

LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1), NOUVELLE CIBLE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas. Il exerce diverses actions métaboliques favorables dont une stimulation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, une inhibition de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique, un effet anorexigène central. Chez l'animal, une protection, voire un effet trophique, vis-à-vis de la cellule B a également été démontrée. Or, la sécrétion de GLP-1 est diminuée chez le patient diabétique de type 2. Cette observation a stimulé la recherche pharmaceutique pour restaurer des taux circulants appropriés capables d'exercer les multiples effets favorables du GLP-1. Un des objectifs prioritaires a été de trouver une solution pour contourner les inconvénients de la demi-vie très courte du GLP-1 naturel. Nous décrivons brièvement les deux grandes approches proposées : soit injecter, par voie sous-cutanée, un incrétinomimétique proche du GLP-1 (exénatide) ou un analogue du GLP-1 à longue durée d'action (liraglutide), résistant partiellement à l'action de l'enzyme dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), soit administrer, par voie orale, un inhibiteur spécifique de cette enzyme métabolisant le GLP-1 endogène (sitagliptine, vildagliptine, ...). Ces nouveaux médicaments offrent l'avantage d'améliorer le contrôle glycémique du patient diabétique de type 2, sans induire d'hypoglycémie grave et sans favoriser une prise pondérale, que du contraire. Ils devraient occuper prochainement une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, surtout si les effets additionnels favorables sur la cellule B se confirment en clinique humaine.

MOTS-CLÉ : *Diabète de type 2 – Inhibiteurs de la DPP-IV – Exénatide – Glucagon-like peptide-1 – Incrétines – Sitagliptine Vildagliptine*

INTRODUCTION

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 a longtemps été limité à la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant (sulfonylurée) et/ou de metformine (1, 2). Depuis quelques années, cependant, de nouveaux médicaments ont été commercialisés, d'abord l'acarbose (un inhibiteur des alpha-glucosidases digestives, non remboursé et peu utilisé en Belgique) puis, plus récemment, le répaglinide (un insulinosécrétagogue à action rapide et brève) et les thiazolidinediones (glitazones : pioglitazone et rosiglitazone). Les sulfamides et le répaglinide stimulent la sécrétion d'insuline (3) tandis que la metformine et les glitazones agissent comme épargnant insulinique ou comme insulinosensibilisateurs (4). Ces médicaments occupent une place de choix dans la stratégie thérapeutique actuelle du diabète de type 2 (5).

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1), NEW TARGET FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone secreted in response to the ingestion of a meal. It exerts various favourable metabolic effects among which a glucose-dependent stimulation of insulin secretion, an inhibition of glucagon secretion, a slow down of gastric emptying, and a central anorectic effect. In rodents, a protective effect, or even a trophic effect, on B cell has also been reported. Interestingly, GLP-1 secretion is decreased in patients with type 2 diabetes. This observation stimulated the pharmaceutical research with the aim of restoring appropriate GLP-1 circulating levels able to exert the numerous positive effects of the hormone. One of the main objectives was to solve the problem due to the very short half-life of GLP-1. We here briefly describe the main two proposed approaches : either to subcutaneously inject an incretinomimetic agent close to GLP-1 (exenatide) or a long-acting GLP-1 analogue (liraglutide), both being partially resistant to the action of dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), either to orally administer a selective DPP-IV inhibitor, an enzyme metabolising endogenous GLP-1 (sitagliptin, vildagliptin, ...). These new drugs offer the advantage of improving blood glucose control of type 2 diabetic patients, without inducing severe hypoglycaemia and without promoting weight gain (instead a weight reduction is generally observed). These agents should occupy a key place in the overall pharmacological strategy of type 2 diabetes in a near future, especially if the additional favourable effects on B cells are confirmed in clinical practice.

