



Medscape

Les agonistes du récepteur GLP-1 : un pilier de la prise en charge moderne du diabète

Avec le soutien institutionnel de **Novo Nordisk**

<http://www.medscape.org/viewarticle/828898>

<http://www.medscape.org/viewarticle/828898>

Auditoire cible

Cette activité éducative vise un public de diabétologues, d'endocrinologues, d'internistes, de médecins généralistes et d'autres professionnels de santé hors des États-Unis qui s'occupent de patients souffrant de diabète de type 2 (DT2)

Objectif

L'objectif de cette activité est d'évoquer les raisons d'une utilisation clinique des agonistes du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) pour la prise en charge de patients atteints de DT2.

Objectifs d'apprentissage

Au terme de cette activité, les participants seront en mesure de :

1. Traiter de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et des mécanismes d'action du GLP-1 et de sa pertinence dans la pratique clinique
2. Analyser le rationnel et les preuves des bénéfices cardiométaboliques des agonistes du récepteur GLP-1
3. Débattre des patients qui sont les mieux placés pour bénéficier d'un traitement avec des agonistes du récepteur de GLP-1 et savoir comment initier au mieux le traitement

Informations sur le rédacteur en chef et déclarations publiques

Javier Negron, PhD

Directeur scientifique, WebMD Global, LLC

Déclaration d'intérêts : Javier Negron, PhD n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Paul Cload, PhD

Scientific Director, WebMD Global, LLC

Déclaration d'intérêts : Paul Cload, PhD, n'a déclaré aucune relation financière pertinente.

Modératrice :

Tina Vilsbøll, MD, DMSc, Professeur de Diabétologie ; Directrice de la Division de Recherche sur le Diabète, Université de Copenhague, Gentofte Hospital, Copenhague, Danemark.

Déclaration d'intérêts : **Tina Vilsbøll, MD, DMSc**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseillère ou consultante pour : Bristol-Myers Squibb Company ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Novo Nordisk ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

A travaillé comme conférencière ou membre du bureau des conférenciers de : Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Lilly Deutschland GmbH ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Novo Nordisk ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

A reçu des bourses pour mener des recherches cliniques de : Novo Nordisk

Dr Vilsbøll n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques *approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Vilsbøll a l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** n'ayant pas encore été approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

Intervenants :

Michael A. Nauck, MD, PhD, Professeur de médecine interne ; Responsable du Centre de lutte contre le diabète et les maladies métaboliques, Centre sur le diabète, Bad Lauterberg, Allemagne

Déclaration d'intérêts : **Michael A. Nauck, MD, PhD**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : Amylin Pharmaceuticals, Inc. ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Berlin-Chemie AG ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Diartis Pharmaceuticals ; Eli Lilly and Company ; F. Hoffmann-La Roche Ltd ; GlaxoSmithKline ; Intarcia Therapeutics, Inc. ; Janssen Global Services LLC ; Lilly Deutschland GmbH ; MannKind Corporation ; Menarini Group ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Merck Sharp & Dohme GmbH ; Novartis Pharmaceuticals Corporation ; Novo Nordisk ; Sanofi ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. ; Versartis, Inc. ; Wyeth Pharmaceuticals Inc.

A reçu des bourses pour mener des recherches cliniques de : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Berlin-Chemie AG ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Eli Lilly and Company ; GlaxoSmithKline ; Lilly Deutschland GmbH ; Menarini Group ; Merck Sharp & Dohme GmbH ; MetaCure Inc. ; Novartis Pharmaceuticals Corporation ; Novo Nordisk ; Roche ; Tolerx, Inc.

Dr Nauck n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Nauck a l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** n'ayant pas encore été approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

Intervenants :

Johan Jendle, MD, PhD, professeur assistant, Centre sur l'endocrinologie et le diabète, hôpital Karlstad, Suède.

Déclaration d'intérêts : **Johan Jendle, MD, PhD**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : Abbott Laboratories ; Eli Lilly and Company ; Janssen Global Services LLC ; Medtronic, Inc. ; Novo Nordisk ; Roche Diagnostics

A travaillé comme conférencier ou membre du bureau des conférenciers de : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Eli Lilly and Company ; Menarini Diagnostics ; Merck & Co., Inc. ; Novo Nordisk

Dr Jendle n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Jendle n'a pas l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** n'ayant pas encore été approuvés par l'Agence européenne des médicaments.

Intervenants :

Bernard Zinman, CM, MD, Professeur de médecine ; Université de Toronto, Président du centre de recherche sur le diabète Sam and Judy Pencer Family, Hôpital Mont Sinaï, Toronto, Ontario

Déclaration d'intérêts : **Bernard Zinman, CM, MD**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Eli Lilly and Company ; Novo Nordisk ; Sanofi ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

A reçu des bourses pour mener des recherches cliniques de : Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Novo Nordisk

Dr Zinman n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques *approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Zinman a l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** *n'ayant pas encore été approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

Intervenants :

Eduard Montanya, MD, PhD, Professeur, Département des sciences cliniques, Université de Barcelone ; chef du département sur le diabète, Hôpital universitaire Bellvitge, Barcelone, Espagne

Déclaration d'intérêts : **Eduard Montanya, MD, PhD**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Bristol-Myers Squibb Company ; Intarcia Therapeutics, Inc. ; Novo Nordisk

A travaillé comme conférencier ou membre du bureau des conférenciers de : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Bristol-Myers Squibb Company ; Eli Lilly and Company ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Novo Nordisk
Détient des actions, des options d'achat ou des obligations de : Almirall Prodesfarma, S.A.

Dr Montanya n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques *approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Montanya n'a pas l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** *n'ayant pas encore été approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

Intervenants :

Bernard Charbonnel, MD, Professeur d'endocrinologie et de maladies métaboliques ; responsable de médecine interne, endocrinologie et diabète, Université de Nantes, Nantes, France

Déclaration d'intérêts : **Bernard Charbonnel, MD**, a déclaré les relations financières pertinentes suivantes :

A travaillé en tant que conseiller ou consultant pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P. ; Eli Lilly and Company ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Novartis Pharmaceuticals Corporation ; Novo Nordisk ; Roche ; Sanofi ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

A travaillé comme conférencier ou membre du bureau des conférenciers de : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. ; Bristol-Myers Squibb Company ; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P. ; Eli Lilly and Company ; Merck Sharp & Dohme Corp. ; Novartis Pharmaceuticals Corporation ; Novo Nordisk ; Roche ; Sanofi ; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Dr Charbonnel n'a pas l'intention de discuter des utilisations **non autorisées** de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques *approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

ET

Dr Charbonnel n'a pas l'intention de discuter de médicaments, dispositifs mécaniques, produits biologiques ou techniques diagnostiques **en phase d'expérimentation** *n'ayant pas encore été approuvés* par l'Agence européenne des médicaments.

Pharmacologie et mécanismes d'action de l'hormone incrétine

Modératrice

Tina Vilsbøll, MD, DMSc
Professeur de Diabétologie
Chef de la division de recherches
sur le diabète
Université de Copenhague
Hôpital Gentofte
Copenhague, Danemark

Intervenant

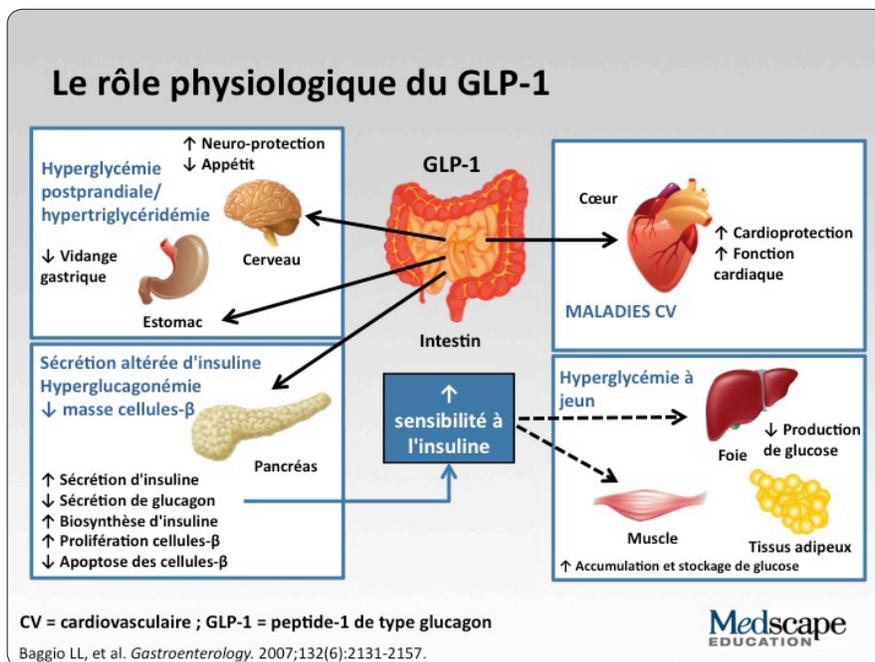
Johan Jendle, MD, PhD
Professeur assistant
Centre sur l'endocrinologie et le
diabète
Karlstad Hospital
Karlstad, Suède

Medscape
EDUCATION

Tina Vilsbøll, MD : Bonjour. Je m'appelle Tina Vilsbøll. Je suis professeur de diabétologie et directrice du centre de recherche sur le diabète de l'Université de Copenhague, hôpital Gentofte, au Danemark. Bienvenue à ce programme intitulé, « Pharmacologie et mécanismes d'action de l'hormone incrétine ». Aujourd'hui, j'ai à mes côtés Johan Jendle, professeur assistant et responsable du Centre sur l'endocrinologie et le diabète à l'hôpital Karlstad, en Suède. Bienvenue, Johan.

