

## Une incrétine, OK! Injectable, pourquoi ?

Hélène Demers et Michel Lapierre



**Vous voulez prescrire le liraglutide ?  
Lisez ce qui suit !**

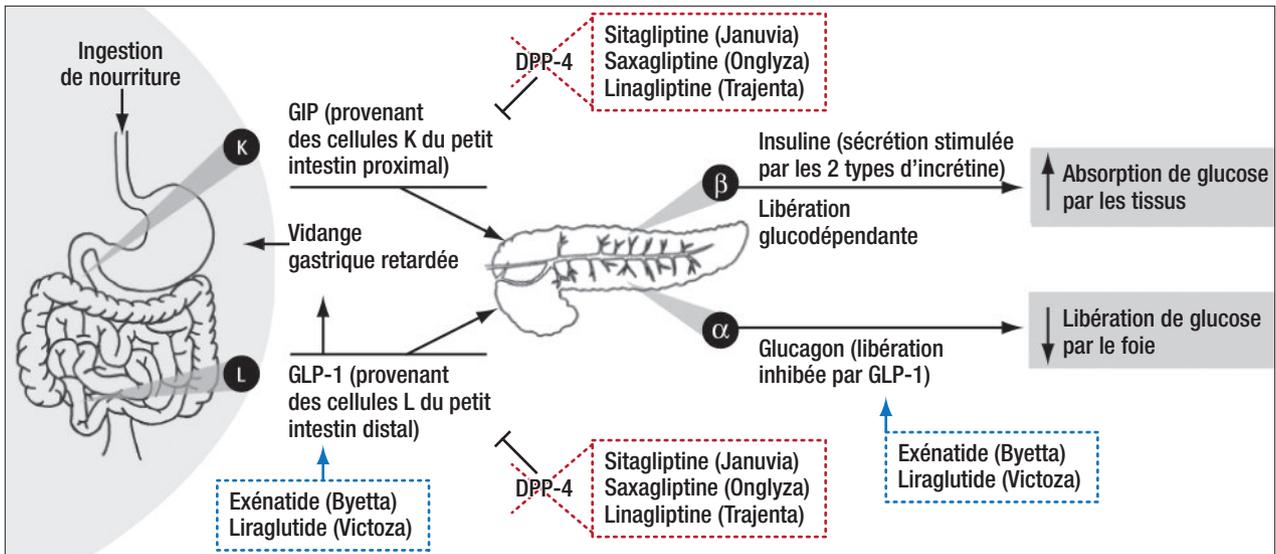
Depuis 2008, les omnipraticiens disposent d'une nouvelle classe thérapeutique d'antihyperglycémiants

M<sup>me</sup> Hélène Demers, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D<sup>r</sup> Michel Lapierre, omnipraticien, exerce au sein du groupe de médecine de famille Jacques-Cartier, à Sherbrooke, et est professeur d'enseignement clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Sherbrooke.

polyvalents et prometteurs, les incrétines<sup>1</sup>. Ces dernières regroupent deux catégories de molécules : les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidylpeptidase (DPP-4) et les agonistes des récepteurs du peptide 1 apparenté au glucagon (GLP-1)<sup>1-3</sup>. Les premiers sont dits « incrétinopotentialisateurs » puisqu'ils amplifient l'activité des incrétines en empêchant leur dégradation alors que les seconds sont appelés « incrétinomimétiques » en raison de leur effet imitant l'action des incrétines endogènes<sup>1-3</sup>. La figure<sup>1</sup> résume le mécanisme d'action des deux types d'incrétines tandis que le tableau 1<sup>4</sup> en présente les principales différences.

### Figure

#### Mécanisme d'action des incrétines



À la suite de l'ingestion de nourriture, les cellules K et L du petit intestin libèrent respectivement deux peptides intestinaux, également appelés incrétines : le glucose-dépendant insulin releasing polypeptide (GIP) et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ces incrétines stimulent ensuite la sécrétion d'insuline glucodépendante par les cellules  $\beta$  du pancréas tandis que le GLP-1 empêche la libération de glucagon par les cellules  $\alpha$ . Ces deux actions combinées agissent sur l'hyperglycémie à la fois en augmentant l'absorption tissulaire du glucose et en diminuant la sécrétion hépatique de glucose. Le GLP-1 a également un effet sur la régulation glycémique en ralentissant la vidange gastrique. Enfin, le GIP et le GLP-1 sont rapidement dégradés et inactivés par l'enzyme DPP-4, ce qui leur confère une très courte demi-vie de 1 à 2 minutes. En cas de diabète de type 2, les fonctions du GIP sont modifiées tandis que la production postprandiale de GLP-1 est réduite.

