

Place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2

RÉSUMÉ : Le développement des analogues de GLP-1 répond à une attente des diabétologues et de leurs patients car la manipulation du système incrétine est potentiellement une cible thérapeutique importante. Les résultats des essais cliniques sont contrastés (amélioration du service médical rendu mineur). Les deux analogues actuellement commercialisés sous forme injectable (exénatide et liraglutide) ont en monothérapie un effet hypoglycémiant similaire à celui des sulfamides. De ce fait, l'indication des analogues de GLP-1 est typique du patient diabétique de type 2 en échec de traitement oral, l'analogue étant prescrit en association avec un ou deux antidiabétiques oraux. La baisse de poids possible est généralement transitoire et la restauration d'une insulinosécrétion défaillante est variable avec néanmoins peu de risques de survenue d'une hypoglycémie.



→ C. AMOUYAL, F. ANDREELLI
Service de Diabétologie,
CHU Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

La sécrétion d'insuline est potentialisée par des hormones sécrétées par l'intestin au cours des repas, dénommées incrétines et dont le chef de file est le *Glucagon like peptide 1* (GLP-1). Les analogues du GLP-1 représentent une nouvelle classe d'hypoglycémiantes dont les effets sont multiples. Ils peuvent restaurer une sécrétion d'insuline défaillante et réduire les effets du glucagon (sauf lors de la survenue d'une hypoglycémie) et pourraient avoir un effet de préservation de la masse cellulaire β -pancréatique, au moins dans les modèles animaux. Les analogues de GLP-1 sont neutres ou n'augmentent pas le poids. Si les potentialités de cette nouvelle classe thérapeutique sont importantes, des limites d'emploi existent qu'il faut bien connaître permettant aux analogues de trouver leur juste place dans l'arsenal thérapeutique des diabètes.

Rationnel du développement des analogues de GLP-1

En 1906, Moore a proposé que certains facteurs produits par la muqueuse intes-

tinale en réponse à l'ingestion de nutriments pourraient stimuler la sécrétion d'insuline et ainsi diminuer la glycémie. Le terme "incrétines" a alors été utilisé pour décrire ces facteurs intestinaux [1] et celui d'"effet incrétine" pour décrire l'observation selon laquelle une quantité de glucose administrée par voie orale entraînait une réponse insulinosécrétoire plus grande que la même quantité administrée par voie intraveineuse [2]. Cet effet représente environ 50 à 70 % de l'insuline sécrétée en situation d'absorption de nutriments.

La première incrétine a été isolée en 1973 à partir d'extraits d'intestins de porcs et a été nommée *Gastric inhibitory polypeptide* (GIP), puis rebaptisée *Glucose dependent insulintropic polypeptide* après la mise en évidence de son action stimulatrice de la sécrétion d'insuline à doses physiologiques. La seconde incrétine dénommée *Glucagon like peptide 1* (GLP-1) a été découverte en 1984 suite au clonage et au séquençage du gène du proglucagon [3]. En effet, en plus du glucagon, le gène du proglucagon code pour deux peptides analogues du glucagon,

LE DOSSIER

Thérapeutiques en diabétologie

désignés comme le GLP-1 et le GLP-2, et sécrétés par les cellules L intestinales de l'iléon distal. Les deux formes de GLP-1 secrétées après ingestion de nutriments, GLP-1 [7-37] et GLP-1 [7-36] amide, diffèrent d'un acide aminé et présentent une activité identique *via* le même récepteur. Cependant, le GLP-1 [7-36] amide représente 80 % des formes circulantes de GLP-1 [22].

L'administration orale (et non parentérale) de nutriments glucidiques et lipidiques stimule la sécrétion d'incrétines chez l'Homme. De plus, la sécrétion d'incrétines est inhibée lorsque la glycémie descend en dessous de 0,55 g/L. Ceci a une importance capitale en thérapeutique car, contrairement aux sulfamides, les analogues de GLP-1 ont moins de risques de stimuler l'insulinosécrétion en cas d'hypoglycémie, ce qui confère à ces molécules une sécurité d'emploi importante. La demi-vie du GLP-1 actif est de moins de 2 minutes en raison d'une rapide inactivation par une protéase ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4 ou CD26) [4]. Ainsi, chez des sujets sains ou diabétiques, une administration parentérale de GLP-1 est métabolisée en moins de 30 minutes en son substrat inactif, le GLP-1 [9-36]-amide, ce qui explique la nécessité de modifier la structure du GLP-1 natif pour son emploi thérapeutique.