Johan Jendle, MD, PhD : Merci Tina.

Dr Vilsbøll : Lors de ce programme, nous évoquerons les effets directs et indirects du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) sur divers systèmes organiques. Nous parlerons du rôle du GLP-1 dans le diabète de type 2 (DT2). Nous passerons en revue les agonistes du récepteur GLP-1 (AR GLP-1) et aborderons le contrôle glycémique. Nous ferons également de notre mieux pour mentionner les raisons derrière le faible risque d'hypoglycémie, le mécanisme dépendant du glucose. Johan, pourriez-vous, s'il vous plait, nous éclairer sur le fonctionnement du GLP-1 ?



Dr Jendle : Après avoir administré le GLP-1, on constate une hausse de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une diminution de la sécrétion de glucagon. Cela engendre une suppression des niveaux de glucose. Il convient également de garder à l'esprit d'autres effets. Ils peuvent être répartis en deux catégories : les effets pancréatiques sur les cellules alpha et bêta, le glucagon et l'insuline, comme mentionné, et les effets extra-pancréatiques, qui sont très intéressants. Nous constatons une réduction ou un ralentissement de la vidange gastrique. Cela engendre une absorption plus lente du glucose. La production de glucose au niveau du foie est alors plus basse, ce qui diminue encore la glycémie. Nous constatons également que la satiété est affectée par des mécanismes centraux.

Tous ces éléments engendrent des variations de poids. La modification pondérale pourrait être une entrave au traitement pour de nombreux patients diabétiques, puisque la plupart des traitements aujourd'hui sont associés à une hausse du poids, ce que la majorité des patients n'apprécie pas.

Dr Vilsbøll : Ça m'a l'air très intéressant. Cet extraordinaire petit peptide est une hormone qui accroît l'insuline et supprime le glucagon, mais ce n'est pas tout. Lorsque vous traitez vos patients atteints de DT2, qu'avez-vous à l'esprit ? Que prenez-vous en considération ?

Dr Jendle : Nous avons non seulement à cœur d'atteindre les objectifs glycémiques et d'éviter une hausse du poids, mais nous souhaitons également que le risque d'épisodes hypoglycémiques soit le plus faible possible, voire inexistant. Nous savons que c'est un fardeau pour les patients sous traitement. Par conséquent, il est capital d'éviter les épisodes hypoglycémiques pour être à même d'atteindre les objectifs glycémiques.

Effets des AR GLP-1

Effets cliniques	AR GLP-1 à longue durée d'action	AR GLP-1 à courte durée d'action
	Liraglutide Exénatide-LAR, albiglutide, dulaglutide*, semaglutide*	Exénatide, Lixisénatide
Diminution d'HbA1c	~0,8 %-1,9 %	~0,5 %-1,2 %
Réduction de GAJ	Jusqu'à 2,6 mmol/L	~0,8-1,4 mmol/L
Réduction de la GPP	+	++
Ralentissement de la vidange gastrique	Neutre	++
Réduction du poids corporel	~1-4 kg	~1-4 kg
Réduction de la tension artérielle	Jusqu'à 6 mmHg	~3-4 mmHg
Hausse du rythme cardiaque	2-4 battements/min	Neutre

***Non approuvé à des fins cliniques.**

GAJ = glycémie à jeun, HbA1c = hémoglobine glyquée ; LAR = longue durée d'action ;
GPP = glycémie post-prandiale ; AR = agoniste du récepteur

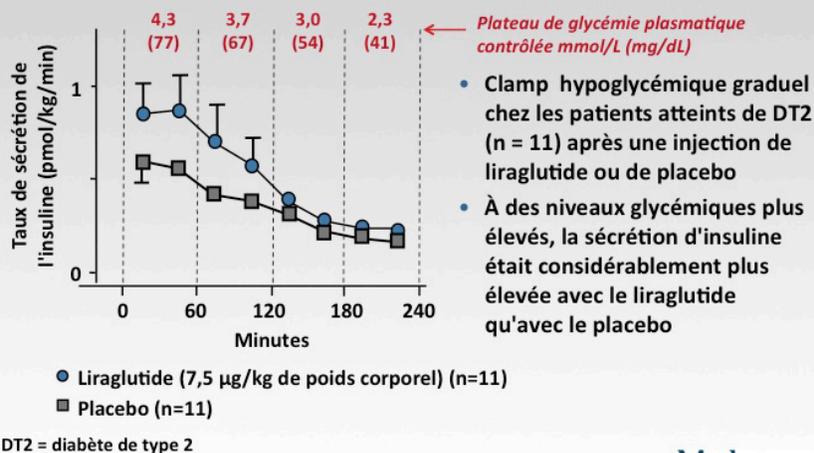
Medscape
EDUCATION

Lund A et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:407-414.

En fait, on pourrait très bien résumer certains des effets de l'administration des AR GLP-1 de la sorte : généralement, on constate une réduction du poids d'environ 3 kg. Comme souligné, le risque d'épisodes hypoglycémiques est également très faible. S'agissant de la réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), elle avoisine 1 % à 1,5 %. Il convient de souligner que nous constatons également une diminution de la tension artérielle systolique de 4 à 6 mmHg. Bien évidemment, cet élément doit être exploré davantage pour savoir ce qu'il représente pour le risque futur du patient. Nous ne constatons aucun effet sur les lipides. Il n'a aucune incidence sur les lipides.

Dr Vilsbøll : Pourquoi ? Que savons-nous du GLP-1 et de sa dépendance au glucose ? Certaines études sont-elles arrivées à certaines conclusions ?

Les AR GLP-1 engendrent une sécrétion d'insuline dépendante du glucose



Nauck MA, et al. *Diabetes*. 2003;52(Suppl 1):A128.

Medscape
EDUCATION

Dr Jendle : Eh bien, c'est très intéressant, puisqu'il s'agit d'un effet dépendant du glucose. Une très bonne étude s'est penchée sur des clamps hypoglycémiques graduels, où il y a plusieurs niveaux de glycémie. On constate que plus les niveaux de glucose diminuent, moins l'effet sur la sécrétion d'insuline est marqué. En d'autres termes, en présence de niveaux de glucose élevés, l'effet est très rapide et fort ; alors que plus ils diminuent et plus ils atteignent des niveaux bas, plus l'effet s'estompe.

Récapitulatif des principaux effets des AR GLP-1

- Baisse du glucose
 - Augmentation de la sécrétion d'insuline (dépendante du glucose), augmentation de la biosynthèse de l'insuline, sensibilité accrue des cellules β au glucose
 - Diminution de la sécrétion de glucagon (dépendante du glucose)
 - Vidange gastrique retardée
 - Accroissement des cellules β (démonstré sur des modèles animaux)
- Réduction du poids corporel
 - Vidange gastrique retardée
 - Satiété accrue
 - Consommation réduite de nourriture

Lund A, et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):407-414.
 Vilsbøll T, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(Suppl 2):41-49.
 Zander M, et al. *Lancet*. 2002;359(9309):824-830.

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Très intéressant. Pourriez-vous nous expliquer brièvement ce que vous constatez pour les AR GLP-1 ?

Dr Jendle : Dans l'ensemble, les AR GLP-1 sont très efficaces pour diminuer les niveaux de glucose. Nous ne constatons également aucune hausse du poids. Au contraire, nous assistons à une perte de poids. Ajoutez à cela le faible risque d'épisodes hypoglycémiques et vous obtenez des médicaments qui sont potentiellement en mesure d'accroître le nombre de patients qui atteignent leurs objectifs glycémiques. À l'avenir, il sera peut-être possible de juguler la progression de la maladie. Il conviendra de procéder à davantage de recherches.

Conclusions

- **Le GLP-1 est une hormone incrétine**
 - Accroît la sécrétion d'insuline (dépendante du glucose)
 - Supprime la sécrétion de glucagon (dépendante du glucose)
 - Retarde la vidange gastrique
 - Accroît la satiété
- **Les AR GLP-1**
 - Réduisent la GAJ, GPP, et l'HbA1c
 - Diminuent le poids
 - Réduisent la tension artérielle systolique
 - N'ont aucune incidence sur les lipides
 - Sont associés à un faible risque d'hypoglycémie

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Merci beaucoup, Johan, pour cette évaluation très complète. J'ai appris que le GLP-1 est une hormone incrétine. Cela ne fait aucun doute. Il y a sécrétion d'insuline et suppression de glucagon. Mais c'est loin d'être terminé. Les AR GLP-1 ciblent, en fait, l'intégralité du phénotype du DT2. Nous constatons également une baisse du poids corporel et une baisse de la tension artérielle. L'effet sur le cholestérol et les lipides n'est peut-être pas prononcé, mais à l'avenir, on pourra en apprendre encore bien davantage sur les effets extra-pancréatiques potentiels du GLP-1.

Merci d'avoir participé à cette activité

Medscape
EDUCATION

Johan, merci beaucoup d'avoir été à nos côtés aujourd'hui.

Dr Jendle : Merci, Tina.

