

# La voie des incrétines:

*Une nouvelle arme thérapeutique  
pour les patients diabétiques de type 2*



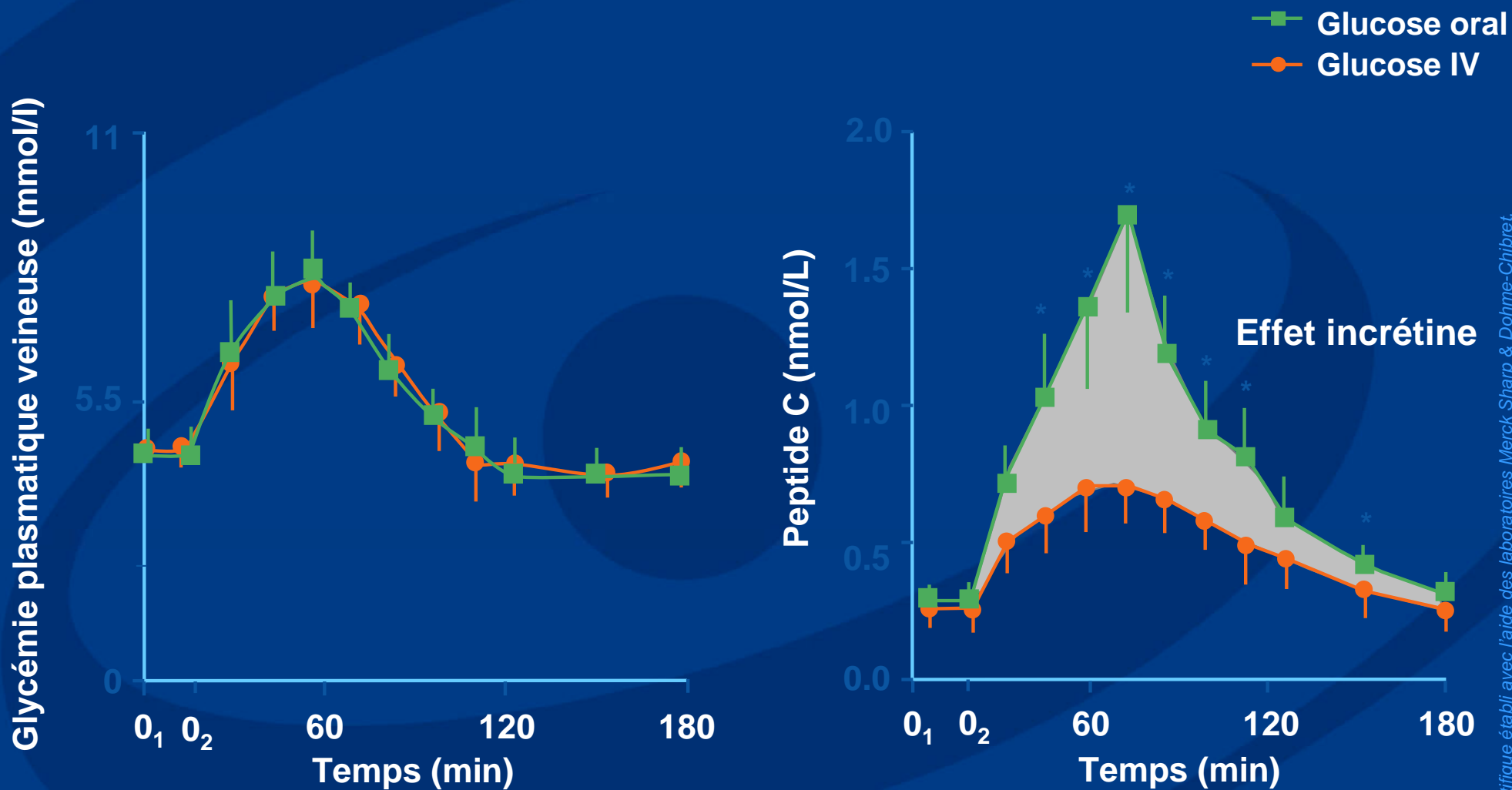
**Dr DUSSELIER  
JAT  
FEVRIER 2008**



# Rôle physiologique des incrétines

- hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines en réponse à la prise alimentaire
- modulent l'homéostasie glucidique :
  - stimulation de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante,
  - inhibition de la sécrétion postprandiale de glucagon
  - ralentissement de la vidange gastrique
- 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

# L'effet des incrétines explique la différence de réponse entre une charge orale et IV en glucose



Moyennes  $\pm$  SE; n = 6; \* $p \leq 0,05$ ; 0<sub>1</sub>-0<sub>2</sub> = Temps de perfusion du glucose.

Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1996. [The Endocrine Society](#)

Document scientifique établi avec l'aide des laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité



# Les deux principales incrétines : GLP-1 et le GIP

## – Le GLP-1 (= Glucagon-like peptide 1)

- sécrété par les cellules L de l'iléon
- sites d'action: cellules  $\beta$  et  $\alpha$ , système digestif, système nerveux central, poumons et cœur
- actions médiées par un récepteur

## – Le GIP (= Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)

- Secrété par les cellules K du jéjunum
- Sites d'action: les cellules  $\beta$  pancréatiques et les adipocytes
- actions médiées par un récepteur

- **Le GLP-1 est responsable de l'essentiel de cet effet incrétine**



# Role physiologique du GLP 1

## ACTIONS GLUCODEPENDANTES

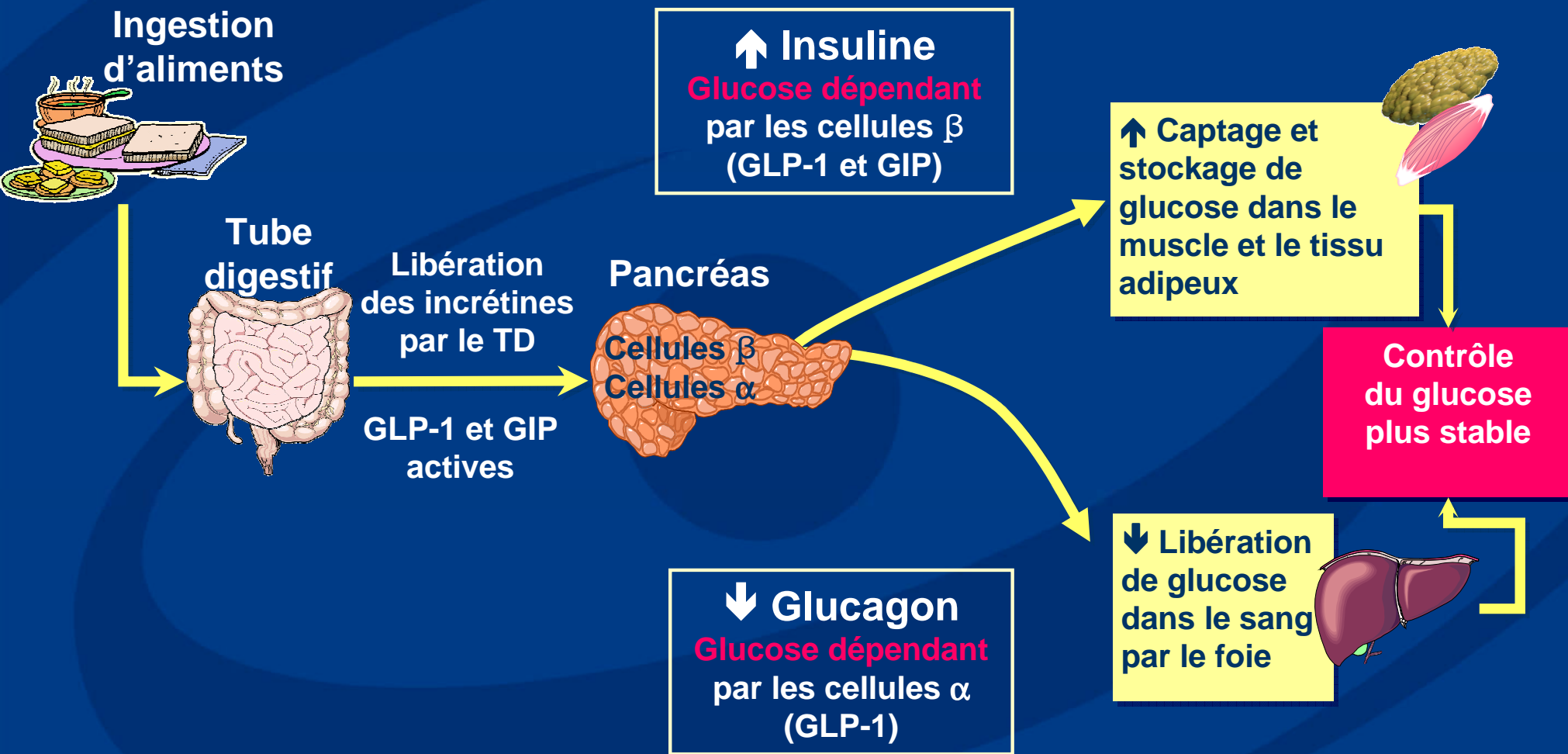
- Stimule la libération d'insuline par la cellule bêta
- Rend compte de 60 à 80 % de l'insulinosecrétion prandiale
- Inhibe la libération de glucagon par la cellule alpha