Effets principaux du GLP-1

Au niveau des cellules β -pancréatiques, le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion après la prise alimentaire, limitant les excursions glycémiques post-prandiales et uniquement lorsque celles-ci sont au-dessus de 0,5 g/L. Aussi le GLP-1 inhibe-t-il les effets du glucagon (hormone hyperglycémiant), de manière directe (en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules β -pancréatiques) et de manière indirecte *via* la sécrétion d'insuline (qui inhibe la sécrétion de glucagon). Le GLP-1 permet ainsi de

limiter la glycémie post-prandiale non seulement en augmentant l'insulinosécrétion mais aussi grâce à la réduction de l'action hyperglycémiant du glucagon. Cet effet est extrêmement intéressant dans le cadre du diabète de type 2 car ces patients, dont l'insulinosécrétion est défectueuse, présentent en plus une sécrétion exagérée de glucagon qui participe à leur déséquilibre glycémique et qui est mal corrigée par l'insulinothérapie [5]. Enfin, certaines études ont montré des effets favorables du GLP-1 sur l'expansion de la masse de cellules β -pancréatiques, chez le rat sain et le rat diabétique en limitant l'apoptose des cellules β et en favorisant la néogenèse de ces cellules [6]. Ces données obtenues chez l'animal ne sont pas encore confirmées chez l'Homme.

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique, par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome [7]. Il s'en suit une diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal et donc une réduction des oscillations de la glycémie post-prandiale. Au niveau central, le GLP-1 augmente la satiété par l'intermédiaire de récepteurs situés dans le système nerveux central qui modifient l'activité des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire [7].

Les patients diabétiques de type 2 sont parfois (pas toujours) carencés en GLP-1. Sur cette base, les analogues du GLP-1 trouvent un intérêt thérapeutique en tant que supplémentation d'un déficit hormonal. Néanmoins, il faut avoir présent à l'esprit que cette carence est très difficile à analyser car le dosage du GLP-1 circulant est délicat, vu sa grande capacité à être dégradé et également parce qu'elle est très variable d'un patient à l'autre.

Analogues disponibles

Deux analogues de GLP-1 sont actuellement commercialisés. Il s'agit de l'exéna-

tide (Byetta) et du liraglutide (Victoza). Ces deux analogues ont une résistance à la dégradation par la DPP-IV, ce qui allonge leur durée d'action et permet leur emploi en thérapeutique. Ainsi, la demi-vie de l'exéna-tide est de 90 minutes et celle du liraglutide de 10 à 14 heures. Leur mode d'administration est sous-cutané en deux injections quotidiennes pour l'exéna-tide et une injection pour le liraglutide. L'exéna-tide s'administre à la dose de 5 μ g deux fois par jour pendant un mois puis 10 μ g deux fois par jour. Le liraglutide s'administre à la dose de 0,6 mg par jour en une injection puis au bout d'un mois à la dose de 1,2 mg/j et si nécessaire à 1,8 mg/j.

Résultats des essais cliniques

1. Analogues versus placebo

Chez des patients diabétiques de type 2 dont l'IMC est > 30 kg/m², l'exéna-tide diminue l'HbA1c *versus* placebo de 0,73 % (à la dose de 10 μ g deux fois par jour) [8]. Sur 52 semaines de traitement, le liraglutide en monothérapie réduit l'HbA1c de 0,84 % à la dose de 1,2 mg/j et de 1,14 % à la dose de 1,8 mg/j [9]. Deux méta-analyses récentes ont résumé les effets des antidiabétiques oraux disponibles *versus* placebo (**tableau I**) [10-11]. A posologie optimale, les sulfamides et les thiazolidinédiones réduisent l'HbA1c de 1 à 1,25 %, la metformine et les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales diminuent le taux d'HbA1c de 1,0 % par comparaison au placebo. Enfin, les inhibiteurs de DPP-4 diminuent l'HbA1c de 0,75 % par comparaison au placebo. On voit donc qu'en monothérapie, les analogues de GLP-1 ont un effet hypoglycémiant similaire aux sulfamides.

