

pharmActuel

CAHIER SCIENTIFIQUE À THÈMES

2025
N° 05

Physiologie des incrétines

Médicaments fondés sur les incrétines

Indications médicales

Utilisation et conseils

Perspectives

MÉDICAMENTS FONDÉS SUR LES INCRÉTINES

Propriétés et indications

Éditorial

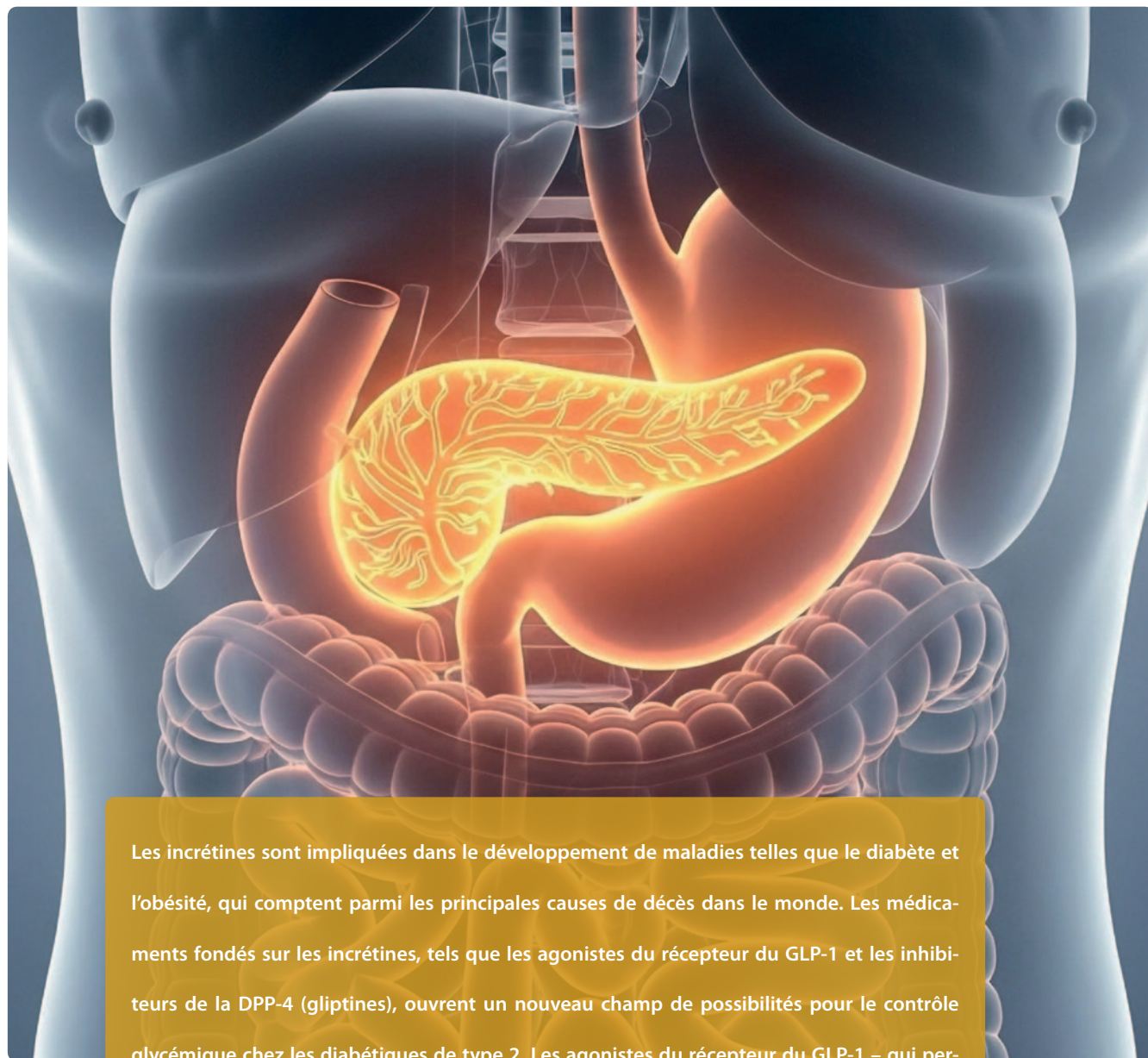


Photo : Kusumawardhana – stock.adobe.com

Les incrétines sont impliquées dans le développement de maladies telles que le diabète et l'obésité, qui comptent parmi les principales causes de décès dans le monde. Les médicaments fondés sur les incrétines, tels que les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), ouvrent un nouveau champ de possibilités pour le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2. Les agonistes du récepteur du GLP-1 – qui permettent de réduire le poids corporel et offrent une protection cardiovasculaire – sont par ailleurs autorisés, sous certaines conditions, pour le traitement du surpoids et de l'obésité ainsi que pour la prévention des événements cardiovasculaires.

