

Les Incrétines

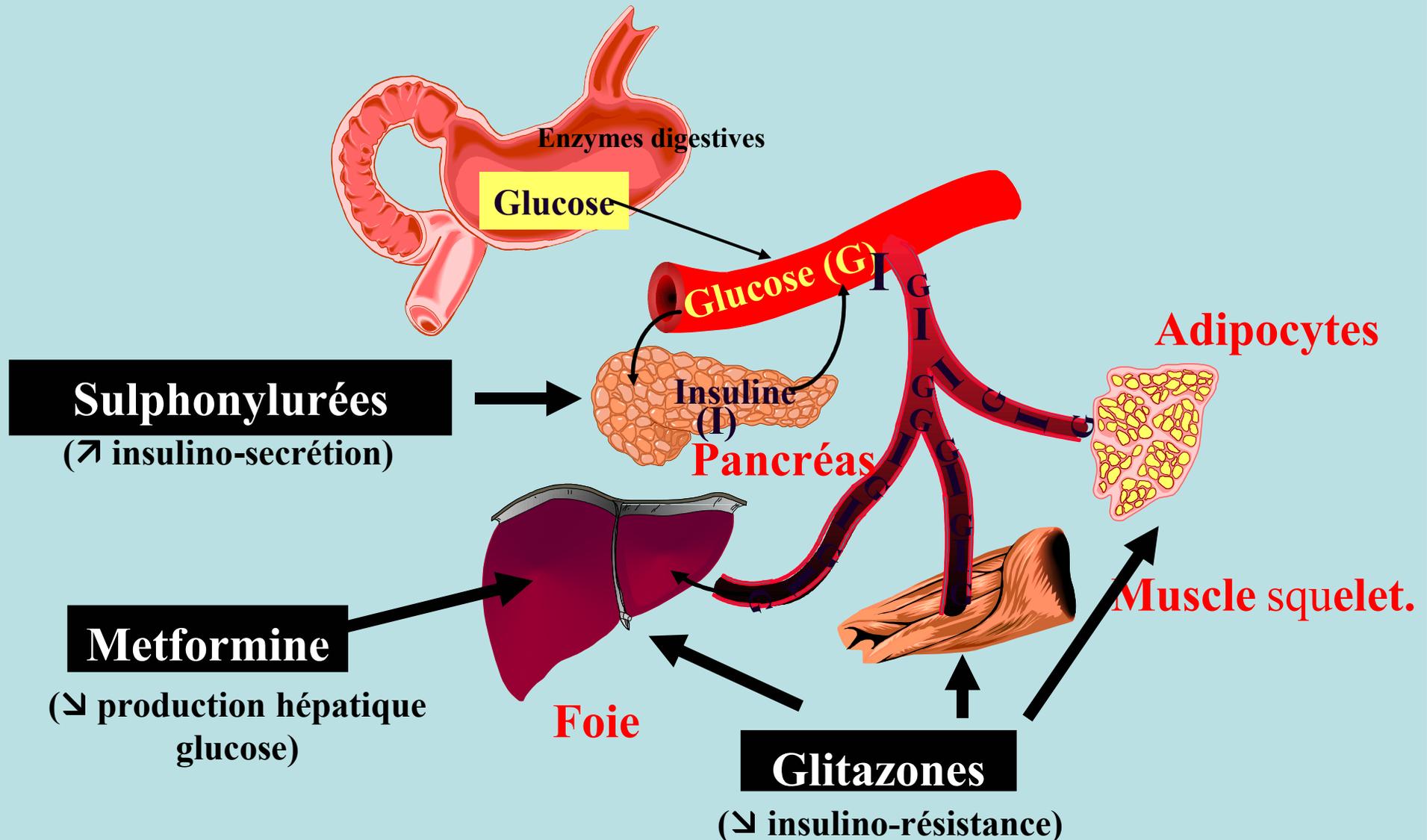
Alexandre Fredenrich

*Diabétologie-Endocrinologie
Hôpital Pasteur, CHU de Nice*