2. Analogues associés aux antidiabétiques oraux

Chez des patients en échec d'un traitement oral, l'ajout de l'exéna-tide pen-

	Réduction maximale de l'HbA1c
Exénatide	-0,3 %
Liraglutide	-1,14 %
Sulfamides	-1 à -1,25 %
Thiazolidinédiones	-1 à -1,25 %
Metformine	-1 %
Inhibiteurs des alpha-glycosidases	-1 %
Inhibiteurs DPP-IV	-0,75 %

TABLEAU I : Réduction maximale de l'HbA1c des analogues de GLP-1 et des antidiabétiques oraux en monothérapie. D'après [10 et 11].

dant 30 semaines à un sulfamide réduit l'HbA1c de 0,9 % en moyenne et de 0,71 % en cas d'association avec un sulfamide et la metformine [8]. En bithérapie, on constate la non-infériorité de l'association analogue + sulfamide ou analogue + metformine par rapport à l'association de référence sulfamide + metformine. Dans cette population de patients en échec de traitement oral, l'exénatide a réduit de manière similaire l'HbA1c en comparaison à l'insuline glargine (en moyenne -1,10 %) en 26 semaines de traitement [8]. Le groupe glargine avait par ailleurs une fréquence plus élevée d'épisodes hypoglycémiques et un poids qui a augmenté de 1,8 kg alors que le groupe exénatide a perdu 2 à 3 kg.

La réduction de l'HbA1c avec le liraglutide sur 26 semaines était comprise entre 1 et 1,5 % quels que soient les traitements antidiabétiques oraux associés [9]. Dans ces essais, le liraglutide en association avec un ou deux antidiabétiques oraux a permis de réduire la glycémie à jeun de 0,72 à 2,4 mmol/L et les glycémies post-prandiales de 1,7 à 2,7 mmol/L. Au cours de ces essais, il a été constaté une amélioration de la fonction β se traduisant par une augmentation de l'indice HOMA-B (qui tient compte de la glycémie et de l'insulinémie à jeun) et une réduction du rapport pro-insuline/insuline (les patients diabétiques de type 2 ont une sécrétion accrue de pro-insuline dont les effets hypoglycémiques sont réduits par rapport à l'insuline mature). La réduction

du rapport témoigne d'une amélioration qualitative de l'insulinosécrétion.

Chez des patients en échec de metformine, la réduction de l'HbA1c sur 26 semaines de traitement a été significativement plus importante avec le liraglutide (-1,12 %) qu'avec l'exénatide (-0,79 %) [9]. La différence était faible entre les deux analogues et il faut remarquer que la dose de liraglutide employée était la plus forte disponible actuellement soit 1,8 mg/j.

Chez les patients répondeurs aux analogues de GLP-1, les effets bénéfiques sur l'HbA1c se maintiennent sur deux ans au moins. Ces deux analogues sont neutres pour le poids ou permettent une réduction modeste du poids de 2 à 5 kg en moyenne sur plus de 50 semaines de traitement [8-9].

Les effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents et précoces sont les nausées, les vomissements et la diarrhée, entraînant parfois un arrêt de ces traitements. Les hypoglycémies sont possibles lorsque les analogues sont associés à un sulfamide dont il faudra réduire la dose lors de l'introduction de l'analogue. L'exénatide entraîne l'apparition d'anticorps anti-exénatide chez 40 à 50 % des patients [8]. Le titre de ces anticorps reste le plus souvent faible mais une réduction de l'effet thérapeutique de l'exénatide chez les patients

dont le titre d'anticorps est élevé ne peut être exclue. Ce problème semble plus rare avec le liraglutide (9 % des patients inclus dans les essais ont développé des anticorps anti-liraglutide) [9].

D'autres effets indésirables ont été mentionnés dans les essais cliniques. Lors des études avec le liraglutide durant plus de 26 semaines, les sorties d'étude dues à des effets secondaires ont été de 7,8 % pour les groupes traités par liraglutide et 3,4 % pour les groupes comparateurs sans liraglutide. Le risque de pancréatite aiguë existe avec les deux analogues même s'il semble faible : 0,2 % dans les essais avec liraglutide ; 36 cas déclarés avec l'exénatide (pour 7 millions de prescriptions) [9, 12]. Il faut donc éviter de prescrire un analogue de GLP-1 en cas d'antécédent de pancréatite ou lorsqu'il existe une situation favorisant les pancréatites (comme les patients ayant déjà présenté des épisodes de forte hypertriglycéridémie). L'exénatide a également entraîné 78 cas de dégradation de la fonction rénale ou d'insuffisances rénales aiguës soit lors de déshydratation par vomissements induits par l'analogue chez des patients insuffisants rénaux chroniques soit sur rein sain [13]. Il est donc nécessaire de ne pas prescrire l'exénatide lorsque la clairance rénale est < 30 mL/min et de faire attention à la gradation des doses (de 5 μ g deux fois par jour à 10 μ g) si la clairance est comprise entre 30 et 50 mL/min. [13]. Il n'est pas recommandé de prescrire le liraglutide en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Dans les essais avec le liraglutide ont été observés des effets indésirables thyroïdiens dont des cancers médullaires de la thyroïde (0,5 % des patients), l'augmentation de la calcitoninémie (1 % des patients) et des goitres (0,8 % des patients) [14]. Ces effets secondaires thyroïdiens (qui seraient dus à des effets du GLP-1 sur les cellules à calcitonine de la thyroïde au moins chez l'animal) ne semblent pas avoir été rencontrés avec