KEYWORDS : *Type 2 diabetes – DPP-IV inhibitors – Exenatide – Glucagon-like peptide-1 – Incretins – Sitagliptin – Vildagliptin*

De nouvelles approches sont, depuis peu, sur le marché aux Etats-Unis et devraient bientôt être disponibles en Europe et dans notre pays. Elles se basent sur le concept incrétine et utilisent comme cible le glucagon-like peptide -1 (GLP-1). Cette hormone intestinale potentialise la sécrétion insulinique en réponse au repas, mais exerce aussi diverses actions intéressantes pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 (6). Le but de cet article est de présenter ce concept incrétine, de décrire les effets bénéfiques potentiels du GLP-1 et de détailler les nouvelles approches thérapeutiques visant à mimer l'action (exénatide), à remplacer (liraglutide) ou à potentialiser le GLP-1 endogène (inhibiteurs de l'enzyme dipeptidylpeptidase-IV ou DPP-IV).

DÉFICIT INSULINOSÉCRÉTOIRE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une entité hétérogène résultant de l'interaction dynamique d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'un défaut d'action de l'insuline au niveau musculaire et hépatique

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

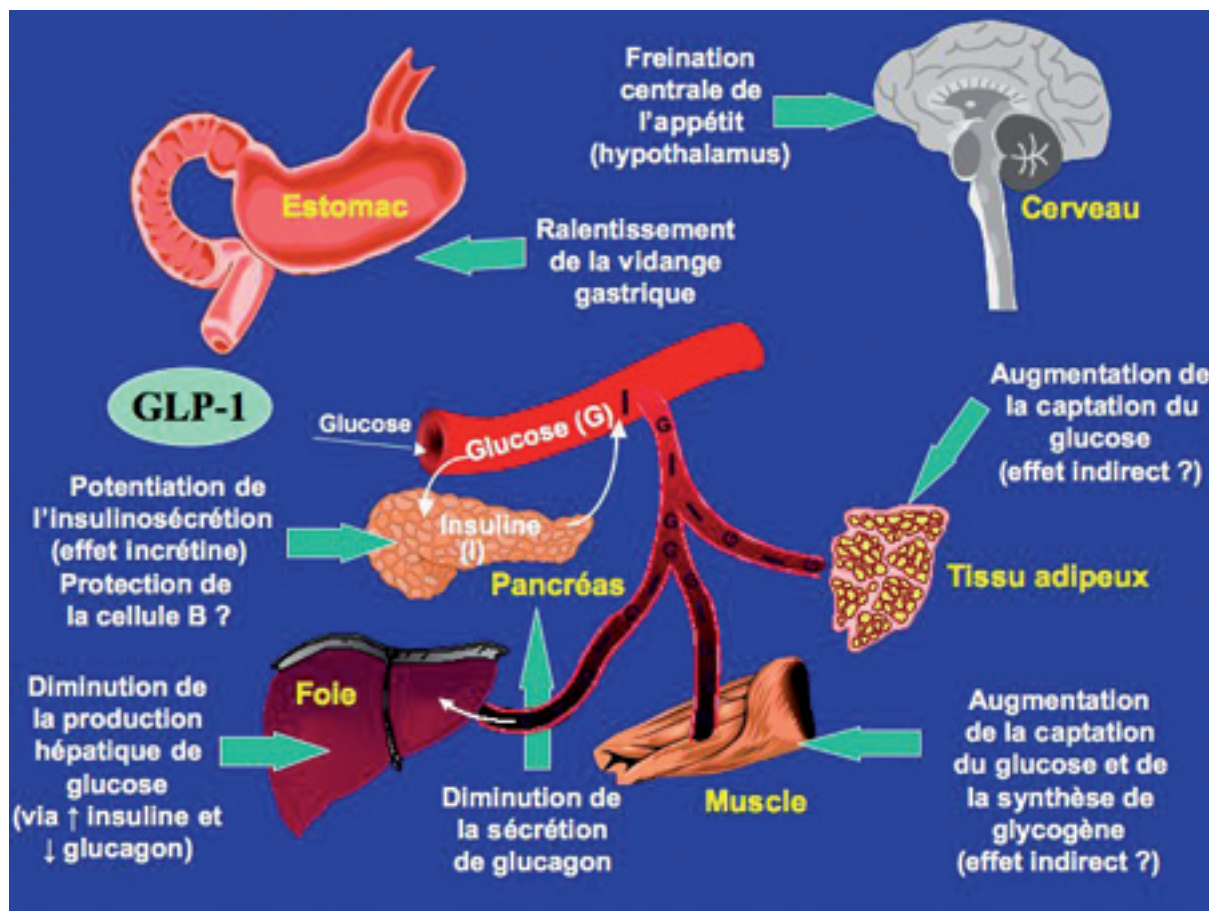


Figure 1 : Illustration des organes impliqués dans les effets multiples favorables du GLP-1.

(insulinorésistance) (7). Le déficit insulinosécrétoire a été, pendant longtemps, relativement sous-estimé, notamment parce qu'il était masqué par la riposte insulinique compensant la diminution de la sensibilité à l'insuline et/ou l'élévation de la glycémie (7). Lorsque l'insulinosécrétion est analysée en tenant compte de l'insulinorésistance concomitante, il existe toujours un déficit insulinosécrétoire, au moins relatif, chez le patient diabétique de type 2 (8). Même chez le sujet avec une simple diminution de la tolérance au glucose, il existe déjà une amputation de la réponse insulinique précoce au glucose. Cette dernière joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hyperglycémie post-prandiale (9). Au fur et à mesure que le diabète de type 2 progresse, la carence insulinosécrétoire s'aggrave inéluctablement, ce qui peut conduire à terme à la nécessité de recourir à une insulinothérapie (8).

