
- Absence d'hypoglycémies
- Effets secondaires gastro-intestinaux fréquents

# Caractéristiques attribuées à l'exenatide par l'actualisation des recommandations EASD ADA (*Diabetes Care* 2008;31:)

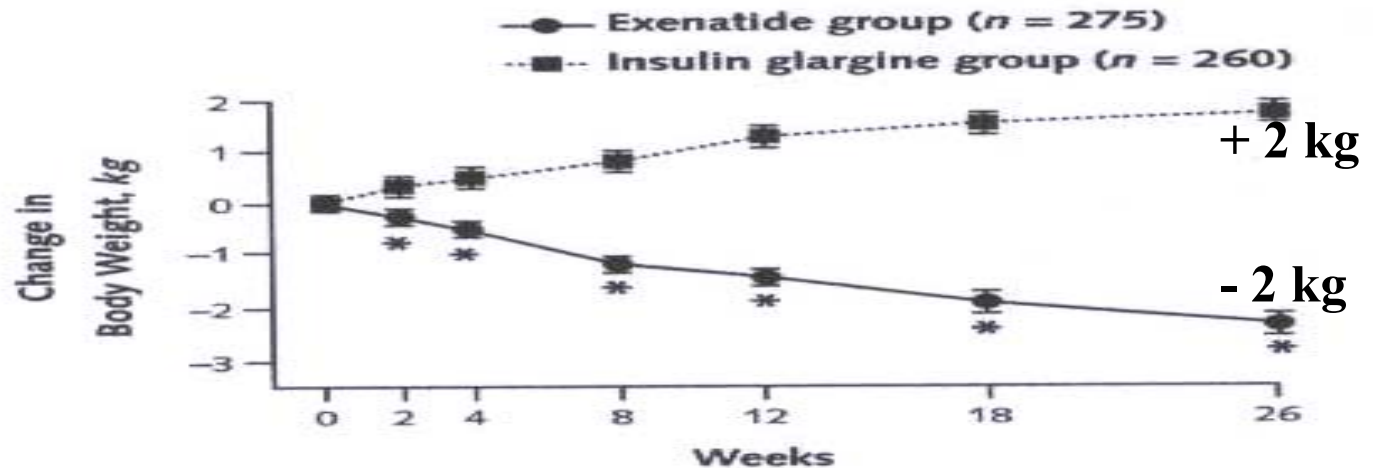
- Médicament coûteux
- Effet sur les glycémies postprandiales
- Favorise la perte de poids
- Nécessite 2 injections par jour
- Sécurité à long terme non établie
- Absence d'hypoglycémies
- Effets secondaires gastro-intestinaux fréquents

Nausées chez la moitié des patients obligeant à l'augmentation progressive des doses. Diminuent avec le temps, obligent à l'arrêt dans 10% des cas