LE DOSSIER

Thérapeutiques en diabétologie

l'exénatide. La FDA a demandé que l'analyse du risque thyroïdien pendant les traitements par analogues de GLP-1 soit analysée sur le long terme.

Place des analogues

Les analogues de GLP-1 représentent une nouvelle classe d'hypoglycémifiants au mécanisme d'action original. Il est indéniable qu'améliorer la sécrétion d'insuline sur les plans quantitatifs et qualitatifs et réduire les effets de l'hyperglucagonémie relative des patients diabétiques de type 2 sont des objectifs thérapeutiques importants et innovants. De plus, les deux analogues disponibles n'ont pas d'effet nocif sur le poids et sont donc utilisables chez des patients en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2. Mais ils n'induisent pas non plus de perte de poids majeure. Enfin, cette classe thérapeutique expose peu au risque d'hypoglycémie.

Malgré l'innovation que constitue la création d'une nouvelle classe thérapeutique, pour la Commission de la transparence, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des deux analogues est mineure (soit noté IV). En effet, les deux analogues ont des effets hypoglycémifiants comparables et similaires à ceux obtenus par des antidiabétiques déjà commercialisés. Il en résulte que les deux analogues ne doivent être prescrits que chez le patient diabétique de type 2 en échec de monothérapie et en association avec un ou deux antidiabétiques oraux. En bithérapie (analogue + un antidiabétique oral), aucun des deux analogues n'a montré de supériorité par rapport à l'association de référence, sulfamides + biguanides, seule la non-infériorité a été établie.

Les analogues de GLP-1 ont donc leur place en association avec les antidiabétiques oraux avant d'envisager l'insulinothérapie, et ceci d'autant plus que le patient est obèse et que l'insulinothérapie

peut faire craindre un gain de poids supplémentaire. L'efficacité des analogues est très variable puisque certains patients ne sont pas répondeurs, et l'on ne peut définir un profil type de cette catégorie de patient. En particulier, la baisse de l'HbA1c durant le traitement est proportionnelle à son taux initial mais ne dépend pas de l'IMC d'origine. Le risque de survenue d'effets indésirables digestifs parfois invalidants et nécessitant l'arrêt du traitement est très variable. En pratique, toutes les situations peuvent être observées chez les patients traités par analogue: aucune réponse thérapeutique et aucun effet secondaire; effets secondaires digestifs immédiats prédominants, ne cédant pas en quelques jours et imposant l'arrêt de l'analogue; effet pondéral sans effet sur l'HbA1c; effets bénéfiques sur l'HbA1c sans effet pondéral notable; effets bénéfiques sur le poids et l'HbA1c.

Des essais sont en cours sur l'emploi du liraglutide chez l'obèse non diabétique. Les analogues n'ont pas le profil de molécules anorexigènes et les prescriptions ne doivent pas dériver vers la prise en charge de l'obésité. D'autant que la perte de poids observée avec les analogues est en pratique souvent transitoire (environ 6 mois, suivie d'un échappement). Lors de la commercialisation des analogues, a été constatée une dérive des prescriptions vers l'association analogue + insuline, chez des patients déjà traités par insuline, afin de réduire les doses, voire de sevrer le patient de son insulinothérapie (avec le pari que les analogues puissent restaurer une insulinosécrétion physiologique). Or, les analogues de GLP-1 n'ont pas d'indication avec l'insuline (les essais sont en cours). D'autre part, les effets des analogues sur la fonction β -pancréatique sont loin d'être évidents chez l'Homme et sont très variables. Il ne faut donc pas promettre aux patients diabétiques de type 2 une perte de poids conséquente ou une amélioration de leur pancréas endocrine grâce aux analogues. D'autant que la fréquence des non-répondeurs et de la

nécessité d'arrêter le traitement pour un effet secondaire digestif est importante dans la pratique quotidienne.