## EFFET SATIETOGENE

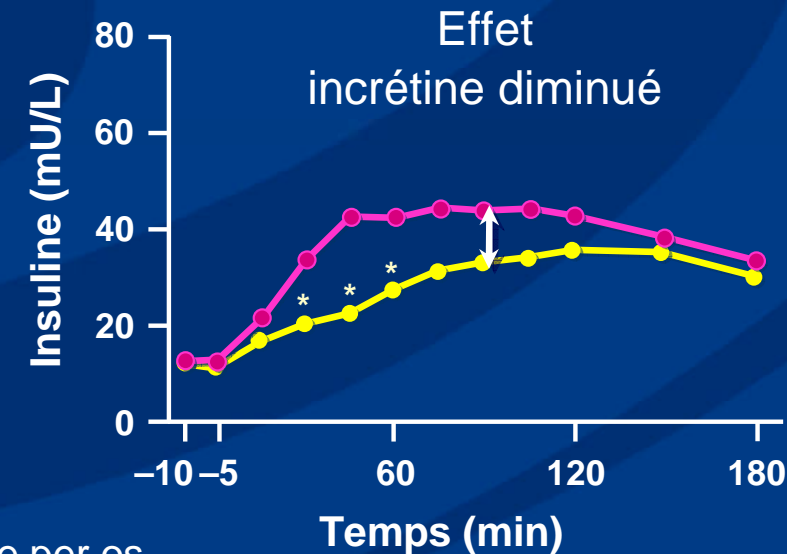
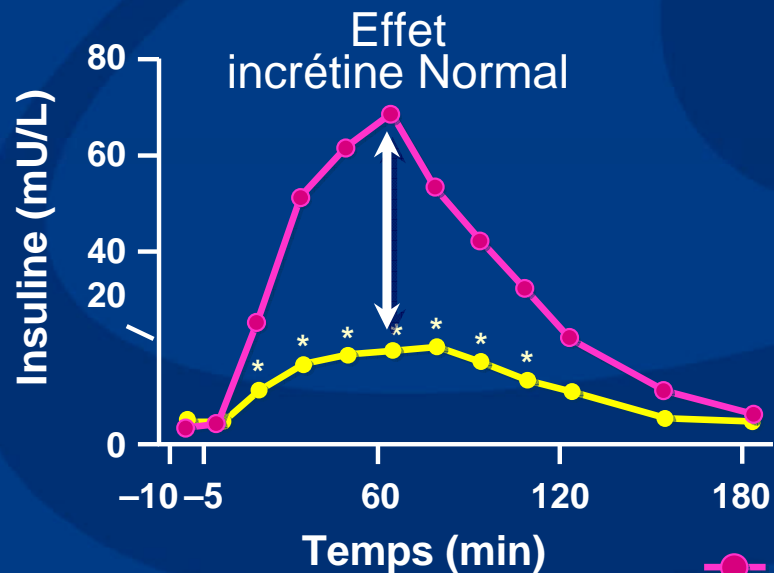
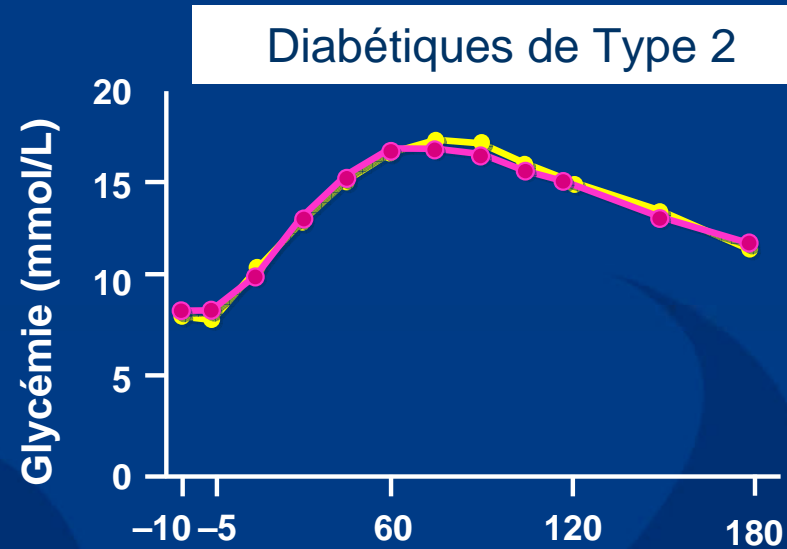
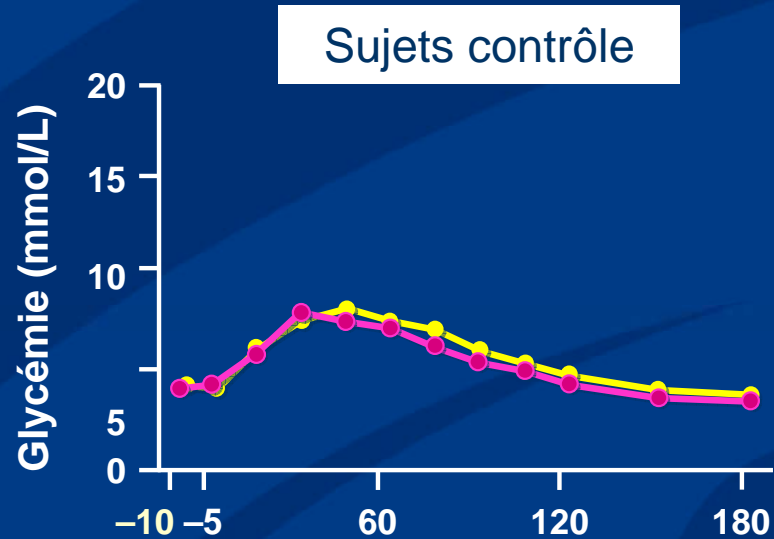
- Ralentit la vidange gastrique
- Inhibe la sécrétion acide gastrique
- Inhibe la motricité gastrique

