

# Une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du diabète de type 2



Jean-Marie Ékoé, MD, CSPQ, PD

Présenté dans le cadre du *Congrès Annuel de Diabète Québec*, novembre 2007

## Les mimétiques de l'incrétine

Les antidiabétiques oraux visent à augmenter l'insulinosécrétion déficiente (les sulfonyles, glinides ou agents sécrétagogues), à diminuer la résistance à l'insuline et la production hépatique de glucose (biguanides et thiazolidinediones) ou à bloquer des enzymes gastro-intestinales qui habituellement scindent les sucres complexes (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase). Le traitement traditionnel oral vise à corriger les anomalies physiopathologiques classiques du diabète de type 2, à savoir la résistance à l'insuline et l'insulinosécrétion déficiente de la cellule bêta. Cependant, la dysfonction de la cellule bêta ne se limite pas à ces deux anomalies. Un autre phénomène anormal dans le fonctionnement de la cellule bêta ouvre aujourd'hui la voie à une nouvelle option thérapeutique systémique ou orale, celle des mimétiques de l'incrétine.

Le Dr Ékoé est endocrinologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôtel-Dieu.

## L'effet incrétine, le GIP et les glucagon-like peptides

### En situation physiologique

Une incrétine est une hormone produite par des cellules situées dans le tractus digestif en réponse à un repas et qui stimule la sécrétion d'insuline. L'administration orale de glucose ou d'aliments (repas comprenant des glucides ou des lipides) provoque une stimulation de la sécrétion d'insuline trois à quatre fois plus importante qu'une charge identique en glucose administrée par voie intraveineuse. Il s'agit ici de l'effet incrétine (figure 1). Cette observation suggère la présence d'un ou de plusieurs facteurs intestinaux qui améliorent la sécrétion d'insuline. Ces facteurs intestinaux ont été appelés les incrétones. Il s'agit du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose ou *gastric inhibitory peptide* (GIP) et des glucagon-like peptide 1-2 (GLP-1 et GLP-2). Le GIP est produit par les cellules K du duodénum et le GLP-1 par les cellules entéro-endocriniennes L de l'iléon et du côlon immédiatement à la suite d'ingestion de nourriture. Le GLP-2 présente peu d'intérêt clinique.

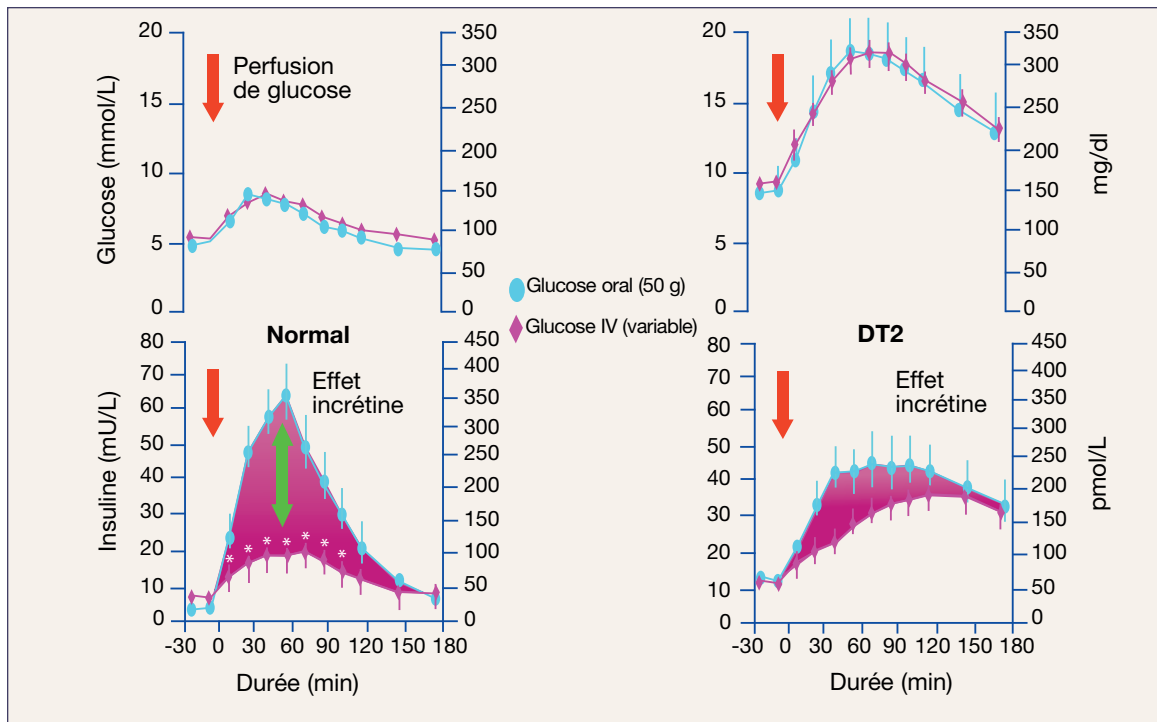


Figure 1. Effet incrétine dans le diabète de type 2<sup>1</sup>

## Dans le diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, l'effet incrétine est anormal. La différence de la réponse insulinoïque après une administration de glucose par voie orale comparée à la voie veineuse n'est pas aussi marquée qu'elle l'est en l'absence de diabète sucré. On parle d'un effet incrétine amoindri ou éteint.

