

Plus de flexibilité pour les patients diabétiques

Les nouveaux antidiabétiques oraux

Le traitement du diabète de type 2 est multimodal avec deux composantes principales, l'adaptation du style de vie impliquant la prise alimentaire et l'activité physique et le traitement médicamenteux.

Die Behandlung des Typ 2-Diabetes ist multimodal mit zwei Hauptkomponenten, die Anpassung des Lebensstils, welche die Nahrungsaufnahme und die körperliche Aktivität beinhaltet, und die medikamentöse Behandlung.



Prof. Dr méd. Jacques Philippe
Genève

La réussite de la prise en charge du patient diabétique nécessite l'optimisation de ces deux modalités thérapeutiques.

Parmi les traitements antidiabétiques oraux, on distingue plusieurs classes thérapeutiques (tab. 1). Les traitements oraux les plus récents sont basés sur le concept de l'effet physiologique des hormones incrétines, principalement le GLP-1. Deux types de traitements ont été développés sur ce concept, les agonistes des récepteurs du GLP-1 ou analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de l'enzyme dypeptidyl peptidase 4 (DPP4) (1). Ces traitements se sont récemment imposés dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Nous allons discuter ici leur place dans l'algorithme du traitement médicamenteux du diabète de type 2.

Le concept des hormones incrétines

Si le glucose stimule directement la sécrétion d'insuline en pénétrant dans la cellule bêta par le transporteur GLUT2 et en générant de l'énergie par son métabolisme, il peut aussi augmenter cette sécrétion de manière indirecte par la stimulation de la sécrétion d'hormones gastro-intestinales qui vont activer la cellule bêta et entraîner le relâchement d'insuline. Par conséquent, le glucose stimule la sécrétion d'insuline de manière directe à raison d'environ 50% de son effet total et de manière indirecte par le tube digestif à raison d'un autre 50% (1). Les hormones gastro-intestinales stimulées par la présence de glucose dans le tube digestif sont appelées incrétines. On en connaît actuellement deux, le GLP-1 et GIP. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon. Le GIP stimule la sécrétion d'insuline mais aussi celle de glucagon (1). Le GLP-1 apparaît par conséquent comme une hormone plus idéale pour traiter le diabète par son double effet sur l'insuline et le glucagon.

Le GLP-1 est une hormone sécrétée par les cellules endocrines L de la muqueuse intestinale, après l'ingestion de nourriture. Le GLP-1 diminue la glycémie postprandiale en stimulant la production et la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques bêta. A noter que cet effet est glucose-dépendant et qu'il ne survient qu'en présence d'une élévation de la glycémie, contrairement aux sulfonylurées ou aux glinides qui stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie (1). Cette différence est particulièrement importante car elle explique le faible risque d'hypoglycémie avec des traite-

ments basés sur le concept des incrétines (1). En outre, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha, réduisant ainsi la production hépatique de glucose avec comme conséquence une diminution de la glycémie à jeun. L'effet du GLP-1 au niveau de la cellule alpha est aussi glucose-dépendant et disparaît lorsque la glycémie devient basse. Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et augmente le sentiment de satiété, deux effets menant à une diminution de la prise alimentaire (1).

L'effet des incrétines dans le diabète de type 2 est diminué ; aussi bien le GLP-1 que le GIP ont une efficacité diminuée sur la sécrétion d'insuline (2). Cette diminution de l'effet n'est pas en cause dans la physiopathologie du diabète de type 2 mais plutôt une conséquence de la dysfonction cellulaire bêta liée à l'hyperglycémie chronique. La production de GLP-1 par les cellules L est aussi altérée avec l'évolution du diabète.

Aussi bien le GLP-1 que le GIP ont une demi-vie très courte d'environ deux minutes chez l'homme. Cette caractéristique empêche d'utiliser les hormones natives pour le traitement du diabète de type 2. Par conséquent, deux types de traitements différents ont été développés par l'industrie pharmaceutique, les agonistes du ré-

TAB. 1 Antidiabétiques oraux

Biguanides	metformine	(Glucophage, autres)
Sulfonylurées	gliclazide glimépiride glibenclamide	(Diamicon et autres) (Amaryl et autres) (Daonil et autres)
Glinides	répaglinide nutéglinide	(NovoNorm) (Starlix)
Inhibiteurs des α glucosidases	acarbose	(Glucobay)
Glitazones	pioglitazone	(Actos)
Inhibiteurs DPP4 (gliptines)	sitagliptine vildagliptine saxagliptine	(Januvia, Xelevia) (Galvus) (Onglyza)

cepteur du GLP-1 ou analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de l'enzyme responsable de la dégradation du GLP-1 et du GIP, la DPP4. Dans cette revue, nous allons limiter notre analyse aux inhibiteurs de l'enzyme DPP4.