# Régulation de la glycémie par les incrétines (GLP-1 et GIP)

## Effets sur la fonction des cellules pancréatiques



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




● Glucose per os  
● Isoglycémie par glucose IV



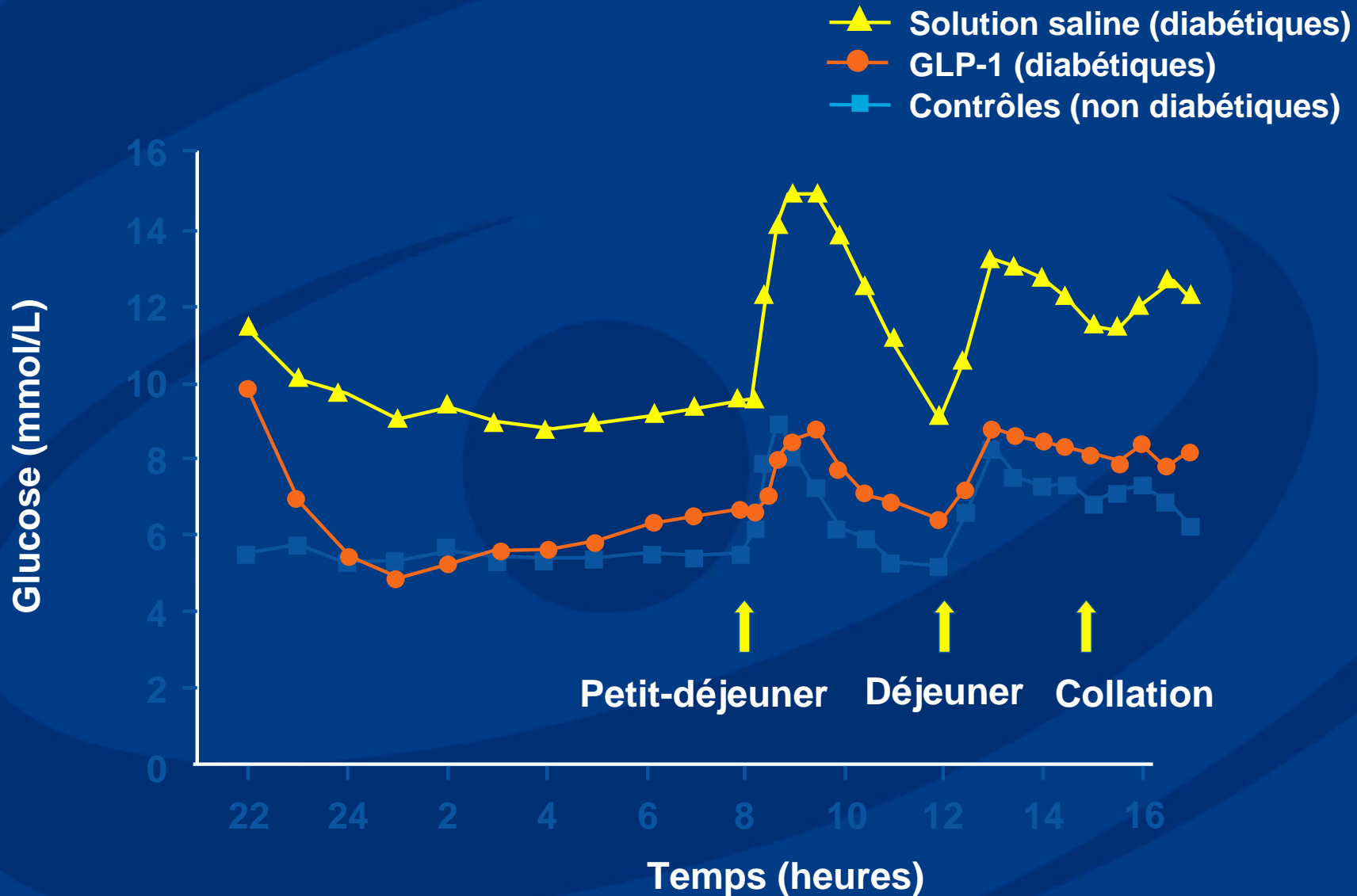
# CONCLUSIONS

- 1) un déficit en GLP 1 participe à l'hyperglycémie du DT2



# LES HORMONES INCRETINES ET LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

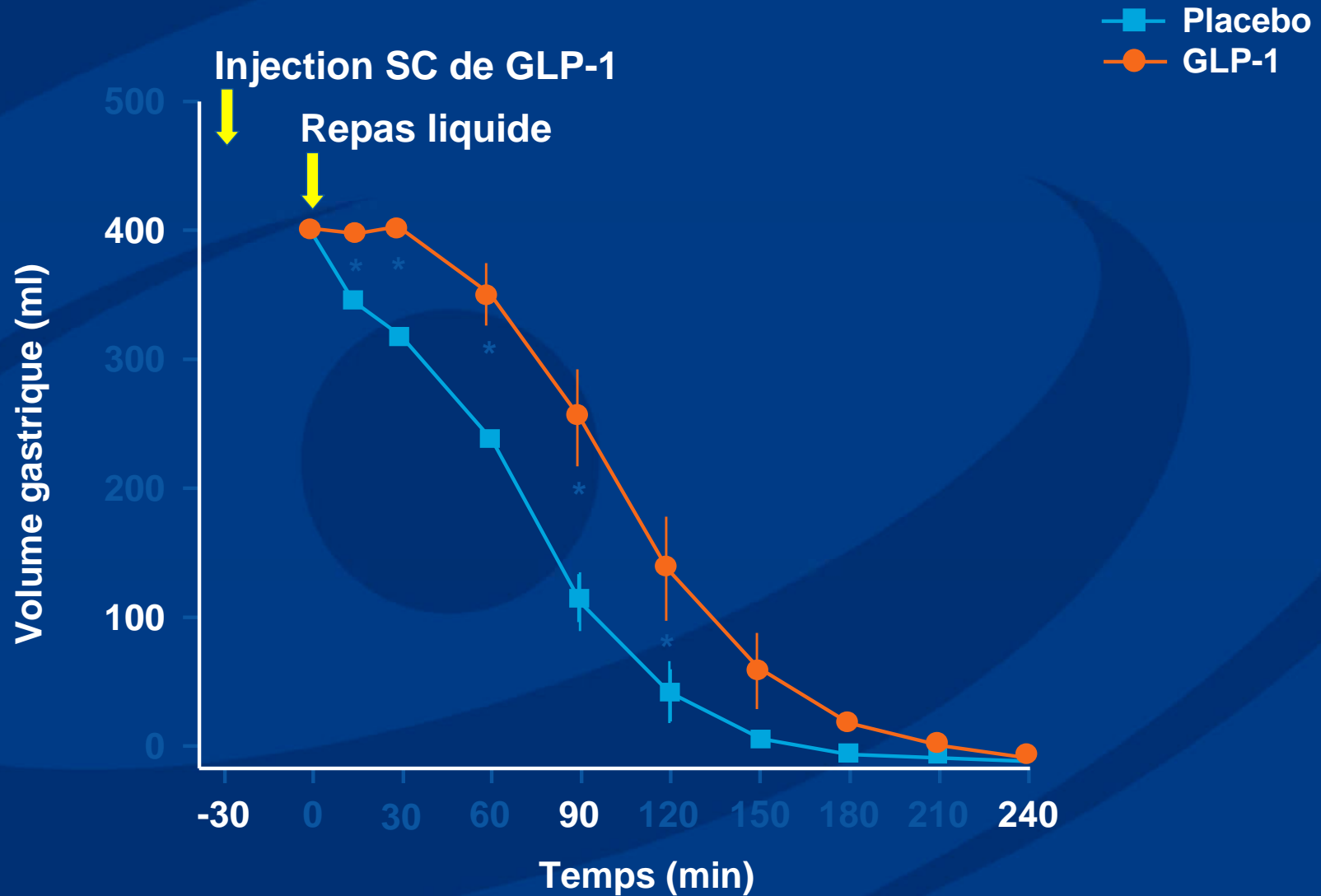
# Une perfusion continue de GLP-1 diminue la glycémie



N=14; GLP-1 IV infusion (1.2 pmol/min/kg).

Rachman J, et al. *Diabetologia*. 1997;40:205-211. Reprinted with permission from Springer-Verlag © 1997.

# Une injection sous-cutanée de GLP-1 ralentit la vidange gastrique au cours du diabète de type 2

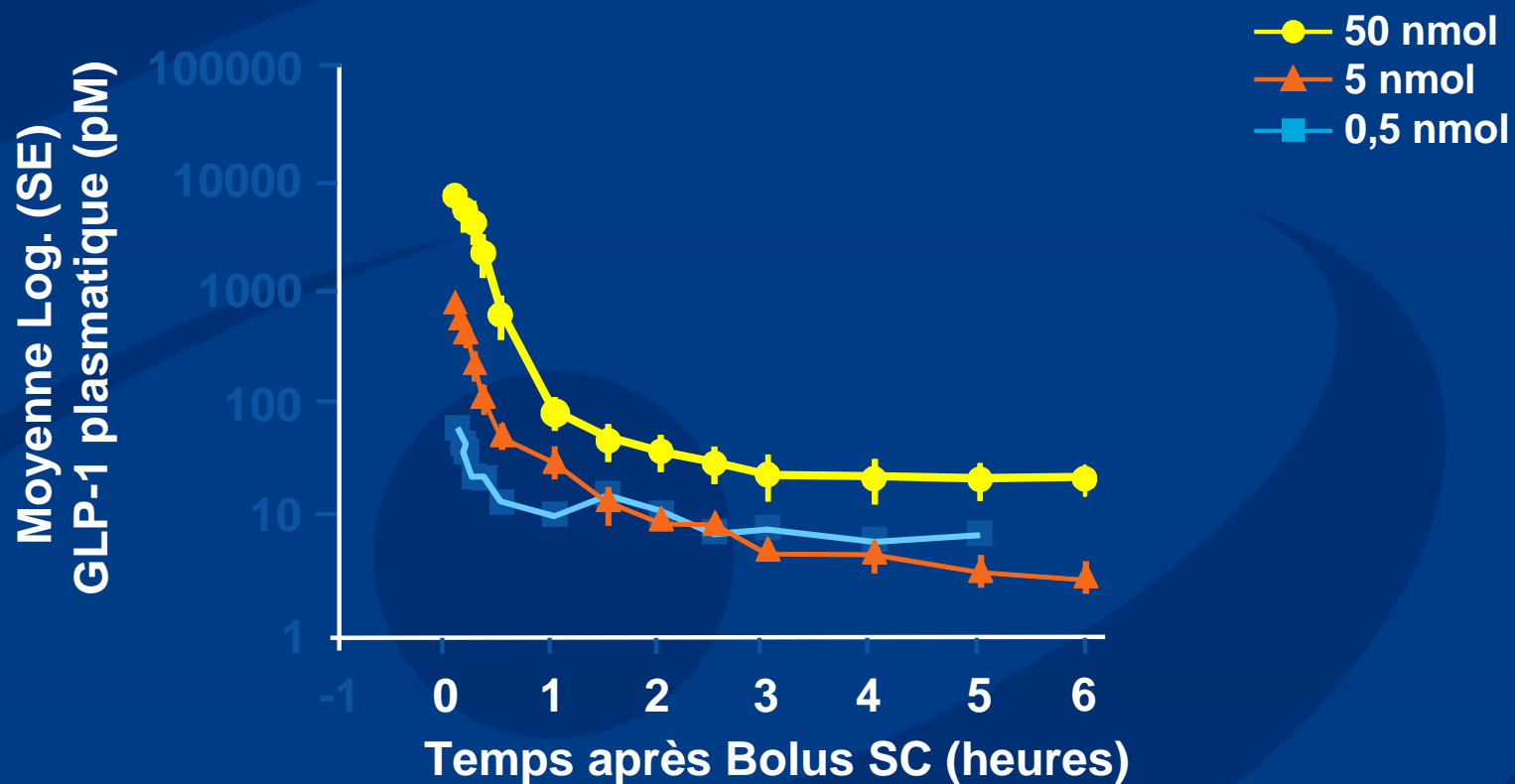


Moyennes  $\pm$  SEM; n = 7; \*p<0,0001

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1996;39:1546-1553.

