

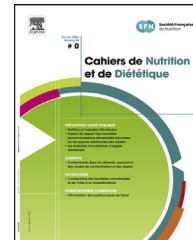


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHYSIOLOGIE

De la découverte des incrétines aux blockbusters coupe-faim. 100 ans de recherches pour arriver sous les feux de l'actualité thérapeutique



From incretin discovery to anti-obesity blockbuster drugs. 100 years of research to move from shadow to spotlight

**Bernard Portha^{a,*}, Junjun Liu^b, Jamileh Movassat^a,
Cécile Turrel-Cuzin^a**

^a *Unité biologie fonctionnelle et adaptative (BFA), CNRS UMR 8251, laboratoire biologie et pathologie du pancréas endocrine (B2PE), université Paris-Cité, 75013 Paris, France*

^b *Shandong Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong First Medical University, 18877, Jingshi Road, Jinan 250001, Chine*

Reçu le 10 avril 2024 ; accepté le 14 septembre 2024

Disponible sur Internet le 18 octobre 2024

MOTS CLÉS

Incrétines ;
GIP ;
GLP-1 ;
GLP1-RA ;
Agonistes
multi-récepteurs ;
Médicaments
anti-obésité

Résumé Les incrétines, hormones libérées par l'intestin, jouent un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme énergétique postprandial. Trente ans se sont écoulés depuis la première démonstration des effets hypoglycémisants de l'hormone intestinale GLP-1 chez les personnes atteintes de diabète de type 2. L'évolution des connaissances fondamentales a d'abord rendu possible l'émergence d'inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui limitent l'inactivation du GLP-1 et GIP, prolongeant ainsi leur durée de vie systémique après l'ingestion d'un repas. Elle a été rapidement suivie par l'invention de plusieurs agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP1-RAs) basés sur l'exendine-4 et le GLP-1 natif, disponibles sous forme de formulations à usage s.c. (exénatide, liraglutide, sémaglutide) ou oral (oral sémaglutide). Ils miment (en mieux) l'action du GLP-1 natif pour réduire la glycémie postprandiale en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant la sécrétion de glucagon. Ils ont aussi le mérite de réduire également le poids corporel en induisant la satiété grâce à leur action centrale, et d'assurer une cardioprotection chez les individus à risque ou avec des problèmes cardiovasculaires préexistants (ce que ne peut faire l'insulinothérapie). Enfin, les efforts de recherche

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : bernard.portha@u-paris.fr, portha@univ-paris-diderot.fr (B. Portha).

les plus récents ont conduit au développement d'agonistes monomériques capables d'activer des récepteurs incrétines de nature différentes, tels que les agonistes (double-agonistes) des récepteurs GLP-1/glucagon et GLP-1/GIP (tirzépatide) et les agonistes (triple agonistes) des récepteurs GLP-1/GIP/glucagon (rétatrutide). Les dernières études cliniques disponibles ont montré des effets de ces nouveaux agonistes sans précédent sur la réduction de l'hyperglycémie et du poids corporel. Elles renforcent aussi la crédibilité d'une application plus étendue (au-delà du diabète de type 2) de cette nouvelle classe de médicaments, pour le traitement d'autres troubles métaboliques, tels que l'obésité, la NAFLD, les maladies cardiovasculaires et la neurodégénérescence.

© 2024 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de nutrition.

Summary Incretins are hormones released from the gut that play a vital role in regulating postprandial metabolism. It has been 30 years since the first demonstration of the glucose-lowering effects of GLP-1 in people with type 2 diabetes. Here, we review the foundational science that led to an unparalleled development in the pharmacological treatment of diabetes. A first step was achieved by the discovery of inhibitors of the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), which prevent the inactivation of GLP-1 and GIP, thereby prolonging their raised levels after meal ingestion. At the same time, several GLP-1 receptor agonists (GLP1-RAs) were engineered. The GLP1-RA used clinically are based on exenatide and native GLP-1 and are now available as formulations for daily or weekly s.c. (exenatide, liraglutide, semaglutide) or oral administration (oral semaglutide). They mimic (better effectiveness) the action of native GLP-1 to reduce glucose levels through stimulation of insulin secretion and inhibition of glucagon secretion. They also demonstrated remarkable cardiovascular and weight-regulating benefits, including safety, leading to their prominent inclusion in current treatment recommendations for type 2 diabetes. Exciting advancements continue to emerge as the fundamental research efforts led to the development of monomeric multi-incretin receptor agonists: GLP-1/glucagon and GLP-1/GIP (tirzepatide) dual receptor agonists and GLP-1/GIP/glucagon (retatrutide) triple receptor agonists can achieve more than 20% weight loss in obesity as well as offering superior benefits in diabetes. This review also presents the promise of GLP1-RAs for more extensive application of this new class of drugs, in treating other metabolic disorders such as obesity, NAFLD, cardiovascular diseases and neurodegeneration.