Adapté et traduit de : Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010 ; 56 (7) : p. 640. Reproduction autorisée.

**Tableau I****Principales différences entre les incrétines**

Caractéristiques cliniques	Incrétinopotentialisateurs (inhibiteurs de la DPP-4)			Incrétinomimétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1)	
Nom générique (nom commercial)	Sitagliptine (Januvia)	Saxagliptine (Onglyza)	Linagliptine (Trajenta)	Liraglutide (Victoza)	Exénatide (Byetta)
Voie d'administration	Orale (comprimés)			Sous-cutanée	
Dose	100 mg, 1 f.p.j.	5 mg, 1 f.p.j.	5 mg, 1 f.p.j.	De 0,6 mg à 1,8 mg, 1 f.p.j.	De 5 µg à 10 µg, 2 f.p.j.
Demi-vie	De 12 h à 14 h	2,5 h	12 h	De 11 h à 15 h	2,4 h

Source : Lauzon M. Comment utiliser les agents stimulant le système des incrétines dans le traitement du diabète de type 2 ? *Québec Pharmacie* 2011 ; 58 (1) : 9. Reproduction autorisée.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, on note une baisse significative des taux circulants de GLP-1 à la suite de l'ingestion de nourriture. Les recherches récentes révèlent que la diminution des taux circulants de GLP-1 correspondrait à environ 70 % de la réduction insulino-sécrétoire caractérisant la maladie, et que cette diminution serait déjà observée en phase d'intolérance au glucose<sup>5</sup>. Afin de mieux maîtriser la glycémie, deux options sont alors possibles :

- stabiliser les taux circulants de GLP-1 endogènes en inhibant leur dégradation (par la prise d'un inhibiteur de la DPP-4) ;
- augmenter les taux circulants de GLP-1 endogènes en administrant une molécule exogène plus stable (un analogue du GLP-1).

Le texte qui suit abordera uniquement la nouvelle incrétine, soit le liraglutide (Victoza).



### Quelques outils pour vous aider à prescrire...

#### Comment prescrire le liraglutide ?

Pour tous les patients, il convient de commencer par une dose de 0,6 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour, indépendamment des repas, pendant au moins une semaine. Par la suite, la posologie peut passer à 1,2 mg, une fois par jour, pendant encore au moins une semaine. Selon la tolérance gastro-intestinale du patient et la réponse au traitement, la posologie peut ensuite être haussée à 1,8 mg, une fois par jour, ce qui correspond à la dose quotidienne maximale<sup>1,2,6</sup>.

#### Quelles sont les indications officielles du liraglutide ?

Actuellement, le liraglutide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte en association avec

la metformine ou encore avec la metformine et une sulfonylurée lorsque l'exercice, un régime alimentaire et la dose maximale tolérée des autres molécules n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie<sup>3,6</sup>. Le liraglutide ne doit pas être utilisé pour traiter le diabète de type 1<sup>2,3,6</sup>.

#### Quelles sont les associations médicamenteuses possibles avec le liraglutide ?

Jusqu'à maintenant, le liraglutide a fait l'objet de six études de phase 3 (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes [LEAD] studies) visant à évaluer l'association avec d'autres antihyperglycémiants<sup>1</sup>. Le *tableau II*<sup>1,3,7,8</sup> résume les associations étudiées et possibles avec le liraglutide.

#### Incrétinopotentialisateur ou incrétinomimétique ?

Et maintenant, comment choisir la bonne incrétine pour le bon patient ? Le *tableau III*<sup>5,9</sup> présente certains arguments permettant de mieux personnaliser le traitement chez un patient diabétique de type 2 dont la régulation de la glycémie demeure inadéquate.



### Les pièges à éviter...

#### Carcinome médullaire de la thyroïde : fait ou mythe ?

En 2011, la FDA a émis un avis concernant les risques de cancer associés au liraglutide. En effet, dans le cadre d'études de longue durée chez les rats et les souris, le liraglutide a causé l'apparition de tumeurs médullaires de la thyroïde (adénomes et carcinomes) liées à la dose et à la durée de traitement<sup>1,2,6,7,10</sup>. À ce jour, cet effet n'a toutefois été signalé que chez les rongeurs, qui possèdent un plus grand nombre de cellules C ainsi qu'une plus grande expression des récepteurs GLP-1 que les humains<sup>1,2,7</sup>. Chez

