

REPONSE THERAPEUTIQUE APRES
UN AN SOUS LIRAGLUTIDE :
ANALYSE DES ECHECS
SECONDAIRES
ETUDE SUR 165 PATIENTS

Emilie PUIPIER

Mémoire de D.E.S Endocrinologie,
Diabète et Maladies métaboliques

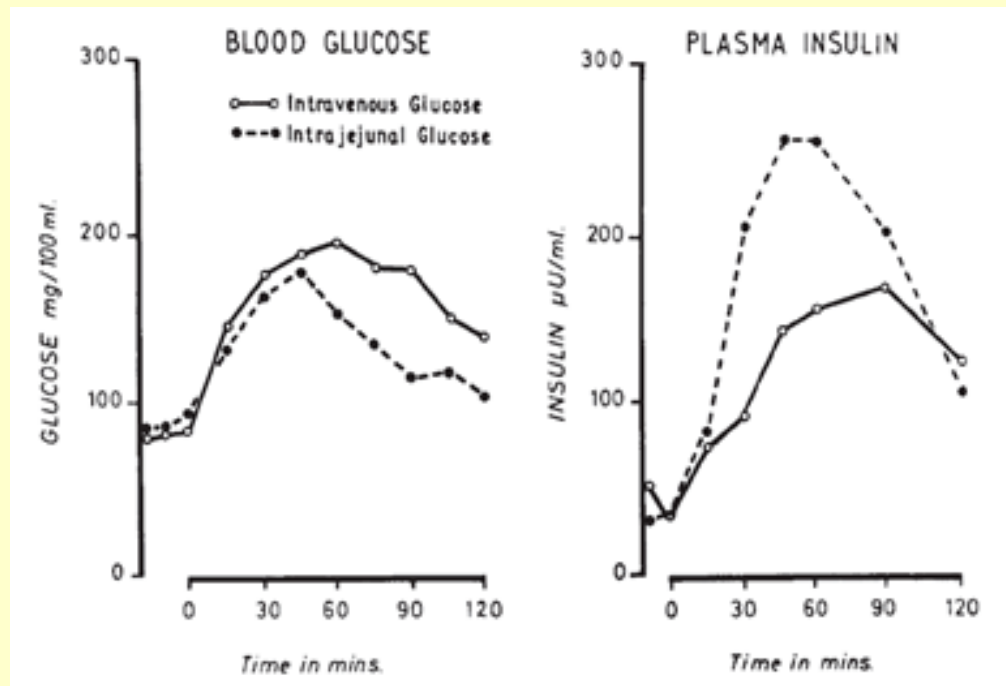
30 mars 2012

INTRODUCTION

- Modification des stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2 avec l'arrivée des incrétines : inhibiteurs de la DPP4 et analogues du GLP1
- Etude de l'impact d'un des analogues du GLP1, le Liraglutide, après un an de traitement.
- Etude des échecs secondaires au traitement

L'EFFET INCRÉTINE

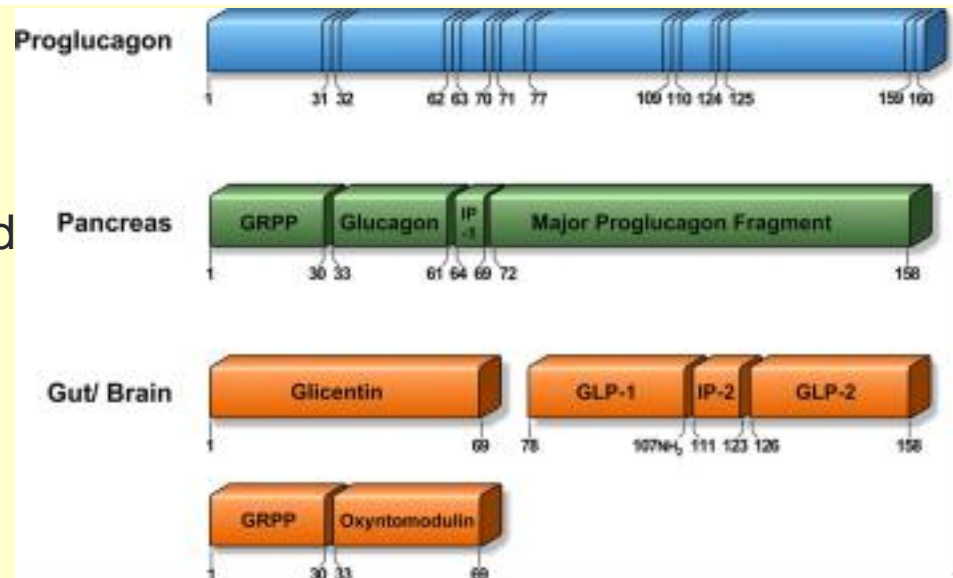
Il correspond au fait que l'insuline est sécrétée en quantité plus importante après un apport de glucose au cours d'un repas par rapport à un apport de glucose intraveineux, pour une concentration sanguine de glucose équivalente.