La retranscription a été éditée pour améliorer le style et la clarté.

Preuves des avantages cardiométaboliques des agonistes du récepteur GLP-1

Modératrice

Tina Vilsbøll, MD, DMSc
Professeur de Diabétologie
Chef de la division de recherches
sur le diabète
Université de Copenhague
Hôpital Gentofte
Copenhague, Danemark

Intervenant

Bernard Zinman, CM, MD
Professeur de médecine à
l'Université de Toronto
Directeur Centre Sinaï pour le
diabète
Scientifique chevronné, Institut de
recherche Lunenfeld-Tanenbaum
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Bonjour. Je m'appelle Tina Vilsbøll. Je suis professeur de diabétologie. Je suis également directrice du centre de recherche sur le diabète à hôpital Gentofte, Université de Copenhague, au Danemark. Bienvenue à ce programme intitulé : « preuves des avantages cardiométaboliques des agonistes du récepteur GLP-1 ». Aujourd'hui, j'ai à mes côtés Bernard Zinman, qui est professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il est directeur du Leadership Sinai Centre for Diabetes et un scientifique chevronné de l'hôpital Mont Sinai de Toronto, Ontario, Canada. Bienvenue, Bernie.

Bernard Zinman, MD : Merci. Je suis très heureux d'être à vos côtés.

Dr Vilsbøll : Merci. Aujourd'hui, Bernie et moi allons nous pencher sur le rôle d'un contrôle glycémique efficace. Nous ferons de notre mieux pour vous montrer des données dont nous disposons pour expliquer les raisons des avantages cardiométaboliques des AR GLP-1, et nous aborderons également quelques-uns des critères composites pertinents. Bernie, que sait-on aujourd'hui exactement sur les AR GLP-1 et le cœur ?

DT2 et maladies CV

- Les individus atteints de DT2 présentent un risque quatre fois plus élevé de souffrir d'une maladie CV que les individus sans diabète, après avoir contrôlé des facteurs de risques de maladies CV tels que l'âge, l'obésité, le tabagisme, la dyslipidémie et l'hypertension [a]
- Étude TRITON-TIMI 38
 - 50 % de risques progressifs de SCA pour les patients souffrant de diabète [b]

SCA = syndrome coronarien aigu ; CV = cardiovasculaire ; DT2 = diabète de type 2

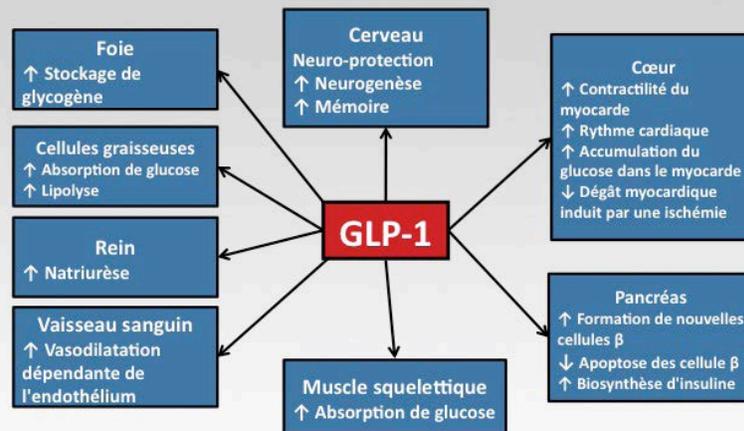
a. Buyken AE, et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):230-236.
b. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.

Medscape
EDUCATION

Dr Zinman : Je voudrais juste remettre les choses en perspective ; il ne fait aucun doute qu'un traitement contre le diabète qui a un avantage sur les perspectives cardiovasculaires sera pris en considération en priorité. Il s'agirait du meilleur traitement contre le diabète, étant donné que nos patients souffrant du diabète succombent évidemment aux maladies cardiovasculaires.

À ce jour, rien n'indique de manière convaincante qu'un traitement contre le diabète a un avantage cardiovasculaire unique outre la diminution du glucose.

Effets des AR GLP-1 sur divers systèmes organiques



GLP-1 = peptide-1 de type glucagon ; AR = agoniste du récepteur

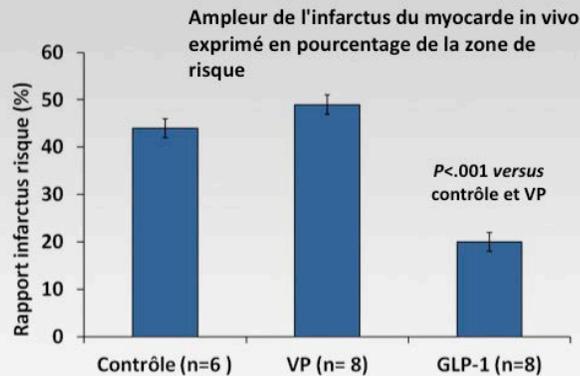
Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

Medscape
EDUCATION

Les AR GLP-1 sont passionnants, car ils semblent jouir de propriétés qui pourraient se traduire en avantages cardiovasculaires. Certaines de ces propriétés sont indirectes.

Ils sont très bons pour diminuer la glycémie. Ils diminuent également la tension artérielle. Ces deux éléments pourraient se traduire en une réduction des accidents cardiovasculaires.

Le GLP-1 protège des infarctus du myocarde chez le rat



VP = valine pyrrolidide (inhibiteur de dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4])

Bose AK, et al. *Diabetes*. 2005;54(1):146-151.

Medscape
EDUCATION

De surcroît, des données précliniques et cliniques laissent entrevoir un effet plus direct des AR GLP-1 sur le cœur. Comme vous le savez, des données sur des rongeurs montrent que l'exposition aux AR GLP-1 réduit la taille de l'infarctus et accroît les chances de survie. Néanmoins, cela n'a pas encore été démontré chez l'homme. Je crois que cela pourrait être extraordinaire si nous étions en mesure de documenter un avantage cardiovasculaire des AR GLP-1. Heureusement, aujourd'hui, plusieurs grandes études en cours évaluent cet effet particulier.

Dr Vilsbøll : Oui, en effet. Nous savons beaucoup de choses aujourd'hui. Pour qui disposons-nous de données concernant le cœur et les AR GLP-1 ?

AR GLP-1 de courte durée d'action *versus* longue durée d'action

Paramètre	AR GLP-1 à courte durée d'action	AR GLP-1 à longue durée d'action
	Exénatide Lixisénatide	Albiglutide Dulaglutide* Exénatide-LAR Liraglutide
Glycémie plasmatique à jeun	Diminution modeste	Diminution marquée
Glycémie postprandiale	Diminution marquée	Diminution modeste
PAS	Diminution	Diminution
Rythme cardiaque	Aucun effet ou légère hausse (0-2 battements/min)	Hausse modérée (2-5 battements/min)
Réduction du poids corporel	1-5 kg	2-5 kg

*Non approuvé à des fins cliniques.

LAR = libération à action prolongée ; PAS = pression artérielle systolique

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.

Medscape
EDUCATION

Dr Zinman : Aujourd'hui, nous disposons de données – dont beaucoup sont précliniques, sur les rongeurs, sur les souris. Des données sur des individus révèlent des changements de la tension artérielle. Nous constatons un effet très clair sur l'amélioration du contrôle du glucose. Nous avons également constaté des pertes de poids lors d'études cliniques ; la perte de poids est un facteur crucial pour améliorer les perspectives cardiovasculaires.

Dr Vilsbøll : Oui. Quand en saura-t-on davantage ?

Essais axés sur les résultats CV avec des inhibiteurs DPP-4

	SAVOR-TIMI 53 ^[a]	EXAMINE ^[b]
Médicament	Saxagliptine	Alogliptine
Nombre de patients	16 492	5380
suivi médian	2,1 ans	18 mois
Accidents CV	Aucune hausse/baisse	Aucune hausse/baisse
Contrôle glycémique	Amélioration	Amélioration
Hypoglycémie	Augmentation (lorsque combinée à SU)	Aucune hausse
Lipides	Aucune donnée disponible	Aucun changement
PAS	Aucun changement	Aucune donnée disponible
Rythme cardiaque	Aucun changement	Aucune donnée disponible
Poids	Aucun changement	Aucun changement

SU = sulfonylurée

a. Scirica BM, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326.

b. White WB, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-1335.

Medscape
EDUCATION

Pour l'heure, deux études sur les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ont été signalées. Ces derniers sont dans la même catégorie d'incrétines et semblent sûrs. Les critères primaires d'analyse de ces deux grandes études sur la saxagliptine et l'allogliptine, SAVOR-TIMI et EXAMINE, ont révélé assez clairement qu'il n'y avait aucune différence avec le placebo s'agissant du critère principal, les accidents cardiovasculaires majeurs. Disposer de ce genre d'informations est rassurant, mais nous voudrions bien sûr disposer de davantage de détails et d'informations pour savoir si nous pouvons peut-être avoir une substance qui pourrait prévenir ou réduire les effets cardiovasculaires en cas de DT2.

Dr Vilsbøll : Je viens d'apprendre que nos patients atteints de DT2 souffrent toujours, même si nous nous évertuons à abaisser le glucose ou à utiliser des médicaments hypoglycémifiants. Ils souffrent toujours de maladies cardiovasculaires. Aujourd'hui, on sait beaucoup de choses sur les AR GLP-1. On sait qu'ils sont efficaces et qu'ils ont un bon effet sur le contrôle glycémique, la perte de poids et la tension artérielle. Au cours des deux prochaines années, de nouvelles données apparaîtront. Nous disposerons alors de bien davantage d'informations pour savoir si les AR GLP-1 pourront changer la réalité du DT2.