5ème JCE, Nice, 7 février 2009

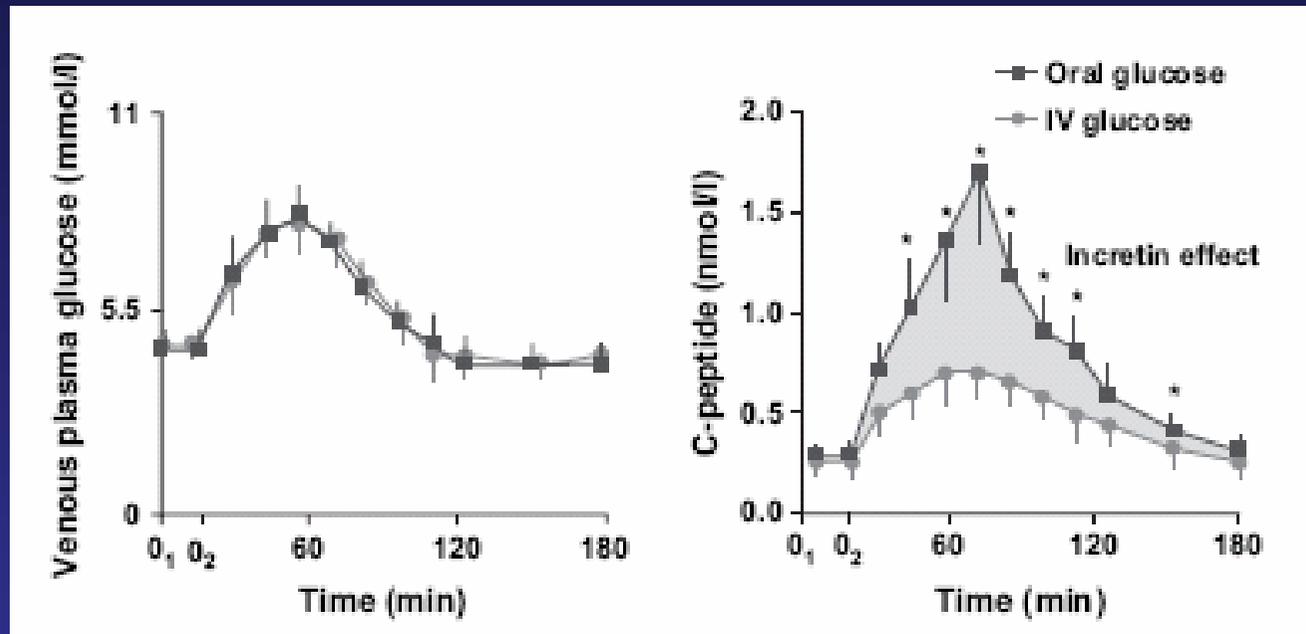
Les TRT actuellement disponibles pour le DT2 ciblent :