McIntyre et al, *Lancet* (1964)

LE GLP 1

- Produit au niveau de l'iléon distal et du pancréas
- Issu de la molécule de proglucagon
- Demi vie courte de 1 à 2 minutes, neutral endopeptidase
- Ses actions :
 - Sécrétion d'insuline glucose-dépendante,
 - Diminution de la sécrétion de glucagon,
 - Préservation de la morphologie et de la fonction des îlots,
 - Diminution de l'apoptose des cellules Bêta,
 - Ralentissement de la vidange gastrique,
 - Cardioprotection,
 - Diminution de l'appétit,
 - Rôle dans la neuroprotection.
- Chez le diabétique : Baisse du GLP1 en post-prandial



Holst et al, *Physiological Reviews* (2007)

LE LIRAGLUTIDE

- 97% d'homologie avec la séquence native
- Demi-vie : douze heures trente
- Indications : en association à la metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant si l'équilibre n'est pas atteint. Pas d'AMM en monothérapie, utilisation possible de la Detemir en ajout du Liraglutide.
- Etudes LEAD



Deacon et al, *Vasc Health Risk Manag* (2009)

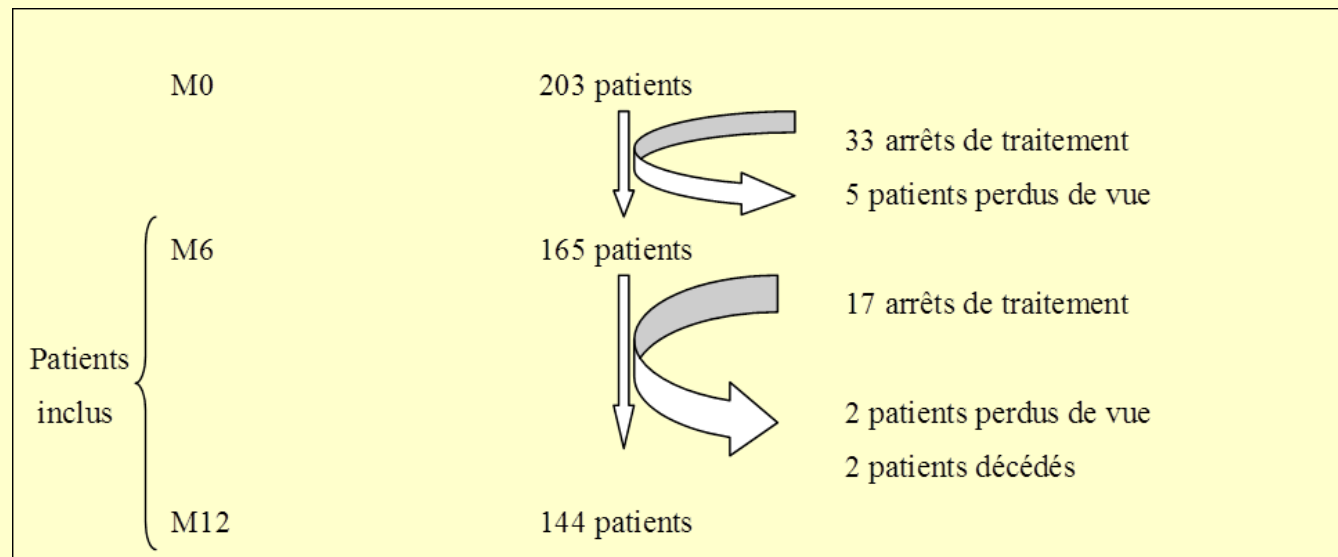
	Patients with type 2 diabetes (n)	Study duration (months)	Extension period (months)	Background medication	Comparator study arm	Baseline HbA1c (%)	Change in HbA1c (%) Liraglutide 1,8 mg	Change in HbA1c (%) comparator	Change in body weight (kg) Liraglutide 1,8	Change in body weight (kg) comparator
LEAD 1	1041	6	None	Glimepiride	Rosiglitazone or placebo	8,5	-1,1	-0,4	-0,2	2,1
LEAD 2	1091	8	48	Metformin	Glimepiride or placebo	8,4	-1	-0,7	-2,8	1
LEAD 3	746	12	60	None	Glimepiride or placebo		-1,1	-0,5	-2,5	1,1
LEAD 4	533	6	None	Metformin+rosiglitazone	Placebo	8,2	-1,5	-0,5	-2	0,6
LEAD 5	533	6	None	Metformin+glimepiride	Insulin glargine or placebo	8,3	-1,3	-1,1	-1,8	1,6
LEAD 6	464	6	3	Metformin and/or glimepiride	Exenatide	8,2	-1,1	-0,8	-3,2	-2,9

Hansen et al, *Diabetes Metab Syndr Obes* (2010).

