

Antidiabétiques oraux : les gliptines

Par M. Zitouni Imounachen

Présentation

Les gliptines sont une nouvelle classe de médicaments qui vient enrichir l'arsenal déjà riche des traitements de diabète de type 2. Cette classe de médicaments est composée de :

- La Sitagliptine seule (figure 2) : Januvia®, ou associée à la metformine : Janumet®
- La Vildagliptine seule (figure 1) : Galvus®, ou associée à la metformine : Eucréas®
- La Saxagliptine (Onglyza®) (figure 3)

Seule la Sitagliptine est commercialisée à ce jour au Maroc (Januvia® et Janumet®), la Vildagliptine et la Saxagliptine sont commercialisées dans certains pays, notamment en France.

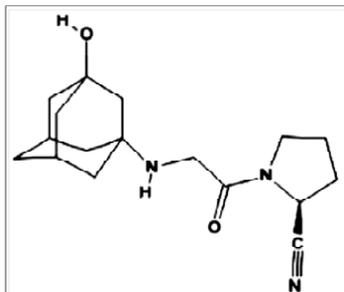


Figure 1 : Structure chimique de la Vildagliptine

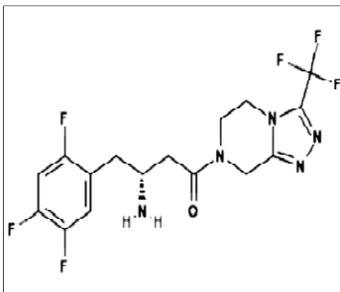


Figure 2 : Structure chimique de la Sitagliptine

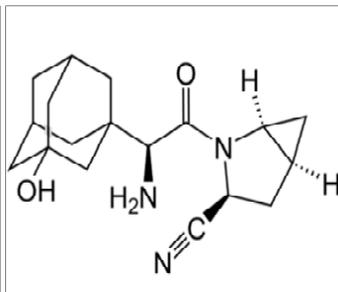


Figure 3 : Structure chimique de la Saxagliptine

Mécanisme d'action (figure 4)

Deux hormones sont impliquées dans "l'effet incrétine" : le Glucagon like peptide 1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Ces hormones sont sécrétées par l'intestin en réponse à l'alimentation et stimulent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. On estime qu'environ 50 % de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas est liée à "l'effet incrétine". Le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion, freine le glucagon de façon glucodépendante et a un effet trophique sur la masse β cellulaire. Par ailleurs, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et régule la prise alimentaire et l'appétit. Le GLP-1 est rapidement dégradé par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Lors du diabète de type 2, "l'effet incrétine" est très altéré en rapport avec un déficit en GLP-1. Compte tenu de ses différentes actions, le GLP-1 constitue un bon candidat pour le traitement du diabète de type 2. Deux approches thérapeutiques ont été développées : les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4. Les inhibiteurs DPP-4, appelés aussi gliptines, sont hautement sélectifs, réduisent la dégradation endogène de GLP-1. Ils ont des effets similaires au GLP-1 avec moins d'effets secondaires. Les hypoglycémies sont exceptionnelles avec ces deux classes médicamenteuses à cause de leur effet glucodépendant.

Qu'est-ce que l'effet incrétine ?

Lors d'un repas, de nombreuses hormones sont sécrétées par les cellules endocrines de la paroi du tractus gastro-intestinal. Parmi les effets digestifs et métaboliques de celles-ci, on a appelé "effet incrétine" la stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse à l'ingestion d'aliments. Ainsi, après une charge orale en glucose, une sécrétion d'insuline nettement plus importante qu'après la même charge par voie intraveineuse a été démontrée chez le sujet sain. Cette démonstration expérimentale, effectuée au début des années 60, a été suivie par l'identification de deux peptides responsables de l'effet incrétine, le GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) et le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), qui sont sécrétés par des cellules endocrines intestinales appelées cellules K (GIP) et cellules L (GLP-1). On a calculé que 50 à 70% de la réponse insulinaire à une charge orale en glucose sont imputables à l'effet incrétine.

