

# Les incrétines : quand et comment les utiliser



Guillaume Charpentier (AIHP 1973)  
Centre Hospitalier Sud Francilien

La sécrétion d'insuline est régulée directement au niveau de la cellule  $\beta$ , par les variations de la glycémie. En fait la seule variation de la glycémie est incapable de permettre sa régulation fine via la sécrétion d'insuline qu'elle induit, lors des variations rapides induites par les repas. Des systèmes d'anticipation sont alors nécessaires. Il en existe 2 : la phase "céphalique" de la sécrétion d'insuline et les incrétines. Le rôle de ces dernières est bien mis en évidence lors d'épreuves d'hyperglycémies provoquées : Une même courbe d'hyperglycémie peut être obtenue soit en administrant le glucose per os, soit en l'infusant de façon progressive par voie IV. La sécrétion insuline induite la par la voie per os est environ le double de celle induite par l'administration IV, alors que les niveaux d'hyperglycémie obtenus sont identiques. Les aliments, dès leur contact avec la muqueuse digestive activent un système potentialisateur de la sécrétion d'insuline, lié à la libération par des cellules spécialisées de plusieurs hormones "entéro-insulaires" dont la plus active est le GLP1, mais y participent aussi le GIP et probablement aussi d'autres hormones peptidiques telles le VIP ou la sécrétine. L'effet incrétine est diminué chez les diabétiques de type 2 (DB2), et la sécrétion de GLP1 en réponse à un repas test est diminué chez les sujets intolérant au glucose et plus encore chez les DB2, comparativement aux sujets normaux. Cette anomalie inattendue serait réversible après normalisation de la glycémie. Le GLP1 administré en perfusion chez des sujets diabétiques, fait baisser la glycémie post-prandiale par 2 mécanismes : d'une part il potentialise la réponse insulinaire au glucose, d'autre part il inhibe la sécrétion du glucagon, pathologiquement élevée pendant les repas dans le DB2. Ces 2 effets s'interrompent lorsque la glycémie est normale ou basse, et le GLP1 ne peut induire d'hyperglycémie.

L'idée d'utiliser cette hormone pour le traitement du DB2 s'est heurtée à sa 1/2 vie très courte (1 à 2 minutes), sous l'effet d'une enzyme : la dipeptidyle peptidase IV (ou DPP4). Pour contourner cet obstacle, 2 voies de recherche ont conduit à la mise au point d'une part de médicaments inhibant la DPP4 : les "gliptines" administrables per os, d'autre part à la mise au point d'analogues du Glp1 injectables résistant aux DPP4.

### Les inhibiteurs des DPP4

Deux sont actuellement commercialisés sur le marché français : la Sitagliptine (Januvia® 100, MSD, Xelevia®, Pierre Fabre), en 1 prise quotidienne et éliminée principalement par le rein sous forme inchangée, et la Vildagliptine (Galvus® 50, Novartis) en 2 prises quotidiennes et éliminée par le foie (sans interaction avec le cytochrome P450). Ces médicaments sont remarquablement bien tolérés sur le plan clinique,

avec fort peu d'effets indésirables. Ces 2 molécules agissent de façon équivalente, et la réduction moyenne de l'HbA1c obtenue en monothérapie versus placebo, est de 0.74% avec la Sitagliptine (méta-analyse de 7 études) et de 0.73% avec la Vildagliptine (méta-analyse de 9 études) (1). Dans une autre méta-analyse récente, cet effet sur l'HbA1c est équivalent à celui observé avec les glitazone mais légèrement inférieur (0.3% environ) à celui observé avec les sulfonylurées ou la metformine (2). Leur profil d'action est toutefois bien différent : Ils agissent principalement en diminuant la glycémie post-prandiale (GPP) d'environ 0.30 à 0.50 g/l et de façon moindre la glycémie à jeun (GAJ) d'environ 0.20 à 0.30 g/l, à la différence de la metformine dont l'effet hépatique concerne surtout la glycémie à jeun. Ils ont un effet additif dose dépendante avec la metformine. Ils ont aussi un effet additif avec les glitazones et les sulfonylurées seul ou en association avec la metformine.

Les recommandations officielles pour le traitement du DB2 n'ayant pas été actualisées depuis 2006, elles n'incluent donc pas ces nouvelles classes thérapeutiques, Gliptines et analogues du GLP1, venues ultérieurement sur le marché. Il était toutefois logique que les inhibiteurs des DPP4 soient remboursés en association avec la metformine dont ils semblent une indication complémentaire idéale. Ils doivent être prescrits dès que la monothérapie par metformine donne des résultats insuffisant, cad HbA1c > 6.5%. Donnés suffisamment tôt à ce stade, sans attendre un dérapage important des glycémies, ils doivent permettre de maintenir durablement l'HbA1c sous ce seuil. Chez ces patients ayant à corriger une hyperglycémie relativement modeste, Ils ont alors l'avantage sur les sulfamides de ne pas provoquer d'hypoglycémies, qui à l'inverse sont attendues quand on est amené à prescrire des sulfamides dans une telle situation. L'avantage sur l'autre alternative possible à ce stade, cad les glitazones, est aussi évident, en terme de prise de poids (neutre pour les gliptine, + 3 à 4 kg en moyenne pour les TZD), sans compter les autres effets indésirables. Des combinaisons fixes avec la metformine, facilitant la compliance, sont commercialisées (Janumet®, Velmétia® et Eucréas®).