OBJECTIF DE NOTRE ÉTUDE :
l'analyse des échecs secondaires sous
Liraglutide

NOTRE ÉTUDE : MATÉRIELS ET MÉTHODES

- Etude rétrospective, monocentrique, sur 165 patients diabétiques de type 2, avec un traitement par Liraglutide introduit entre avril et décembre 2010 dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Dijon



- **DONNÉES RECUEILLIES INITIALEMENT :**

Âge

Sexe

Poids

IMC

Ancienneté du diabète

HbA1c initiale

Traitements antérieurs

Mode d'introduction du traitement

Moyenne des glycémies capillaires
des deux premiers jours de traitement

- **SUIVI** à six mois et un an avec une valeur de l'HbA1c et du poids

- **CRITÈRES DE SUCCÈS**

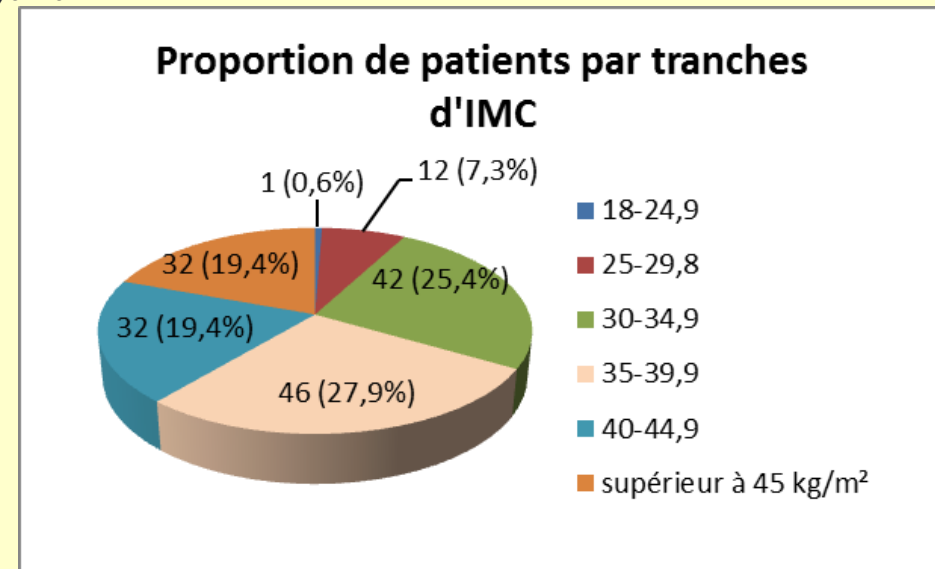
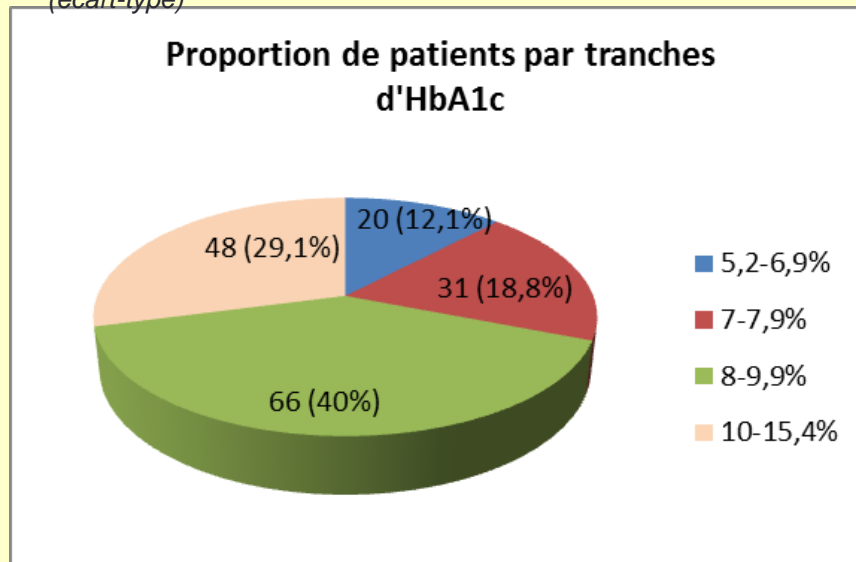
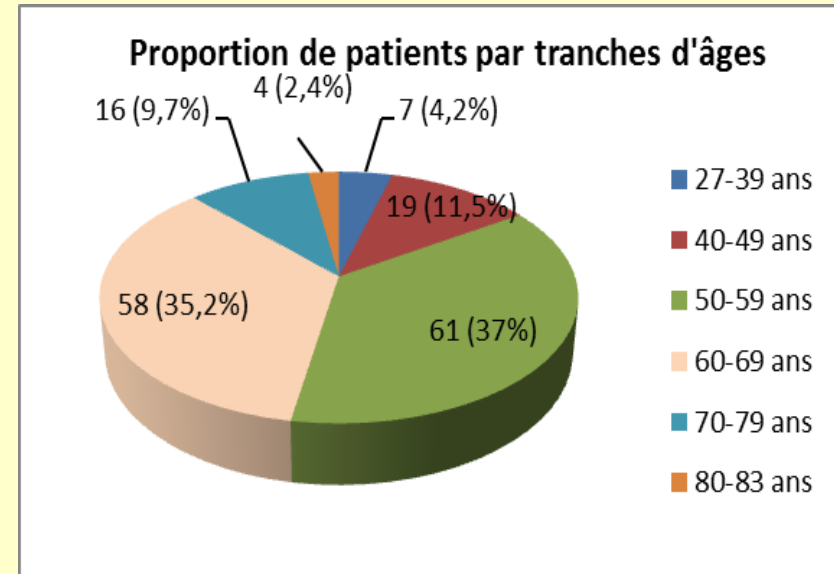
Baisse de l'HbA1c d'au moins 1% à six mois, ou HbA1c maintenue < 7% chez les patients dont l'HbA1c à T0 est < 7%.