La sécrétion de GLP-1 est plus faible, voire fortement réduite en cas de diabète sucré ou d'intolérance au glucose (situations dysglycémiques) comparativement à un état non dysglycémique. Par contre, les patients souffrant de diabète de type 2 sécrètent des quantités normales, voire excessives de GIP. Cependant, la réponse insulinoïque à ce peptide est plus faible chez ces patients.

## Les caractéristiques et propriétés des incrétines

Les propriétés respectives du GLP-1 et du GIP sont résumées au tableau 1. Seul le GLP-1 revêt un intérêt clinique particulier pour le moment.

### Le GLP-1

Après sa sécrétion, le GLP-1 est rapidement dégradé dans la circulation par une enzyme, la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), qui clive les deux premiers acides aminés N-terminal du GLP-1, le rendant inactif. Le GLP-1 administré par voie intraveineuse a une demi-vie d'environ deux minutes. Ainsi, le GLP-1 :

- augmente l'insulinosécrétion dépendante du glucose (pas d'insulinosécrétion si la glycémie est normale);

## Une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du diabète de type 2

Tableau 1

### Actions biologiques des hormones incrétines GLP-1 et GIP<sup>2</sup>

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"><li>• Libération des cellules L dans l'iléon et le colon</li><li>• Stimulation de la libération de l'insuline des cellules <math>\beta</math></li><li>• Inhibition puissante de la vidange gastrique</li><li>• Inhibition puissante de la sécrétion de glucagon</li><li>• Réduction des prises de nourriture et diminution du poids</li><li>• Effets notables sur la croissance et la survie des cellules <math>\beta</math></li><li>• Actions insulinothropiques conservées dans le diabète de type 2</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Libération des cellules K dans le duodénum</li><li>• Stimulation de la libération de l'insuline des cellules <math>\beta</math></li><li>• Effets modérés sur la vidange gastrique</li><li>• Pas d'inhibition notable de la sécrétion de glucagon</li><li>• Pas d'effets notables sur la satiété ou le poids corporel</li><li>• Effets notables sur la croissance et la survie des cellules <math>\beta</math></li><li>• Action insulinothropique déficiente dans le diabète de type 2</li></ul>

- inhibe la sécrétion du glucagon lorsque les glycémies sont élevées;
- augmente la prolifération des cellules bêta dans les modèles animaux;
- inhibe l'apoptose (mort programmée) des cellules bêta chez l'animal et dans les cultures de cellules bêta des îlots de Langerhans humains;
- ralentit la vidange gastrique;
- augmente la satiété et réduit l'appétit au niveau cérébral.

Les propriétés du GLP-1 sont à l'origine de l'intérêt récent suscité par ce peptide comme nouvel agent thérapeutique dans le diabète de type 2.

### Le GIP

Concernant le GIP, celui-ci :

- stimule la sécrétion d'insuline;
- augmente la prolifération des cellules bêta;
- n'a cependant pas d'effet sur la sécrétion du glucagon, la satiété et le gain pondéral;
- a un effet minime sur la vidange gastrique.

## Les stratégies thérapeutiques des incrétines

Deux stratégies thérapeutiques ont rapidement permis d'exploiter la voie des incrétines. La première consiste à augmenter la durée d'action des agents exogènes (agonistes des récepteurs du GLP-1) qui simulent l'activité du GLP-1 et la deuxième à inhiber l'activité de la DPP-4 (inhibiteurs de la DPP-4) afin d'augmenter les taux plasmatiques du GLP-1 endogène. Les composés ainsi développés s'appellent les mimétiques de l'incrétine et sont classés en deux catégories (tableau 2).

### Les agonistes des récepteurs du GPL-1

La première catégorie comprend des composés ayant la même activité que le GLP-1 mais plus résistants à la dégradation par la DPP-4. Ce sont surtout des agonistes des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action. Ils sont administrés par voie systémique (injection sous-cutanée).