© 2024 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition.

Abréviations

CNS	central nervous system
CVOT	cardiovascular outcome trial
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DT2	diabète de type 2
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
FGF21	fibroblast growth factor 21
GCCR	glucagon receptor
GIP	glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GIPR	glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GLP1-R	glucagon-like peptide-1 receptor
GLP1-RA	glucagon-like peptide-1 receptor agonist
IEL	intraepithelial lymphocyte
LPS	lipopolysaccharide
MACE	major adverse cardiovascular events
MPGF	major proglucagon fragment

NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
SGLT-2	sodium–glucose cotransporter 2
STEP	semaglutide treatment effect in people with obesity

À la une en 2024 : les coupe-faim qui font « grossir leurs fabricants »

Depuis la fin de l'année 2023, les grands médias généralistes nationaux et internationaux s'enflamment et rivalisent de formules choc pour qualifier le succès spectaculaire des nouveaux médicaments dérivés du GLP-1 : Comment le coupe-faim Wegovy a fait grossir son fabricant (RFI, 23 nov 2023) ; Mounjaro et Wegovy, providentiels coupe-faim pour la France (Les Echos, 4 déc 2023) ; Novo-Nordisk, le géant danois devenu plus gros que son pays (Les Echos, 31 jan 2024) ; La bataille à 100 milliards d'euros des laboratoires Novo et Lilly (L'Express, 13 fév 2024) ; etc.

Que s'est-il passé ? Novo-Nordisk a en effet mis au point en 2015 un médicament efficace contre le diabète de type 2, le sémaglutide commercialisé sous le nom d'Ozempic. La molécule active dans ce médicament dérive en fait de la molécule de GLP-1 qui est une hormone intestinale naturelle. Ozempic est autorisé en tant qu'antidiabétique aux États-Unis par la FDA en 2017, et en France en 2019. Mais très vite, le laboratoire danois remarque que ses clients diabétiques perdent du poids, et pas qu'un peu, avec des effets secondaires (nausées, vomissements limités). Ozempic s'avère être aussi un coupe-faim : enfin une molécule efficace sur la satiété (et sans danger cardiaque) ! Son succès est tel que son indication d'antidiabétique est de plus en plus détournée par les bien portants en mal de perte de poids à visée esthétique. L'offre de production n'arrive pas à suivre. Un dérivé est alors développé avec une indication spécifique pour traiter l'obésité : c'est le Wegovy. Les deux médicaments se distinguent principalement par un dosage différent et pour des indications distinctes. La demande de sa mise sur le marché français de Wegovy sera déposée en 2024. En Europe, malgré l'obtention d'une autorisation par l'EMA depuis janvier 2022, il n'est accessible qu'au Danemark et en Allemagne, et hors UE dans des pays comme la Norvège, le Royaume-Uni ou dernièrement la Suisse. Le succès de Wegovy est là encore foudroyant : des patients traités par injection perdent jusqu'à 20 % de leurs poids. Ces propriétés amaigrissantes sont affichées par des célébrités et influenceurs sur les réseaux sociaux, créant un véritable engouement pour ce type de médicament vu par le public comme le moyen le plus efficace pour perdre quelques kilos. Avec des conséquences économiques et sociales majeures. La banque J.P. Morgan considère que ces médicaments représenteraient un marché de 140 milliards de dollars d'ici 2032. Wegovy a propulsé en 2023 Novo-Nordisk dans la catégorie des champions de l'industrie pharmaceutique. Capitalisé à 500 milliards d'euros début 2024, le laboratoire danois vaut quatre fois le français Sanofi et pèse davantage que le PIB de son pays d'origine. Novo-Nordisk est ainsi devenue la 12^e plus importante société au monde, passant devant le constructeur de voitures électriques Tesla. La demande pour les médicaments anti-obésité est si forte que Novo-Nordisk ne parvient pas à y répondre, ce qui provoque des pénuries et freine sa croissance. Pour y remédier, il a investi des milliards pour agrandir ses sites de production de Hillerød au Danemark, et à Chartres en France (2,1 milliards d'euros).