En terme de poids : baisse du poids ≥ 3 % du poids corporel initial. Critères définis par le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

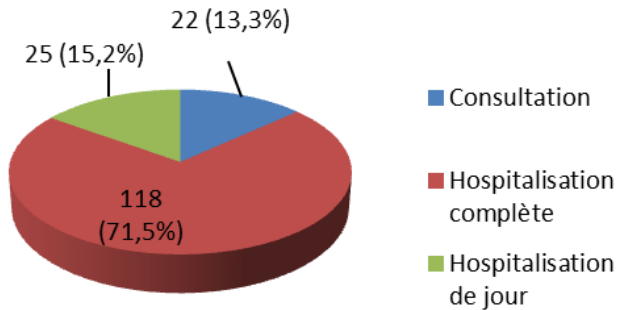
RÉSULTATS

	Population n=165 patients
Hommes/Femmes (%)	76/89 (46,1%/53,9%)
Age moyen, années	58,42 (10,255)
Poids moyen, kg	106,5 (20,848)
BMI moyen, kg/m ²	38,64 (7,21)
HbA1c moyenne, %	9 (1,8)
Durée d'évolution du diabète, années	13,81 (9,087)

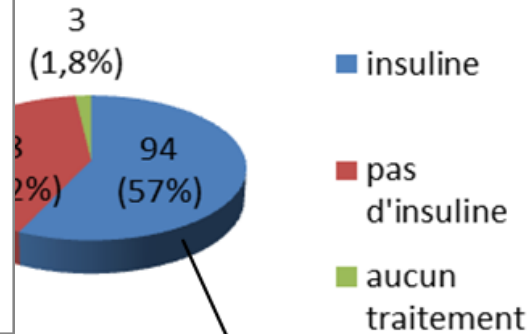
Caractéristiques de la population. Les données sont exprimées en moyenne (écart-type)



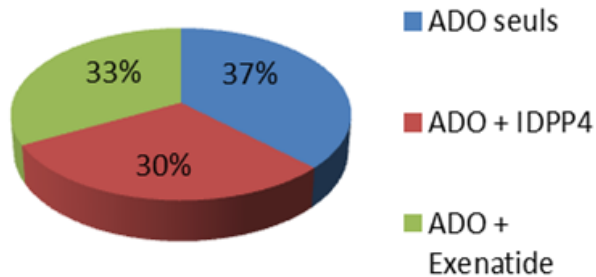
Mode d'instauration du traitement



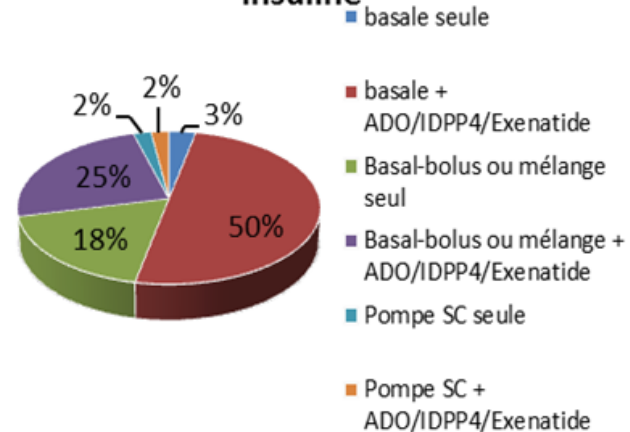
Partition des patients selon leur traitement antérieur



