

Les nouvelles classes thérapeutiques

1) Les « Incrétines »

Qu'est ce que l'effet Incrétine ? C'est la stimulation de la sécrétion d'Insuline par des hormones intestinales, le GIP et principalement le GLP1.

Ces deux hormones sont stimulées par la prise alimentaire et sécrétées au niveau de l'estomac et de l'intestin proximal ; elles ont plusieurs actions :

- Elles stimulent la sécrétion d'Insuline en réponse au glucose (action uniquement glucodépendante), ce qui produit un effet initiateur et potentialisateur de l'insulinosécrétion ;
- Elles inhibent la sécrétion de Glucagon ;
- Elles ralentissent la vidange gastrique et diminuent la prise alimentaire, et ainsi favorisent la perte de poids ;
- Elles ont aussi des effets sur la croissance et la survie des cellules β : elles augmentent la masse β cellulaire en stimulant la prolifération et la néogénèse des cellules β , et/ou en réduisant l'apoptose de ces mêmes cellules β .

2 types de produits ont été développés pour utiliser l'effet incrétine en thérapeutique :

- **Les incrétinomimétiques ou agonistes du GLP1** : ils agissent comme le GLP1 en stimulant les récepteurs de celui-ci ; ils induisent une concentration élevée, pharmacologique, de GLP1.
- **Les inhibiteurs de la DPP4** (enzyme qui inactive le GLP1) : ils inhibent la dégradation du GLP1 endogène ce qui permet d'augmenter sa demi-vie et sa concentration plasmatique et ainsi son effet insulinosécréteur physiologique.

Les incrétinomimétiques ou agonistes du GLP1 :

Un seul produit actuellement disponible : **l'Exenatide ou BYETTA®**, utilisable uniquement par voie injectable : 2 injections sous-cutanées (5 puis 10 μg x 2) par jour, avant le repas.

Efficacité : l'Exenatide possède tous les effets du GLP1. On dispose d'études en association à une monothérapie par metformine, sulfamide ou glitazone, et en association à une bithérapie metformine + sulfamide (et en comparaison avec une insuline basale). La baisse d'HbA1c est en moyenne de 1 % (effet maximal lorsque l'HbA1c se situe aux alentours de 8 %), et elle se maintient tout au long de l'utilisation (jusqu'à 2 ans). La perte de poids, qui se maintient également tout au long de l'utilisation, est de - 4 kgs.

Effets secondaires : nausées ++ (40 à 50% des cas), hypoglycémies,

AMM : en association avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant ou l'association des 2.

Remboursement en France : uniquement en trithérapie, en association avec metformine + sulfamide.

Prix : 110 € par stylo

Forme à libération prolongée (1 injection hebdomadaire) en cours d'étude.

Les inhibiteurs de la DPP4 ou Gliptines :

Sitagliptine (JANUVIA®), XELEVIA®) et Vidagliptine (GALVUS®)

Sitagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (JANUMET® et VELMETIA®)

Vidagliptine 50 mg + metformine 1000 mg (EUCREAS®)

Posologie

JANUVIA®, XELEVIA® 100 mg : 1 comprimé par jour

GALVUS® 50 mg : 1 comprimé matin et soir

JANUMET®, VELMETIA® et EUCREAS® : 1 comprimé matin et soir

Efficacité démontrée en monothérapie, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant et à la pioglitazone ; les meilleurs résultats sont observés en association à la metformine. ; la baisse moyenne d'HbA1c observée est de 0.7 à 1%

AMM : en monothérapie, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant ou à une glitazone, et en trithérapie en association avec metformine + sulfamide hypoglycémiant

Remboursement en France :

Effets secondaires : pas de différence avec placebo dans la plupart des études, mais une méta-analyse révèle une augmentation des infections ORL ?

Prix :

JANUVIA®, XELEVIA® 100 mg : 50 € la boîte de 28 comprimés

GALVUS® 50 mg : 53.19 € la boîte de 60 comprimés

JANUMET®, VELMETIA® : € la boîte de 60 comprimés

EUCREAS® : 53.19 € la boîte de 60 comprimés

Questions concernant les « incrélines » :

- Effets secondaires à long terme : risque de prolifération ? effets extra-pancréatiques (sur les multiples substrats de la DPP4, notamment au niveau immunitaire, réelle sélectivité pour la DPP4) ?
- Efficacité au long cours sur le déclin de la fonction insulaire du diabétique de type 2 ?