soit la déficience en insuline Soit l'insulino-résistance



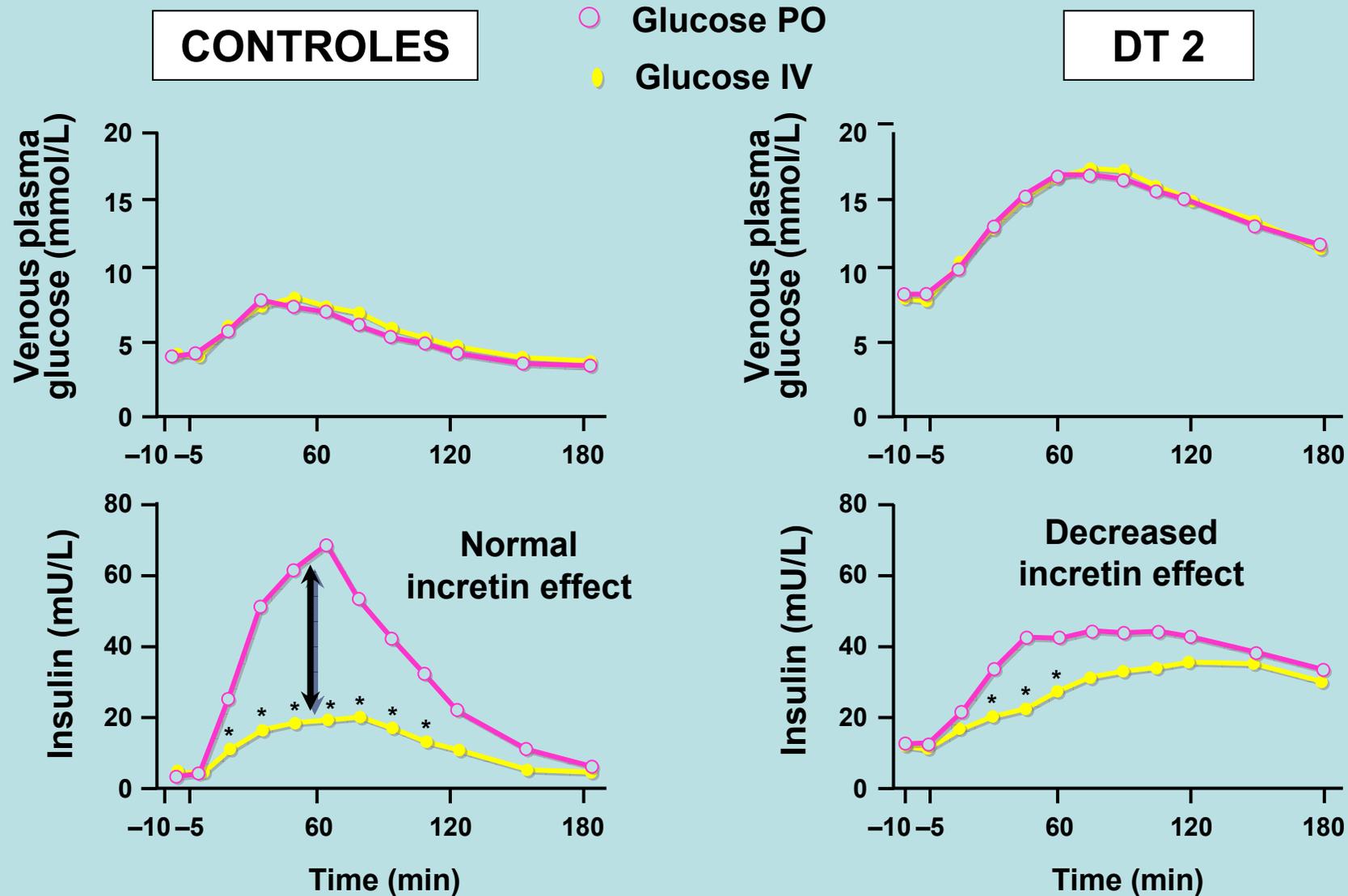
L'effet incrétine

- La nutrition entérale fournit un stimulus insulinosecréteur plus puissant comparé à une charge isoglycémique IV