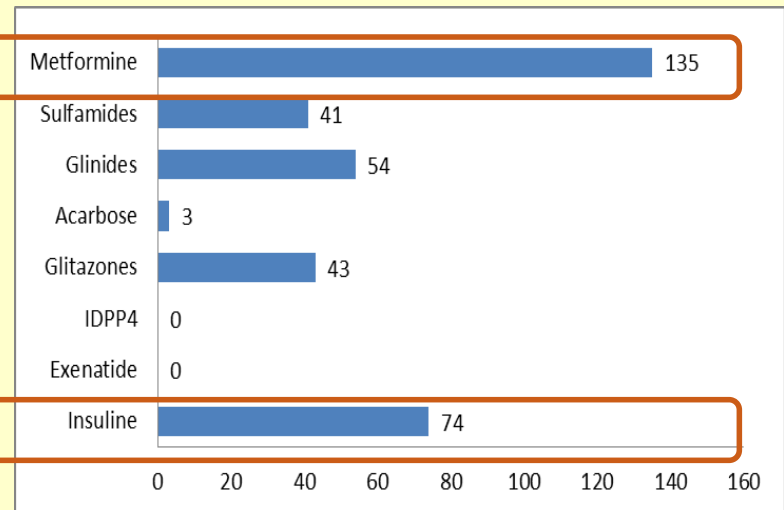
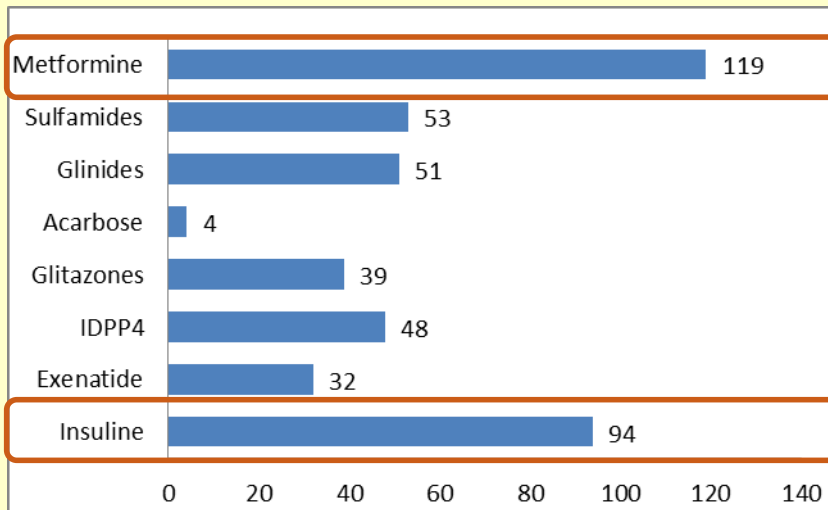
Répartition des patients sans insuline



Répartition des patients sous insuline



TRAITEMENTS INITIAUX



La différence est significative pour la metformine ($p=0.036$) et l'insuline ($p=0.027$).

La moyenne des glycémies capillaires des 2 premiers jours de traitement est à 1.6 g/L, avec des valeurs entre 0.84 g et 2.94 g.

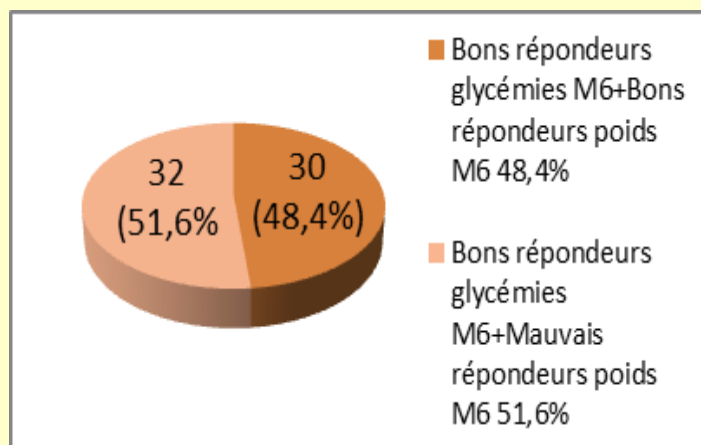
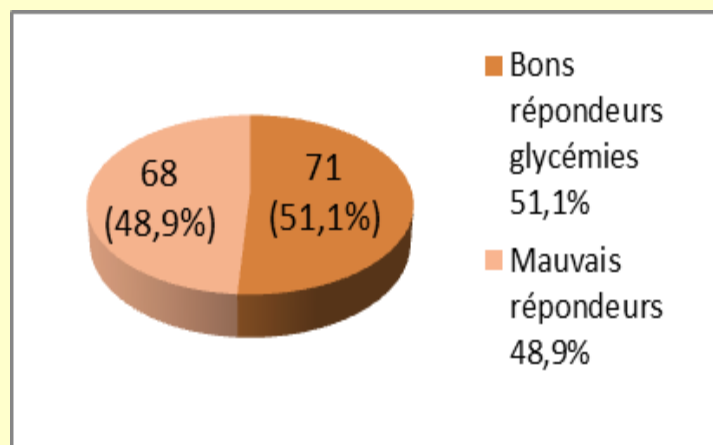
LES INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT

Causes	Dates	Avant M1	De M1 à M6	Au bilan de M6	De M6 à M12	Indéterminée
Troubles digestifs		2	9	4	1	2
Vomissements			3	1		
Nausées et vomissements			2			
Diarrhées			1	3		
RGO					1	
Non précisés		2	3			2
Inefficacité			3	7	1	1
Mauvaise tolérance, sans précision			6	1		
Autres		1	7	3	3	1
Cancer du pancréas			1			
By pass			1			
DRESS			1			
Insuffisance rénale			1			
Pleuro-pneumopathie à J1		1				
Mauvaise observance					1	
Souhait d'arrêt des injections			1			
Inquiétude patient			1			
Arrêt par le patient					1	1
Réaction Cutanée				1		
Troubles psychologiques			1			
Vertiges				1		
Décès				1	1	

RÉSULTATS À SIX MOIS

L'hémoglobine glyquée et le poids sont significativement abaissés à six mois.