Merci d'avoir participé à cette activité.

Medscape
EDUCATION

Je vous remercie de votre présence Bernie, c'était un plaisir.

Dr Zinman : Tout le plaisir était pour moi.

La retranscription a été éditée pour améliorer le style et la clarté.

Les aspects pratiques d'un traitement avec des agonistes du récepteur GLP-1

Modératrice

Tina Vilsbøll, MD, DMSc
Professeur de Diabétologie
Chef de la division de recherches
sur le diabète
Université de Copenhague
Hôpital Gentofte
Copenhague, Danemark

Intervenant

Bernard Charbonnel, MD :
Professeur d'endocrinologie et
de maladies métaboliques
Responsable de médecine
interne, d'endocrinologie et de
diabète
Université de Nantes
Nantes, France

Medscape
EDUCATION

Tina Vilsbøll, MD : Bonjour. Je m'appelle Tina Vilsbøll et je suis professeur de diabétologie. Je suis également directrice du centre de recherche sur le diabète à l'hôpital Gentofte, Université de Copenhague, au Danemark. Bienvenue à ce programme intitulé : « Aspects pratiques d'un traitement avec des agonistes du récepteur GLP-1 ». Aujourd'hui, j'ai à mes côtés Bernard Charbonnel, qui est professeur d'endocrinologie et de maladies métaboliques. Il est responsable de médecine interne, d'endocrinologie et de diabète à l'Université de Nantes, en France. Bienvenue, Bernard.

Bernard Charbonnel, MD : Bonjour, Tina. Merci.

Dr Vilsbøll : À l'occasion de ce programme, nous évoquerons ce que les médecins généralistes et spécialistes doivent prendre en considération lorsqu'ils initient un traitement par AR GLP-1 : quels patients sont les meilleurs candidats, comment gérer les nausées passagères au début du traitement et comment surmonter la réticence des patients à passer à une injection. Bernard, vous avez décidé qu'un patient devrait recevoir un AR GLP-1. Comment le convainquez-vous qu'il s'agit en effet du bon traitement ?

Quand faut-il envisager les AR GLP-1 ?

- Quand l'hypoglycémie est particulièrement malvenue
- Quand la perte de poids est une considération importante
- Quand le traitement actuel ne contrôle pas de manière adéquate l'hyperglycémie postprandiale

AR GLP-1 = agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon

Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
Davidson JA. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12 Suppl):S27-S37.
Campbell RK. *Clin Ther*. 2011;33(5):511-527.

Medscape
EDUCATION

Dr Charbonnel : Je crois que c'est assez simple. Si je suis convaincu qu'il s'agit du bon traitement, je pense qu'il sera facile de convaincre le patient. L'élément principal est la puissance. Vous expliquez à votre patient que vous avez choisi ce traitement, car il réduira avec efficacité la glycémie et l'HbA1c.

AR GLP-1 : Synthèse sur l'innocuité

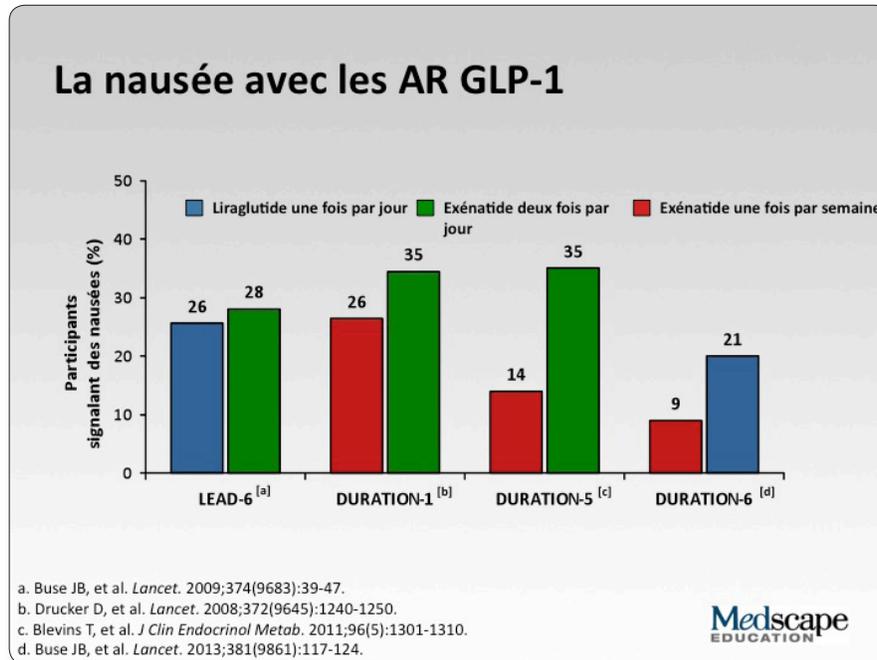
- Les effets indésirables des AR GLP-1 sont les nausées passagères, les vomissements et la diarrhée, l'indigestion et des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen ^[a]
- Pancréatite et cancer du pancréas : rapports faisant état d'association, mais aucune donnée concluante ^[b]
 - Interrompre le traitement si des signes/symptômes de pancréatite apparaissent ; ne pas utiliser si la pancréatite est confirmée
- L'activation à long terme du récepteur GLP-1 est liée à la prolifération des cellules-c et à la formation de tumeurs chez les rongeurs. Néanmoins, cela n'a pas encore été démontré chez l'homme ^[c]
 - Deux AR GLP-1 (le liraglutide et l'exénatide-LAR) sont contre-indiqués chez les patients présentant un MEN2 ou des antécédents familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ^[d]
- À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, surtout au début du traitement et lorsqu'on augmente les doses ^[d]
 - L'exénatide et l'exénatide-LAR ne doivent pas être utilisés chez les patients dont la ClCr <30 mL/min

LAR = longue durée d'action ; MEN2 = syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ; ClCr = clairance de la créatinine

a. Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.
b. Thomsen RW, et al. ADA 2014. Abstract 154-OR.
c. Bjerre Knudsen L, et al. *Endocrinology*. 2010;151(4):1473-1486.
d. MHRA. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088117>

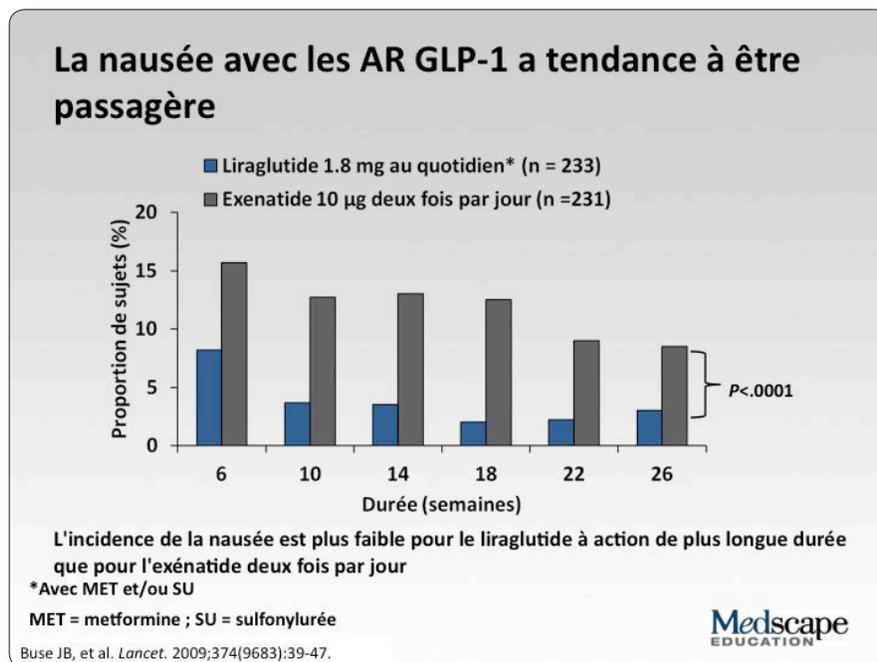
Medscape
EDUCATION

Bien évidemment, il faut prendre les effets secondaires potentiels en considération. Ils sont nombreux.



Des effets indésirables sont plutôt fréquents au début du traitement : les effets gastro-intestinaux (GI), des nausées, des diarrhées et des vomissements. Il vous appartient évidemment d'expliquer au patient que si ces effets indésirables surviennent, ils s'estomperont généralement après quelques jours ou quelques semaines. Après ça, les avantages seront très importants – une baisse très significative de la glycémie.

Dr Vilsbøll : Oui. Vous savez disposer d'un composé très efficace, qui, avec une bonne titration, peut être avantageux pour les patients.



Dr Charbonnel : Oui, en réduisant la glycémie, c'est un avantage évident. Si le patient souffre de nausées, elles seront passagères. À mes yeux, convaincre le patient qu'après ça, les avantages seront considérables est assez simple.

Dr Vilsbøll : Oui. Et dans la pratique, que faites-vous ? Je suppose que vous, comme moi, démarrez le traitement à 0,6 mg pour le liraglutide. Ensuite, vous procédez à la titration. Et vous augmentez de manière très agressive. Et dans la pratique, comment vous y prenez-vous ?