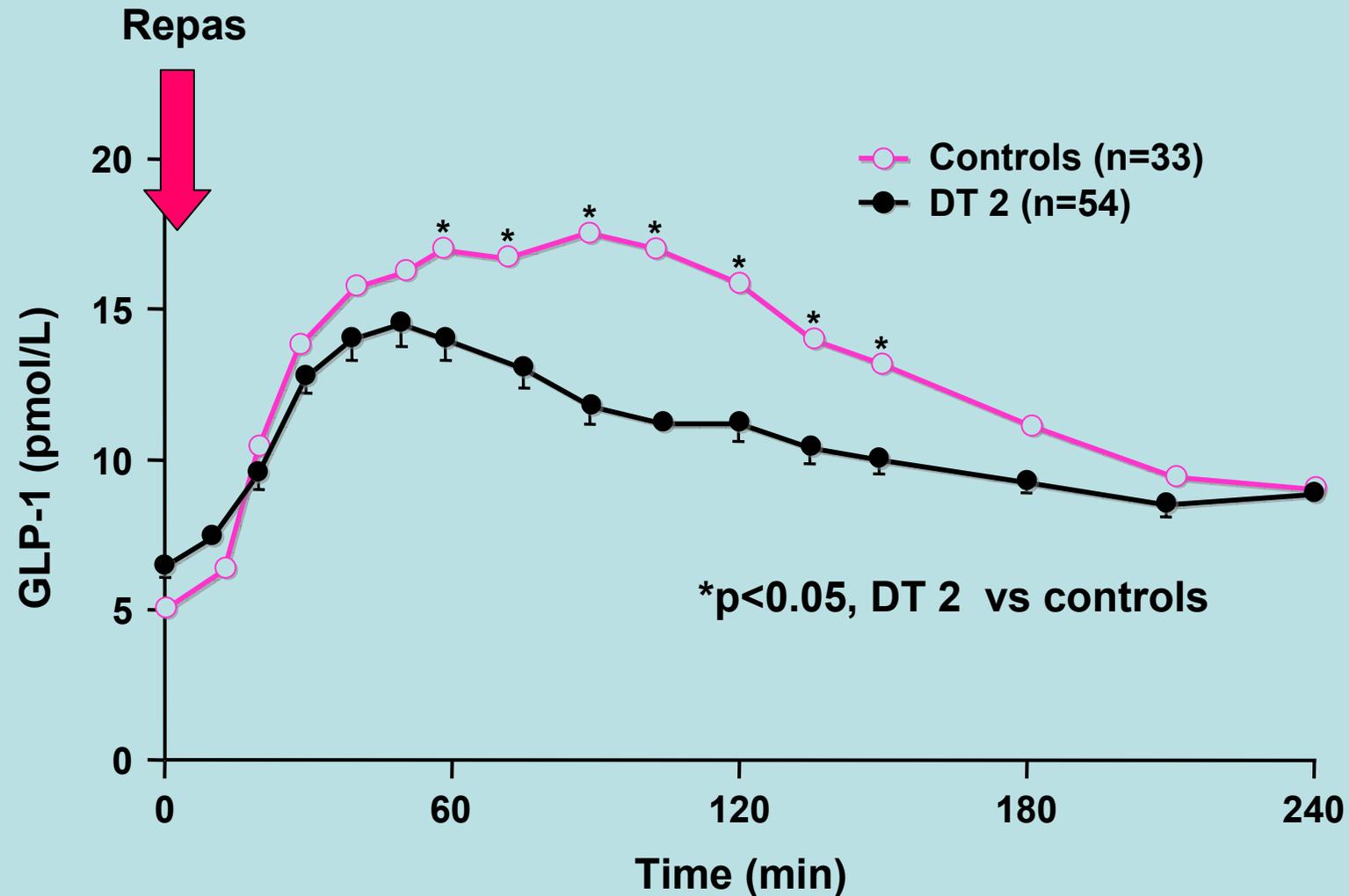


- Cet effet incrétine est dû surtout à 2 peptides
 - GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide)
 - GLP 1 (glucagon-like peptide-1)
 - Responsable de la majorité de l'effet incrétine sur la cellule β
 - Est devenu donc la cible potentielle thérapeutique principale