Reproduit avec l'autorisation de Springer-Verlag © 1996.

# La dégradation rapide du GLP-1 par la DPP-IV limite sa durée d'action



La dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inactive le GLP-1



Moyenne  $\pm$  SEM; n = 4-7 (rats); p < .0,05

Adapté de [Parkes D, et al. Drug Dev Res. 2001;53:260-267.](#); [Eng J, et al. J Biol Chem. 1992;267:7402-7405.](#)

Reproduit avec l'autorisation de [John Wiley and Sons Inc.](#)

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

**Inactivation rapide (DPP-IV),  
Demi-vie courte (~1-2 min)**



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



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



# CONCLUSIONS

- 1) un déficit en GLP 1 participe à l'hyperglycémie du DT2
- 2) le GLP 1 naturel est efficace mais non utilisable en pratique



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

- **Médicaments résistants à la DPP IV**, qui reproduisent l'action du GLP-1 (incrétinomimétiques)
  - Dérivés du GLP-1 rendus résistants à la DPP IV
    - analogues du GLP-1, GLP-1 lié à l'albumine
  - Peptides naturellement résistants à l'action de la DPP IV
    - **Exénatide (BYETTA®)**
- **Médicaments qui prolongent l'activité du GLP-1 endogène**
  - Inhibiteurs de la DPP-IV

# L'exénatide: un incrétino-mimétique

## Exénatide (Exendine-4)

- Version synthétique d'une protéine issue du venin de Gila monster
- 50% de similitude avec le GLP-1 humain
  - Se lie aux récepteurs du GLP-1
  - Résiste à l'inactivation par la DPP-IV



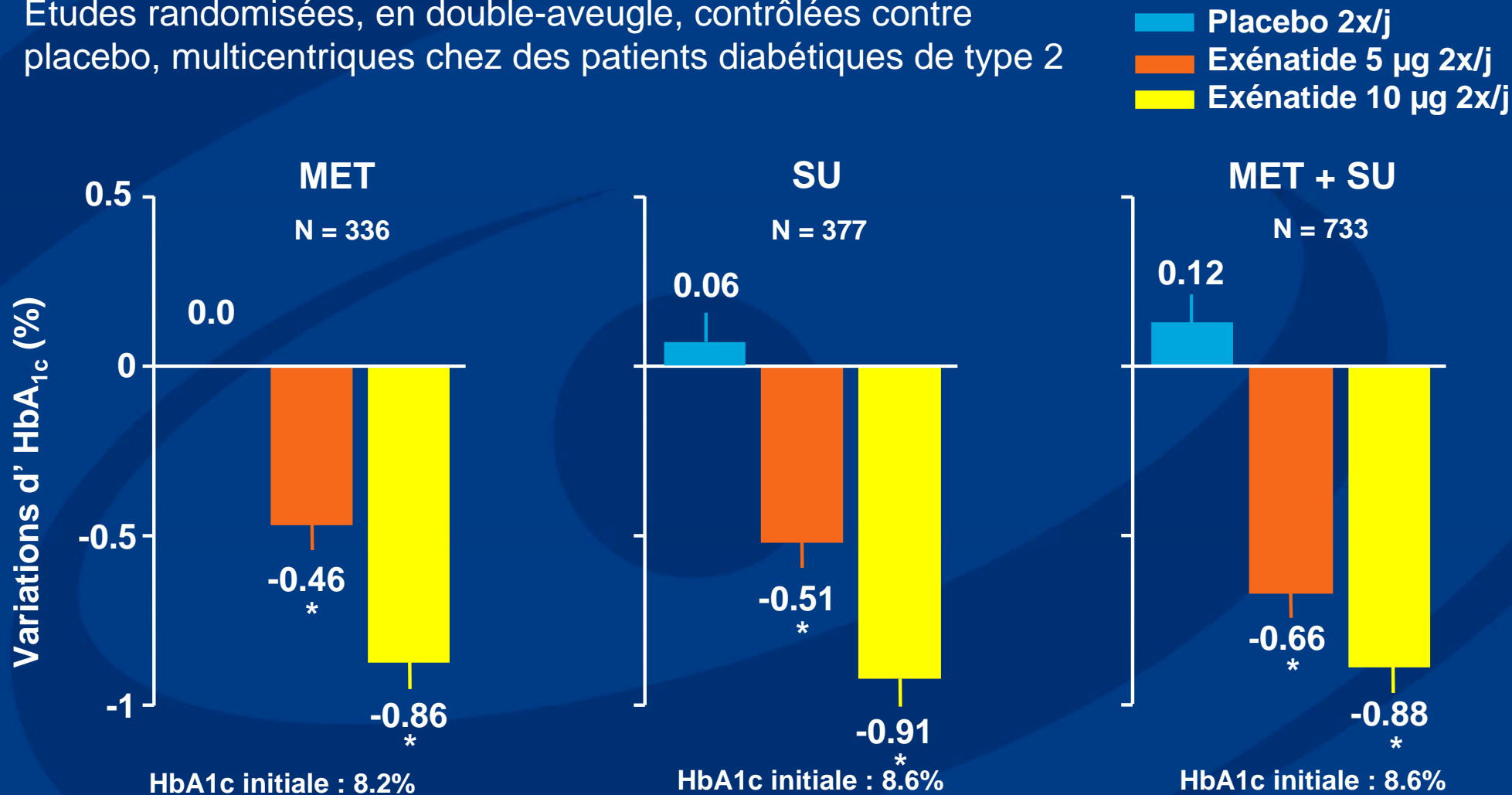
**Site d'inactivation par la DPP-IV**

Adapté de [Nielsen LL, et al. Regulatory Peptides. 2004;117:77-88.](#); [Fineman MS, et al. Diabetes Care. 2003;26:2370-2377.](#)

Reproduit à partir de *Regulatory Peptides*, 117, Nielsen LL, et al, Pharmacology of exénatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes, 77-88, 2004, avec la permission d'[Elsevier](#).

# Objectif principal : L'exénatide diminue l'HbA<sub>1c</sub> à 30 semaines

Etudes randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, multicentriques chez des patients diabétiques de type 2



Population ITT; Moyennes (SE); MET (n = 336), SU (n = 377), MET + SU (n = 733); \*p<0,005 vs placebo.

HbA<sub>1c</sub> moyenne à l'inclusion entre 8,2% et 8,7% pour les différents bras de traitements.

[DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100.](#); [Buse JB, et al. Diabetes Care. 2004;27:2628-2635.](#);