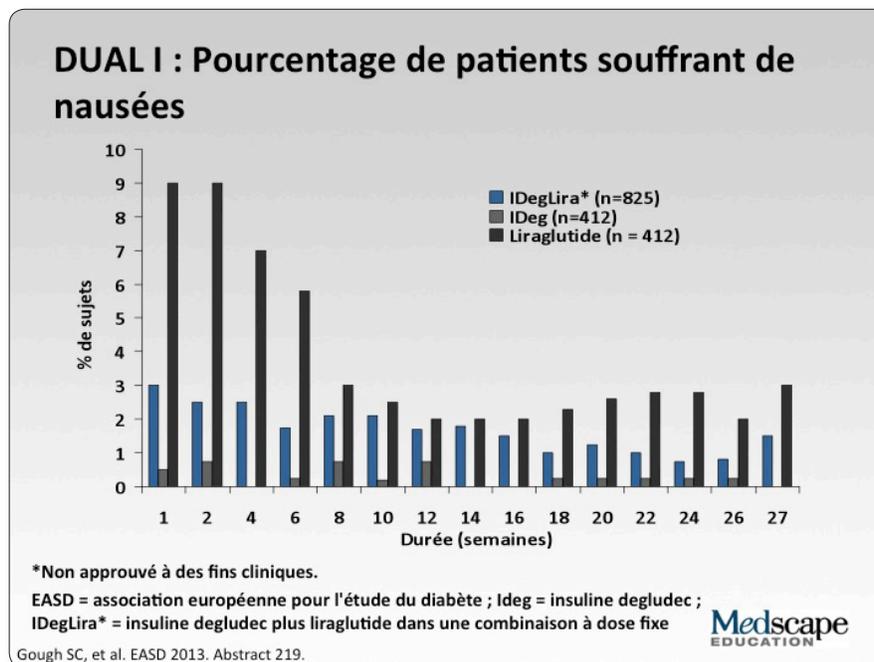
Stratégies pour minimiser les nausées

- Titrer lentement la dose
- Informer les patients sur la sensation de satiété (en raison d'une vidange gastrique retardée)
- Les patients devraient manger plus lentement

Reid TS. *Clin Diabetes*. 2013;31:148-157.

Medscape
EDUCATION

Dr Charbonnel : Non, non, pas si vite. La titration sert à minimiser les effets indésirables GI. À 0,6 mg par jour, le risque n'est pas très élevé. Si le patient connaît des nausées lors des premiers jours, il se pourrait que nous attendions un peu avant d'augmenter la dose à 1,2 mg. Pour certains patients, si vous n'augmentez pas à 1,2 mg, le traitement peut quand même être efficace. Je suis d'accord avec vous. Nous devons titrer de manière personnalisée en fonction des effets indésirables possibles et nous devons titrer lentement, si nécessaire.



Dr Vilsbøll : Oui, je suis d'accord. En fait, très récemment, nous avons appris d'études où un AR GLP-1 était combiné à de l'insuline qu'à un dosage très bas, les effets indésirables étaient presque inexistantes. Êtes-vous d'accord avec cette interprétation ?

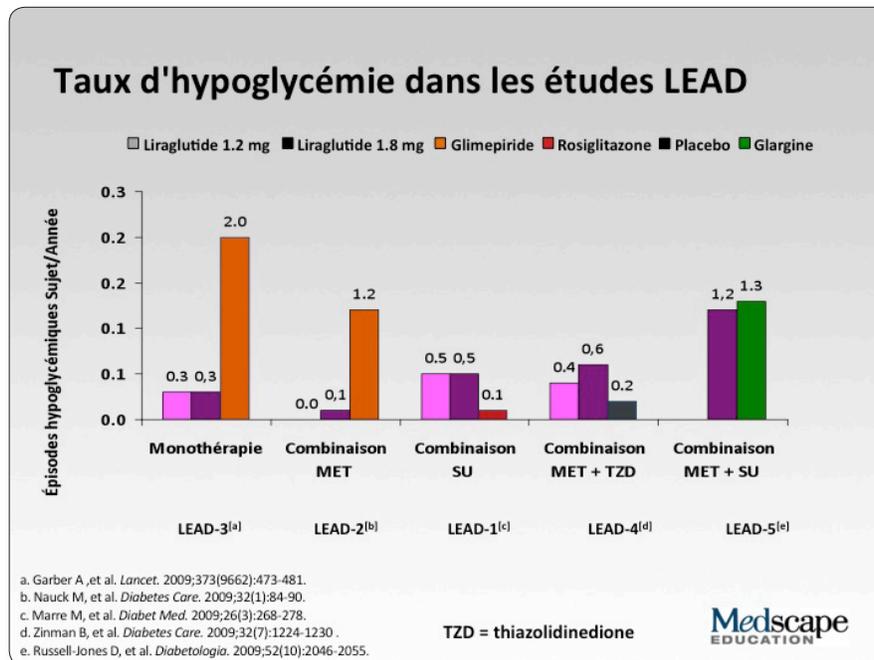
Dr Charbonnel : Oui, complètement. Ce qui est intéressant dans ces études, lors desquelles le liraglutide a été combiné à de l'insuline basale, c'est qu'apparemment, la combinaison de ces deux médicaments injectables diminue le risque d'effets indésirables GI associés au liraglutide.

Dr Vilsbøll : Oui, c'est très intéressant. Vous utilisez en fait deux modes d'action différents, n'est-ce pas ?

Dr Charbonnel : Oui, au-delà de cette titration lente, ce qui est très important.

Dr Vilsbøll : Il y a de nombreuses années, lorsque j'étais une jeune scientifique, une jeune médecin, et que les AR GLP-1 n'en étaient qu'à leurs débuts, nombreux étaient les médecins et les scientifiques qui disaient qu'il était impensable que les gens fassent eux-mêmes leurs injections. Éprouvez-vous souvent des difficultés à convaincre vos patients qu'ils doivent faire eux-mêmes leurs injections ?

Dr Charbonnel : Je pense que c'est le problème dans le monde de la pratique clinique. Bien sûr, c'est complètement différent si vous proposez d'ajouter un AR GLP-1 à de l'insuline. Les patients qui prennent déjà de l'insuline sont habitués aux injections. Pour ces patients, ce ne sera pas du tout un problème. C'est un problème avant l'insuline. Mais est-ce un véritable problème ? Naturellement, les patients sont réticents à l'idée de se faire des injections pour des raisons psychologiques. Nous devons leur expliquer que c'est totalement différent de l'insuline. Beaucoup de patients pensent que c'est plus ou moins la même chose. C'est complètement différent pour des raisons évidentes. Il n'y a pas de titration. Il y a une titration pour les effets indésirables GI, mais pas d'ajustement de la dose à la suite de mesures de glycémie capillaire, aucun risque pour 5 points. Et évidemment, vous devez l'expliquer aux patients.



Dr Vilsbøll : J'en conviens. Beaucoup de patients sont réticents à l'idée de prendre de l'insuline, car ils craignent l'hypoglycémie. Vu qu'avec un AR GLP-1 nous disposons d'un composé efficace qui n'est pas lié à l'hypoglycémie, je crois qu'il faut le faire savoir au patient pour le convaincre qu'il s'agit d'un bon traitement.

Dr Charbonnel : Cela peut être important, parce qu'en pratique clinique, lorsque les patients prennent des AR GLP-1, s'ils ont besoin d'insuline par la suite, l'injection ne leur posera plus de problèmes.

Conclusions

- Les AR GLP-1 sont associés à des réductions pertinentes du point de vue clinique de l'HbA1c, à une réduction de poids et à un faible risque d'hypoglycémie
- Les AR GLP-1 sont généralement sûrs et bien tolérés
- Les inquiétudes des patients concernant les injections ne sont généralement pas une grande entrave à la mise en œuvre du traitement AR GLP-1

HbA1c = hémoglobine glyquée

MedScape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : C'est exact. Merci beaucoup, Bernard. Aujourd'hui nous avons appris qu'en entamant un traitement AR GLP-1, les aspects pratiques ne sont pas insurmontables. Il suffit de prendre en considération l'efficacité de ces composés s'agissant du contrôle glycémique, de la baisse de la masse pondérale et d'un risque très faible d'hypoglycémie. Ce composé présente de nombreux éléments positifs, il n'est dès lors pas compliqué de convaincre le patient qu'une injection est possible.

Merci d'avoir participé à cette activité

Medscape
EDUCATION

Merci beaucoup de votre attention. J'espère que cet exposé vous a satisfait.

La retranscription a été éditée pour améliorer le style et la clarté.

Tous les agonistes du récepteur GLP-1 sont-ils identiques ?

Modératrice

Tina Vilsbøll, MD, DMSc
Professeur de Diabétologie
Chef de la division de recherches
sur le diabète
Université de Copenhague
Hôpital Gentofte
Copenhague, Danemark

Intervenant

Michael A. Nauck, MD, PhD
Professeur de médecine interne
Responsable du Centre de lutte
contre le diabète et les maladies
métaboliques
Centre sur le diabète
Bad Lauterberg, Allemagne

Medscape
EDUCATION

Tina Vilsbøll, MD : Bonjour. Je m'appelle Tina Vilsbøll et je suis responsable de la division Recherche sur le diabète de l'Université de Copenhague, Hôpital Gentofte, au Danemark. Bienvenue à ce programme intitulé « Tous les agonistes du récepteur GLP-1 sont-ils identiques ? » Et j'ai à mes côtés Michael Nauck. Michael est professeur de médecine interne et responsable du centre sur le diabète, un centre spécialisé sur le diabète et les maladies métaboliques à Bad Lauterberg, en Allemagne. Bienvenue, Michael.