"L' effet incrétine" est diminué dans le DT2

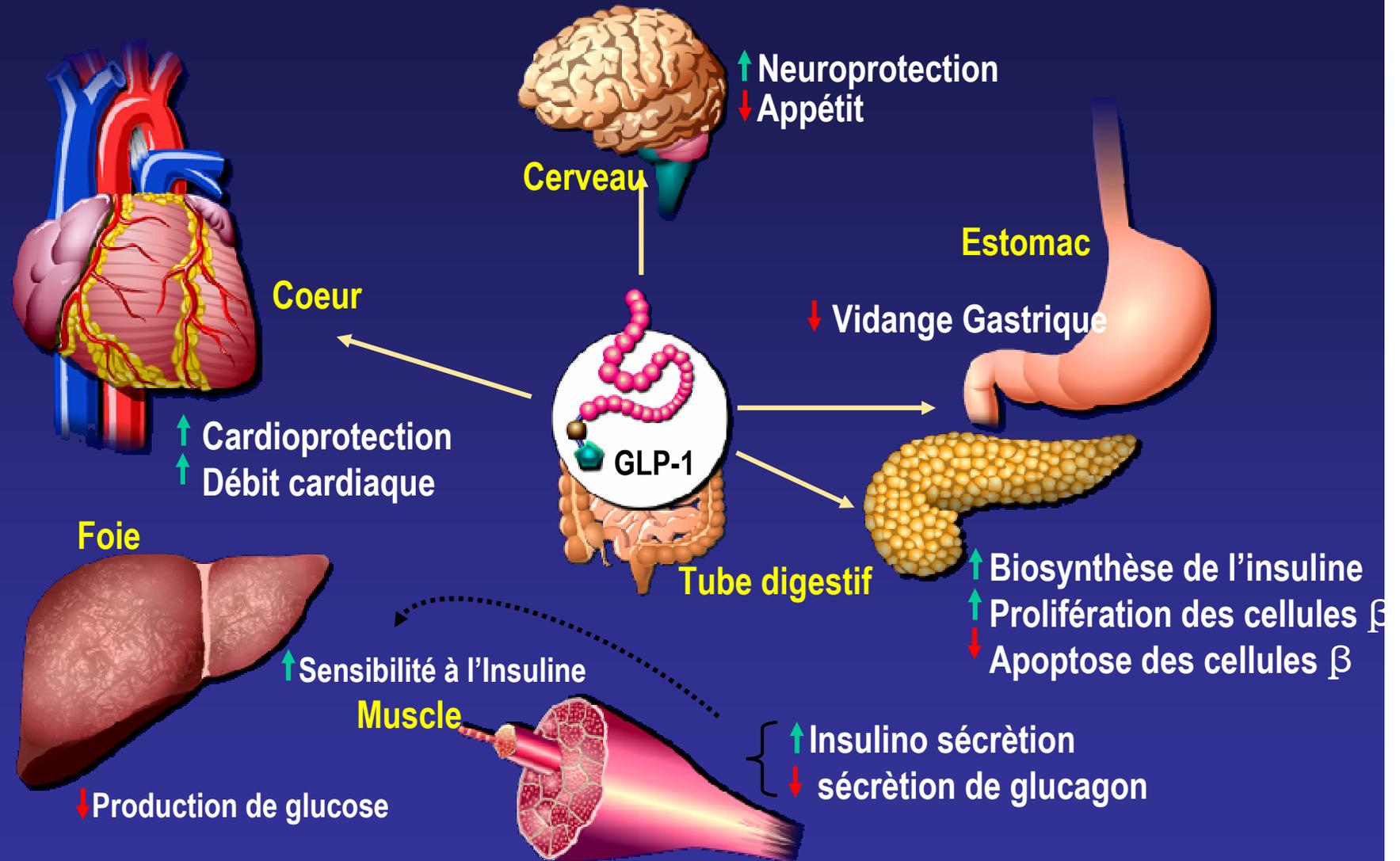


Le taux de GLP-1 est diminué dans le DT2

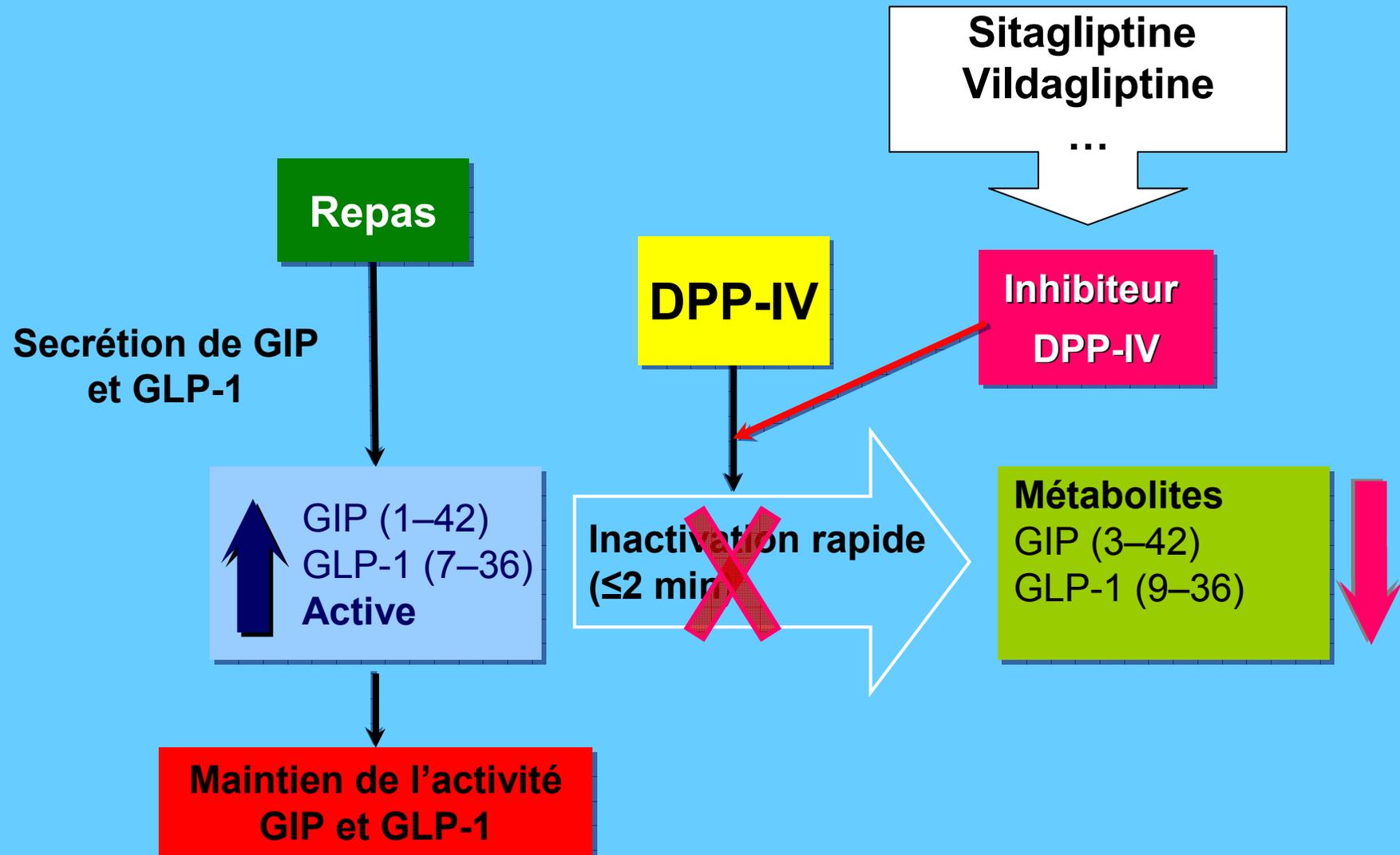


Adapted from Toft-Nielsen M-B et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717–3723.

Actions des incrétines sur les différents tissus-cible



L'inhibition de DPP-IV augmente les taux de GLP-1 et de GIP



Deacon CF et al. *Diabetes*. 1995;44:1126–1131; Kieffer TJ et al. *Endocrinology*. 1995;136:3585–3596; Åhrén 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.

Utilisation de l'effet incrétine

- **2 solutions:**
 - **Utiliser des agonistes du GLP-1**
 - Exénatide (Byetta*)
 - Liraglutide
 - Naliglutide
 - CJC-1134-PC
 - ...
 - **Inhiber l'enzyme DPP-IV**
 - Sitagliptine (Januvia*)
 - Vildagliptine (Galvus*)
 - Saxagliptine
 - ...

Analogues GLP-1

- **Exénatide (Byetta*, Lilly, commercialisé)**
 - AMM : si DT2 non contrôlé sous bithérapie metformine-sulfamide
 - Diminue l'HbA1c de 0.7 à 1%
 - 2 injections/j à 6 h d'intervalle minimum
 - Perte de poids ++
 - Effets II
 - Nausées, vomissements volume-dépendants
 - Réaction possible au site d'injection