	HbA1c moyenne T0, %	HbA1c moyenne M6, %	Différence moyenne, %	p
n = 139 patients à M6	9,13 (1,64)	8,29 (1,621)	0,83 (1.91)	0,0001
	Poids moyen T0, kg	Poids moyen M6, kg	Différence moyenne, kg	p
n = 146 patients à M6	105,49 (21,08)	102,61 (21,92)	2,88 (5.44)	0,0001



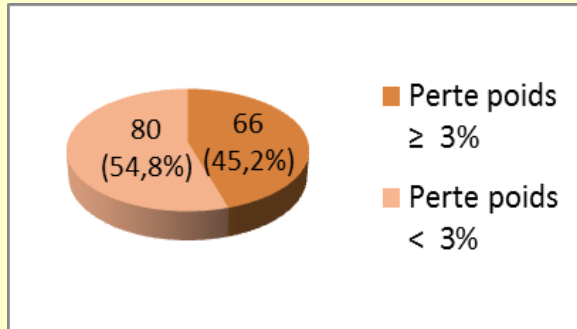
Bons répondeurs : variation de -8.1 % à +0.8 %, et une moyenne de -2.15 %.

Paramètres corrélés au succès glycémique à M6

	Coef	SD	Wald	P
Durée diabète (log)	-1.78	0.91	3.83	0.05
HbA1c T0	0.48	0.15	9.12	0.003
Age	-0.07	0.02	6.20	0.013

Variables NS : IMC, moyenne glycémique des deux premiers jours, insuline à l'introduction, Δ poids M6.

POUR LE POIDS



Bons répondeurs sur le poids : amaigrissement de -2.8 à -18.8 kg, moyenne de -7.4 kg

Les autres : variations entre -1 kg et +20 kg, et une moyenne de +2.6 kg

Paramètres corrélés à la perte de poids à M6

	Coef	SD	Wald	P
IMC	0.07	0.34	4.33	0.003

Variables NS : âge, durée du diabète, l'HbA1c T0, moyenne glycémique des deux premiers jours, insuline à l'introduction, Δ HbA1c M6.

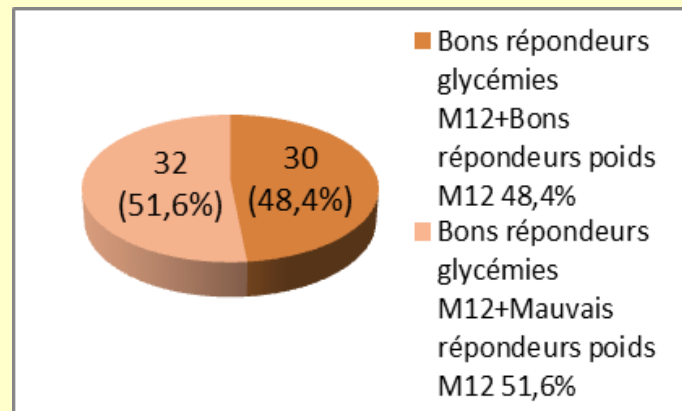
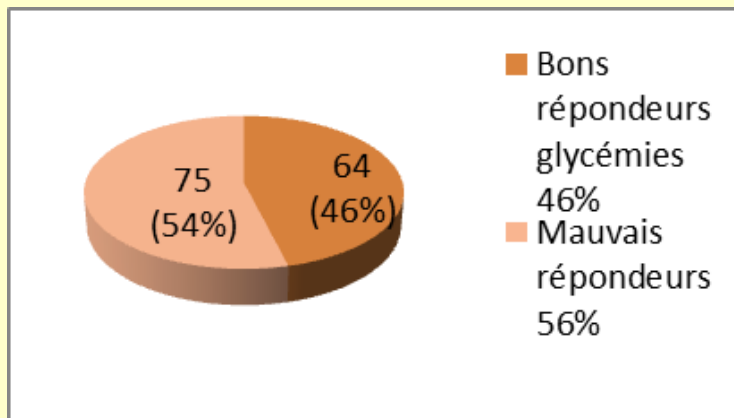
RÉSULTATS À 12 MOIS

L'HbA1c et le poids sont significativement plus bas à un an qu'à l'introduction du traitement.

	HbA1c moyenne T0, %	HbA1c moyenne M12, %	Différence moyenne, %	p
n = 139 patients à M12	9 (1,77)	8,45 (1,86)	0,54 (1.86)	0,001
	Poids moyen T0, kg	Poids moyen M12, kg	Différence moyenne, kg	p
n = 138 patients à M12	105,93 (20,43)	102,81 (21,42)	3,12 (6.39)	0,0001

Cependant, l'HbA1c augmente significativement entre M6 et M12 avec une dose moyenne de Liraglutide significativement plus élevée.