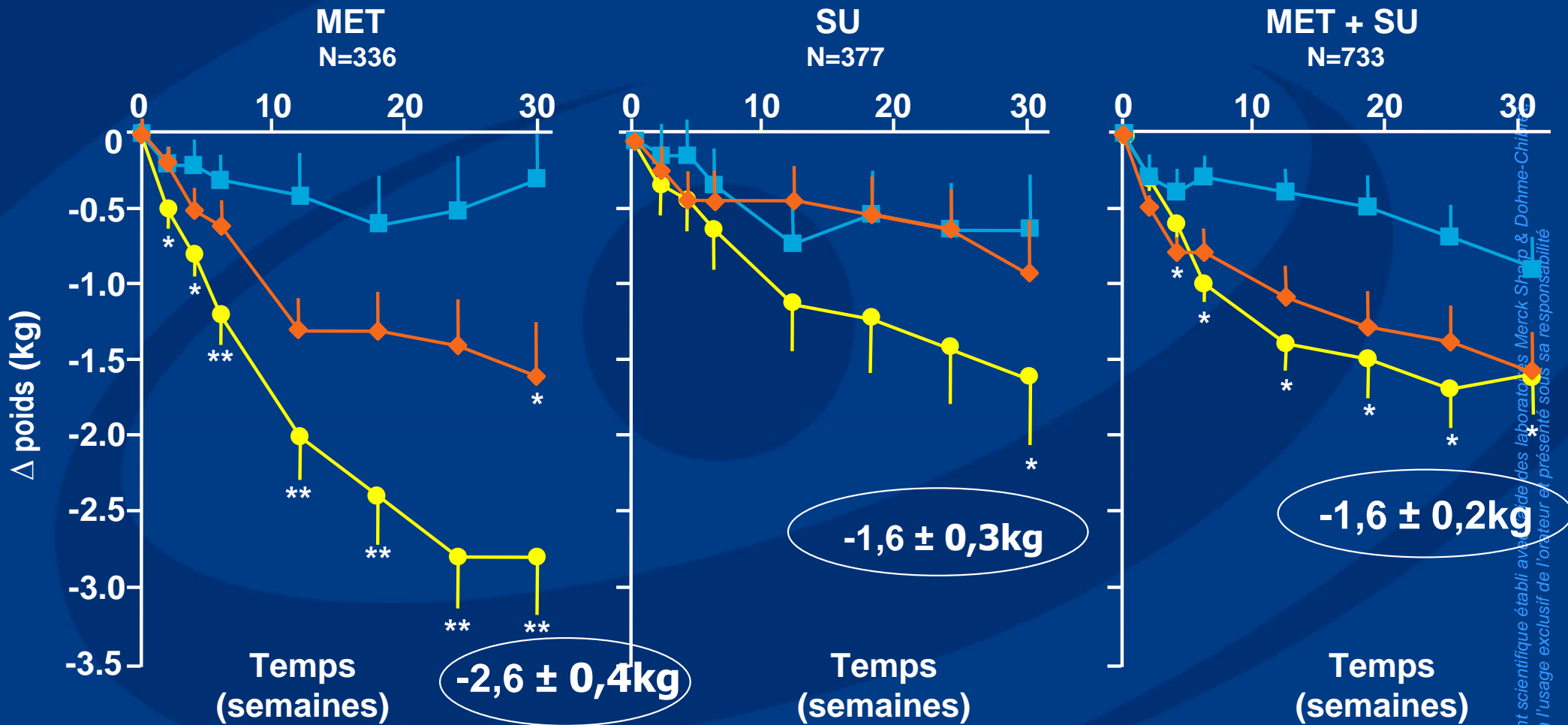
[Kendall DM, et al. Diabetes Care. 2005;28:1083-1091](#) ; Avis de transparence BYETTA

# Objectifs secondaires :

## L'exénatide induit une perte de poids sur 30 semaines

Etudes randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, multicentriques chez des patients diabétiques de type 2

- Placebo 2x/j
- ◆ Exénatide 5 µg 2x/j
- Exénatide 10 µg 2x/j



Document scientifique établi avec le soutien des laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chimie, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

Population ITT; Moyennes (SE); MET (n = 336), SU (n = 377), MET + SU (n = 733); \*p<0,05 vs placebo \*\*p<0,001 vs placebo. Poids moyen à l'inclusion entre 95 kg et 101 kg pour les différents bras de traitements ..

# Evénements indésirables fréquents au cours des essais de phase 3

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)
Nausées	18%	39%	48%
Hypoglycémies	8%	15%	25%
Diarrhées	6%	11%	15%
Vomissements	4%	13%	13%
Céphalées	6%	10%	7%
Sensation de nervosité	4%	9%	10%

*Le nombre de patients indiqué est la somme des patients ayant participé aux 3 études, dans chaque bras.*

*% de sorties d'études pour cause d'effets indésirables: 3,6 à 10,1% pour les patients traités par exénatide*

Données internes à 30 semaines, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

[DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100.](#); [Buse JB, et al. Diabetes Care. 2004;27:2628-2635.](#);

[Kendall DM, et al. Diabetes Care. 2005;28:1083-1091](#) ; Avis de transparence BYETTA.



# CONCLUSIONS

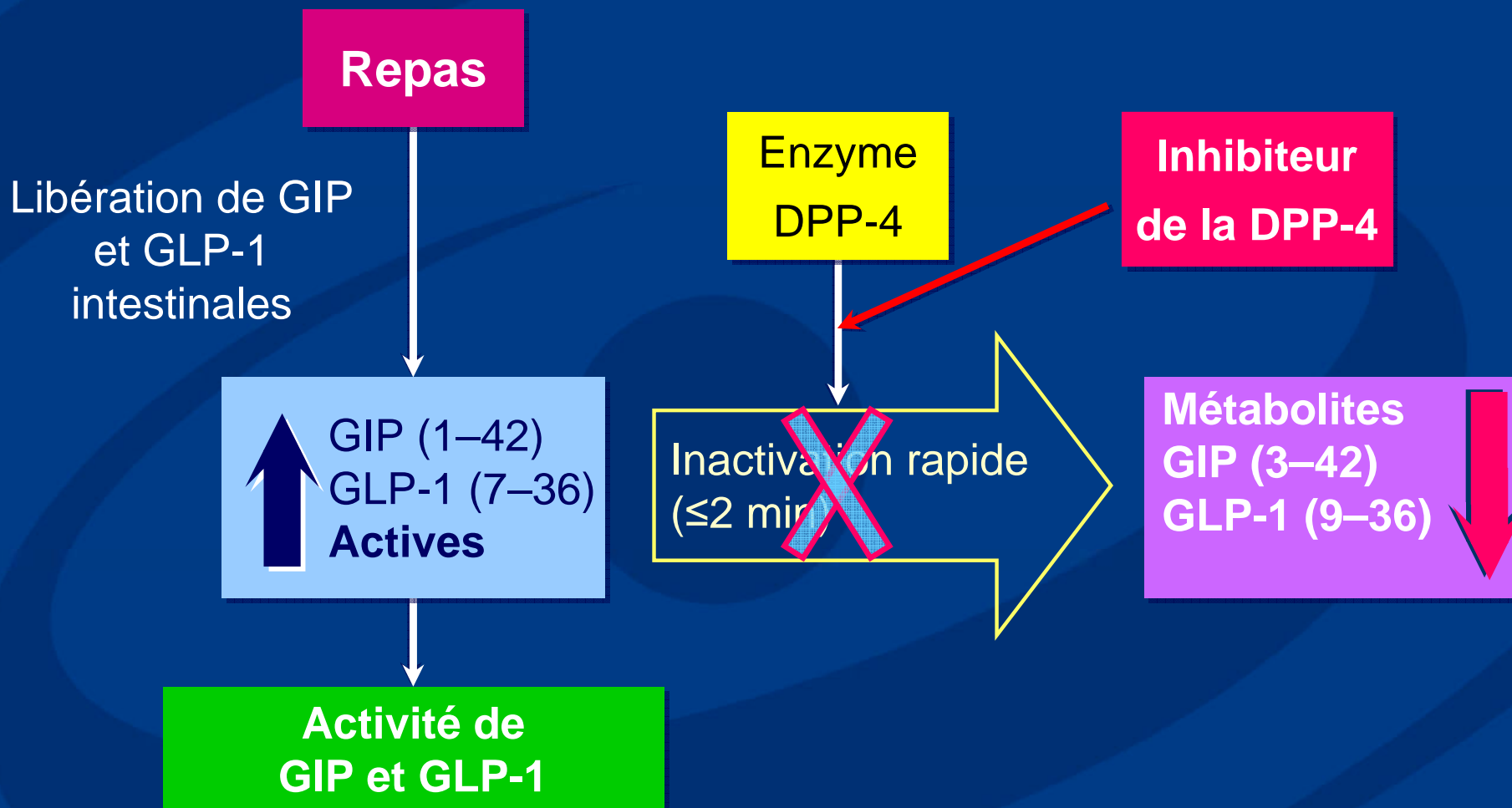
- 1) un déficit en GLP 1 participe à l'hyperglycémie du DT2
- 2) le GLP 1 naturel est efficace mais non utilisable en pratique
- 3) l'exénatide est efficace sur glycémie et poids, avec 2 injections et une tolérance moyenne



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

- **Médicaments résistants à la DPP IV**, qui reproduisent l'action du GLP-1 (incrétinomimétiques)
  - Dérivés du GLP-1 rendus résistants à la DPP IV
    - analogues du GLP-1, GLP-1 lié à l'albumine
  - Peptides naturellement résistants à l'action de la DPP IV
    - Exénatide
- **Médicaments qui prolongent l'activité du GLP-1 endogène**
  - **Inhibiteurs de la DPP-IV (JANUVIA®)**

# L'inhibition de la DPP-4 augmente les niveaux de GLP-1 et GIP biologiquement actives




Document scientifique établi avec l'aide des laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité

Deacon CF et al. *Diabetes*. 1995;44:1126–1131; Kieffer TJ et al. *Endocrinology*. 1995;136:3585–3596; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Deacon CF et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:952–957; Weber AE. *J Med Chem*. 2004;47:4135–4141.