Michael Nauck, MD : Bienvenue, Tina.

Dr Vilsbøll : Aujourd'hui, nous allons parler des AR GLP-1 à courte et longue durée d'action, de la fréquence posologique, de la durée sur 24 heures et de l'observance au traitement. Nous allons analyser des études comparatives, principalement LEAD-6 ; DURATION-1, -5, et -6 ; et HARMONY-7. Nous nous concentrerons sur le contrôle glycémique, la perte de poids et la réduction de la tension artérielle. Michael, pourriez-vous très brièvement nous dire ce que vous pensez d'un traitement par hypoglycémiant oraux pour les patients atteints de DT2. Nous disposons de cette réserve d'AR GLP-1 à courte et longue durée d'action. Qu'en pensez-vous ?

Comparaison des AR GLP-1 à courte et longue durée d'action

Paramètre	AR GLP-1 à courte durée d'action	AR GLP-1 à longue durée d'action
	Exénatide Lixisénatide	Albiglutide Dulaglutide* Exénatide-LAR Liraglutide
Demi-vie	2-5 heures	jours de 12 heures
Glycémie plasmatique à jeun	Diminution modeste	Diminution marquée
Glycémie postprandiale	Diminution marquée	Diminution modeste
Taux de vidange gastrique	Réduit	Pas d'effet à long terme

*Non approuvé à des fins cliniques.

AR GLP-1 = agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon ;
LAR = libération à action prolongée.

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

Medscape
EDUCATION

Dr Nauck : Permettez-moi tout d'abord de vous présenter le concept des AR GLP-1 à courte et longue durée d'action. Nous savons que cela fait la différence, quel que soit l'horaire d'injection, de maintenir des concentrations élevées du médicament pendant une période de 24 heures. Cela déclenchera certaines réactions. Cela veut dire tout d'abord que, pendant la nuit, vous êtes exposé au médicament. Il est actif, il diminue la glycémie à jeun en inhibant la production de glucose hépatique.

Avec un agent courte durée, vous connaissez une hausse très brève de la concentration plasmatique, suivie d'un déclin jusqu'à un creux avoisinant zéro. Par conséquent, l'exposition à l'agent est très intermittente. Si c'est le cas, cela veut dire qu'à long terme avec le traitement, vous pouvez être en mesure de ralentir la vidange gastrique et d'avoir des excursions glycémiques très basses après les repas. Ce faisant, vous vous souciez davantage de la glycémie postprandiale que de la glycémie à jeun.

Cela étant dit, si vous prenez des agents à longue durée d'action, vous connaîtrez alors un effet profond sur la glycémie à jeun et un effet moins prononcé sur les hausses postprandiales. Avec le temps, l'effet sur la vidange gastrique semble s'estomper. Nous espérons que ces agents à longue durée d'action, surtout ceux qui font l'objet d'une injection hebdomadaire, aideront le patient à atteindre un degré plus élevé de respect de leur traitement pour être mieux exposé aux effets complets du médicament.

Dr Vilsbøll : Ces différentes actions sont superficielles – les fluctuations de la concentration des composés pendant la journée. Pensez-vous à cela quand vous voyez vos patients tous les jours à la clinique ?

Réduction de l'HbA1c avec des AR GLP-1 : Résumé des données issues des études cliniques

Exénatide 10 µg deux fois par jour	Changement du % de l'HbA1c*	Liraglutide 1.8 mg une fois par jour ^[a]	Changement du % de l'HbA1c*	Exénatide 2 mg une fois par semaine ^[a]	Changement du % de l'HbA1c*
+ Aucun ^[b]	-0.7	+ Aucun*	-1.1	+ Aucun*	-1.6
+ SU ^[c]	-1.0	+ SU	-1.1	+ SU	-1.9
+ MET ^[d]	-0.9	+ MET	-1.0	+ MET	-1.5
+ SU/MET ^[e]	-1.0	+ (MET + SU)	-1.3	+ (MET + SU)	-1.5
+ TZD ± MET ^[a]	-0.9	+ (MET + TZD)	-1.5		
		+ MET ± SU	-1.1		

*Soustrait du placebo
*agent(s) antihyperglycémiques oraux de fond

HbA1c = hémoglobine glyquée ; MET = metformine;
SU = sulfonurée ; TZD = thiazolidinedione

- a. Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.
b. Poon T, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.
c. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-2635.
d. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-1100.
e. Kendall DM, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-1091.

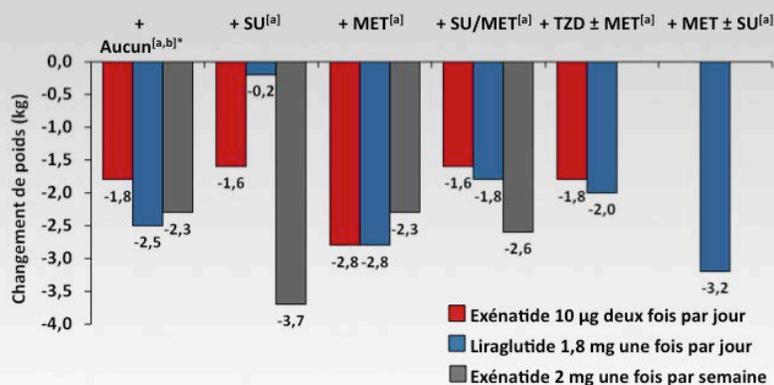
Medscape
EDUCATION

Dr Nauck : Je crois que nous nous devons d'y penser. Les essais cliniques qui portent sur cette question, qu'ils aient comparé l'exénatide à courte durée d'action avec une préparation d'exénatide à absorption retardée, ou l'exénatide à courte durée d'action au liraglutide, qui a été le premier composé à longue durée dont nous avons disposé, ont révélé des résultats plutôt uniformes. Dans tous les cas, la réduction d'ensemble de HbA1c chez les patients sous traitement de fond aux agents hypoglycémisants oraux était plus prononcée avec des agents à longue durée d'action. Dans tous les cas, les hausses postprandiales étaient davantage atténuées avec des agents à courte durée d'action.

Chez les patients sous traitement oral de fond, si vous devez fortement contrôler la glycémie, vous privilégieriez probablement les agents à longue durée d'action. On ne sait pas si le liraglutide est un peu plus puissant que les agents une fois par semaine, dont l'activité s'essouffle légèrement, puisqu'ils ne sont injectés qu'une fois par semaine.

Dr Vilsbøll : Vous avez évoqué le contrôle glycémique, qu'en est-il des différences du poids corporel ? Ces différences dans la concentration des agents dans le sang se traduisent-elles en différence de poids corporel dans les études comparatives ?

Perte de poids avec les AR GLP-1 : Résumé des données issues des études cliniques



*agent(s) antihyperglycémiques oraux de fond

a. Mundil D. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.

b. Poon T, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.

Medscape
EDUCATION

Dr Nauck : Si l'on compare rigoureusement les agents à courte durée d'action et ceux à longue durée d'action, on constate les différences relatives au contrôle glycémique, dont j'ai parlé. Apparemment, cela n'a pas une grande influence sur le poids corporel qu'un patient perd. La réduction du poids corporel est plus ou moins similaire si vous prenez l'ensemble des agents à courte durée d'action et à longue durée d'action par classe et les comparez.

Réduction de la PAS avec les AR GLP-1 : Résumé des données issues des études cliniques

Exénatide 2 mg Une fois par semaine	PAS (mm Hg)*	Liraglutide 1.8 mg une fois par jour	PAS (mm Hg)*
+ Aucun [†]	-2,9	+ Aucun [†]	-3.6
+ SU	-4.7	+ SU	-2.8
+ MET	-4.0	+ MET	-2.3
+ MET ± SU	-3.0	+ MET + SU	-4.0
		+ MET + TZD	-5.5
		+ MET ± SU	-2.5

*Soustrait du placebo

[†]agent(s) antihyperglycémiques oraux de fond

PAS = pression artérielle systolique

Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.

Medscape
EDUCATION

En outre, tous les AR GLP-1 réduisent la tension artérielle pratiquement dans la même mesure. Ils augmentent également légèrement le pouls. Cette comparaison est légèrement injuste. Le pouls est généralement pris le matin ; les patients sous agent à longue durée d'action sont exposés aux médicaments et connaissent cette hausse. Ceux sous les agents à courte durée d'action ne présentent pas cette hausse à ce moment précis de la journée.

Changements de rythme cardiaque avec des AR GLP-1 : Résumé des données issues des études cliniques

Paramètre	AR GLP-1 à courte durée d'action	AR GLP-1 à longue durée d'action
	Exénatide Lixisénatide	Albiglutide Dulaglutide* Exénatide-LAR Liraglutide
Rythme cardiaque	Aucun effet ou légère hausse (0-2 battements/min)	Hausse modérée (2-5 battements/min)

*Non approuvé à des fins cliniques.

bpm = battements par minute

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Oui. D'après vous, pourquoi les agents à longue durée d'action en général diminuent la tension artérielle ?