Le déficit insulinosécrétoire caractérisant le diabète de type 2 résulte, certes d'une perte partielle du capital de cellules B dans les îlots de Langerhans du pancréas, mais surtout d'une perte fonctionnelle, dont l'origine est à la fois génétique et acquise (phénomène de la gluco-

toxicité et de la lipotoxicité) (8). Un mécanisme susceptible de contribuer à la paresse de l'insulinosécrétion en réponse au glucose ingéré est un déficit partiel de la réponse en GLP-1 par les cellules L de l'intestin suivant le repas, comme cela a été bien mis en évidence chez les patients diabétiques de type 2 (6). Ce déficit contribue à la diminution de l'effet dit incrétine : cet effet correspond à l'incrément de sécrétion insulinique observée pour un même niveau d'hyperglycémie lorsque cette dernière est provoquée par une charge orale en glucose par comparaison à une perfusion intraveineuse de glucose. Cet incrément est tributaire de la sécrétion intestinale des hormones dites incrétines, dont la principale est précisément le GLP-1, qui potentialise la réponse insulinosécrétoire de la cellule B face à une hyperglycémie.

RÔLES MULTIPLES FAVORABLES DU GLP-1

Les incrétines sont des hormones digestives naturelles produites lors de l'ingestion de nutriments et qui potentialisent la réponse insulinosécrétoire de manière glucose-dépendante (Fig. 1). Parmi celles-ci, la plus intéressante est le

TABLEAU I : EFFETS DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1).

a)	Stimulation de l'insulinosécrétion (effet incrétine) - proportionnellement à la glycémie ambiante - absence de stimulation en cas d'hypoglycémie
b)	Ralentissement de la vidange gastrique - diminution de l'hyperglycémie post-prandiale
c)	Diminution de l'appétit (effet central) - moindre prise de poids à contrôle glycémique équivalent - éventuellement amaigrissement
d)	Réduction de la sécrétion de glucagon - diminution de la production hépatique de glucose
e)	Effet trophique sur les cellules B (démonstré chez l'animal) - potentialisation de la prolifération - diminution de l'apoptose

glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sécrété par les cellules L de l'intestin grêle. Cette hormone exerce plusieurs effets métaboliques intéressants pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 (Tableau I) : 1) stimulation de l'insulinosécrétion proportionnellement à la glycémie ambiante, avec absence de stimulation en cas d'hypoglycémie; 2) ralentissement de la vidange gastrique; 3) diminution de l'appétit par une action hypothalamique; 4) réduction de la sécrétion et des concentrations circulantes de glucagon; et 5) effet trophique sur les cellules B, en potentialisant leur prolifération et en diminuant leur apoptose (ce dernier effet a été observé chez l'animal, mais son existence et son importance restent à démontrer chez l'homme) (6).

Il a été montré que la sécrétion de GLP-1 est diminuée chez le patient diabétique de type 2 par comparaison à une personne non diabétique (6). Cette observation, combinée à une meilleure connaissance de la physiologie et des actions du GLP-1, a amené l'industrie pharmaceutique à rechercher des moyens pour augmenter les concentrations plasmatiques du GLP-1. Le GLP-1 a comme inconvénient majeur d'avoir une demi-vie extrêmement courte (2 minutes), ce qui impose une administration par perfusion continue intraveineuse. La recherche s'est donc orientée dans deux directions (Tableau II) : soit développer des analogues du GLP-1 à action plus prolongée susceptibles d'être administrés par voie sous-cutanée, en une ou deux fois par jour («incrétinomimétiques»), soit recourir à des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de dégradation du GLP-1, la DPP-IV, qui poten-

TABLEAU II : APPROCHES PHARMACOLOGIQUES FONDÉES SUR LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)

1)	Incrétinomimétique mimant l'action du GLP-1 - Exénatide (Byetta®, Eli Lilly) - Présentation : stylo-injecteurs à 5 et 10 µg - Posologie usuelle : 2 x 5 µg/jour puis 2 x 10 µg/jour
2)	Analogue à effet retard du GLP-1 - Liraglutide (NN2211, NovoNordisk) - Présentation : à définir - Posologie usuelle : à définir
3)	Inhibiteurs de l'enzyme DPP-IV - Sitagliptine (Januvia®, Merck Sharp & Dohme) - Présentation : comprimé oral : 100 mg - Posologie usuelle : 1 comprimé/jour - Vildagliptine (Galvus®, Novartis) - Présentation : comprimé oral : 100 mg - Posologie usuelle : 1 comprimé/jour

tialisent l'effet du GLP-1 sécrété naturellement en réponse au repas et qui présentent l'avantage d'être actifs *per os* («incrétinopotentialisateurs») (6, 10).

EXENATIDE ET ANALOGUES DU GLP-1

L'exénatide est un peptide synthétique analogue de l'exendine-4, peptide naturel isolé initialement du venin d'un lézard de l'Arizona capable de jeûner des mois et s'appelant Gila Monster (11). L'exendine-4 présente 50% d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain, mais présente le bénéfice d'être résistant à l'action de l'enzyme DPP-IV. Dès lors, ce peptide de 39 acides aminés est doté des activités du GLP-1 citées ci-dessus, tout en offrant l'avantage d'une demi-vie de près de 4 heures, ce qui autorise son administration par voie sous-cutanée en deux injections par jour. L'exénatide (Byetta®) est commercialisé aux Etats-Unis depuis mi-2005 (Tableau II). Plusieurs essais cliniques ont montré une diminution soutenue du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) par comparaison à un placebo et du même ordre de grandeur que celle observée avec une injection d'insuline glargine, par exemple. Les avantages par rapport à l'insuline consistent en une absence de prise de poids (au contraire, un amaigrissement est généralement observé) et en la non-nécessité de recourir à une titration posologique basée sur une autosurveillance glycémique régulière (11). Le risque hypoglycémique avec l'exénatide est également très faible, comparable au placebo en association avec la metformine, légèrement supérieur au placebo en combinaison avec un sulfamide.