Le présent cahier donne une vue d'ensemble sur les propriétés pharmacologiques et les effets des médicaments fondés sur les incrétines ainsi que sur leurs indications, et fournit des recommandations pour le conseil en officine.

Sabine Liniger, Pharm. dipl. féd.

Table de matières

1.	Introduction	5
2.	Physiologie des incrétines et de la DPP-4	6
2.1	GIP et GLP-1	6
2.2	La DPP-4 et sa fonction	6
2.3	L'effet incrétine	7
3	Médicaments fondés sur les incrétines	8
3.1	Classification	8
3.2	Agonistes du récepteur du GLP-1	9
3.2.1	Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	8
3.2.2	Principes actifs	10
3.2.3	Effets indésirables	12
3.3	Inhibiteurs de la DPP-4	14
3.3.1	Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques	14
3.3.2	Principes actifs	14
3.3.3	Effets indésirables	15
3.4	Points communs et différences	15
4	Indications	16
4.1	Diabète	16
4.1.1	Classification	16
4.1.2	Symptômes et diagnostic	17
4.1.3	Traitement	18
4.1.4	Études cliniques	20
4.2	Obésité et surpoids	21
4.2.1	Définition et classification	21
4.2.2	Causes, facteurs de risque et complications	22
4.2.3	Options thérapeutiques et efficacité des agonistes du récepteur du GLP-1	22
4.2.4	Effets indésirables et inconvénients des agonistes du récepteur du GLP-1	23
4.3	Maladies cardiovasculaires	23
4.3.1	Définition et facteurs de risque	23
4.3.2	Traitement	23
4.4	Autres indications potentielles	24
4.4.1	Hépatopathies	24
4.4.2	Démence, dépression et maladie de Parkinson	25
4.4.3	Maladie rénale chronique	25



5	Conseils d'utilisation – conseil aux patients	26
5.1	Administration	26
5.2	Mises en garde et précautions	27
5.3	Contrôle glycémique	28
6	Perspectives	30
7	Informations complémentaires	31
8	Références	32
9	Contrôle des connaissances	35

Médicaments fondés sur les incrétines

Propriétés et indications

→ *Auteure :*
Sabine Liniger, Pharm. dipl. féd.

→ *Révision :*
Philipp A. Gerber, Pr Dr méd.,
chef de clinique, Hôpital universitaire de Zurich,
Clinique d'endocrinologie, de diabétologie
et de nutrition clinique

Ce cahier est conforme à l'état des connaissances en juin 2025. Les informations ont toutes été rigoureusement contrôlées mais sont publiées avec les réserves d'usage.

Pour faciliter la lisibilité du texte, nous avons privilégié soit le genre masculin, soit le genre féminin. Dans chaque cas, on entend les deux genres.



Partie intégrante du programme annuel de formation de pharmActuel au prix de CHF 350.- hors TVA.

6 parutions par an.

Accrédité pour la formation postgrade et continue en pharmacie d'officine FPH (rôle 1 ; expert pharmaceutique) et pour la formation continue pour le certificat de formation complémentaire FPH Anamnèse en soins primaires.

Accrédité pour la formation continue en pharmacie hospitalière et pour le certificat de formation complémentaire FPH en pharmacie clinique.

1 Introduction

Les incrétines [de **inkret-*; du latin *in-* = dans, à l'intérieur, *cernere* = séparer, scinder] sont des hormones peptidiques libérées par la paroi de l'intestin grêle en réponse à la prise alimentaire. Elles régulent la sécrétion d'insuline et influencent le métabolisme lipidique, la motilité intestinale, l'appétit et le poids corporel. Les incrétines constituent donc le fondement de l'utilisation d'incrétinomimétiques médicaments fondés sur les incrétines dans le traitement et la prévention – notamment du diabète de type 2 –, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires [1].