**Tableau II****Associations médicamenteuses possibles avec le liraglutide<sup>1,3,7,8</sup>**

Nom générique (nom commercial)	Association étudiée ?	Association possible ?
<b>Inhibiteur de l'alphaglucohydrolase</b>		
Acarbose (Glucobay)	Non	Non
<b>Biguanide</b>		
Metformine (Glucophage)	Oui (étude LEAD-2)	Oui
<b>Sécrétagogues de l'insuline</b>		
Glyburide (Diabeta) Gliclazide (Diamicon) Glimépiride (Amaryl)	Oui, avec le glimépiride (Amaryl) (étude LEAD-1)	Oui*
<b>Thiazolidinediones</b>		
Rosiglitazone (Avandia) Pioglitazone (Actos)	Oui, avec la rosiglitazone (étude LEAD-4)	Oui
<b>Inhibiteurs de la DPP-4</b>		
Sitagliptine (Januvia) Saxagliptine (Onglyza) Linagliptine (Trajenta)	Non	Non†
<b>Insuline</b>		
NPH Détémir (Levemir) Glargine (Lantus)	Études en cours	À l'étude, résultats prometteurs

\* Prévoir une diminution de la dose de la sulfonurée au début du traitement par le liraglutide afin de réduire au minimum les risques d'hypoglycémie. † Aucun chevauchement des deux molécules n'est requis lors du passage d'un inhibiteur de la DPP-4 à un analogue du GLP-1 ou vice-versa<sup>8</sup>.

l'homme, même si les études à court terme n'ont pas permis de mettre en évidence un accroissement des cas de tumeurs médullaires de la thyroïde, les risques ne peuvent être exclus puisque ce type d'adénome ou de carcinome peut prendre plusieurs années à se développer, et sa faible prévalence complique la quantification du risque<sup>2</sup>. En attendant les résultats des études à long terme, il faut éviter de prescrire le liraglutide aux patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de cancer endocrinien multiple de type 2 (NEM2)<sup>2,10</sup>.

**Tableau III****Avantages des incrétinopotentialisateurs et des incrétinomimétiques<sup>5,9</sup>****Choisissez un incrétinopotentialisateur (sitagliptine, saxagliptine, linagliptine) si...**

- ⊕ une diminution minimale du taux d'Hb<sub>A1c</sub> est requise
- ⊕ le patient est âgé
- ⊕ le patient refuse de s'injecter le produit par voie sous-cutanée ou est incapable de le faire
- ⊕ un analogue du GLP-1 est contre-indiqué
- ⊕ le patient n'a pas besoin de perdre du poids

**Choisissez un incrétinomimétique (liraglutide, exénatide) si...**

- ⊕ le taux d'Hb<sub>A1c</sub> est élevé (régulation glycémique rapide souhaitée)
- ⊕ le poids du patient est élevé
- ⊕ le patient a les moyens de payer le liraglutide

**Hypoglycémie : un peu, beaucoup ou pas du tout ?**

En raison de leur mécanisme d'action glucodépendant, les incrétines diminuent l'hyperglycémie de façon importante sans augmenter le risque d'hypoglycémie<sup>1,6</sup>. Dans les études, l'incidence d'hypoglycémie observée avec le liraglutide prescrit en monothérapie ou en association était faible<sup>1,2</sup>. Néanmoins, les patients qui prennent cette molécule en association avec une sulfonurée présentent un risque accru d'hypoglycémie. Il convient donc d'ajuster la dose quotidienne de la sulfonurée au besoin lors de l'introduction du liraglutide afin de réduire ce risque au minimum<sup>5,6</sup>.

**Pancréatite : fait ou mythe ?**

Dans les études, le liraglutide a causé davantage de pancréatites aiguës que les autres médicaments antihyperglycémiques<sup>10</sup>. L'incidence de cas signalés était toutefois comparable à celle à laquelle on s'attendait dans une population atteinte de diabète de type 2<sup>1</sup>. Il est ainsi recommandé de surveiller l'apparition d'une douleur abdominale importante et persistante, possiblement accompagnée de vomissements, au début du traitement ou après une augmentation de la posologie<sup>6</sup>. Il faut alors cesser le liraglutide immédiatement jusqu'à la prise en charge par le médecin.

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes médicaments ?**

Près de la moitié des patients (41 %) signalent des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements,

dyspepsie, constipation) d'intensité légère à modérée avec le liraglutide, particulièrement durant les deux à quatre premières semaines de traitement<sup>1,2,6,7</sup>. Possiblement liés au ralentissement de la vidange gastrique, ces effets indésirables sont proportionnels à la dose utilisée et plus fréquents chez les patients âgés (> 70 ans)<sup>1,3,6,7</sup>.