L'effet additif a aussi été montré chez des DB2 mal équilibrés par l'insuline, mais on ne dispose actuellement d'aucune donnée publiée chez les patients DB2 traités par insuline basale bien titrée et gardant une HbA1c > 7.0% du fait d'un contrôle insuffisant de la GPP (ce qui est le cas d'environ la moitié des patients recevant un tel schémas thérapeutique). C'est pourtant de tels patients qui pourraient sans doute bénéficier d'une telle combinaison qui reste donc à évaluer.

### Les analogues du GLP1

Deux molécules sont actuellement commercialisées : l'Exenatide (Byetta®, Lilly) et le Liraglutide (Victoza®, Novo). Contrairement aux précédents, ces 2 médicaments induisent des taux circulants de GLP1 ou équivalent non plus physiologiques, mais bien supérieurs,

pharmacologiques. Ils ont alors, non seulement des effets sur la glycémie via la potentialisation de la réponse insulínique au glucose et l'effet anti-glucagon, mais aussi des effets anorexigènes indépendants du précédent, agissant à 2 niveaux différents : effet anorexigène central, et effet sur la vidange gastrique qui est retardée. Ce dernier effet est responsable de nausée ou de vomissement qui peuvent être importants lors de l'initiation du traitement. Des effets cytoprotecteurs cardiaques et neurologiques ont aussi été décrits, ainsi que des effets protecteurs de la cellule  $\beta$  *in vitro* ou en expérimentation animale. Mais ces derniers n'ont pas encore été démontrés chez l'homme.

Ces deux médicaments ont des profils d'action sensiblement différents et doivent être considérés séparément :

**L'Exenatide** extraite initialement de la salive d'un lézard, cette molécule de synthèse n'a qu'environ 50% d'homologie avec le GLP1 humain, ce qui lui permet de résister aux DDP4. Elle génère toutefois des anticorps de façon importante chez 6% des patients avec une diminution de l'efficacité clinique chez seulement la moitié (soit 3% des patients). Sa demi-vie est de 1.5h à 2.4h mais étant en partie éliminée par le tubule rénal, la demi-vie s'allonge à 6h chez l'hémodialysé où elle est alors fort mal tolérée sur le plan digestif. Elle ne doit donc pas être utilisée chez des patients dont la clairance de la créatinine est  $< 30$  ml/mn. Le Byetta® s'administre en injection sous-cutanée (5 ou 10  $\mu$ g) matin et soir avant les repas. Donnée à des DB2 modérément déséquilibrés (HbA1c un peu supérieure à 8.0%), il permet en moyenne une réduction de l'HbA1c de 0.9% environ. Ce gain est obtenu par un effet remarquable sur la GPP du repas qui suit l'injection, dont le pic est complètement arasé (mais du fait de son action assez courte la produit donné matin et soir a peu d'effet sur le repas de midi). Son effet sur la GAJ est plus modeste. Ces effets obtenus seuls, se retrouvent de façon additive en association avec les ADO en monothérapie (metformine, sulfamides, glitazone) ou en bithérapie (metformine + sulfamides).

La perte pondérale obtenue est en moyenne de 2 à 3 kg selon les études, mais il existe une grande variabilité interindividuelle dans les réponses avec à l'évidence des patients très bons répondeurs pour le poids et d'autres non, ceci indépendamment de l'effet sur la glycémie. Ainsi dans une étude, le quartile des « meilleurs répondeurs » pour le poids a perdu 7.9kg alors que le quartile des moins bons répondeurs en prenait en moyenne 0.7kg.

Les problèmes de tolérance sont largement dominés par les problèmes digestifs, liés en grande partie au ralentissement de la vidange gastrique : nausées chez près de 30% des patients recevant 10 $\mu$ g x 2/j au début du traitement, vomissements et diarrhées avec une fréquence moindre, pouvant conduire à l'arrêt du traitement dans près de 10% des cas.

Toutefois ces effets indésirables s'estompent rapidement avec le temps. En pratique clinique la tolérance est largement améliorée par la progressivité du traitement, en commençant par 5 $\mu$ g/j x 2 juste avant le repas puis passage à 10 quand 5 $\mu$ g sont bien tolérés ce qui peut prendre quelques semaines, puis, espacer progressivement l'intervalle entre injection et repas pour augmenter l'efficacité (jusqu'à 15 ou 30 mn). Réalisée de cette façon la tolérance paraît bien meilleure que dans les études cliniques.