- **Liraglutide (Novo-Nordisk)**
 - 1 injection/j ...

Inhibiteurs DPP4 = Gliptines

Januvia (MSD) commercialisé

Galvus (Novartis) AMM OK Attente de prix

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

Inhibiteurs DPP IV en développement

DPP-IV inhibitor	Duration	Company	Developmental stage
Vildagliptin (LAF-237)	Long	Novartis	Phase 3
Sitagliptin (MK-431)	Long	Merck	Commercialisé
Saxagliptin (BMS-477118)	Long	Novartis	Phase 3
NVP DPP-728	Short	Novartis	—
P93/01	Intermediate	Prosidion/OSI	Phase 3
SYR322	Long	Takeda/PPD/Syrrx	Phase 3
ALS 2-0426	Long	Servier/Alantos	Phase 2
GSK-823093	Long	GSK	Phase 2
GSK 815541	Not known	GSK	Phase 1
SYR619	Intermediate	Takeda/PPD/Syrrx	Phase 1

A venir ...
Eucréas* (+ metformin)

A venir ...
Janumet* (+ metformine)



Comparaison gliptines-analogues GLP-1

Gliptines

- Administration orale
- Touche plusieurs cibles
- Action courte
- Pas d'effets SNC
- Effet pondéral neutre
- Hypoglycémies rares
- Effets digestifs rares

Analogues GLP-1

- Administration parentérale
- Une cible (récepteur GLP-1)
- Action relativement longue
- Effets SNC potentiels
- Perte poids
- Hypoglycémies possibles
- Nausées dose-dépendantes

Conclusion (1)