Le liraglutide (NN2211) est un autre analogue du GLP-1 à longue durée d'action en raison d'une résistance partielle vis-à-vis de l'enzyme

DPP-IV (12). Il est modifié par ajout d'un acide gras (chaîne acyle de 16 carbones) sur la lysine située en position 26 permettant une liaison non covalente à l'albumine. Le principe pour retarder l'action de l'hormone est donc comparable à celui qui avait été mis au point pour l'insuline détémir (Levemir®). La demi-vie du liraglutide est de 15 heures, de telle sorte que cet analogue pourra être utilisé en une seule prise par jour. Des effets favorables, comparables à ceux rapportés avec l'exénatide, ont été décrits en ce qui concerne l'amélioration du contrôle glycémique et la perte pondérale.

D'autres analogues sont en cours de développement et seront dotés d'une plus longue demi-vie. Une forme d'exénatide LAR («Long-Acting Release») à très longue durée d'action, autorisant une injection sous-cutanée par semaine, est actuellement en cours d'évaluation dans le traitement du diabète de type 2. Par ailleurs, un autre analogue, le CJC-1131, est le fruit du remplacement d'une L-alanine par une D-alanine, de la greffe d'un réactif chimique sur une lysine à l'extrémité C-terminale et d'une liaison covalente à l'albumine. Ces modifications empêchent la dégradation par la DPP-IV et la demi-vie du CJC-1131 est estimée à environ 15 jours.

Les données dans la littérature sont encourageantes concernant l'utilisation de ces molécules dans l'approche du patient diabétique de type 2. Les avantages consistent en une amélioration des taux d'HbA_{1c}, d'environ 1 à 2 %, sans induire d'hypoglycémie (d'où la moindre nécessité d'appliquer une auto-surveillance glycémique), et en une diminution du poids corporel (alors que les autres médicaments qui améliorent le contrôle glycémique ont plutôt tendance à faire prendre du poids). Les inconvénients consistent parfois en une intolérance locale au site d'injection sous-cutané abdominal (rougeur, prurit) et en nausées, surtout en début de traitement. Une titration progressive lors de l'instauration du traitement peut limiter ces manifestations indésirables.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DPP-IV

Les inhibiteurs de la DPP-IV empêchent la dégradation du GLP-1 endogène, sécrété naturellement par les cellules iléales L en réponse au repas, ce qui contribue à augmenter significativement les concentrations plasmatiques du GLP-1 (Fig. 2). Ils offrent l'avantage de pouvoir être utilisés par voie orale (13). La première molécule commercialisée aux Etats-Unis est la sitagliptine (Januvia®) (14). Une autre molécule devrait bientôt être disponible (vildagliptine, Galvus®) (15) (Tableau II). Beaucoup d'autres sont en cours de développement, ce qui témoigne de l'engouement de l'industrie pharmaceutique pour cette nouvelle approche thérapeutique.

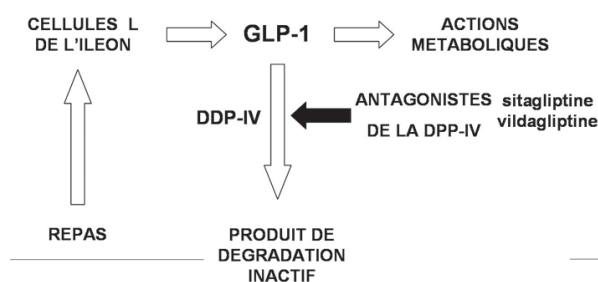


Figure 2 : Illustration des effets inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) sur les taux de GLP-1.