Les inhibiteurs DPP4 (tab. 2)

Les inhibiteurs de l'enzyme DPP4 ne sont pas une classe de substances homogènes mais partagent le même mécanisme d'action, c'est-à-dire l'inhibition de l'enzyme DPP4 qui dégrade le GLP1 et le GIP ; par conséquent, on observe une augmentation plasmatique des hormones GLP-1 et GIP (3).

Pour produire leur effet, les inhibiteurs de l'enzyme DPP4 doivent être donnés à une dose qui inhibe la DPP4 à plus de 80% pendant 24 heures produisant ainsi un effet maximal; l'augmentation de la dose ne peut augmenter l'efficacité. L'efficacité comparative des différents inhibiteurs bien qu'il n'existe pas d'étude directe comparative semble similaire. Pour ce qui concerne le profil de sécurité, au vu des mécanismes d'inhibition de la DPP4 et de pharmacocinétique différents, il pourrait varier selon la substance.

Sitagliptine

La sitagliptine forme une interaction non covalente avec l'enzyme DPP4 au niveau de son site catalytique. La substance n'est pas métabolisée et est éliminée par le rein à raison de 80% sous forme inchangée. Sa demi-vie est d'environ 8 à 24 heures et son dosage de 100 mg par jour. L'inhibition maximale de l'enzyme DPP4 est d'environ 97% et de plus de 80% pendant 24 heures après la dose. Son indication est soit en monothérapie, soit en association avec la metformine et/ou une sulfonylurée ou encore avec l'insuline lorsqu'un régime alimentaire ou une adaptation de l'activité physique ne permettent plus à eux seuls de contrôler la glycémie.

L'effet sur l'hémoglobine glyquée varie de - 0,5 à - 1,5%, en fonction du traitement associé et de la valeur de départ de l'hémoglobine glyquée.

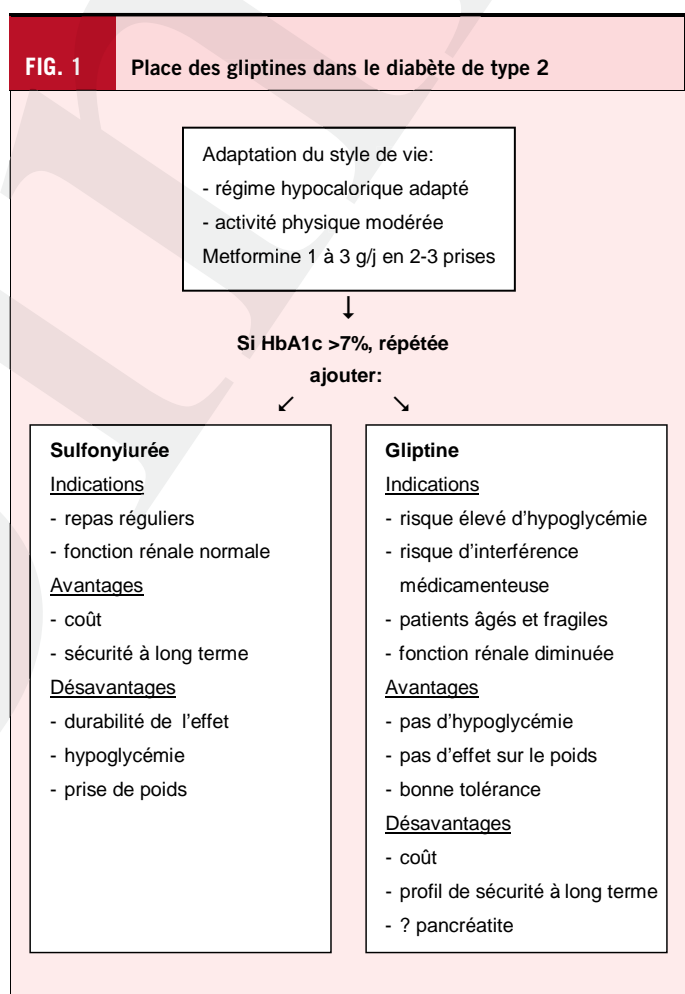
En présence d'une insuffisance rénale, la dose doit être réduite à 50 mg par jour lorsque la clearance à la créatinine est diminuée (entre 30 et 50 ml/minute) et à 25 mg par jour lorsque la clearance est inférieure à 30 ml/minute.