**Le liraglutide** a 97% d'homologie avec le GLP1 humain, présente une substitution d'acide aminé en C34 et l'addition en C26 d'un aa et d'un acide gras C16 (palmitoyl), l'ensemble favorisant auto-agrégation et liaison à l'albumine, permettant de résister aux DDP4 et allongeant la  $t_{1/2}$  à 13h. Une seule injection par jour de Vitoza® est alors requise, en commençant par 0.6 mg/j, en augmentant secondairement à 1.2 mg/j, passage à 1.8 mg/j si résultats insuffisants. L'amélioration de l'HbA1c s'est révélée supérieure avec le Liraglutide (-1.12%) comparativement à l'Exenatide (-0.79%) dans une étude randomisée (LEAD6). Mais cette étude a aussi montré que si le liraglutide faisait incontestablement mieux que l'Exenatide sur la GAJ (-1.61 mmol/l versus 0.60 mmol/l), l'Exenatide gardait l'avantage sur la GPP.

L'effet sur le poids semble équivalent ( $\sim$  -3kg à 6 mois), la tolérance

digestive initiale aussi, mais la tolérance à long terme était meilleure pour le Liraglutide (3% versus 9% de nausées à 6 mois).

### Analogues du GLP1 pour quels patients ?

En l'absence de recommandations officielles, le débat reste ouvert ... Vitoza® est le seul à avoir obtenu un remboursement après échec de la metformine en monothérapie. Toutefois à ce stade précoce de la maladie, les patients pouvant relever de cette stratégie thérapeutique restent mal définis : en effet beaucoup de patients (et de médecins) restent réticents à un traitement plus onéreux et se faisant par injection là où plusieurs classes d'ADO restent disponibles et feraient tout aussi bien l'affaire en ce qui concerne la glycémie.

L'argument définitif serait sûrement la démonstration d'un réel effet protecteur de la cellule  $\beta$  et le ralentissement de l'apoptose insulaire inhérente au DB2. Malheureusement une telle démonstration manque chez l'homme. Reste l'effet sur le poids qui plaide pour l'essai précoce d'un tel médicament quand le problème pondéral est non maîtrisé et au premier plan.

La place principale de ces médicaments reste l'échec des médications orales en bi ou trithérapie. Ils viennent donc directement en compétition avec l'insuline lente administrée en général le soir en association avec les ADO. Le type de patients pouvant alors relever de l'une ou l'autre classe n'est pas défini, d'autant plus qu'on ne connaît pas de facteur prédictifs du succès sur la glycémie des analogues du GLP : ni l'ancienneté du diabète ou l'âge des patients, ni le poids, ni la sécrétion insulínique résiduelle mesurée par le C-peptide, ne semblent impliqués dans le résultat métabolique. Seul certains variants génotypiques du récepteur au GLP1 pourraient être impliqués dans la réponse métabolique, mais l'intérêt clinique est limité.

Deux études randomisées ont comparé l'insuline lente Glargine versus l'Exenatide ou le Liraglutide chez des patients en échec d'ADO, mais modérément déséquilibrés (HbA1c moyenne un peu au dessus de 8%). Les analogues du GLP1 ont fait alors soit jeu égal pour l'Exenatide ( $\Delta$  HbA1c = -1.1% dans les 2 cas) soit un peu mieux pour le Liraglutide (-1.33% versus -1.09% pour la Glargine). Mais les profils glycémiques obtenus étaient bien différents selon les traitements : contrôle parfait de la GAJ avec l'insuline Glargine (en théorie du moins, la titration n'étant par toujours parfaite), mais aucun effet sur les GPP. Contrôle parfait des GPP suivant les injections d'Exenatide, contrôle médiocre des GAJ, résultats intermédiaire pour les 2 avec le Liraglutide.

On voit ainsi comment pourrait se rationaliser les indications thérapeutiques après échec des traitements oraux : Insuline lente de 1<sup>re</sup> intention chez les patients manifestement insulínopéniques, cad fortement hyperglycémiques, avec amaigrissement. Analogues du GLP1 chez les patients présentant un problème de surpoids non contrôlé et pas trop déséquilibrés sur le plan glycémique, avec une préférence pour le Liraglutide si la glycémie à jeun est élevée, ou pour l'Exenatide si le déséquilibre glycémique porte surtout sur la GPP.

Ces stratégies seront sans doute remises en question quand arriveront sur le marché, dans 2 ou 3 ans, les analogues de longue durée du GLP1 (1 injection par semaine), dont les premiers résultats des essais phase 3 commencent à arriver. A condition toutefois que l'importance des effets indésirables ne compromette pas leur avenir actuellement brillant.

### Bibliographie

- 1) Amori RE, Lau J, Pittas AG. *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis.* JAMA 2007;298:194.
- 2) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. *DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010 May;20(4):224-35.