La stimulation de l'insulinosécrétion dite gluco-dépendante, c'est-à-dire présente en cas d'hyperglycémie et disparaissant en cas d'hypoglycémie, représente un avantage incontestable par rapport aux sulfamides. En effet, cette caractéristique devrait fortement limiter, voire supprimer, le risque hypoglycémique, problème principal rencontré avec les insulinosécrétagogues actuellement utilisés en clinique (16, 17). Une autosurveillance glycémique régulière n'est donc pas indispensable avec les inhibiteurs de la DPP-IV. Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des hypoglycémies avec la sitagliptine s'est avérée similaire à celle rapportée avec le placebo et, en combinaison avec la metformine, inférieure à celle observée avec le glipizide (14). La sitagliptine, comme la vildagliptine, ont un effet relativement neutre en ce qui concerne le poids, contrastant avec la prise pondérale généralement observée avec les sulfamides. Les inhibiteurs de la DPP-IV ne s'accompagnent cependant pas d'une perte pondérale notable, contrairement à ce qui est observé avec l'exénatide (11) ou avec le liraglutide (12). Ces derniers incréto mimétiques permettent sans doute d'obtenir un effet de type GLP-1 plus marqué que les antagonistes DPP-IV, mais au prix de la nécessité de recourir à une injection sous-cutanée. Les antagonistes de la DPP-IV sont sans doute un peu moins puissants (diminution du taux d'HbA_{1c} de 0,5 à 1 %). Par contre, ils ont l'avantage d'une utilisation très simple, avec une prise orale unique par jour, ainsi que d'une excellente tolérance subjective et objective.

CONCLUSION

Les incrélines ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement du diabète de type 2 avec la commercialisation de nouvelles molécules basées sur le concept du GLP-1. Grâce à leur action insulinosécrétagogues gluco-dépendante, ces médicaments améliorent le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie. Leur action inhibitrice sur la sécrétion de glucagon contribue également au meilleur contrôle glycémique. De plus, grâce à leur effet anorexigène central (action hypothalamique) et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique), les analogues

du GLP-1 favorisent une perte de poids tandis que les inhibiteurs de la DPP-IV sont relativement neutres sur le plan pondéral. Par contre, les premiers ont le désavantage de devoir s'injecter par voie sous-cutanée (en une ou deux fois par jour actuellement, même s'il n'est pas exclu que de nouvelles préparations puissent exercer à terme un effet beaucoup plus soutenu). A l'inverse, la facilité d'emploi, en prise orale une fois par jour, et l'excellente tolérance des inhibiteurs de la DPP-IV sont particulièrement séduisantes. L'avenir nous dira si ces nouvelles approches, en protégeant la cellule B contre l'apoptose, voire en exerçant une véritable action trophique comme démontré chez l'animal, seront capables de prévenir la perte de l'insulinosécrétion au cours du temps. Si c'est le cas, l'approche ciblant le GLP-1 devrait permettre de mieux stabiliser le diabète de type 2, en évitant la dégradation métabolique quasi inéluctable observée jusqu'à présent et en atténuant la nécessité d'un ajustement progressif de la stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
2. Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
3. Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 402-408.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Les insulinosensibilisateurs. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 409-413.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2006, **49**, 1711-1721.
6. Drucker DJ, Nauck MA.— The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, **368**, 1696-1705.
7. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
8. Scheen AJ.— Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2004, **65**, 29-36.
9. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 138-141.
10. Gautier J-F, Fetita S, Sobngwi E, Salaun-Martin C.— Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2005, **31**, 233-242.
11. Keating GM.— Exenatide. *Drugs*, 2005, **65**, 1681-1692.
12. Vilsbell T.— Liraglutide : a once-daily GLP-1 analogue for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Invest Drugs*, 2007, **16**, 231-237.
13. Idris S, Donnelly R.— Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors : a major new class of oral antidiabetic drug. *Diab Obes Metab*, 2007, **9**, 153-165.
14. Lyseng-Williamson KA.— Sitagliptin. *Drugs*, 2007, **67**, 587-597.
15. Henness S, Keam SJ.— Vildagliptin. *Drugs*, 2006, **66**, 1989-2001.
16. Scheen AJ. — Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
17. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.