# LES INHIBITEURS DE LA DPP IV

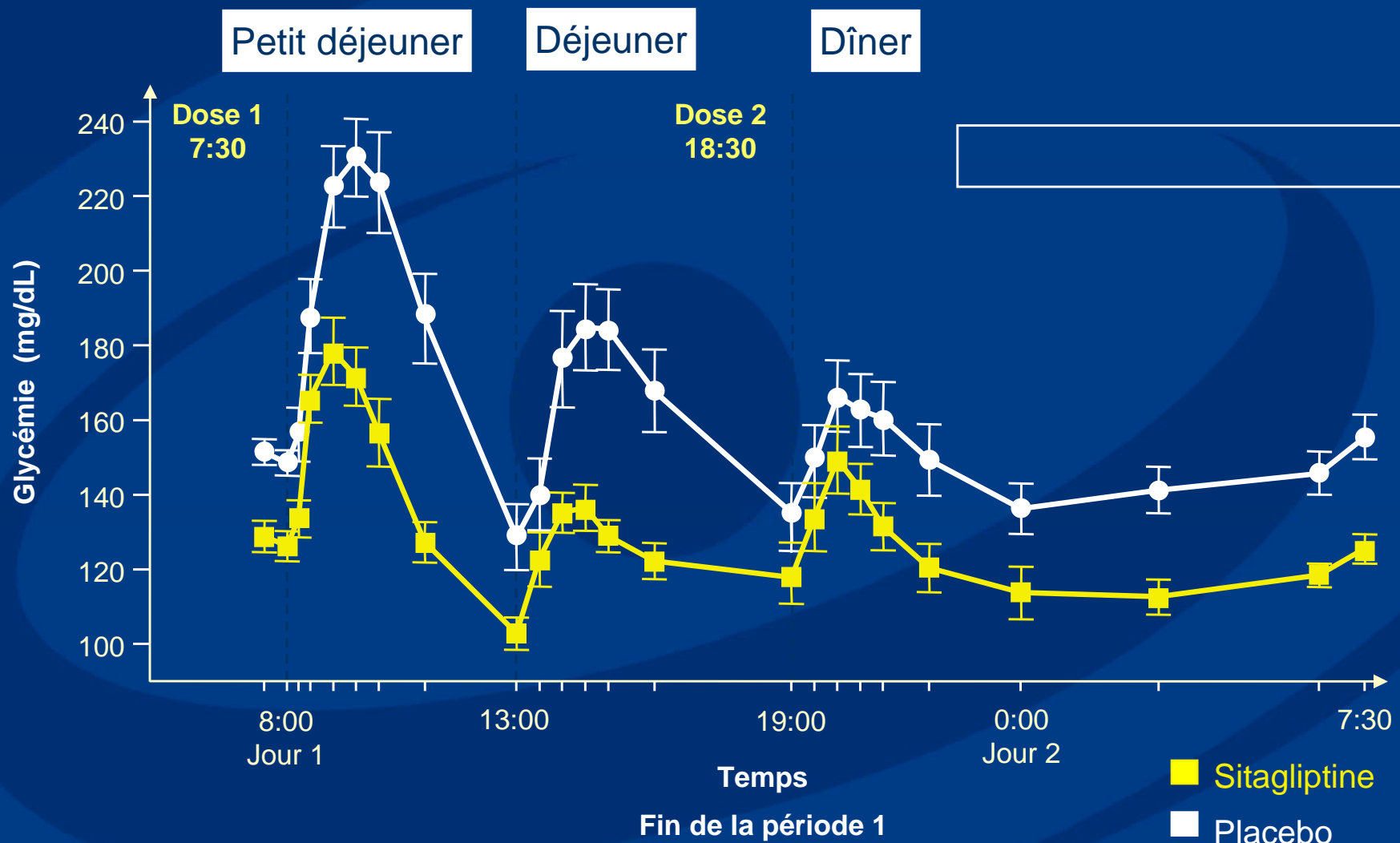
- Sitagliptine (**JANUVIA®**) et Vildagliptine (GALVUS®)
- Baissent HbA1c de 0,5 à 1 %
- **PAR VOIE ORALE EN UNE SEULE PRISE/JOUR**
- **TRES BIEN TOLERES**
- **NEUTRALITE PONDERALE**



# Les données pharmacocinétiques de **JANUVIA® (Sitagliptine)** sont en faveur d'une administration facile

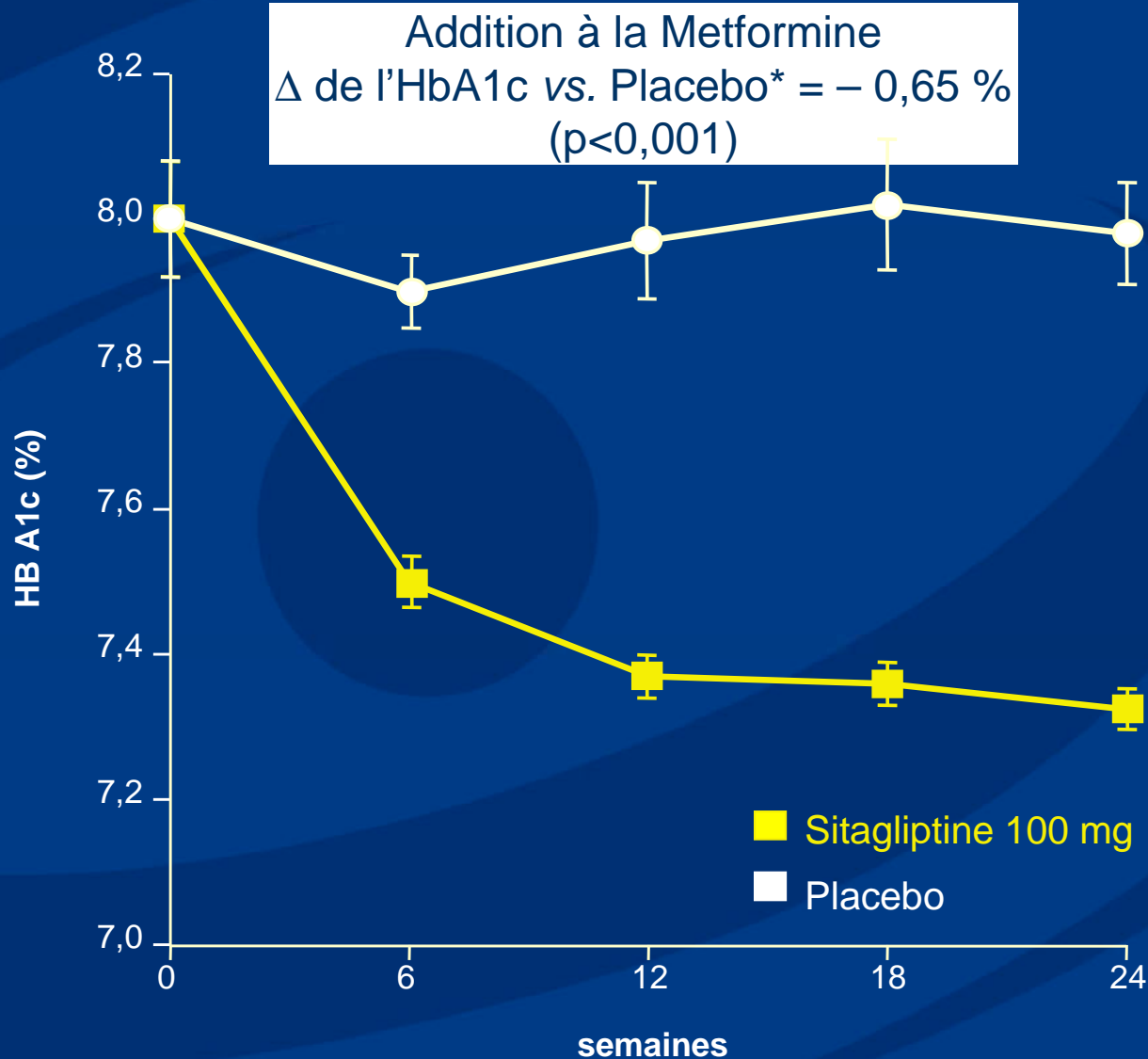
- La durée et l'intensité de l'inhibition de la DPP-4 permettent l'administration en **une prise par jour**
- Bien absorbée après administration **orale**
- Pas d'interaction avec l'alimentation
- Peu liée aux protéines
- Pas d'interaction médicamenteuse cliniquement importante
  - *Pas d'inhibition ou d'activation significative du cytochrome P450*
- Excrétée principalement par voie rénale sous forme inchangée
  - *Environ 80 % de la dose est retrouvée intacte dans les urines*

# La Sitagliptine en addition à la Metformine améliore le profil glucidique sur 24 heures chez les patients diabétiques de type 2



