

Incrétines et diabète de type 2

par le Pr Martin Buyschaert*

Parmi les innovations médicamenteuses pour le diabète de type 2, les incrétones sont à disposition des cliniciens depuis 2008. Le but de ce travail est de situer leur place dans l'arsenal thérapeutique moderne.

* Médecine interne
UCL Saint-Luc
1200 Bruxelles

PRÉTEST

1. Le GLP-1 entraîne une riposte insulinique accrue lorsque la glycémie est basse ou normale.
2. En cas d'insulinorequérance antérieure, l'arrêt de l'insuline et le relais à de l'exenatide est une alternative intéressante.
3. L'exenatide est recommandé chez les patients diabétiques en insuffisance rénale.

Vrai Faux

Réponses au prochain numéro.

ABSTRACT

The incrétones form today a full part of the therapeutic arsenal of the type 2 diabetes. These are, on the one hand, the agonists of the GLP-1 (of which the only current representative in Belgium is Byetta®), and on the other hand, the inhibitors of the dipeptidyl peptidase-4 (Januvia®, Galvus®). In everyday practice, the analogues of the GLP-1 are used so far in case of failure of a classical oral bitherapy (sulfamides and metformine). Inhibitors DPP-4 should a priori be sooner used in the therapeutic escalation of the type 2 diabetes (in partnership with the metformine or sulfamides). The purpose of this article is to analyze the physiopathological concept that form the basis of the development of these drugs, and to discuss the related clinical data in the light of the recent literature.

Keywords: incrétones, exenatide, sitagliptine, type 2 diabetes.

Le diabète de type 2 (non-insulinodépendant) résulte le plus souvent d'une incapacité du pancréas endocrine à compenser une insulino-résistance périphérique. Des études très récentes ont encore démontré l'importance de maintenir un contrôle glycémique optimal afin de réduire les risques de complications chroniques micro- et macroangiopathiques qui en sont la conséquence, et cela en association à une maîtrise des autres facteurs de risque cardio-vasculaires^(1, 2, 3). Par ailleurs, le diabète de type 2 est une maladie progressive, raison pour laquelle les traitements doivent évoluer avec le temps selon un schéma d'escalade thérapeutique. Parmi les innovations médicamenteuses, les incrétones sont à disposition des cliniciens depuis 2008. Le but de ce travail est de situer leur place dans l'arsenal thérapeutique moderne.

LES INCÉRÉTINES

L'EFFET INCÉRÉTINE

La sécrétion insulinique faisant suite à une charge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à la même charge de glucose administrée par voie intraveineuse. Cette différence est appelée l'« effet incréteine » et correspond à peu près à 60 % de la riposte insulinique des cellules β ⁽⁴⁾. Il est lié à la libération de deux hormones intestinales : le **GLP-1 (pour Glucagon-Like Peptide 1)** et le GIP (pour Gastric Inhibitory Polypeptide). La sécrétion insulinique induite par cet effet incréteine est déficitaire chez le patient diabétique de type 2, expliquant en partie son incapacité à maintenir un état d'euglycémie⁽⁵⁾. Il n'est pas exclu qu'un terrain génétique (TCF7L2) prédispose à cette anomalie comme récemment suggéré⁽⁶⁾.