Vildagliptine

La vildagliptine contrairement à la sitagliptine forme un complexe avec la DPP4 covalent mais réversible résultant en un équilibre entre la forme active et la forme inactivée de l'enzyme. Ce mécanisme implique que l'activité catalytique de l'enzyme est inhibée même lorsque l'inhibiteur a disparu de la circulation. La vildagliptine est hydrolysée générant ainsi des métabolites inactifs. Seule 20% est non métabolisée. Environ 85% de la dose de vildagliptine est éliminée par voie urinaire alors que 15% se retrouve dans les selles. L'indication de la vildagliptine est soit en monothérapie soit en association avec la metformine, une sulfonylurée ou la pioglitazone lorsque ces traitements ne suffisent plus à contrôler la glycémie de même que le régime et l'activité physique.

La demi-vie de la vildagliptine est d'1h30 à 4h30 et le dosage de 50 mg deux fois par jour. L'inhibition maximale du DPP4 est de 95% et de plus de 80% 12 heures après la dose. L'efficacité de la vildagliptine est similaire à celle de la sitagliptine. La vildagliptine peut être utilisée lorsque la clearance à la créatinine est supérieure à 50 ml/minute mais ne devrait pas être utilisée à des degrés d'in-

TAB. 2 Inhibiteurs DPP4 (gliptines)		
Substance DCI	Dose	Produit
sitagliptine	100 mg/j	Januvia, Xelevia
sitagliptine + metformine	50/500 2x/j 50/850 2 x/j 50/1000 2 x/j	Janumet Velmetia
vildagliptine	50 mg 2x/j	Galvus
vildagliptine + metformine	50/500 2 x/j 50/1000 2 x/j	Galvumet
saxagliptine	5 mg	Onglyza



suffisance rénale plus important; néanmoins des études récentes indiquent efficacité et sécurité chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère en adaptant la dose à 50 ou 25 mg par jour respectivement.

Saxagliptine

La saxagliptine agit sur l'enzyme DPP4 de manière similaire à la vildagliptine. Elle est métabolisée par le foie via le cytochrome P4503A4/5 et forme des métabolites actifs. Elle est éliminée essentiellement par le rein avec environ 20% de la dose retrouvée sous forme inchangée dans l'urine et 20 à 50% sous forme de mé-

tabolites. Il est à noter qu'une co-administration de la saxagliptine avec des inhibiteurs du cytochrome 345 nécessite une diminution de la dose de moitié. La saxagliptine inhibe le DPP4 au maximum de 80% et environ 70% 24 heures après la dose.

L'indication de la saxagliptine est soit en monothérapie soit en association avec la metformine, une sulfonylurée ou la pioglitazone lorsque ces substances ne suffisent plus à contrôler la glycémie de même que l'activité physique ou un régime adéquat. La dose recommandée est de 5 mg par jour. Son efficacité est similaire à la sitagliptine et à la vildagliptine. En cas d'insuffisance rénale modérée (clearance à la créatinine entre 30 à 50 ml/minute) la dose doit être réduite de moitié. La saxagliptine n'est pas approuvée lors d'insuffisance rénale sévère, bien que des données récentes suggèrent efficacité et sécurité.

Place des inhibiteurs DPP4 (gliptines) dans le traitement du diabète de type 2 (fig. 3)

Les gliptines sont maintenant largement utilisés et acceptés comme modalité thérapeutique importante dans le diabète de type 2 (4).