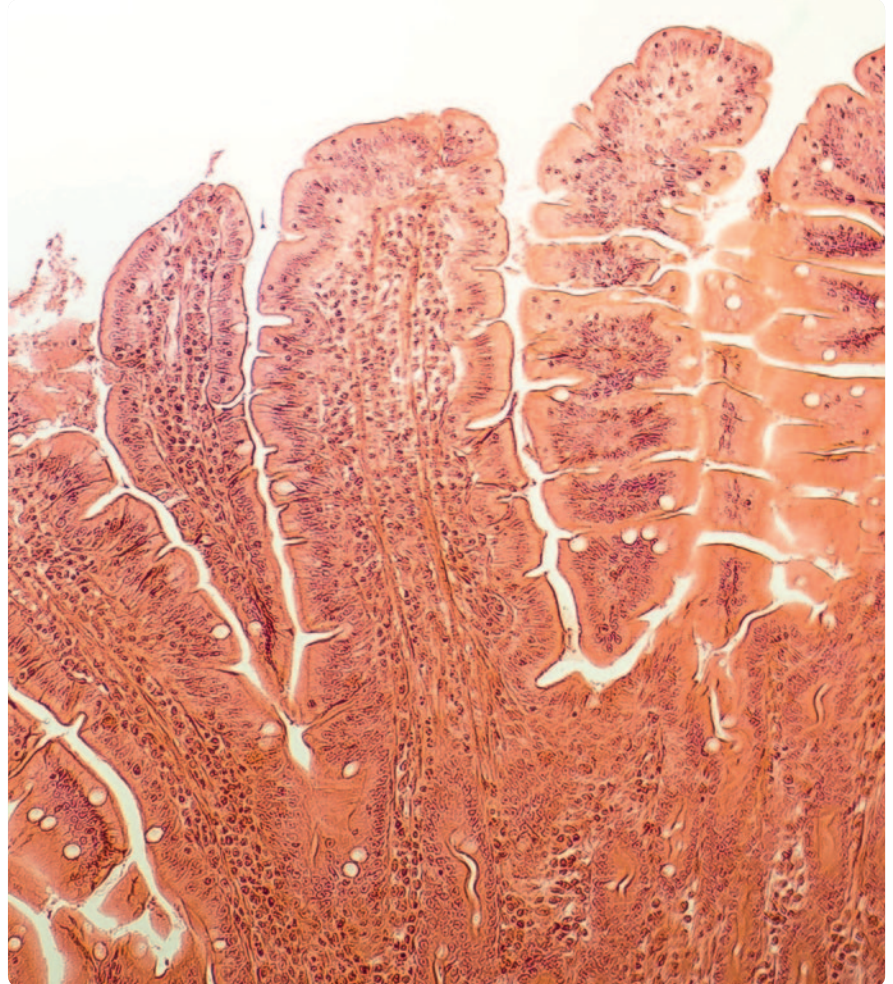
Il y a environ 120 ans, le diabète – qui n'était alors pas encore réparti en diabète de type 1 et de type 2 – était une maladie rare et presque toujours mortelle (en particulier le diabète de type 1). Très tôt, on a soupçonné un lien entre la fonction pancréatique et une glycémie élevée.

En 1906, l'hypothèse selon laquelle des « extraits » spécifiques de l'intestin grêle pourraient stimuler la fonction pancréatique a été formulée pour la première fois. Ces substances ont ensuite été appelées « incrétines ». La découverte de l'insuline en 1921 a révolutionné le traitement du diabète de type 1, mais il a fallu des décennies pour découvrir le rôle des hormones intestinales dans le métabolisme du glucose et leur influence sur la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2 [2].

Ce n'est que dans les années 1980 que les hormones incrétines GIP et GLP-1, qui stimulent la libération d'insuline et réduisent la glycémie, ont été découvertes [3].

Vue au microscope optique de villosités de l'intestin grêle (Grossissement 40 fois)

Source : Dr_Microbe – stock.adobe.com.



6 2 Physiologie des incrétines et de la DPP-4

Les incrétines sont des hormones peptidiques produites en réponse à l'ingestion d'aliments, qui participent entre autres à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose.

