

Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2

A. J. Scheen, R. P. Radermecker, J. C. Philips, N. Paquot

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique CHU Sart Tilman, B-4000 Liège

Abstract

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas et rapidement dégradée par une enzyme spécifique, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, inhibe la sécrétion de glucagon et ralentit la vidange gastrique, notamment. Deux approches thérapeutiques ont été développées pour augmenter le taux de GLP-1 déficitaire chez le patient diabétique de type 2 : soit injecter, par voie sous-cutanée, une substance proche structurellement du GLP-1 (exénatide) et résistant à l'action de la DPP-4, soit administrer per os un inhibiteur spécifique de la DPP-4 (sitagliptine,...). Ces nouveaux médicaments améliorent le contrôle glycémique du patient diabétique de type 2, sans induire d'hypoglycémie et sans effet péjoratif sur l'évolution pondérale.

Introduction

Le diabète de type 2 est caractérisé par une défaillance de la cellule B, d'origine génétique et/ou acquise, qui ne peut plus faire face à la demande, en particulier en présence d'une insulino-résistance.^{1,2} Une fois le diabète installé, la fonction de la cellule B s'effondre inexorablement, conduisant à l'aggravation progressive de la maladie et à la nécessité de recourir à un traitement médicamenteux de plus en plus compliqué, y compris le passage à une insulinothérapie.³ Actuellement, deux classes pharmacologiques stimulent l'insulinosécrétion, les sulfamides hypoglycémisants (glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, ...) et les glinides (répaglinide, natéglinide).⁵ Ces deux familles agissent en fermant le canal potassique de la cellule B, ce qui conduit in fine à une augmentation de la synthèse et de la libération de l'insuline. Hélas, ce processus se fait de façon indépendante du niveau de la concentration de glucose plasmatique, ce qui conduit à une sécrétion inappropriée d'insuline en cas de valeur glycémique basse et peut précipiter une hypoglycémie, parfois sévère. Par ailleurs, ces médicaments ont tendance à favoriser une prise de poids (réduction de la glucosurie, effet anabolique de l'insuline, prévention ou compensation des hypoglycémies), ce qui n'est guère souhaitable chez des patients déjà en surpoids et insulino-résistants. Enfin, ils ne modifient pas l'histoire naturelle de la maladie et, en particulier, ne protègent pas la cellule B contre la perte fonctionnelle progressive au cours du temps ; au contraire, certaines observations suggèrent qu'ils pourraient même quelque peu l'accélérer. En raison de ces inconvénients, les sulfamides n'occupent plus la première place parmi les antidiabétiques oraux.^{2,3,6}

La carence insulinosécrétoire du patient diabétique de type 2 résulte donc d'un déficit fonctionnel plutôt que d'une réelle perte de la masse des cellules B.^{1,2} Dès lors, il est important d'essayer de trouver des stratégies permettant de réactiver la fonction de la cellule B. Un mécanisme susceptible de contribuer au déficit de l'insulinosécrétion en réponse au glucose ingéré est un déficit partiel de la réponse en GLP-1 (glucagon-like peptide-1, nom choisi en raison de l'homologie structurelle partielle avec le glucagon, hormone dont le GLP-1 diffère cependant pour ce qui concerne ses effets métaboliques) par les cellules L de l'intestin après le repas.^{7,8} Ce déficit, mis en évidence chez les patients diabétiques de type 2, contribue à la diminution de l'effet dit «incrétine» : cet effet correspond à l'incrément de sécrétion insulinaire 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, ce qui témoigne d'un relais par un signal intestinal. Il est actuellement admis que cet incrément est tributaire de la sécrétion intestinale des hormones dites incrétines (GLP-1 et GIP), qui potentialisent la réponse insulinosécrétoire de la cellule B face à une hyperglycémie.

De nouvelles approches thérapeutiques utilisent comme cible le GLP-1.⁹ Cette hormone intestinale non seulement potentialise la sécrétion insulinaire en réponse au repas (effet incrétine), mais exerce aussi diverses autres actions intéressantes pour le contrôle de la glycémie et du poids corporel.^{7,8} Le but de cet article est de décrire les effets bénéfiques potentiels du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et de détailler les nouvelles voies thérapeutiques fondées sur ce concept : les incrétinomimétiques, visant à reproduire l'action du GLP-1 (exénatide) ou le remplacer (liraglutide), et les incrétinopotentiateurs, ayant comme objectif d'accroître les concentrations de GLP-1 endogène (inhibiteurs de l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 ou DPP-4).

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. Parmi celles-ci, la plus intéressante

est le 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 1) : 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).^{7,8} Au vu des effets susmentionnés, le GLP-1 exerce son action hyperglycémiant surtout dans la phase post-prandiale, même si un certain effet sur la glycémie à jeun a également été rapporté.