	HbA1c moyenne M6	HbA1c moyenne M12	Différence moyenne	P
n = 119 patients	8,04 (1,48)	8,31 (1,55)	-0,27 (1.08)	0,007
	Poids moyen M6	Poids moyen M12	Différence moyenne	P
n = 126 patients	102,72 (21,11)	103,02 (21,85)	-0,29 (4.37)	0,45
	Dose moyenne Liraglutide M6	Dose moyenne Liraglutide M12	Différence moyenne	P
n = 110 patients	1,375 (0,29)	1,456 (0,29)	-0,81 (0.25)	0,001



Bons répondeurs : variations de -7.5 % à +0.4 %, et une moyenne à -1.9 %

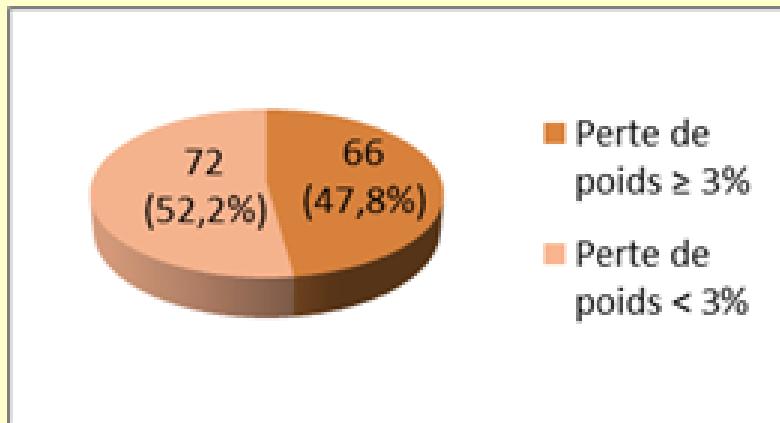
Paramètres corrélés au succès à M12

	Coef	SD	Wald	P
Durée diabète (log)	-2,01	0,87	5,29	0,021
HbA1c T0 (%)	0,57	0,16	11,9	0,001

Variables non significatives : âge, IMC, moyenne glycémique des deux jours, insuline à l'introduction

16.1 % des bons répondeurs à M12 étaient en échec à M6. On ne retrouve dans ce cas aucune corrélation significative avec l'âge, l'HbA1c To, l'IMC, la durée du diabète, le Δ poids M6, le Δ poids M12, ni la moyenne des glycémies des deux jours.

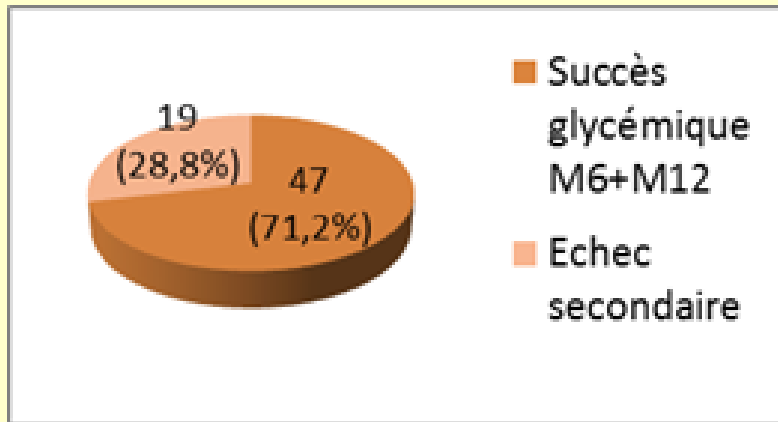
POUR LE POIDS



Bons réponders : amaigrissement de -2.8 à -19.4 kg, avec une moyenne de -8.2 kg.

Les autres : variations entre -4 kg et +19 kg, avec une moyenne de +1.6 kg

ECHECS SECONDAIRES



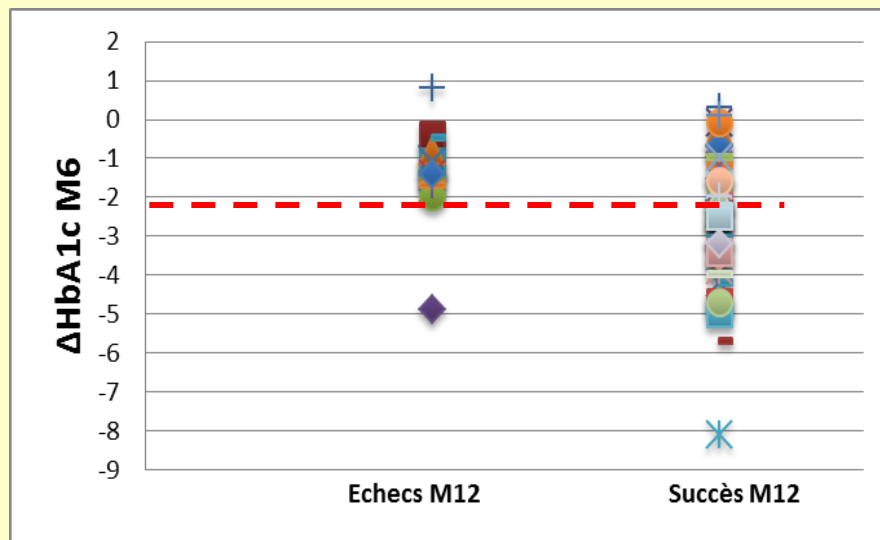
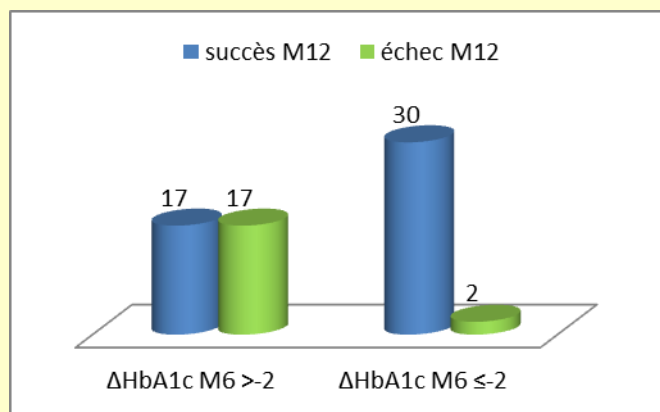
Paramètres corrélés aux échecs secondaires