2.1 GIP et GLP-1

Les deux incrétines les plus importantes et les mieux documentées sont le **peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP)** et le **peptide de type glucagon-1 (GLP-1)**. Le premier est libéré par les cellules K dans la partie supérieure de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum), le second par les cellules L dans la partie distale de l'intestin grêle (iléon) et le côlon [3, 4].

Les peptides de type glucagon (gluca-gon-like) proviennent du même gène proglu-cagon que le glucagon, mais leurs effets sont différents [5].

En cas d'hyperglycémie, le GLP-1 et le GIP stimulent la **libération d'insuline** par les cellules bêta du pancréas. Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques, ce qui entraîne une baisse supplémentaire de la glycémie. La baisse des taux de glucagon, associée à des concentrations accrues d'insuline, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose, ce qui conduit à son tour à une **baisse de la glycémie** [4].

Les effets du GIP et du GLP-1 sont dépendants du glucose. Lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline ni de suppression accrue de la sécrétion de glucagon.

La **libération du GIP** intervient quelques minutes après l'ingestion d'ali-

ments, en particulier après la consommation d'aliments à indice glycémique élevé tels que le glucose, le pain blanc et les aliments riches

« Le GLP-1 ralentit la vidange et la motilité gastriques, ce qui ralentit l'absorption du glucose et permet une augmentation régulière de la glycémie. »

en amidon. Les lipides et les protéines stimulent également la libération du GIP, mais sans entraîner une libération d'insuline. En outre, le GIP est un régulateur important du métabolisme postprandial qui agit de surcroît sur les récepteurs d'autres types de cel-

lules, telles que les adipocytes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules neuronales [4].

La **libération de GLP-1** se produit notamment après la consommation d'aliments riches en fibres ou d'hydrates de carbone à faible indice glycémique (p. ex. avoine, lentilles). Outre ses effets sur le métabolisme du glucose, le GLP-1 a également de nombreux effets sur d'autres organes et tissus.

Au niveau de l'**estomac**, le GLP-1 ralentit la vidange et réduit la motilité, ce qui ralentit l'absorption du glucose et permet une augmentation régulière de la glycémie postprandiale et contribue à prévenir les pics glycémiques.

Au niveau du **cerveau**, il stimule la sensation de satiété, ce qui entraîne une baisse de l'appétit et une perte pondérale. Des effets neuroprotecteurs ont également été observés.

En ce qui concerne les **effets cardiovasculaires**, on constate une amélioration de la fonction endothéliale et des effets cardioprotecteurs, tels qu'une légère baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Dans le **tissu musculaire**, le GLP-1 augmente la sensibilité à l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption du glucose. De plus, le GLP-1 augmente la circulation sanguine, permettant ainsi une amélioration du meilleur transport des nutriments et de l'oxygène [4, 6].

La figure 1 donne une vue d'ensemble sur les effets du GLP-1 et du GIP.

Fig. 1: Effets du GLP-1 et du GIP

Source: d'après [71]



2.2 La DPP-4 et sa fonction

L'activité du GIP et du GLP-1 est régulée par l'enzyme **dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)** (fig. 2), qui hydrolyse les incrétines en quelques minutes et les transforme en substances inactives.

L'enzyme DPP-4, également connue sous le nom de CD26, est une glycoprotéine transmembranaire dotée d'une activité en-

Fig. 2 : Modèle ruban de l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)



Fig. 3 : Effets des incrétines et des inhibiteurs de la DPP-4 sur la régulation glycémique

Source : Ilmari Karonen traduit par Benff, CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons

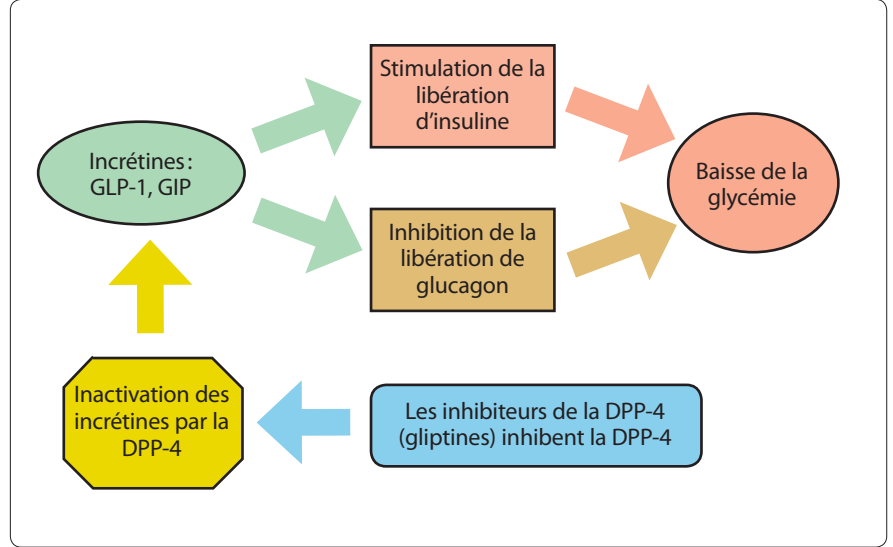
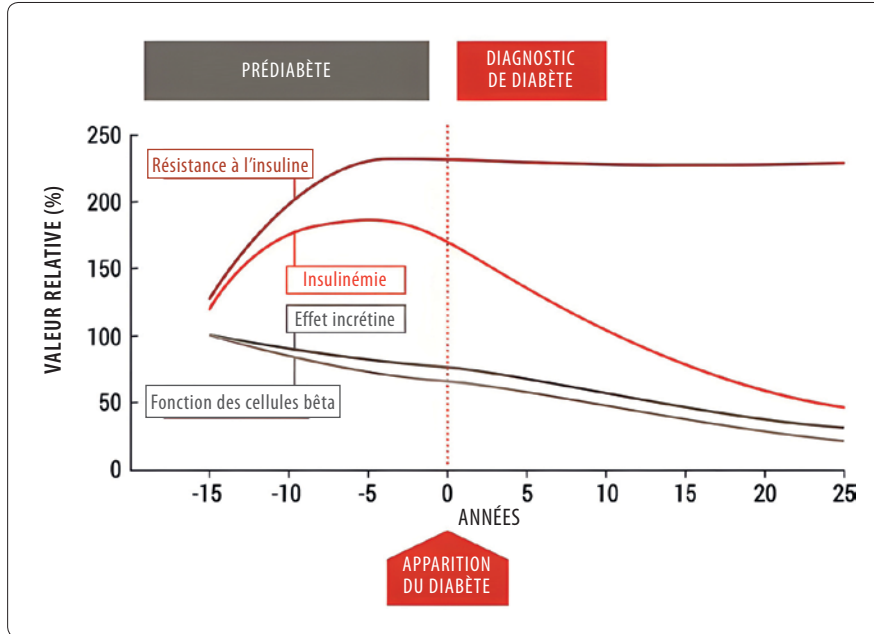


Fig. 4 : Modification de l'effet incrétine dans le diabète de type 2

Source : de.lilly.com



portante que l'administration intraveineuse de la même quantité de glucose, bien que le taux de glucose – la glycémie – soit identique. Cet effet est principalement déclenché par le GLP-1 et le GIP.

L'effet incrétine contribue de manière significative au **maintien d'une tolérance au glucose normale** chez les personnes en bonne santé métabolique. En revanche, il est perturbé en cas de diabète de type 2 (fig. 4). Chez les personnes en bonne santé, jusqu'à 70% de la sécrétion d'insuline postprandiale est médiée par les incrétines, tandis que cet effet est significativement atténué chez les diabétiques de type 2 [8, 9].

Mécanisme de l'effet incrétine

1. Prise alimentaire → le glucose passe dans l'intestin grêle
2. Les cellules entéroendocrines sécrètent du GLP-1 et du GIP
3. Le GLP-1 et le GIP stimulent la libération d'insuline dépendante du glucose
4. Le GLP-1 inhibe en outre la sécrétion de glucagon, retarde la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété.

zymatique de sérine protéase. Outre la régulation du système incrétine (dégradation du GLP-1 et du GIP, réduction de l'effet insulino-trope), elle joue également un rôle primordial dans le système immunitaire (effet sur l'activation des lymphocytes T et la régulation de l'inflammation) et dans le métabolisme (clivage de peptides tels que le stromal cell-derived factor-1 [SDF-1], modulation de l'athérosclérose et de la fibrose). Elle participe également à la régulation de l'appétit, à l'homéostasie circulatoire et à la transmis-

sion des signaux neuroendocriniens [7].