LES HORMONES INCÉRÉTINES

Les hormones incrétones sont produites par les cellules endocrines de l'intestin grêle en réponse à l'apport de nourriture. Parmi elles, on identifie le GLP-1, produit par les cellules L situées dans la partie distale. Sa production, sous la dépendance du glucose induit un ralentissement de la vidange gastrique, une stimulation de l'activité sécrétrice des cellules β et une diminution de la réponse des cellules α (fig.1). Le GLP-1 a une courte demi-vie, à peine 1 à 2 minutes, en raison de sa dégradation rapide par la **dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)**. Ce peptide aux propriétés particulièrement intéressantes ne peut donc pas être utilisé tel quel en pratique de terrain. Le GIP est quant à lui produit par les cellules K situées dans la partie plus proximale de l'intestin. Il stimule aussi la sécrétion d'insuline, en réponse au glucose et aux acides gras. Ces deux peptides, GLP-1 et GIP, se lient à des récepteurs spécifiques de la cellule pancréatique bêta et potentialisent la sécrétion insulinique en présence de glucose. Cela signifie qu'ils n'ont pas d'effet sur cette sécrétion en l'absence du nutriment et qu'il n'y a pas de riposte insulinique accrue lorsque la glycémie est basse ou normale. De la même manière, ils n'inhibent pas la sécrétion de glucagon en cas d'hypoglycémie⁽⁷⁾. Dans une ligne identique, des études cliniques démontrent qu'une infusion continue de GLP-1 permet de diminuer la glycémie tout au long du nyctémère, dès lors que cette glycémie est élevée, ceci par une sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon. Par contre, il n'y a aucun effet en présence d'une glycémie normale⁽⁸⁾. Dans les modèles expérimentaux, les incrétones seraient également responsables d'un accroissement de la masse cellulaire β et d'une inhibition de leur apoptose, mais cela n'a

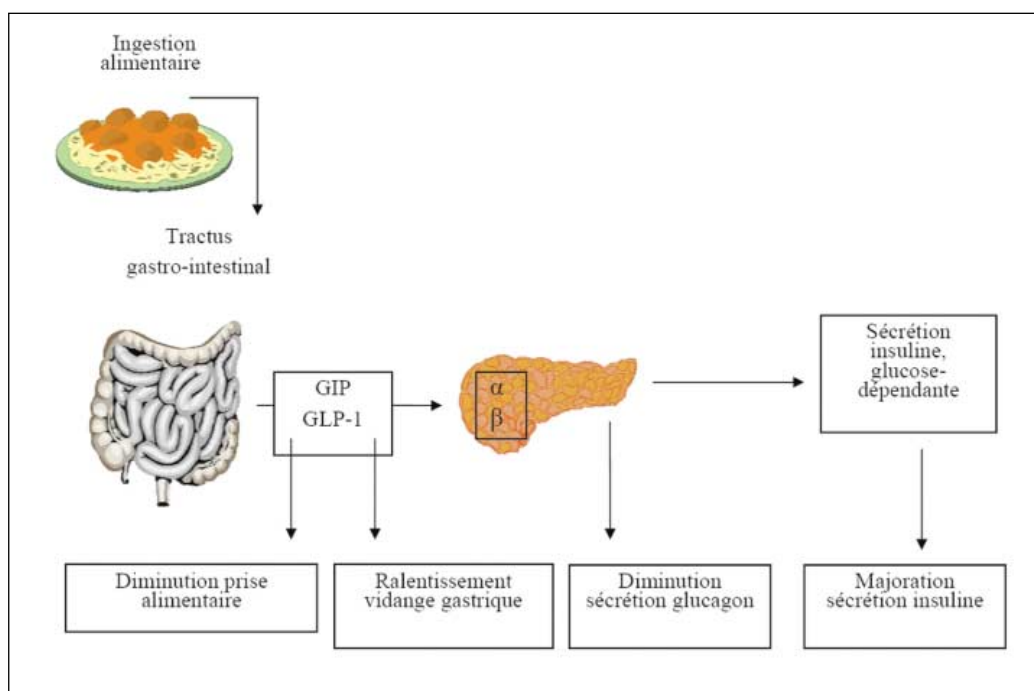


Figure 1 : Effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire. (Adapté de Preumont V, *Louvain Med.* 2009; 128 (3): S37-45).

cependant pas été confirmé chez l'homme⁽⁹⁾. En cas de diabète de type 2, la production de GLP-1 est significativement diminuée alors que celle du GIP est conservée mais voit cependant son effet insulinothrompique atténué, ce qui rend son utilisation pharmacologique a priori moins intéressante. C'est donc sur le GLP-1 qu'est essentiellement basé, à ce jour, le développement des incrétines "à visée" thérapeutique⁽⁷⁾.

ANALOGUES DU GLP-1

Il existe deux possibilités de prolonger la demi-vie du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2, soit en administrant un analogue, résistant à la DPP-4, soit en administrant un traitement inhibiteur de cette DPP-4. Le tableau I reprend les différentes molécules actuellement ou prochainement disponibles en Belgique.