	Coef	SD	Wald	P
Δ HbA1c M6*	0,61	0,26	5,44	0,02

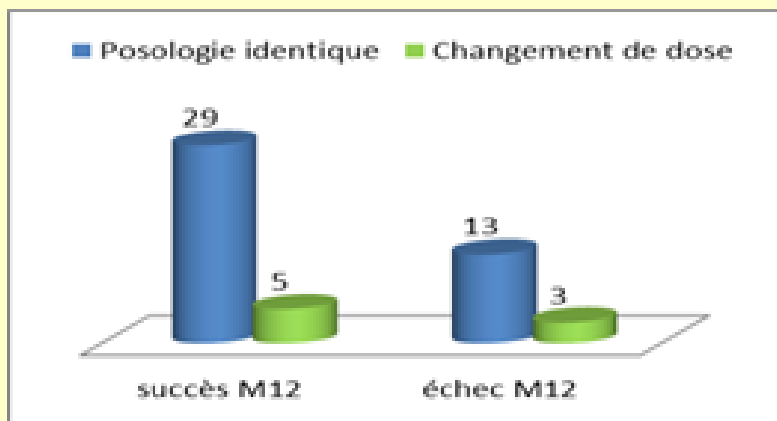
Variables non significatives : âge, sexe, IMC, durée du diabète (log), HbA1c T0, moyenne des glycémies des deux premiers jours, insuline à l'introduction, Δ poids M6, Δ poids M12, insuline à M12, metformine à M12, glitazones à M12.

**Ici Δ HbA1c M6 = HbA1c M6 – HbA1c T0. Ainsi, plus le Δ HbA1c est négatif, plus l'amélioration glycémique est importante.*

Une diminution d'HbA1c supérieure ou égale à 2 % à M6 induit un risque très faible (quasi nul) d'échec à M12.



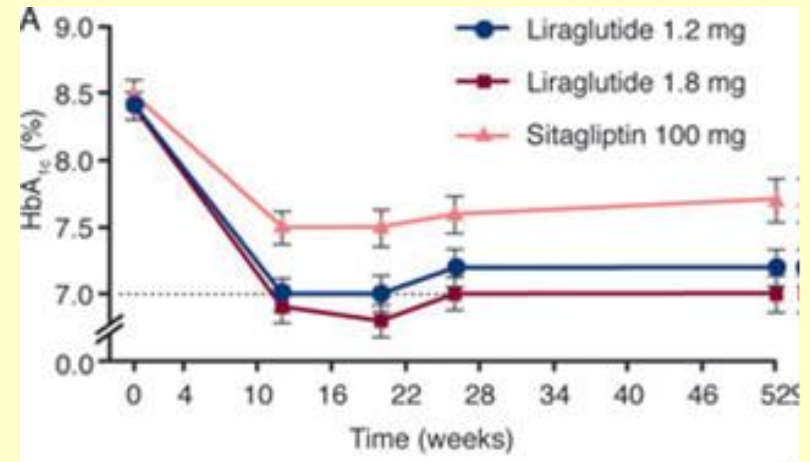
Pas d'influence de la modification de la posologie du Liraglutide sur la survenue des échecs secondaires.



DISCUSSION

Comme dans la littérature, baisse de l'HbA1c sous traitement

Mais augmentation entre M6 et M12



Garber et al. *Lancet* (2009)

Pratley et al. *Int. J. Clin. Pract* (2001)

Degré de déficit en GLP1 différent pour chaque patient diabétique

CONCLUSION

- Part non négligeable des échecs secondaires au Liraglutide (28,8% des bons répondeurs à M6)
- Augmentation de l'HbA1c entre 6 et 12 mois
- Pas de paramètre clairement prédictif du succès
- Baisse de l'HbA1c $> 2\%$ à M6 : facteur prédictif de succès à M12
- Nécessité d'études sur une plus grande population pour préciser ces données

Merci de votre attention