La figure 3 montre une représentation schématique de l'interaction entre le GLP-1, le GIP et la DPP-4.

2.3 L'effet incrétine

L'**effet incrétine** est un phénomène physiologique selon lequel, chez les personnes en bonne santé, la prise orale de glucose entraîne une sécrétion d'insuline nettement plus im-

8 3 Médicaments basés sur les incrtines

L'effet des incrétones sur l'homéostasie du glucose a conduit au développement de médicaments fondés sur les incrétones pour le traitement du diabète de type 2: les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4.

L'effet des incrétones sur l'homéostasie du glucose a conduit au développement de traitements basés sur les incrétones dans le diabète de type 2 Source: Kwangmoozaa – stock.adobe.



3.1 Classification

Les médicaments basés sur les incrétones sont répartis en **deux catégories principales** :

Les **agonistes du récepteur du GLP-1** (AR-GLP-1) – également appelés analogues du GLP-1 ou **mimétiques de l'incrétine** – sont une classe de substances actives parmi les antidiabétiques qui ont été initialement développés spécifiquement pour le traitement du diabète de type 2. Ils imitent l'effet des incrétones endogènes. Les substances actives telles que l'exénatide, le liraglutide, le dulaglutide et le sémaglutide en font entre autres partie.

Les **inhibiteurs de la DPP-4** (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, **gliptines**) augmentent le taux endogène de GLP-1, stimulant ainsi l'effet incrétine. Ils sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Il s'agit de la vildagliptine, de la sitagliptine, de la saxagliptine et de la linagliptine.

3.2 Agonistes du récepteur du GLP-1

Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont **des peptides ou des conjugués peptidiques** généralement administrés par injection sous-cutanée. Le sémaglutide existe également sous forme orale [3].

basés Le tableau 1 présente les différences entre les effets physiologiques du GLP-1 endogène et les effets pharmacologiques des agonistes du récepteur du GLP-1.

3.2.1 Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Les agonistes du récepteur du GLP-1 se lient sélectivement au **récepteur du GLP-1**, les récepteurs cibles du GLP-1 natif, qu'ils activent en permanence avec des effets nettement plus puissants (fig. 5).

Les récepteurs du GLP-1 sont exprimés dans différents organes et systèmes (pancréas, cerveau, cœur, système vasculaire, système immunitaire, reins, etc.) [3, 5]. Certaines substances actives telles que le tirsépatide agissent également sur les **récepteurs du GIP** (chap. 3.2.2).

Le tableau 2 donne une vue d'ensemble sur l'efficacité thérapeutique des agonistes du récepteur du GLP-1 et des agonistes du récepteur du GIP.

L'activation du récepteur du GLP-1 entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline, une diminution de la libération de glucagon et donc un meilleur contrôle

Tableau 1 : Comparaison du GLP-1 endogène aux agonistes du récepteur du GLP-1

Propriétés	GLP-1 (physiologique)	AR-GLP-1 (pharmacologique)
Demi-vie	~1 à 2 minutes (métabolisation rapide par la DPP-4)	Heures à jours (modifiés pour augmenter la résistance à la DPP-4 et allonger la durée de l'effet)
Durée de l'effet	Brève, postprandiale	Prolongée – administration quotidienne ou hebdomadaire selon le principe actif
Liaison au récepteur du GLP-1	Transitoire, activation naturelle	Activation du récepteur plus longue et de plus forte intensité
Sécrétion d'insuline	Dépendante du glucose, uniquement brève	Stimulation dépendante du glucose renforcée et prolongée
Inhibition du glucagon	Postprandiale	Inhibition plus marquée y compris à jeun
Inhibition de l'appétit	Faible à modérée	Effet central parfois important sur les centres de la satiété hypothalamiques
Effet sur la vidange gastrique	Ralentissement de courte durée (régulateur)	Ralentissement plus marqué et de plus longue durée
Effets systémiques (p. ex. cardiaques, rénaux, hépatiques)	Limités par une durée de passage courte	En partie cardioprotecteur, néphroprotecteur, anti-inflammatoire