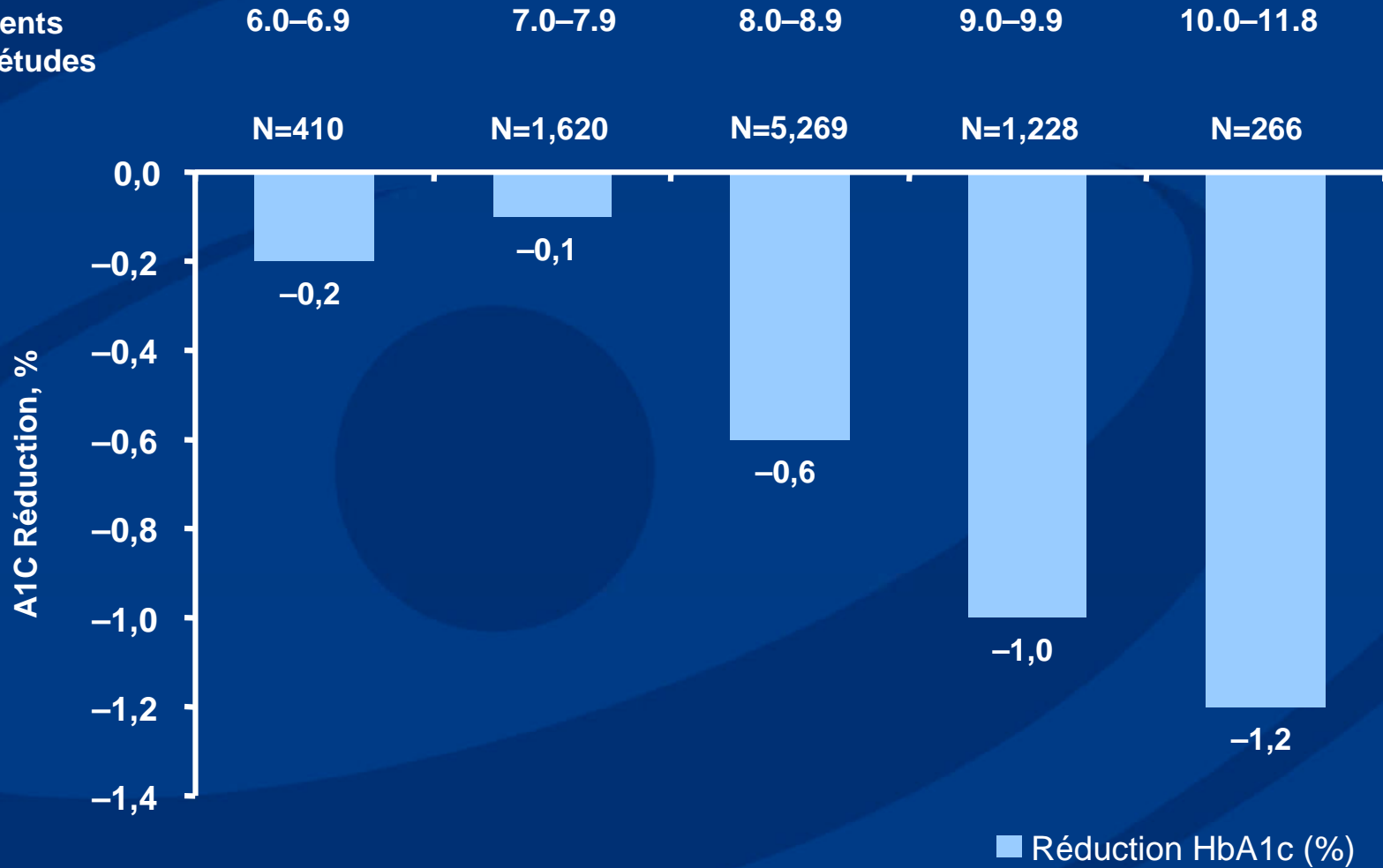
# La Sitagliptine en une prise quotidienne diminue significativement l'HbA1c en addition à la Metformine

HbA1c à  
l'inclusion = 8%



# Dans toutes les études des anti-diabétiques, plus l'HbA1C est élevée à l'inclusion plus la réduction est ample sous traitement

Nombre de patients inclus dans les études cliniques



Il est important de connaître l'HbA1c à l'inclusion quand on interprète des données d'efficacité