Leur place est principalement en combinaison avec la metformine chez les patients à risque d'hypoglycémie, particulièrement ceux qui sont âgés et recevant de multiples traitements, chez les patients avec une altération de la fonction rénale ou encore ceux exerçant une activité durant laquelle l'hypoglycémie constitue un risque majeur (conduite, chantier, activité physique importante, irrégularité des repas et de la prise d'hydrates de carbone). L'avantage principal des gliptines est l'absence d'hypoglycémie et une neutralité sur le poids. Les inconvénients restent encore le prix et le profil de sécurité à long terme (5). Les gliptines sont en concurrence avec les sulfonylurées. L'avantage des sulfonylurées est le prix, leur disponibilité depuis une cinquantaine d'années d'où une relative bonne connaissance de leur profil de sécurité et leur excellente efficacité. Par contre, ils induisent des hypoglycémies et une légère prise de poids. Enfin, il est souvent nécessaire de renforcer le traitement après quelques années d'utilisation car les sulfonylurées perdent

progressivement leur efficacité, plus précocement que les autres traitements antidiabétiques oraux.

Parmi les effets secondaires attribués aux inhibiteurs DPP4, on note des réactions d'hypersensibilité tels qu'urticaire et œdème facial, de rares œdèmes périphériques, des cas de pancréatite aiguë et une diminution du nombre absolu de lymphocytes. La réalité de ces effets secondaires ou leur importance clinique n'est pas encore claire.

En conclusion, les inhibiteurs DPP4 sont des substances en général bien tolérées avec de grands avantages dans le traitement du diabète de type 2, l'absence d'hypoglycémie et la neutralité sur le poids. Elles concurrencent très clairement les sulfonylurées en association avec la metformine et lorsque la metformine est mal tolérée en monothérapie. Son utilisation dépend du profil du patient essentiellement par rapport au risque d'hypoglycémie.

Prof. Dr méd. Jacques Philippe

Service d'Endocrinologie
Diabétologie et Nutrition
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève
Jacques.Philippe@hcuge.ch

Littérature:

1. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. 2010 Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes evaluation of the risk and benefits. *Diabetes Care* 33:428-33
2. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeld W. 1986 Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46-52
3. Deacon CF. 2011 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes : a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13:7-18
4. Charbonnel B, Cariou B. 2011 Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13:99-117
5. Ducker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. 2011 *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7):2027-2031

Message à retenir

- ◆ La prise en charge du diabète de type 2 est multifactorielle associant une adaptation du style de vie et un traitement médicamenteux
- ◆ Le traitement antidiabétique oral idéal devrait agir favorablement sur la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie et de prise de poids et sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Malheureusement la plupart des traitements disponibles ne remplissent pas ces objectifs à long terme
- ◆ Les inhibiteurs de l'enzyme DPP4, responsable de l'inhibition de la dégradation rapide des hormones gastro-intestinales incrétines GLP-1 et GIP, sont par leur effets positifs sur la sécrétion d'insuline et négatifs sur la sécrétion de glucagon, une alternative à l'utilisation des sulfonylurées lorsque l'adaptation du style de vie combiné à la metformine ne suffit plus à obtenir un contrôle glycémique adéquat (HbA1c:<7%)
- ◆ Ces substances sont bien tolérées, ne provoquent pas d'hypoglycémie et ont un effet neutre sur le poids. Néanmoins, leur coût est plus élevé que les sulfonylurées et leur profil de sécurité à long terme est encore à préciser

Take-Home Message

- ◆ Das Management des Typ 2-Diabetes ist multifaktoriell mit Anpassung des Lebensstils und medikamentöser Behandlung
- ◆ Die ideale Behandlung mit oralen Antidiabetika sollte auf den Blutzucker und auf die kardiovaskulären Risikofaktoren günstig wirken, ohne Hypoglykämie und Gewichtszunahme zu bewirken. Leider erfüllen die meisten verfügbaren Behandlungen diese Ziele langfristig nicht
- ◆ Die Inhibitoren des Enzyms DPP4, welches für die Hemmung des schnellen Abbaus der gastrointestinalen Hormone Inkretine, GLP-1 und GIP, verantwortlich ist, sind durch ihre positiven Wirkungen auf die Sekretion von Insulin und die negativen Auswirkungen auf die Glukagon-Sekretion eine Alternative zu den Sulfonylharnstoffen, wenn die Anpassung des Lebensstils kombiniert mit Metformin nicht genügt, um eine ausreichende glykämische Kontrolle zu erlangen (HbA1c <7%)
- ◆ Diese Substanzen sind gut verträglich, verursachen keine Hypoglykämien und haben einen neutralen Effekt auf das Gewicht. Allerdings sind ihre Kosten höher als die der Sulfonylharnstoffe und ihr langfristiges Sicherheitsprofil muss noch genauer ermittelt werden