- **GLP-1 and GIP jouent un rôle majeur dans l'homéostasie glucidique**
- **Secrétées après ingestion d'aliments glucidiques,**
- **Améliorent la glycorégulation à la fois par le biais de l'insuline et par le biais du glucagon**
- **Dans le DT2, leur sécrétion et leurs effets sont diminués**
- **L'enzyme DPP-IV clive les incrétines en forme inactive**
- **L'augmentation du niveau des incrétines actives dans le DT 2 améliore de multiples aspects des fonctions des cellules β et du contrôle glycémique**

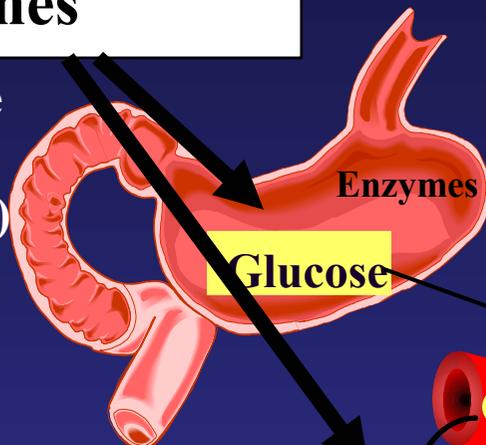
Conclusion (2)

- **2 possibilités thérapeutiques pour cette augmentation**
 - Agonistes du GLP-1, actifs par voie parentérale
 - déjà disponible : exénatide (Byetta*, Lilly)
 - À venir : liraglutide (Novo Nordisk)
 - Inhibiteurs de DPP-IV (gliptines), utilisables per os
 - déjà disponible : sitagliptine (Januvia*, MSD)
 - bientôt : vildagliptine (Galvus*, Novartis)
- Il faudra évaluer leur efficacité sur le contrôle glycémique au long cours et la préservation β -cellulaire, en monothérapie et en combinaison avec les autres ADO
- Il faudra également obtenir des données sur un éventuel effet protecteur sur la morbi-mortalité cardiovasculaire

Action des normoglycémiants dans le DT 2

Incrétines

(↘ vidange gastrique
↗ sécrétion insuline
↘ sécrétion glucagon)



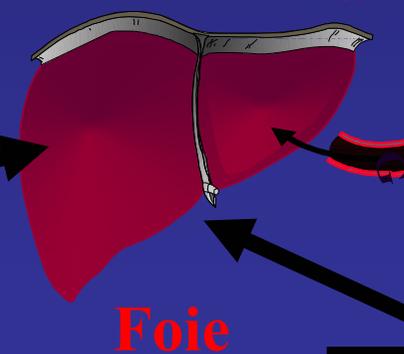
Sulphonylurées

(↗ insulino-sécrétion)



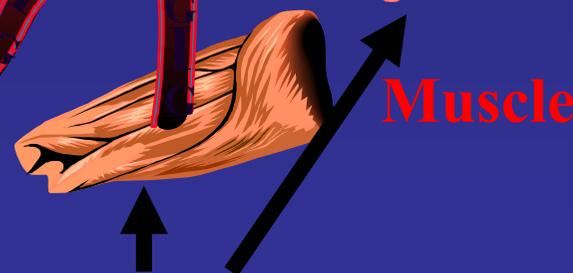
Metformine

(↘ production hépatique
glucose)



Glitazones

(↘ insulino-résistance)



ELLES FONT BAISSER LA GLYCÉMIE,
ELLES STABILISENT LE POIDS, ELLES
N'ONT PAS D'EFFETS INDÉSIRABLES,
ELLES NE PROVOQUENT PAS
D'HYPOLYCEMIES, ELLES
ÉCONOMISENT LE PANCRÉAS

ET ÇA DOIT
AUSSI FAIRE
LE CAFÉ?



Un peu d'économie ...

- Metformine 850 x 3 0.35 euro / j
- Diamicron 30 LM x 3 1 euro / j
- Lantus 30 U Solostar 1.35 euro / j
- Actos 30 1.51 euro / j
- Januvia 1.78 euro / j
- Byetta 5 x 2 3.66 euro / j

- Bithérapie
 - M + D 1.35 euro / j
 - M + J 2.13 euros / j
 - A + J 3.29 euros / j

- Trithérapie
 - M + D + L 2.70 euros / j
 - M + D + A 2.86 euros / j
 - M + D + J 3.13 euros / j
 - M + D + B 5 euros / j