# Comparé à la glargine, l'exénatide a un effet équivalent sur l'HbA1c

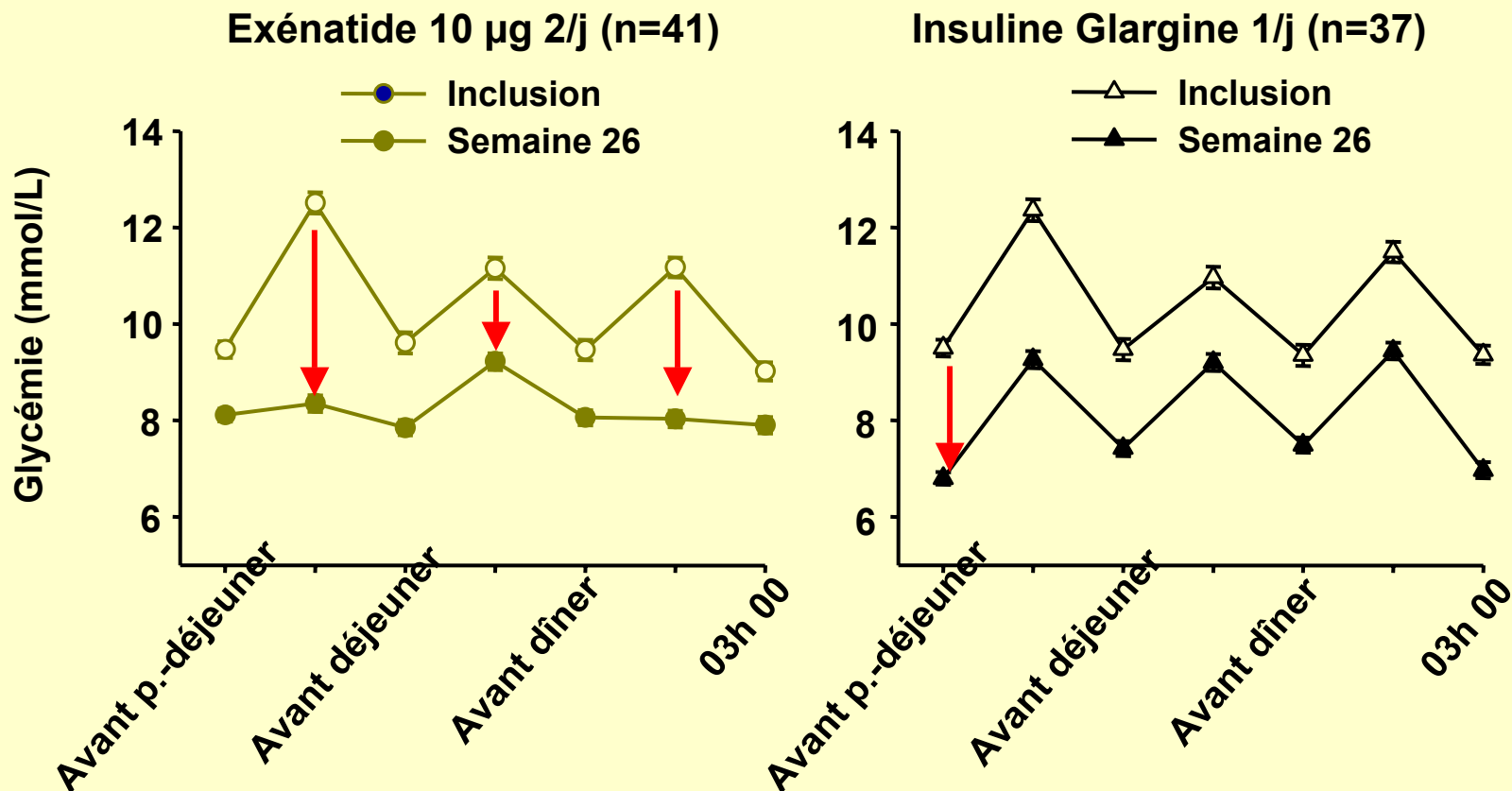
Ann Intern Med. 2005;143:559-569.

## Mais un effet divergent sur le poids



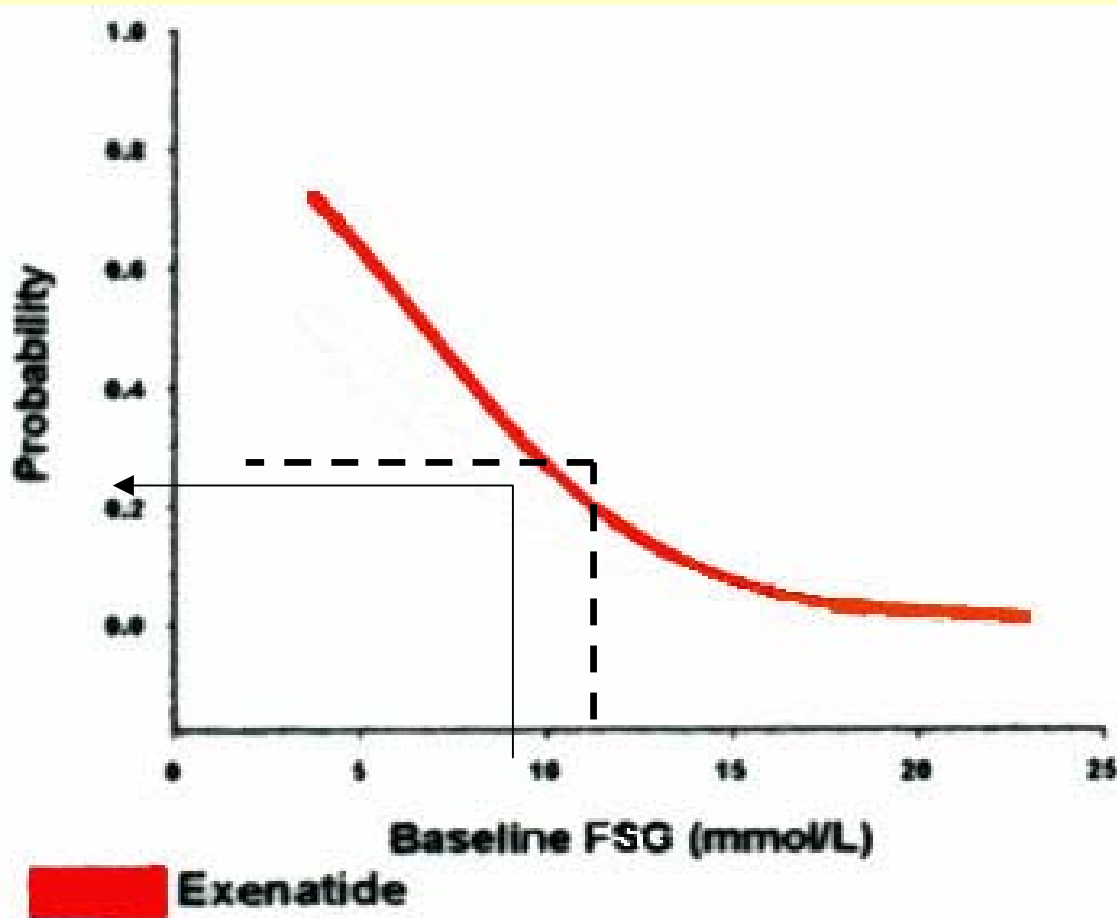
Exenatide group, n	281	277	275	261	245	235	231
Insulin glargine group, n	267	266	261	253	251	246	244