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.⁸ 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 2) : 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-4, qui potentialisent l'effet du GLP-1 sécrété naturellement en réponse au repas et qui présentent l'avantage d'être actifs per os («incrétinopotentiateurs»).^{7,8}

Tableau 1. Effets du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (Adapté de réf.⁹)

• Stimulation de l'insulinosécrétion (effet incrétine)
- proportionnellement à la glycémie ambiante
- absence de stimulation en cas d'hypoglycémie
• Réduction de la sécrétion de glucagon
- diminution de la production hépatique de glucose
- réduction de la glycémie à jeun et post-prandiale
• Ralentissement de la vidange gastrique
- diminution de l'hyperglycémie post-prandiale
- contribution à augmenter la sensation de satiété
• Diminution de l'appétit (effet central)
- absence de gain de poids par rapport à un placebo (avec un meilleur contrôle glycémique)
- moindre prise pondérale qu'avec un sulfamide (pour un contrôle glycémique équivalent)
• Effet trophique sur les cellules B pancréatiques (démonstré chez l'animal)
- potentialisation de la prolifération
- diminution de l'apoptose

Incrétinomimétiques : exénatide 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.¹⁰ 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-4. 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 2). Les données dans la littérature sont encourageantes concernant l'utilisation de cette molécule dans l'approche du patient diabétique de type 2. Les avantages consistent en une amélioration des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), d'environ 1 à 2%, sans induire d'hypoglycémie (d'où la moindre nécessité d'appliquer une autosurveillance glycémique) et tout en entraînant une diminution du poids corporel (alors que les autres médicaments qui améliorent le contrôle glycémique ont plutôt tendance à faire prendre du poids). Ces effets favorables de l'exénatide ont notamment été démontrés en combinaison avec la metformine,¹¹ considérée actuellement comme le premier choix médicamenteux dans le traitement du diabète de type 2.³ Une étude a montré que l'exénatide est capable d'induire une diminution soutenue du taux d'HbA_{1c}, du même ordre de grandeur que celle observée avec une injection d'insuline glargine, par exemple.¹² Les avantages par rapport à l'insuline consistent en une absence de prise de poids (au contraire, un amaigrissement est systématiquement

observé), un moindre risque d'hypoglycémie et la non-nécessité de recourir à une titration posologique basée sur une autosurveillance glycémique régulière.¹⁰ Les inconvénients consistent parfois en une intolérance locale au site d'injection sous-cutanée abdominal (rougeur, prurit) et en nausées, surtout en début de traitement. Une titration progressive lors de l'instauration du traitement (2 x 5 mg puis 2 x 10 mg) peut limiter ces manifestations indésirables.

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-4.¹³ 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.¹³

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, voire deux fois par mois, est actuellement en cours d'évaluation dans le traitement du diabète de type 2. Il est évident que semblable amélioration galénique, permettant d'espacer les injections, facilitera grandement l'acceptation et l'utilisation de ce type de médicament par les personnes atteintes d'un diabète de type 2.

Tableau 2. Approches pharmacologiques fondées sur le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

- Incrétinomimétique mimant l'action du GLP-1
 - Exénatide (Byetta, Eli Lilly)
 - Présentation : stylo-injecteurs à 5 et 10 µg
 - Posologie usuelle: 2x5 µg/jour puis 2 x 10 µg/jour

- Inhibiteur de l'enzyme DPP-4
 - Sitagliptine (Januvia, Merck Sharp & Dohme)
 - Présentation: comprimé oral: 100 mg
 - Posologie usuelle: 1 comprimé/jour

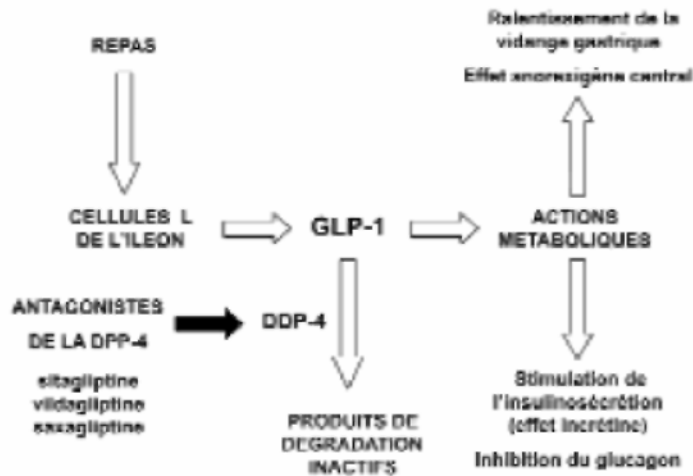
Incrétinopotentiateurs : inhibiteurs de l'enzyme dpp-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 empêchent la dégradation du GLP-1 endogène, sécrété naturellement par les cellules iléales en réponse au repas, ce qui contribue à augmenter significativement les concentrations plasmatiques du GLP-1 (figure 1). Ils offrent l'avantage de pouvoir être utilisés par voie orale.¹⁴ La première molécule commercialisée aux Etats-Unis est la sitagliptine (Januvia) (tableau 2).¹⁵ Deux autres sont en phase finale de développement : la vildagliptine (Galvus),¹⁶ dont le lancement a été retardé suite à des questions de la FDA concernant la sécurité cutanée, et la saxagliptine. Beaucoup d'autres sont en cours de développement, ce qui témoigne de l'engouement de l'industrie pharmaceutique pour cette nouvelle approche thérapeutique.