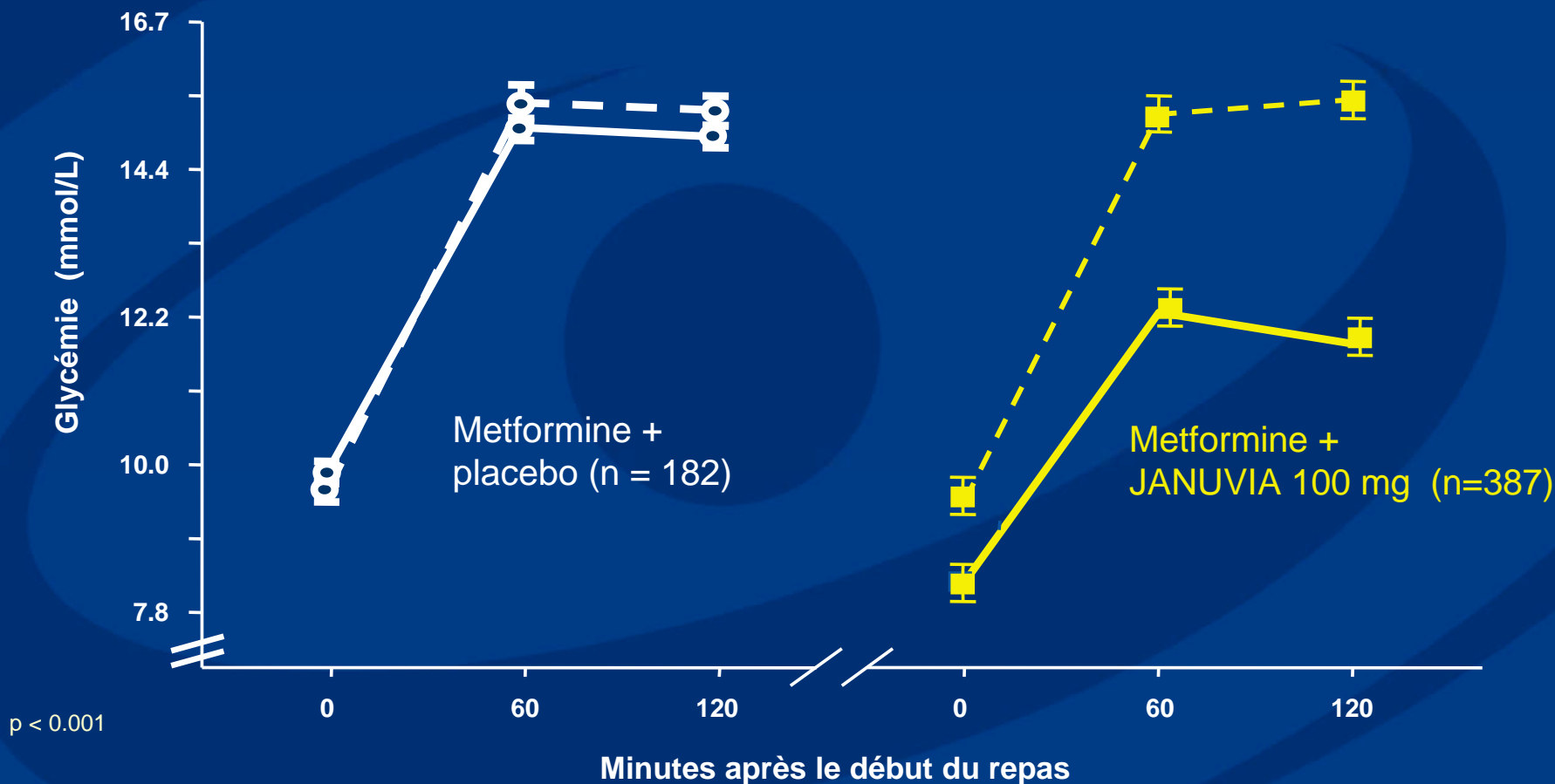


# JANUVIA® (Sitagliptine), en association à la metformine réduit la glycémie post-prandiale

----- inclusion  
— semaine 24

Glycémie post-prandiale

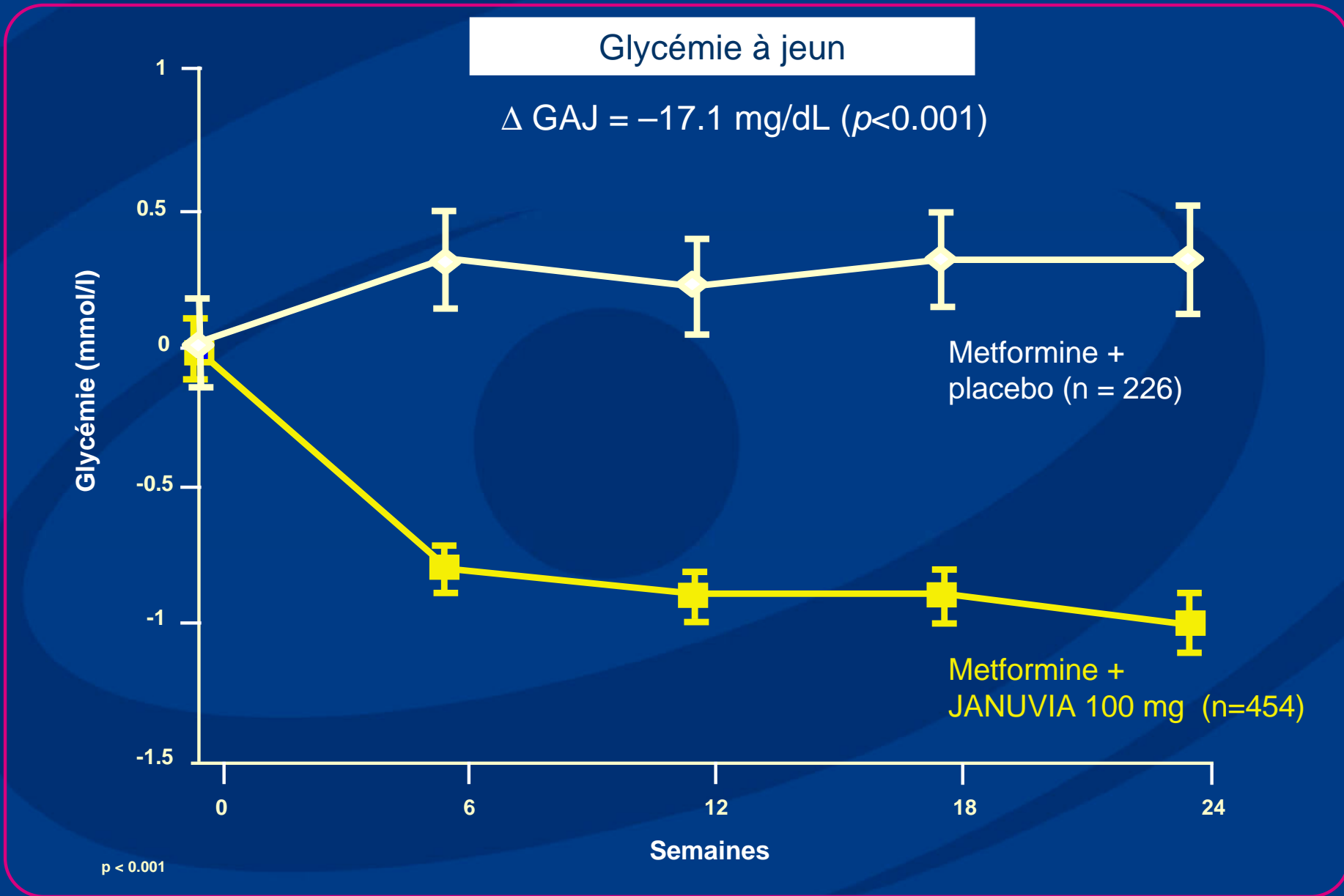
$\Delta$  GPP à 2 h = - 46.7 mg/dL (p<0.001)



D'après Charbonnel B. et coll.. *Diabetes Care*. 2006;29:2638–2643.



# JANUVIA® (Sitagliptine), en association à la Metformine réduit aussi la glycémie à jeun



# JANUVIA® (Sitagliptine) :

## Faibles différences dans l'incidence des Els : Population incluse dans les Phases III

Els avec incidence au moins de 3 % ou numériquement plus élevée dans le groupe Sitagliptine que dans le groupe placebo

Pourcentage de patients	Placebo (n = 778) %	Sitagliptine 100 mg (n = 1082) %	Différence vs placebo (IC 95 %)
Infection respiratoire supérieure	6,7	8,8	0,1 (– 2,3 - 2,4)
Céphalées	3,6	3,4	0
Rhinopharyngite	3,3	4,5	1,2 (– 0,7 - 3,0)
Diarrhée	2,3	3,0	0,7 (– 0,9 - 2,2)
Arthralgie	1,8	2,1	0,3 (– 1,1 - 1,6)
Infection urinaire	1,7	1,7	0

Dose recommandée : 100 mg qd.



# CONCLUSIONS

- 1) un déficit en GLP 1 participe à l'hyperglycémie du DT2
- 2) le GLP 1 naturel est efficace mais non utilisable en pratique
- 3) l'exénatide (BYETTA®) est efficace sur glycémie et poids, avec 2 injections et une tolérance moyenne
- 4) JANUVIA®, premier inhibiteur de la DPP IV, est efficace, actif en une prise orale, bien toléré et neutre au plan pondéral

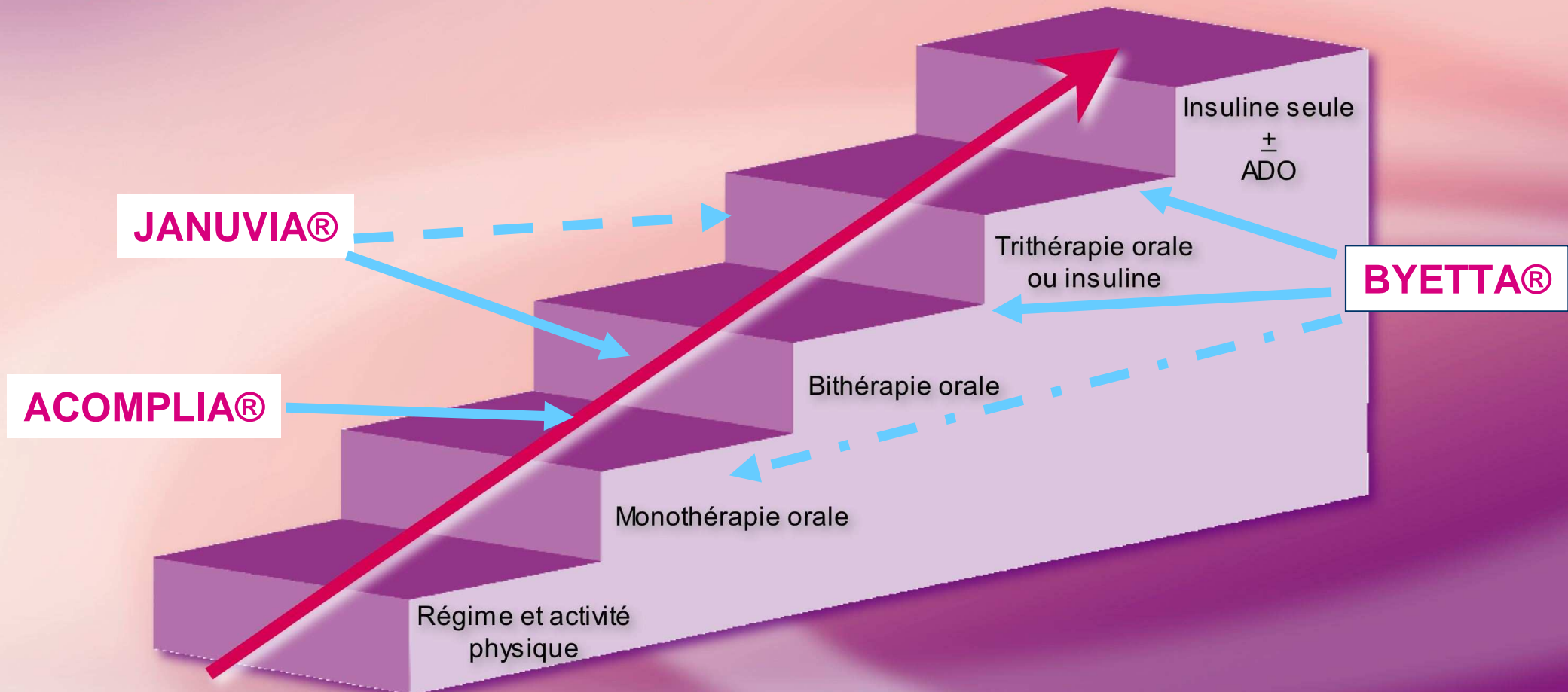
# COMMENT CHOISIR ???

- **Exenatide ( BYETTA® )**
  - Efficacité métabolique ++
  - Evolution pondérale favorable
  - GLP1 pharmacologique
  - Effets secondaires digestifs
  - 2 injections par jour
- **Inhibiteurs de la DPP IV (JANUVIA® et GALVUS®)**
  - GLP1 physiologique
  - Bonne tolérance
  - Une prise orale
  - Efficacité métabolique +
  - Neutralité pondérale
  - DPP IV ubiquitaire

# Nouvelles stratégies thérapeutiques hypoglycémiantes

HAS en 2006

- **Nouvelles recommandations : l'escalade thérapeutique<sup>(1)</sup>**  
du fait de l'augmentation de l'HbA1c  
(progression de la maladie & échappement du traitement)



(1) AFSSAPS, HAS. Recommandation professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. Novembre 2006 (Recommandation).



***Merci de votre attention !***