1) EXENATIDE

L'**exenatide** est un peptide isolé au départ de la salive d'un lézard (monstre Gila) qui présente

50 % de similitude avec le GLP-1 humain. Il se fixe aux récepteurs du GLP-1 et est résistant à la dégradation par la DPP-4, avec des concentrations plasmatiques restant stables jusqu'à 6 heures après l'injection sous-cutanée.

Plusieurs études randomisées ont comparé l'exenatide à un placebo, l'un et l'autre étant associés à la metformine⁽¹⁰⁾, à des sulfamides hypoglycémisants à doses maximales⁽¹¹⁾ ou à une association à ces deux traitements^(12, 13), pendant une période de suivi de 30 semaines. Les résultats sont sans équivoque, puisqu'ils mettent en relief une diminution significative de poids, de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C). Des études menées à plus long terme renforcent cette observation d'efficacité clinique et métabolique. C'est le cas en particulier du travail de Klonoff *et al.*, publié en 2008, démontrant que l'ensemble de ces bénéfices se maintient après trois années de traitement par Byetta[®]. Les patients avec les HbA1C les plus élevées sont habituellement ceux qui bénéficient le plus du traitement. Le poids de départ n'est pas un facteur prédictif de suc-

Les patients avec les HbA1C les plus élevées sont habituellement ceux qui bénéficient le plus du traitement.

RÉSUMÉ

Les incrétines font aujourd'hui partie à part entière de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Il s'agit, d'une part, des agonistes du GLP-1 (dont le seul représentant actuel en Belgique est le Byetta[®]), d'autre part des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (Januvia[®], Galvus[®]). En pratique de terrain, les analogues du GLP-1 sont utilisés, à ce stade, en cas d'échec d'une bithérapie antihyperglycémisante orale (sulfamides et metformine). Les inhibiteurs DPP-4 se situent *a priori* plus prématurément dans l'escalade thérapeutique du diabète de type 2 (en association avec la metformine ou les sulfamides). Cet article a pour ambition d'analyser le concept physiopathologique à la base du développement de ces médicaments et d'en discuter les données cliniques, à la lumière de la littérature récente.

Mots clés : incrétines, exenatide, sitagliptine, diabète type 2.

Tableau I : Analogues du GLP-1 et inhibiteurs DPP-4 actuellement et prochainement disponibles.

Nom de substance	Nom de spécialité	Laboratoire	Dosage recommandé
Analogues GLP-1			
Exenatide	Byetta [®]	Eli Lilly	2 x 10 µg/jour s.c.
Exenatide LAR*		Eli Lilly	1 x 2 mg/semaine s.c.
Liraglutide*		Novo Nordisk	1 x 0.5 à 2 mg/jour s.c.
Inhibiteurs DPP-4			
Sitagliptine	Januvia [®]	MSD	100 mg/jour p.o.
Vildagliptine	Galvus [®]	Novartis	2 x 50 mg/jour p.o.
Saxagliptine*		BMS	10 mg/jour p.o.

* non disponible en Belgique en 2009

cès⁽¹⁴⁾. La perte pondérale fait suite à une augmentation de satiété avec réduction de l'appétit, encore favorisée par un ralentissement de la vidange gastrique qui peut aussi rendre compte des éventuels effets secondaires digestifs.

Une étude de Heine *et al.* dans *Annals of Internal Medicine* a comparé l'exenatide à une injection vespérale de glargine (Lantus®), ces deux traitements étant associés à une bithérapie orale maximale. Ils observent après 26 semaines, une amélioration comparable de l'HbA_{1c} (-1.1 %) et une diminution plus importante de la glycémie à jeun sous glargine (-51,5 mg/dl vs 25,7 mg/dl). Cela étant, les contrôles glycémiques de journée montrent de meilleures valeurs post-prandiales sous exenatide que sous glargine, en particulier en cours de matinée et soirée. Le poids a quant à lui baissé sous exenatide et s'est majoré sous insuline (respectivement -2.3 et +1.8 kg)⁽¹⁵⁾. Il y avait **moins d'hypoglycémies nocturnes** sous exenatide. Nauck *et al.* ont comparé un traitement par exenatide à l'administration de deux injections quotidiennes d'insuline biphasique aspartate (NovoMix 30®). De nouveau, l'équilibre glycémique global obtenu dans ces deux groupes est tout à fait comparable avec cette fois un effet identique sur la glycémie à jeun. À nouveau, l'exenatide permet cependant de mieux contrôler les hyperglycémies post-prandiales tout en diminuant le poids⁽¹⁶⁾.