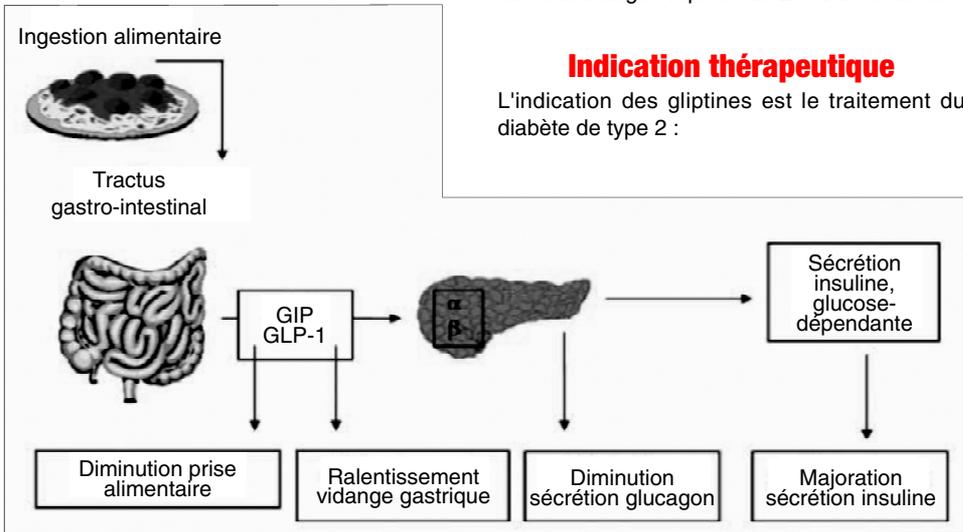
Pharmacocinétique

La Sitagliptine :

- bien absorbée après administration orale,
- pas d'interaction avec l'alimentation,
- peu liée aux protéines,
- pas d'interaction médicamenteuse cliniquement importante,
- pas d'inhibition ou d'activation significative du cytochrome P450,
- excrétée principalement par voie rénale sous forme inchangée.

La Vildagliptine :

- un pic de concentration plasmatique après administration orale qui est obtenu après 2 heures,
- pas d'interaction avec les aliments et une biodisponibilité absolue de 85%,
- faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %).
- Les études in vitro ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450.
- Environ 85 % de la dose absorbée est excrétée dans les urines et 15 % de la dose est retrouvée dans les fèces.
- La demi-vie d'élimination de la vildagliptine est d'environ 3 heures, et l'élimination rénale sous forme inchangée représente 23 % de la dose.



Indication thérapeutique

L'indication des gliptines est le traitement du diabète de type 2 :

Figure 4 : Effets du GPL-1 et du GIP en réponse à une prise alimentaire

- en monothérapie pour la Sitagliptine, uniquement si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée,

- en bithérapie, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, ou à une glitazone, lorsque les règles hygiéno-diététiques et la monothérapie ne donnent pas un bon contrôle glycémique,

- en trithérapie en association avec la metformine et avec un sulfamide hypoglycémiant.

L'utilisation des gliptines est à privilégier pour les patients pour qui la prévention du risque d'hypoglycémie est importante, et une prise de poids potentiellement délétère.

Effets secondaires

Les principaux effets secondaires décrits avec les gliptines sont :

- infections des voies aériennes supérieures,
- réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angioœdème et lésions cutanées exfoliatives y compris le syndrome de Stevens-Johnson),
- élévation des transaminases (vildagliptine),
- troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales),
- troubles musculo-squelettiques,
- toxicité sur la reproduction chez l'animal,
- passage dans le lait maternel.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- femme enceinte ou allaitante,
- enfant et adolescent,
- diabète de type 1 et personnes en acidocétose diabétique,
- insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/mn)
- anomalies hépatiques,
- insuffisance hépatique sévère pour la sitagliptine,
- transaminases > 3N pour la vildagliptine.

Précautions d'emploi

- Chez les sujets âgés de plus de 75 ans,
- chez les insuffisants cardiaques pour la vildagliptine,
- surveillance de la digoxinémie,
- surveillance des transaminases pour la vildagliptine.

Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction semble, pour le moment et au vu des données disponibles à ce jour, faible.