# L'exénatide arase les pics postprandiaux, l'insuline lente agit sur la glycémie à jeun



L'effet de l'exénatide est plus important dans les heures suivant l'injection: en absence de petit-déjeuner, plutôt injecter avant les 2 repas principaux, en gardant un intervalle de 6h

La probabilité d'obtenir une  $HbA1c \leq 6.5\%$  est  $\leq 25\%$  quand la GAJ est  $\geq 1.80g/l$ .



Données poolées de 2 études (n=1040 patients) comparant à 6 mois l'effet d'Exenatide 10 mcg x 2 versus 1 Glargine ou 2 Premix chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine + Sulfamides hypoglycémiantes

# Par rapport à l'insuline lente, l'exenatide associé à une bithérapie orale

- a une action hypoglycémiante équivalente
- permet une perte de poids moyenne de 4 kg
- réduit l'hyperglycémie post prandiale
- agit moins sur la glycémie à jeun
- tout cela à la fois

# Par rapport à l'insuline lente, l'exenatide associé à une bithérapie orale

- a une action hypoglycémiante équivalente
- permet une perte de poids moyenne de 4 kg
- réduit l'hyperglycémie post prandiale
- agit moins sur la glycémie à jeun
- tout cela à la fois



# L'AMM de l'exenatide

La population cible de BYETTA® représente les patients diabétiques de type 2 traités par metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ce(s) traitement(s):

- soit les patients en échec d'une bithérapie orale correctement menée par metformine et sulfamide à dose maximale tolérée ( $HbA1C > 7\%$ ),
- soit les patients en échec d'une monothérapie orale correctement menée par metformine ou sulfamide et à dose maximale tolérée ( $HbA1c > 6,5\%$ ).

# Quelles sont les meilleures indications de l'exenatide ? (plusieurs réponses possibles)

- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que le poids est stable.
- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que le patient a grossi.
- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que les glycémies postprandiales sont élevées.

# Les meilleures indications de l'exenatide sont

- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que le poids est stable.
- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que le patient a grossi.
- en ajout à une bithérapie orale, lorsque l'HbA1c est  $>7\%$  et que les glycémies postprandiales sont élevées.

# Comparaison gliptines et analogues du GLP1

	<b><u>Analogues du GLP1</u></b>	<b><u>Gliptines</u></b>
<b>Mode d'administration</b>	Injectables	Voie orale
<b>Mécanisme</b>	Potentialisation <b><u>spécifique</u></b> de l'activation du récepteur au GLP-1	Amplifie l'action des incrétines endogènes via une inhibition <b><u>non spécifique</u></b> du DPP-IV
<b>Effet sur le GLP-1</b>	➔ Taux supra-physiologiques	➔ Taux physiologiques
<b>Sécurité à long terme</b>	non établie	non établie
<b>Effet hypoglycémiant</b>	-1,1% d'HbA1c en moyenne	- 0,7% d'HbA1c (0,7-0,9)
<b>Effets secondaires</b>	Nausées, vomissements	Bonne tolérance
<b>Effet sur le poids</b>	Réduction du poids	Effet neutre sur le poids
<b>Indication</b>	Echec de monothérapie	Echec de bithérapie <sup>36</sup>

# Ce module de FMC à distance a été réalisé et validé par

Intervenants	Spécialités	Conflits d'intérêts déclarés
Dr Ghislaine Henry	Médecin généraliste	Aucun
Dr Gilles Le Pape	Médecin généraliste	Sanofi-aventis
Dr Christiane Quinio	Médecin généraliste	Aucun
Dr Michel Varroud-Vial	Diabétologue	GSK, Lilly, MSD, Novo, Sanofi aventis, Takeda.