En cas d'insulinorequérance antérieure (depuis 3 à 4 ans), l'arrêt de l'insuline et le relais à de l'exenatide au cours de 16 semaines de suivi semble être dans un grand nombre de cas un échec⁽¹⁷⁾. Dans une étude personnelle, nous avons instauré de l'exenatide chez 33 patients diabétiques de type 2 en échec d'une bithérapie orale maximale (HbA_{1c} > 7,5 %). L'âge moyen de nos malades était de 59 ± 11 ans (moyenne ± D.S.), la durée d'évolution du diabète de 11 ans, le poids de 93 ± 16 kg, le tour de taille de 111 ± 12 cm et l'HbA_{1c} de 8.9 ± 1,0 %, à l'inclusion. Ce traitement a permis, après six mois, une amélioration significative de HbA_{1c} à 7.7 ± 1.4 % associée à une perte de poids jusqu'à 89 ± 14 kg et une baisse du tour de taille à 109 ± 12 cm⁽¹⁸⁾.

À côté de ces effets sur la glycémie et le poids, les incrétines tendent à améliorer également la tension artérielle systolique⁽¹⁹⁾, les marqueurs de stéatose hépatique⁽²⁰⁾, de même que le bilan lipidique⁽¹⁴⁾. Une étude récente a aussi montré qu'après une année d'utilisation d'exenatide, il existait une **amélioration significative de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline**, évaluées par le modèle HOMA. Après interruption du médicament, pendant 1 mois, le bénéfice sur la sensibilité était maintenu, contrairement à celui sur la fonction B⁽²¹⁾.

Effets secondaires et contreindications

Un **développement d'anticorps anti-exenatide** au cours des premiers mois de traitement a été signalé sans qu'il n'y ait cependant de répercussion clinique en terme de réponse glycémique dans la majorité des cas.

Depuis la mise sur le marché de l'exenatide, on a rapporté la survenue de **quelques cas de**

pancréatites avec une incidence de 0,34 événements par 1000 patients-années. Cet effet secondaire ne semble cependant pas significatif sachant que l'incidence des pancréatites est déjà majorée par trois fois chez les patients diabétiques de type 2 en comparaison à des sujets contrôlés⁽²²⁾.

L'exenatide n'est **pas recommandé chez les patients diabétiques en insuffisance rénale** (clairance de la créatinine < 30 ml/mn). Quand la clairance se situe entre 30 et 50 ml, l'augmentation de la dose de 5 à 10 µg ne devrait s'effectuer qu'avec prudence et la posologie adaptée en fonction de l'évolution.

Forme retard

Les laboratoires Eli Lilly ont mis au point un analogue du GLP-1 de longue durée d'action, s'administrant à raison d'une injection par semaine. Une étude randomisée a comparé cette formulation à la prise de l'exenatide 10 µg 2 x/jour, sur une période de suivi de 30 semaines. Les traitements hypoglycémisants associés étaient comparables dans les deux groupes. La formulation retard induit une diminution significativement plus importante de l'HbA_{1c} (-1.9 ± 0.1 % vs -1.5 ± 0.1 %), avec un effet plus marqué sur la glycémie à jeun (-2,3 ± 0.2 mmol/L vs -1.4 ± 0.2 mmol/L).

La perte pondérale est quant à elle comparable de même que la fréquence des hypoglycémies. Les nausées seraient moins fréquentes lors de l'utilisation de la forme retard⁽²³⁾. Il devrait être disponible en Belgique en 2010.