Enfin, les effets indésirables thyroïdiens doivent faire peser la balance bénéfices/risques des analogues. En effet, même si le risque de développer un cancer médullaire de la thyroïde à cause d'un analogue de GLP-1 semble faible, que doit-on faire pour évaluer ce risque? Doser la calcitoninémie chez les patients traités? A quelle fréquence durant le traitement? Faut-il éviter de prescrire un analogue de GLP-1 chez les patients présentant un (des) nodule(s) thyroïdien(s)? Nous devrions avoir les réponses à ces questions avec l'étude en cours demandée par la FDA sur les éventuels effets thyroïdiens du liraglutide.

Critères d'efficacité, de poursuite et d'arrêt des analogues de GLP-1

Les recommandations du NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ont passé en revue les différents traitements pharmacologiques des diabètes de type 2, et tiennent compte des effets indésirables possibles et des bénéfices réels obtenus [15]. D'après ces recommandations (et en l'absence de recommandations françaises actualisées), les analogues de GLP-1 seraient plutôt à utiliser chez les patients dont l'IMC est $> 35 \text{ kg/m}^2$, en échec de trithérapie, chez lesquels l'insulinothérapie pourrait aggraver le poids. Les auteurs recommandent de ne pas dépasser la dose de 1,2 mg par jour pour le liraglutide et d'évaluer les résultats six mois après l'initiation du traitement. Le traitement sera interrompu si l'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 1 % ou si le poids n'a pas diminué de 3 %.

En guise de conclusion

Les effets bénéfiques des analogues de GLP-1 sont importants et innovants

sur le plan théorique. Néanmoins, leur place se situe avant l'insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2 en échec des antidiabétiques oraux. Lors de la commercialisation, la perte de poids possible obtenue avec cette classe thérapeutique a été mise en avant, occasionnant beaucoup de fantasmes, alors que la réalité montre que la perte de poids est modeste et surtout fugace. Des interrogations persistent sur d'éventuelles conséquences thyroïdiennes du liraglutide. Dans un futur proche (car les essais cliniques sont en cours), seront disponibles des analogues de GLP-1 aux effets prolongés permettant une injection par semaine voire par mois (albiglutide/albugon, CJC-1131, CJC-1134-PC, exénatide une fois par semaine, et taspoglutide). Des développements possibles d'emploi vers le diabète de type 1 sont en cours de développement pour tenter d'améliorer le résultat des greffes d'îlots de Langerhans ou pour retarder la disparition des îlots au début du diabète de type 1.

Bibliographie

1. BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2131-2157.
2. PERLEY M, KIPNIS DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*, 1967; 46: 1954-1962.
3. BELL GI, SANTERRE RF, MULLENBACH GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*, 1983; 302: 716-718.
4. KIEFFER TJ, MCINTOSH CH, PEDERSON RA. Degradation of glucose dependent insulinotropic polypeptide and truncated GLP-1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase 4. *Endocrinology*, 1995; 136: 3585-3596.
5. LEFEBVRE PJ. Glucagon and its family revisited. *Diabetes Care*, 1995; 18: 715-730.
6. XU G, STOFFERS DA, HABENER JF *et al.* Exendin - 4 stimulate both beta cell replication and neogenesis resulting in increased beta cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 1999; 48: 2270-2276.
7. KIEFFER TJ, HABENER JF. The glucagon like peptides. *Endocr Rev*, 1999, 25: 876-913.
8. Commission de transparence sur l'exénatide. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf
9. Commission de la transparence sur le liraglutide. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf
10. SHERIFALI D, NERENBERG K, PULLENAYEGUM E *et al.* The effect of oral antidiabetic agents on A1C Levels. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1859-1864.
11. MONAMI M, LAMANNA C, MARCHIONNI N *et al.* Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract*, 2008; 79: 196-203.
12. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
13. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/drugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm188656.htm>
14. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm198638.htm>
15. ADLER AI *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2009; 338: b1668.

Conflits d'intérêts: C. Amouyal déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts avec le contenu de cet article. F. Andreelli déclare avoir été consultant pour les laboratoires Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, MSD-Chibret et BMS.