Tableau 2

**Le diabète de type 2 et les actions biologiques du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4<sup>3</sup>**

Caractéristiques du diabète de type 2	Actions biologiques de l'hormone incrétine dans le diabète de type 2	Inhibiteurs DPP-4
La sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose est défectueuse	La stimulation de la sécrétion de l'insuline dépendante du glucose est améliorée	Oui
Lente réponse de la sécrétion d'insuline aux repas	Réponse de la sécrétion d'insuline plus adéquate après les repas	Oui
Hyperglucagonémie	Suppression de la sécrétion de glucagon	Oui
Réduction ou absence de l'effet de l'incrétine	Remplacement de l'activité incrétine et plus grand effet incrétine	Non testé, mais probable
Diminution de la quantité d'insuline des cellules $\beta$ pancréatiques	Augmentation de la synthèse de pro-insuline	Oui
Diminution de la masse $\beta$ -cellulaire du pancréas endocrine	Augmentation de la masse $\beta$ -cellulaire de l'îlot pancréatique	Oui

L'exénatide est le premier de cette classe à être approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et disponible aux États-Unis depuis 2005. D'autres sont en développement clinique avancé, comme le liraglutide. Aucun de ces agents n'est disponible au Canada à l'heure actuelle.

### Les inhibiteurs de la DPP-4

La deuxième catégorie comprend des composés dont la propriété est d'inhiber la dégradation du GLP-1 endogène par la DPP-4 (les inhibiteurs de la DPP-4). Ils sont administrés par voie orale. Le premier de cette classe est la sitagliptine approuvée par la FDA en octobre 2006 et au Canada en janvier 2008. Nous en discuterons plus en profondeur. D'autres sont en développement avancé, comme la vildagliptine.

### La sitagliptine

La sitagliptine est un puissant inhibiteur de la DPP-4, le premier à être approuvé par la FDA en juin 2007 et plus récemment au Canada en janvier 2008. Aux États-Unis, la sitagliptine a été approuvée en juin 2007 pour le traitement du diabète de type 2 sous la forme d'une monothérapie ou en ajout à la metformine ou à une thiazolidinedione (rosiglitazone ou pioglitazone) pour améliorer le contrôle glycémique chez des patients pour lesquels la diète et l'exercice ne sont plus suffisants. La dose recommandée est de 100 mg par jour. La sitagliptine n'est pas indiquée pour le diabète de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose.

Au Canada, la sitagliptine à 100 mg p.o. die est indiquée en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice associés au traite-

## Une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du diabète de type 2

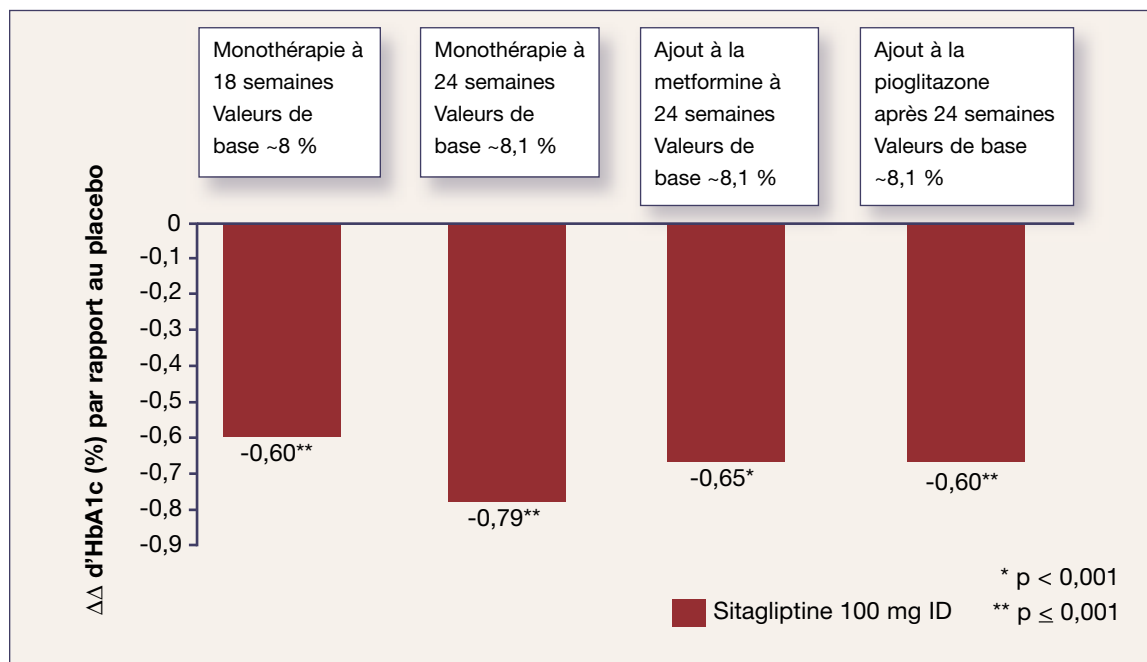


Figure 2. Réductions notables de l'HbA<sub>1c</sub> avec la sitagliptine en monothérapie et une polythérapie ajoutée<sup>4,5,6,7</sup>

ment à la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

### Les études cliniques de la sitagliptine

#### La monothérapie

Une dose unique de sitagliptine administrée à 56 sujets souffrant de diabète de type 2 (traités par diète seule) dans une étude croisée avec placebo a induit une augmentation des taux de GLP-1 après un test d'hyperglycémie par voie orale. On a également noté une augmentation des taux de peptide-c, une réduction des taux de glucagon et une réduction de 22 % des fluctuations glycémiques par rapport au placebo.