Par ailleurs, les études ont révélé que le liraglutide a un effet substantiel sur le poids, contrairement aux inhibiteurs de la DPP-4<sup>1</sup>. La perte pondérale moyenne observée variait de 1,4 kg à 3,5 kg comparativement à un placebo, à la sitagliptine (Januvia), à l'insuline glargine (Lantus) ou au glimépiride (Amaryl)<sup>2,7</sup>. À noter que la perte de poids est indépendante des nausées observées en début de traitement et proportionnelle à la dose utilisée<sup>11</sup>.



### Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Étant donné que le liraglutide ralentit la vidange gastrique, les paramètres d'absorption (vitesse et quantité absorbée) de certains médicaments par voie orale pourraient être modifiés. À ce jour, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a cependant été mise en évidence avec le liraglutide<sup>2,6,7</sup>. Avec les médicaments dont l'efficacité dépend du pic de concentration plasmatique (ex. : antibiotiques, contraceptifs oraux), certains suggèrent d'injecter le liraglutide au moins une heure après la prise de ces médicaments par voie orale<sup>7</sup>.



### Et le prix ?

Le liraglutide est offert en stylo multidoses permettant l'administration de 30 doses de 0,6 mg, de 15 doses de 1,2 mg ou de 10 doses de 1,8 mg. Selon la posologie quotidienne prescrite, le prix mensuel approximatif variera entre 100 \$ pour 0,6 mg, 200 \$ pour 1,2 mg et 300 \$ pour 1,8 mg.



### Est-ce sur la liste ou pas ?

Le liraglutide n'est pas remboursé par le régime d'assurance médicaments du Québec (avis de refus pour des aspects économiques et pharmacoéconomiques en 2011, et maintien de cette décision en février 2012) et ne peut faire l'objet d'une demande de médicament d'exception. Certains assureurs privés pourraient toutefois le couvrir. 

Le Dr Michel Lapierre et M<sup>me</sup> Hélène Demers n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.



### Ce que vous devez retenir...

- Le liraglutide est un analogue du GLP-1, qui stimule la sécrétion glucodépendante d'insuline, réduit la sécrétion glucodépendante de glucagon et ralentit la vidange gastrique.
- Il permet une baisse rapide et significative du taux d'hémoglobine glyquée (jusqu'à 1,5 %).
- Il entraîne une perte de poids substantielle qui est maintenue à long terme.
- Les troubles gastro-intestinaux observés en début de traitement chez près de la moitié des patients disparaissent au bout de deux à quatre semaines de traitement.
- Plusieurs questions demeurent sans réponse, notamment les avantages et les risques à long terme.

### Bibliographie

1. Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010 ; 56 (7) : 639-48.
2. Dungan K. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate* Dernière mise à jour : le 20 juillet 2012. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : septembre 2012).
3. Archambault N. Médicaments d'ordonnance – Nouveau produit : Victoza, Novo Nordisk. *L'Actualité pharmaceutique* 2010 ; 18 (3) : 24.
4. Lauzon M. Comment utiliser les agents stimulant le système des incrétones dans le traitement du diabète de type 2 ? *Québec Pharmacie* 2011 ; 58 (1) : 9-10.
5. Whittom E. Diabète de type 2 : commercialisation du premier analogue de l'hormone incréteine GLP-1. *Profession Santé* 2010 (en ligne). Site Internet : [www.professionsante.ca/pharmaciens/infos-cliniques/champs-therapeutiques/cardiologie/diabete-commercialisation-du-premier-analogue-de-lhormone-incrétine-7077](http://www.professionsante.ca/pharmaciens/infos-cliniques/champs-therapeutiques/cardiologie/diabete-commercialisation-du-premier-analogue-de-lhormone-incrétine-7077) (Date de consultation : septembre 2012).
6. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du liraglutide (Victoza). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2012 : p. 3242-9.
7. New Drug: Victoza (liraglutide). *Canadian Pharmacist's Letter* 2010 ; 26 (7) : 260719.
8. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2010 ; 16 (7 suppl.) : S187-S194.
9. Cornell S. Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012 ; 37 (5) : 510-24.
10. US Food and Drug Administration. Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection : REMS of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis. Site Internet : [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm#:T\\_JEFAHC84.email](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm#:T_JEFAHC84.email) (Date de consultation : le 31 juillet 2012).
11. Mircescu HS. Analogues du GLP-1 – Quelle sera la place des analogues du GLP-1 en endocrinologie ? *Le Clinicien* 2011 ; 26 (2) : 22.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.