Dr Nauck : Eh bien en fait, nous ne le savons pas. C'est peut-être lié à une excrétion accrue de sodium ; c'est l'effet du GLP-1 au niveau des reins. D'autres effets peuvent également être engendrés par le système nerveux autonome. Ce domaine doit encore être éclairé.

Dr Vilsbøll : Cela provient également sans doute de la baisse du poids corporel. Nous ne savons pas vraiment, n'est-ce pas ?

Dr Nauck : Oui, mais cela survient après la réduction de la tension artérielle.

Dr Vilsbøll : En effet. La tension artérielle peut diminuer dans la phase initiale et est ensuite maintenue par le poids corporel.

Dr Nauck : Mais, quoi qu'il en soit, il s'agit d'une bonne évolution. Nous espérons que cela contribue à une diminution du risque cardiovasculaire chez les patients sous ces agents.

Conclusions

- Les AR GLP-1 sont associés à des réductions pertinentes d'un point de vue clinique de l'HbA1c, à une perte de poids, une réduction de la PAS et à un faible risque d'hypoglycémie
- Les AR GLP-1 à courte durée d'action abaissent les niveaux de glycémie postprandiale et les concentrations d'insuline principalement en ralentissant la vidange gastrique
- Les AR GLP-1 à longue durée d'action abaissent principalement les niveaux de glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline et la réduction des niveaux de glucagon

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Excellent, Michael. Nous sommes très heureux d'avoir pu entendre votre interprétation de ces essais cruciaux. Michael vient de nous décrire les différences entre les AR GLP-1 à courte durée d'action et à longue durée d'action, et les différences dans la fréquence de doses. Nous avons appris dans des études comparatives qu'avec les agents à longue durée d'action, l'effet sur le contrôle glycémique est plus prononcé. Cependant, la réduction du poids corporel est en fait identique. Michael nous a également fait remarquer que la tension artérielle diminue avec les composés à courte et longue durée d'action. Beaucoup d'études doivent encore être faites. Avec ces nouveaux composés, nous disposons de possibilités à courte et à longue durée d'action, ce qui nous permet de personnaliser notre traitement des patients atteints de DT2.

Merci d'avoir participé à cette activité.

Medscape
EDUCATION

Michael, merci beaucoup d'avoir été à nos côtés. C'était un honneur.

La retranscription a été éditée pour améliorer le style et la clarté.

Quelle est la place des agonistes du récepteur GLP-1 dans l'algorithme de traitement ?

Modératrice

Tina Vilsbøll, MD, DMSc
Professeur de Diabétologie
Chef de la division de recherches
sur le diabète
Université de Copenhague
Hôpital Gentofte
Copenhague, Danemark

Intervenant

**Eduard Montanya, MD,
PhD :**
Professeur, Département des
sciences cliniques
Université de Barcelone
Chef, Département de Diabète
Hôpital universitaire de Bellvitge
Barcelone, Espagne

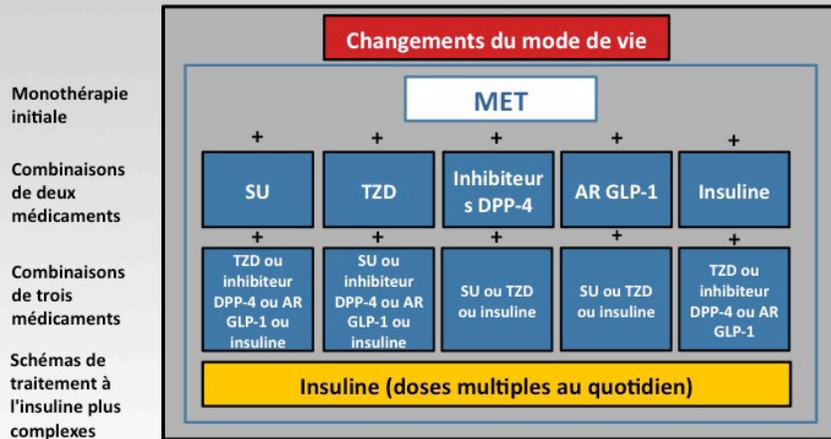
Medscape
EDUCATION

Tina Vilsbøll, MD : Bonjour. Je m'appelle Tina Vilsbøll et je suis professeur de diabétologie. Je suis également directrice du centre de recherche sur le diabète à l'hôpital Gentofte, Université de Copenhague, au Danemark. Bienvenue à ce programme intitulé « Quelle est la place des agonistes du récepteur GLP-1 dans l'algorithme de traitement ? » Aujourd'hui, je suis aux côtés d'Eduard Montanya, Professeur au sein du département de sciences cliniques à l'Université de Barcelone, en Espagne. Il est également chef du département de diabète à l'Hôpital universitaire de Bellvitge. Bienvenue, Eduard.

Eduard Montanya, MD, PhD : Bonjour, Tina.

Dr Vilsbøll : Dans ce programme, nous nous pencherons sur l'énoncé des positions de l'Association américaine du diabète (ADA) et de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) : quelle est la place des AR GLP-1 dans l'énoncé des positions, quels patients en bénéficieront le plus, et pour quels patients les AR GLP-1 pourraient ne pas convenir. Nous évoquerons ensuite la prise en charge de certaines populations spéciales ; les personnes âgées et les patients souffrant d'une insuffisance rénale, par exemple. Eduard, d'après l'énoncé de position, où se situent les AR GLP-1 dans le traitement du DT2 ?

Énoncé de position 2012 de l'ADA/EASD



ADA = Association américaine sur le diabète ; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4 ; EASD = association européenne pour l'étude du diabète ; AR GLP-1 = agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon ; MET = metformine ; SU = sulfonylurée ; TZD = thiazolidinedione

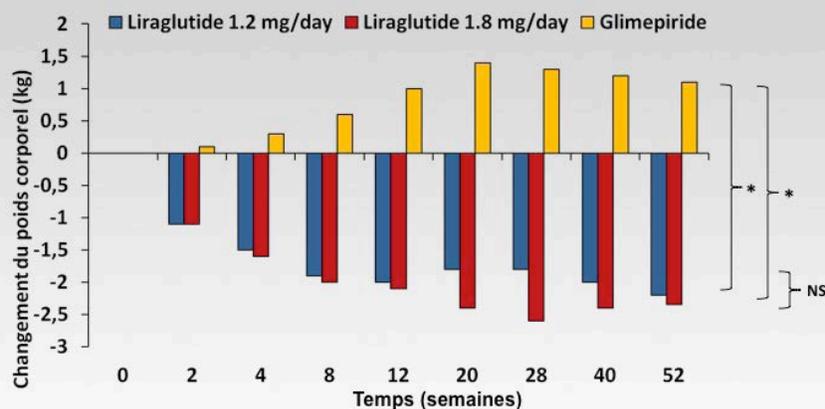
Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.

Medscape
EDUCATION

Dr Montanya : L'énoncé de position de l'ADA/EASD a considérablement changé pour les AR GLP-1. Aujourd'hui, ils sont considérés comme des options validées pour le traitement du DT2. Ils ont également été placés à un stade préalable de la progression de la maladie. On les recommande à présent dans le cadre d'un traitement double en cas d'échec de la metformine et également plus tard, dans le cadre de traitements triples, soit en combinaison avec des sulfonylurées, des glitazones ou de l'insuline. Ils sont recommandés tout au long de la maladie, mais le sont également aujourd'hui à un stade plus précoce. C'est en raison de leur efficacité qu'ils sont aujourd'hui considérés comme des options validées pour le traitement du DT2.

Dr Vilsbøll : Oui, c'est exact. Ils sont effectivement très utilisés sur un fond de metformine. Peut-on prédire d'une certaine manière quels patients en profiteront le plus ?

Indication d'une réduction soutenue du poids corporel : Étude LEAD-3



Les valeurs P portent sur la différence de traitement estimée pour les changements par rapport à la situation de référence.

* P < 0,0001.

NS = non significatif.

Garber A, et al. *Lancet*. 2009;373(9662):473-481.

Medscape
EDUCATION

Dr Montanya : En fait, la plupart des patients profitent de ce traitement. Les patients obèses, par exemple, profitent d'une réduction du poids corporel, et plus l'indice de masse corporelle est élevé, plus prononcée sera la perte de poids. Il est important de garder à l'esprit que l'efficacité glycémique est maintenue, quel que soit le poids du patient. Les patients obèses sont clairement une population cible.

Réduction de l'HbA1c avec les AR GLP-1 : Résumé des données issues des études cliniques

Exénatide 10 µg deux fois par jour	Changement du % de l'HbA1c*	Liraglutide 1,8 mg une fois par jour ^[a]	Changement du % de l'HbA1c*	Exénatide 2 mg une fois par semaine ^[a]	Changement du % de l'HbA1c*
+ Aucun ^{†,[b]}	-0,7	+ Aucun*	-1,1	+ Aucun*	-1,6
+ SU ^[c]	-1,0	+ SU	-1,1	+ SU	-1,9
+ MET ^[d]	-0,9	+ MET	-1,0	+ MET	-1,5
+ SU/MET ^[e]	-1,0	+ (MET + SU)	-1,3	+ (MET + SU)	-1,5
+ TZD ± MET ^[a]	-0,9	+ (MET +TZD)	-1,5		
		+ MET ± SU	-1,1		

*Soustrait du placebo

HbA1c = hémoglobine glyquée

†Agent(s) antihyperglycémiques oraux de fond

- a. Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.
 b. Poon T, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.
 c. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-2635.
 d. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-1100.
 e. Kendall DM, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-1091.