2) Liraglutide

Le **liraglutide** est un analogue du GLP-1 humain, s'administrant à raison d'une injection sous-cutanée par jour. Vilsbøll *et al.* ont analysé, pendant 14 semaines l'effet, en monothérapie, de doses croissantes de liraglutide, à savoir 0,65 mg, 1,25 mg et 1,90 mg chez des diabétiques de type 2 et les ont comparées à un placebo. Ils observent une baisse significative de l'HbA_{1c} sous liraglutide, et cela avec un effet d'autant plus marqué que la dose était élevée. Il en va de même pour la glycémie à jeun et pour les glycémies post-prandiales. Le poids a aussi diminué dans les différents groupes de traitement avec, à nouveau, la réduction la plus significative dans le bras 1,90 mg/jour (-2,99 kg). Les **effets secondaires** étaient comparables dans tous les groupes avec cependant plus de nausées sous liraglutide 1,90 mg que sous placebo. Aucune hypoglycémie n'a été rapportée⁽²⁴⁾. Les résultats de Madsbad *et al.* sont identiques et mettent en relief une consolidation des effets favorables lorsque le traitement est administré de manière prolongée⁽²⁵⁾. Une injection quotidienne de liraglutide améliorerait également la fonction cellulaire, objectivée par une augmentation significative des 1^{re} et 2^e phases de sécrétion insulinaire induite par l'injection de glucose⁽²⁶⁾. Plus récemment, les études LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) confirment les bénéfices cliniques et biologiques des médicaments^(27, 28).

L'exenatide n'est pas recommandé chez les patients diabétiques en insuffisance rénale.

Ces molécules sont particulièrement intéressantes compte tenu de leur effet strictement glucose-dépendant.

INHIBITEURS DE LA DPP-4

Un autre moyen "physiologique" de majorer les concentrations sanguines de GLP-1 est de bloquer sa dégradation et donc d'augmenter le produit "en amont".

1) SITAGLIPTINE

La **sitagliptine** est le premier inhibiteur de DPP-4 disponible sur le marché. Il bloque la voie de dégradation du GLP-1 par la dipeptidyl peptidase-4. Ceci se traduit donc par une augmentation prolongée des taux de GLP-1. Sur des bases cliniques, les deux effets principaux des inhibiteurs de DPP-4 sont logiquement de stimuler la production d'insuline en présence de glucose et d'inhiber la sécrétion de glucagon, comme l'exénatide⁽²⁹⁾. Ils réduisent donc les dérivés glycémiqes prandiales et basales. À l'opposé, il n'y a pas d'effet connu à ce stade sur la vitesse de vidange gastrique ou sur la satiété.

Hanefeld *et al.* ont comparé, après 12 semaines de suivi, l'effet de différents dosages de sitagliptine à un placebo chez des patients diabétiques de type 2. Ce traitement améliore significativement l'HbA_{1c} (-0.44 % sous sitagliptine 100 mg/jour vs placebo), de même que la glycémie à jeun (-17,0 mg/dl vs. placebo). Aucun effet sur le poids n'a été objectivé. La tolérance est quant à elle optimale. En particulier, on ne retrouve pas les effets secondaires digestifs documentés sous exénatide⁽³⁰⁾. Des effets comparables sont observés après 24 semaines, à savoir une baisse du taux d'HbA_{1c} de 0,8 à 0,9 % et une baisse de la glycémie à jeun de l'ordre de 20 mg/dl. Ce sont surtout les patients dont l'HbA_{1c} de départ était supérieure à 9 % qui bénéficient du traitement puisque la baisse observée est alors de 1.52 % alors qu'elle n'est que de 0.57 % si la valeur de départ est inférieure 8 %. Dans cette dernière étude, un effet modeste sur le poids était également noté (-1,1 kg sous sitagliptine vs. placebo) (31). Charbonnel *et al.* en 2006 ont démontré l'efficacité d'une association de sitagliptine et de metformine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous biguanide seul. Ce traitement a également des effets favorables sur le bilan lipidique à savoir une réduction du cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides plasmatiques. Le profil de tolérance est excellent avec une incidence d'effets secondaires identique au groupe placebo⁽³²⁾. D'autres études récentes confirment l'efficacité et l'inocuité du médicament^(33, 34). L'efficacité de la sitagliptine a également été comparée à celle d'un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide chez des patients diabétiques de type 2 en échec d'une monothérapie orale par biguanide. Après 52 semaines, l'amélioration de l'HbA_{1c} était comparable dans les deux groupes (-0,67 %). Les auteurs ont observé une perte pondérale significative dans le groupe sitagliptine et une prise pondérale dans le groupe glipizide (respectivement -1,5 et +1,1 kg)⁽³⁵⁾.