#### La thérapie combinée : sitagliptine et metformine

La sitagliptine a fait l'objet d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo pour déterminer son efficacité en association avec la metformine. Sur une

période de 24 semaines, 701 patients diabétiques de type 2 ont été répartis aléatoirement en deux groupes de traitement : sitagliptine 100 mg par jour avec metformine à 1 500 mg et plus par jour ou placebo avec metformine à 1 500 mg et plus par jour. L'âge moyen était de 54,5 ans (400 hommes et 301 femmes). Les taux d'hémoglobine glyquée (A1c), de glycémie à jeun et deux heures en post-prandial ont été améliorés de façon significative dans le groupe associant la metformine à la sitagliptine comparativement au groupe associant la metformine au placebo. D'autres études ont été faites comparant la sitagliptine aux sulfonyles et aux thiazolidinediones en monothérapie ou en thérapie orale combinée (figure 2). La diminution de A1c grâce à la sitagliptine va de -0,60 à -0,79 avec des taux de A1c au début des essais aux environs de 8 %. Pour des valeurs plus élevées de A1c (> 9 %) au début des études, les diminutions de A1c sont plus importantes.

## Les effets indésirables associés à la prescription de sitagliptine

En association avec la metformine, la sitagliptine a été généralement bien tolérée, et la fréquence des effets indésirables signalés dans les essais cliniques est comparable à celle observée avec le placebo sans hypoglycémie significative ni gain de poids. L'effet indésirable le plus fréquent, sans qu'on puisse démontrer un lien de causalité, fut la rhinopharyngite. L'utilisation de la sitagliptine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale (modérée ou grave), d'insuffisance hépatique grave ou chez les patients âgés de moins de 18 ans, groupes pour lesquels on ne dispose d'aucune donnée d'utilisation.

## Des études encore à venir...

Les mimétiques de l'incrétine représentent une nouvelle classe de médicaments qui s'adressent à l'un des aspects de la physiopathologie du diabète de type 2 les moins connus, soit le déficit en glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Les mimétiques injectables ou agonistes de récepteurs du GLP-1 sont plus puissants que les inhibiteurs de la DPP-4 mais s'accompagnent de plus d'effets secondaires digestifs (exénatide). Aucun n'est disponible au Canada.

Les inhibiteurs de la DPP-4, comme la sitagliptine, ont également la capacité d'améliorer le contrôle métabolique avec des effets secondaires comparables à ceux d'un placebo.

Des études à long terme seront cependant nécessaires pour mieux juger de l'efficacité, de l'innocuité et de la durabilité de ces nouveaux médicaments, dont l'un vient de faire son apparition sur le marché canadien (la sitagliptine).

Clin

## À retenir...

- La physiopathologie du diabète de type 2 comprend trois anomalies principales : résistance à l'insuline, insulinosécrétion déficiente et déficience en GLP-1, une incrétine importante pour la sécrétion d'insuline par la cellule bêta et l'inhibition de la production de glucagon par la cellule alpha.
- Les mimétiques de l'incrétine sont des peptides nouvellement découverts pour corriger la déficience en GLP-1. Ils sont administrés soit par injection sous-cutanée deux fois par jour (agonistes des récepteurs du GLP-1 comme l'exénatide approuvée par la FDA en 2005) ou par voie orale une fois par jour (inhibiteurs de la DPP-4 comme la sitagliptine approuvée par la FDA et au Canada).
- Les mimétiques de l'incrétine ont une efficacité prouvée en monothérapie et en combinaison. Les agonistes de l'incrétine (exénatide) ont des effets digestifs transitoires plus fréquents (nausées).

### Références

1. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et coll: Reduced Incretin Effect in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-54.
2. Drucker DJ: Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2929-40.
3. Drucker DJ, Nauck M: The Incretin System: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
4. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et coll: 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.
5. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et coll: Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetologia*. 2006 Nov; 49(11):2564-71.
6. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et coll: Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec; 29(12):2632-7.
7. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et coll: Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Pioglitazone Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Ther*. 2006 Oct; 28(10):1556-68.