Nous disposons également de données intéressantes qui laissent entendre que, chez les patients dont la maladie est moins avancée – ceux qui sont sous metformine et à des stades plus précoces de la maladie – étant donné qu'à ce stade, davantage de cellules bêta sont préservées, ils sont sans doute en mesure de connaître des baisses plus substantielles de l'HbA1c. C'est une population intéressante à prendre en considération pour un traitement. Je parle ici des personnes qui se trouvent à un stade plus précoce de la progression de la maladie, et ceux qui se trouvent à un stade plus avancé de la maladie – pour qui nous savons que les AR GLP-1 fonctionnent très bien.

Quand faut-il envisager les AR GLP-1 ?

- Quand le traitement actuel ne contrôle pas de manière adéquate l'hyperglycémie
- En cas de surpoids ou d'obésité
- Quand l'hypoglycémie est particulièrement malvenue
(p. ex. pour les chauffeurs de taxi)

- Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-1379.
 Davidson JA. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12 Suppl):S27-S37.
 Campbell RK. *Clin Ther.* 2011;33(5):511-527.



En outre, autre élément intéressant, pour certaines populations, l'hypoglycémie particulièrement inopportune. Prenons les chauffeurs de taxi ; en raison de leur travail, ils ne peuvent certainement pas se permettre de souffrir d'une hypoglycémie. On peut sans doute imaginer d'autres emplois et d'autres situations pour lesquelles l'hypoglycémie est une véritable préoccupation. Ces patients profiteront encore davantage de ce genre de traitements que d'autres.

Extension de l'étude DUAL I : IDegLira* chez les patients atteints de DT2

	IDegLira* contre IDeg Estimation (IC 95 %)	P	IDegLira* contre Lira Estimation [IC 95 %]	P
Changement de l'HbA1c [†] (%)	-0,46 (-0,57 à -0,34)	<.0001	-0,65 (-0,76 à -0,53)	<.0001
Changement de poids [‡] (kg)	-2,80 (-3,34 à -2,27)	<.0001	2,66 (2,13 à 3,20)	<.0001
Dose quotidienne d'insuline [†] (U)	-23,4 (-26,4 à -20,3)	<.0001	NA	NA

IC = intervalle de confiance ; IDeg = insuline degludec ; IDegLira* = insuline degludec plus liraglutide dans une combinaison à dose fixe ; Lira = liraglutide ; NA = Non applicable ; DT2 = diabète de type 2

* Non approuvé à des fins cliniques

[†] Changement par rapport à la situation de référence à la fin de l'étude (52 semaines)

[‡] À la semaine 52

Gough SC, et al. ADA 2014. Abstract 65-OR.

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Oui, c'est très intéressant de disposer d'éléments qui indiquent qu'aujourd'hui, nous pouvons utiliser les AR GLP-1 très tôt, mais aussi très tard en combinaison avec de l'insuline. Comme vous l'avez dit, nous croyons dans une large mesure qu'au début, ils touchent la sécrétion d'insuline, alors qu'ensuite, en combinaison avec de l'insuline et une mauvaise fonction des cellules bêta, ils endossent davantage un rôle de suppression du glucagon. Êtes-vous d'accord avec cette interprétation ?

Utilisation en combinaison des AR GLP-1 et de l'insuline basale

- Les AR GLP-1
 - Améliorent les niveaux de GAJ sans devoir effectuer de calcul des glucides ni de suivi fréquent de la glycémie
 - Réduisent le poids
- L'insuline basale agit surtout sur la GAJ , alors que les AR GLP-1 améliorent la GAJ et la GPP
- Potentiel pour un meilleur contrôle HbA1c dans l'ensemble

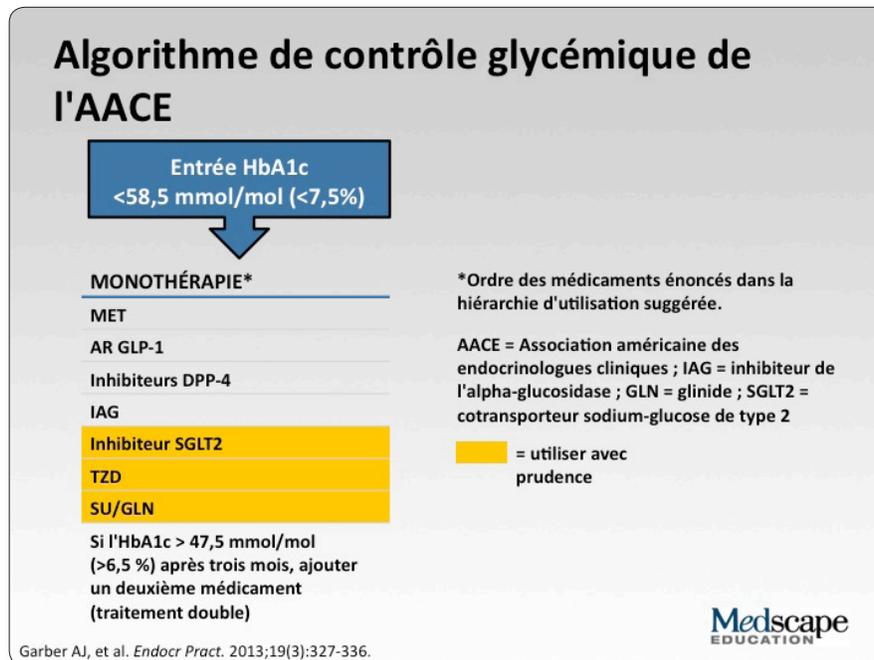
GAJ = glycémie à jeun; GPP = glycémie postprandiale

Vora J, et al. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):6-15.

Medscape
EDUCATION

Dr Montanya : Tout à fait. Je suis d'accord avec cette interprétation. Au cours des années et des mois à venir, nous allons disposer d'énormément d'informations sur la combinaison d'AR GLP-1 avec l'insuline sous ses différentes formes. Nous découvrons beaucoup de choses sur le glucagon, la suppression du glucagon et l'importance que revêt la suppression du glucagon pour parvenir à un meilleur contrôle métabolique grâce aux AR GLP-1.

Dr Vilsbøll : En effet. Tout le monde peut-il se voir administrer des AR GLP-1 ? Tous les patients souffrants de DT2 peuvent-ils recevoir des AR GLP-1 du début à la fin de leur vie ?



Dr Montanya : Si nous analysons les lignes directrices de l'Association américaine des endocrinologues cliniques, nous constatons qu'ils recommandent même les AR GLP-1 comme monothérapie au début de la maladie. De manière générale, je dirais oui. Par ailleurs, certains patients ne répondront peut-être pas au traitement. Nous savons qu'ils n'y répondront pas tous. C'est ce qu'il ressort d'études cliniques. En fait, nous ne sommes pas en mesure d'identifier ceux qui n'y répondront pas. Il faut essayer et voir si nous obtenons une réduction de l'HbA1c ou non.

C'est également la raison pour laquelle il est recommandé de réévaluer les avantages du traitement après 6 ou 12 semaines, et de déterminer si les patients connaissent ou non la réduction escomptée d'HbA1c. Je serai cependant prudent sur cette question. Je pencherais en faveur d'un traitement personnalisé, et je me demanderais ce que nous voulons en termes de réduction de l'HbA1c avant de penser qu'un patient ne répond pas au traitement.

Conclusions

- Les AR GLP-1 donnent la possibilité d'assurer non seulement un meilleur contrôle glycémique, mais aussi une réduction du poids corporel
- Les AR GLP-1 peuvent être utilisés seuls (monothérapie) ou en combinaison avec d'autres traitements antihyperglycémiques (traitement double ou triple)
- L'insuffisance rénale affecte la clairance de l'exénatide, mais pas celle du liraglutide ^[a,b]
- L'hypovolémie découlant de la nausée et des vomissements peut détériorer la fonction rénale.

a. Linnebjerg H, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):317-327.
b. Jacobsen L, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):898-905.

Medscape
EDUCATION

Dr Vilsbøll : Merci beaucoup de cette analyse très complète. Au cours des dernières minutes, j'ai appris qu'un AR GLP-1 était un bon ajout à la metformine. Nous pouvons l'utiliser tôt dans le traitement du DT2. Selon l'énoncé de position de l'ADA/EASD, il est même possible d'utiliser les AR GLP-1 dans des traitements doubles ou triples. Leurs effets semblent donc être très bons, même si nous devrions nous pencher sur certains patients pour lesquels une dose réduite serait plus indiquée, ou qui ne bénéficieraient pas de ce traitement. Il s'agit, par exemple, des patients souffrant d'une maladie rénale. Voilà les données dont nous disposons aujourd'hui. Des études pourraient encore changer cette opinion à l'avenir.

Merci d'avoir participé à cette activité.

Pour procéder à l'évaluation de l'activité après le test, veuillez cliquer sur le lien [Obtenir des crédits de FMC](#) sur cette page.

Medscape
EDUCATION

Merci beaucoup, Eduard. C'était un plaisir d'être à vos côtés.

Dr Montanya : Merci, Tina.

La retranscription a été éditée pour améliorer le style et la clarté.