2) VIDAGLIPTINE

Des effets comparables sont observés sous **vildagliptine**. Une étude de Rosenstock *et al.* a comparé son utilisation à celle de la rosiglitazone. Ils observent des effets similaires de réduction de la glycémie à jeun (-1,3 et -2,3 mmol/L, respectivement) et de l'HbA_{1c} (-1,1 ± 0,1 et -1,3 ± 0,1 %, respectivement). Le traitement par inhibiteur de DPP-4 empêche cependant la prise pondérale (-0,3 ± 0,2 kg sous sitagliptine et +1,6 ± 0,3 kg sous rosiglitazone)⁽³⁶⁾. Une autre étude récente de Rosenstock *et al.* montre quant à elle une réduction d'HbA_{1c} de 1,9 % en cas d'association vildagliptine-pioglitazone, chez des patients n'ayant jamais reçu auparavant d'anti-diabétiques oraux pour traiter leur diabète⁽³⁷⁾.

Il est à noter que conceptuellement l'inhibition de l'enzyme doit être très spécifique de la DPP-4. En effet, des inhibiteurs insuffisamment sélectifs pourraient entraîner des effets secondaires. C'est ce qui a été observé dans des modèles animaux lorsque l'inhibition portait également sur les DPP-8 et 9, structurellement très proches de l'enzyme qui nous occupe⁽³⁸⁾.

CONCLUSIONS ET APPLICATION CLINIQUE

Les incrétines sont une nouvelle classe médicamenteuse. Elles viennent enrichir l'arsenal déjà à notre disposition pour traiter les diabétiques de type 2⁽³⁹⁾. De part leur mécanisme d'action ces molécules sont particulièrement intéressantes compte tenu de leur effet strictement glucose-dépendant. Les analogues du GLP-1 se situent loin dans l'escalade thérapeutique de prise en charge du diabétique de type 2, **en cas d'échec d'une bithérapie orale associant biguanides et sulfamides hypoglycémiantes à doses maximales**. Le seul analogue du GLP-1 disponible actuellement est l'exénatide. Il s'administre en voie sous-cutanée, deux fois par jour, à une dose fixe (majorée progressivement selon la tolérance). Ce traitement améliore significativement l'hémoglobine glycatée tout en permettant une perte pondérale et une diminution du tour de taille, ce qui est particulièrement appréciable chez les diabétiques de type 2. La tolérance est relativement bonne hormis des nausées modérées au début du traitement, rarement responsables d'un arrêt de celui-ci et des hypoglycémies également rares, liées au traitement sulfamide associé. La question reste cependant posée quant à la durée de leur efficacité, avant le passage à l'insuline. Les inhibiteurs des DPP-4 sont utilisés en Belgique **comme molécule adjuvante après échec d'un biguanide en bithérapie, éventuellement en association aussi avec un sulfamide**. Ils offrent l'avantage d'améliorer le contrôle glycémiqes tout en évitant la survenue d'hypoglycémies, en ayant un effet neutre sur le poids. Notre palette thérapeutique est donc enrichie de nouveaux médicaments au profil particulièrement intéressant. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; **358**: 2560-72.
2. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; **358**: 580-91.
3. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009; **373**: 1765-72.
4. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; **29**: 46-52.
5. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, and al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 3717-23.
6. Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, Lyssenko V, et al. The T allele of rs7903146 *TCF7L2* is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia* 2009; **52**: 1298-1307.
7. Preumont V. Les incrétines (analogues de la GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med.* 2009; **128** (3): S37-45.
8. Nauck M, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, and al. Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; **36**: 741-44.
9. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; **3**: 153-165.
10. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, and 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.
11. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, and al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2628-35.
12. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, and al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1083-1091.
13. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, and al. Exenatide elicits sustained glycemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulfonylureas with or without metformin. *Diabetes, Metabolism Research and Reviews* 2006; **22**: 483-91.
14. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res.* 2008; **24** (1): 275-86.
15. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ and al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2005; **143**: 559-69.
16. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; **50**: 259-67.
17. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 2767-72.
18. Preumont V, Jamart J, Munyentwali H, Hermans MP, Buysschaert M. Evolution of HOMA indices (B, S, BxS) after 6 months exenatide therapy in type 2 diabetes patients. *Diabetes.* 2009; suppl. 1, **58**: A725, 2042.
19. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Mac Connell LA, and al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics.* 2008; **30**: 1448-60.
20. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowls CL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics.* 2007; **29**: 139-53.
21. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, et al. One-year treatment with exenatide improves β -cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients. A randomized control trial. *Diabetes Care.* 2009; **32**: 762-68.
22. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>
23. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2008; **372**: 1240-50.
24. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thin T, Krarup T, et al. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 1608-10.
25. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211). *Diabetes Care* 2004; **27**: 1335-42.
26. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, Levin K, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine.* 2008; **25**: 152-6.
27. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009; **373**: 473-81.
28. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009; **32**: 84-90.
29. Drucker DJ. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 1335-43.
30. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007; **23**: 1329-39.
31. Aschner P, Kipnes MS, Luceford JK, Sanchez M, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; **29**: 2632-37.
32. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, 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.
33. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luceford JK, Johnson J, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 1979-87.
34. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics.* 2006; **28**: 1556-68.
35. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. 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, Obesity & Metabolism.* 2007; **9**: 194-205.
36. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills A, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 217-23.
37. Rosenstock J, Kim SW, Camisasca RP, Cressier F, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism.* 2007; **9**: 175-85.
38. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Elermann GE, Beconi MG, Biftu T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes. Potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes.* 2005; **54**: 2988-94.
39. Buysschaert M. Diabétologie clinique. 3^e Edition, De Boeck, Louvain-La-Neuve, Paris, 2006.