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.^{4,6} Une autosurveillance glycémique régulière n'est donc pas indispensable avec les inhibiteurs de la DPP-4. Par ailleurs, les gliptines sont d'un emploi particulièrement aisé puisqu'elles se prescrivent en une seule prise orale par jour et qu'elles ne nécessitent pas de titration particulière. Comme la metformine est considérée comme le premier choix médicamenteux dans le traitement du diabète de type 2,³ il est particulièrement intéressant d'envisager les effets de l'addition de la sitagliptine après échec de la monothérapie par le biguanide. Par comparaison à l'ajout d'un placebo, l'addition de sitagliptine, en une prise de 100 mg par jour, abaisse le taux d'HbA_{1c} de 0,7% environ, sans augmenter les épisodes hypoglycémiques et sans induire de prise pondérale.¹⁷ Par rapport au glipizide, un sulfamide pris comme référence, la sitagliptine diminue le taux d'HbA_{1c} de façon comparable (étude de non-infériorité), mais induit moins d'hypoglycémies, ne nécessite pas de titration et n'entraîne pas de prise de poids.¹⁸ Les antagonistes de la DPP-4 sont sans doute un peu moins puissants en termes de diminution du taux d'HbA_{1c} que les incréto mimétiques. La différence de puissance d'effet se marque également sur le poids, puisque les inhibiteurs de la DPP-4 n'entraînent généralement pas de perte pondérale significative, contrairement à ce qui est observé avec l'exénatide¹⁰ ou avec le liraglutide.¹¹ Ces derniers incréto mimétiques permettent donc d'obtenir un effet de type GLP-1 plus marqué (par ailleurs dose-dépendant) que les gliptines, mais au prix d'une incidence plus élevée de nausées et de la nécessité de recourir à une injection sous-cutanée. Par contre, les inhibiteurs de la DPP-4 ont

l'avantage d'une utilisation très simple, avec une prise orale unique par jour, sans besoin de titration, tout en offrant généralement une excellente tolérance subjective et objective.

Figure 1. Illustration des effets des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) sur les taux de GLP-1 (Adapté de réf.⁹).



Conclusions

Les incrétinomimétiques et les incrétinopotentiateurs, basés sur le concept du GLP-1, ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement du diabète de type 2. Grâce à leur action insulinosécrétagogue 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-4 sont neutres sur le plan pondéral (contrairement aux insulinosécrétagogues classiques, dont les sulfamides, qui font prendre du poids). Par contre, les analogues du GLP-1 ont le désavantage de devoir être injectés par voie sous-cutanée (en une ou deux fois par jour actuellement, même s'il n'est pas exclu que de nouvelles préparations retard puissent n'exiger qu'une injection toutes les une à deux semaines dans un avenir relativement proche). A l'inverse, la facilité d'emploi, en prise orale une fois par jour sans nécessité de titration, et la bonne tolérance des inhibiteurs de la DPP-4 sont particulièrement séduisantes. L'avenir nous dira si ces nouvelles approches basées sur le GLP-1, 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 et donc de modifier significativement l'histoire naturelle de la maladie. Si c'est le cas, les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs devraient 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. Ce bénéfice à terme doit cependant encore être démontré et actuellement la place de ces nouvelles approches pharmacologiques doit se décider en pesant le pour et le contre en fonction des critères d'efficacité, de sécurité, de tolérance, de simplicité d'administration et de coût du médicament utilisé.

Bibliographie

- 1 Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004;65:29-36.
- 2 * Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes : Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
- 3 * 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. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72 and *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
- 4 Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64: 1339-58.
- 5 Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001;358:1709-16.
- 6 Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65:385-411.
- 7 Gautier JF, 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;31:233-42.

8 ** Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.

9 Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2007;62:216-9.

10 Keating GM. Exenatide. *Drugs* 2005;65:1681-92.

11 DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.

12 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes : A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.

13 Vilsbell T. Liraglutide : A once-daily GLP-1 analogue for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Invest Drugs* 2007;16:231-7.

14 * Idris S, Donnelly R. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors : A major new class of oral antidiabetic drug. *Diab Obes Metab* 2007;9:153-65.

15 Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs* 2007;67: 587-97.

16 Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs* 2006;66: 1989-2001.

17 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.

18 Nauck M, Meiniger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone : A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

* à lire ** à lire absolument