Texte demandé par la Rédaction.
Reçu en juin 2009.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Les incrétines dont le GLP-1 sont produites par les cellules endocrines de l'intestin grêle en réponse à l'apport de nourriture. Le GLP1 produit sous l'influence du glucose ralentit la vidange gastrique, stimule l'activité sécrétrice des cellules b et diminue la réponse des cellules a. Il n'a pas d'effet sur cette sécrétion en l'absence de nutriment et il n'y a pas de riposte insulinaire accrue lorsque la glycémie est basse ou normale. La sécrétion de glucagon n'est pas inhibée en cas d'hypoglycémie. Dans le diabète de type 2, la production de GLP-1 est diminuée.
2. L'exenatide présente 50% de similitude avec le GLP-1 humain. Vs placebo, en association avec la metformine, il diminue significativement le poids, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glycatée. Il permet le contrôle des hyperglycémies post-prandiales tout en diminuant le poids. Les incrétines tendent à améliorer la tension artérielle systolique, les marqueurs de stéatose hépatique, et le bilan lipidique. Le développement d'anticorps anti-exenatide s'observe parfois. La molécule provoque des nausées, quelques cas de pancréatites et elle n'est pas recommandée chez les patients diabétiques en insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
4. La forme retard d'exenatide à longue durée d'action s'administre une fois par semaine et donne moins d'effets secondaires pour une efficacité supérieure.
5. La sitagliptine est un inhibiteur de la DPPA qui bloque la dégradation du GLP1 en amont. Elle stimule la production d'insuline en présence de glucose et inhibe la sécrétion de glucagon, comme l'exenatide. Elle réduit donc les dérives glycémiques prandiales et basales. Sans effet connu sur la vitesse de vidange gastrique ou sur la satiété. Ce traitement bénéficie surtout aux patients dont l'HbA1C de départ était supérieure à 9%.
6. Les analogues du GLP-1 se situent loin dans l'escalade thérapeutique de prise en charge du diabétique de type 2, en cas d'échec d'une bithérapie orale associant biguanides et sulfamides hypoglycémisants à doses maximales.
7. Les inhibiteurs des DPP-4 sont utilisés en Belgique comme molécule adjuvante après échec d'un biguanide en bithérapie, éventuellement en association aussi avec un sulfamide.

La Rédaction