De son côté, l'américain Eli Lilly, le concurrent historique sur ce marché, est devenu la première valeur mondiale de la santé en juillet 2023 en dépassant les 580 milliards de dollars. En effet, Lilly a lui aussi développé des molécules équivalentes. Depuis le feu vert des autorités sanitaires américaines en 2022, Eli Lilly commercialise le tirzépate, sous le nom commercial de Mounjaro pour les personnes souffrant de diabète de type 2. Mounjaro est aussi parfois prescrit hors des recommandations officielles, dans le seul but de perdre du poids. Mais depuis le 8 novembre 2023, cette molécule a été également approuvée aux États-Unis pour traiter l'obésité, sous le nom de Zepbound. Zepbound s'adresse aux personnes obèses, et à celles en surpoids souffrant de comorbidités (diabète de type 2, haut taux de cholestérol, hypertension). Lilly investit aussi à tour de bras dans de nouvelles capacités de production : Lilly France

investit 160 millions d'euros pour produire le Mounjaro à partir de 2026 dans son usine de Fegersheim en Alsace. Le cours de Bourse de l'action Eli Lilly a été multiplié par dix entre 2017 et aujourd'hui. Il est ainsi passé de 74 à 748 dollars durant la période. Eli Lilly et Novo-Nordisk qui n'étaient que 7^e et 6^e dans le classement mondial en 2020, sont devenues en 3 ans respectivement 1^{er} et 2^e parmi les géants pharmaceutiques.

Pourquoi ces nouveaux médicaments apparaissent-ils comme providentiels pour faire barrage à l'obésité et suscitent-ils tant d'enthousiasme dans les milieux médicaux et économiques ? Pour plusieurs raisons rappelées ci-après :

- tous les médicaments anti-obésité proposés jusque-là souffrent d'un passif historique très défavorable, lié soit à leur toxicité, soit à leur inefficacité. On peut citer, par exemple, le scandale du benfluorex (Mediator) commercialisé en France entre 1997 et 2009 et responsable de graves complications cardiaques. D'autres molécules, comme le rimonabant (Acomplia) ou la sibutramine (Sibutral), ont été utilisées depuis, mais avec un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant et une commercialisation rapidement abandonnée en France ;
- la parution d'un premier essai clinique montrant que Wegovy fait non seulement perdre du poids, mais réduit de 20 % les risques cardiovasculaires des obèses (un fait nouveau jamais observé avec les médicaments anti-obésité précédents) ;
- d'ici à dix ans, l'excès de poids concernera la moitié de la population mondiale. Le nombre de personnes obèses dans le monde devrait bondir de 1 milliard actuellement (à l'échelle mondiale, une personne sur huit est cliniquement obèse) à 1,9 milliard en 2035. Les diabétiques devraient passer, eux, de 537 millions en 2021 à 783 millions en 2045. Ce qui explique pourquoi la planète se rue sur ces coupe-faim.

L'efficacité sans précédent de ces deux médicaments issus d'antidiabétiques, repose sur leur capacité à mimer l'action d'hormones intestinales naturelles appelées incrétines qui déclenchent au niveau du cerveau un signal de satiété responsable de la perte de poids. L'objectif de cette revue est d'expliquer la genèse de ce progrès spectaculaire dans la prise en charge thérapeutique de l'obésité, autrement dit de rappeler comment la découverte des hormones dites incrétines et en particulier celle du GLP-1, a progressivement conduit à la mise au point de dérivés très efficace pour combattre historiquement, d'abord le diabète, puis l'obésité.

Flash-back : 1906, début de l'histoire des incrétines

L'introduction des antidiabétiques basés sur l'utilisation du GLP-1 est le résultat d'un siècle d'investigations fondamentales [1–3]. En 1906, des extraits de muqueuse de l'intestin grêle porcin furent testés par Moore en Grande-Bretagne [4], comme traitement du diabète, dans l'espoir que « la sécrétion du pancréas pourrait être stimulée par la substance de la nature d'une hormone produite par la muqueuse duodénale ». Le résultat ne fut pas vraiment convaincant. En 1929, le physiologiste belge La Barre décrivit un effet hypoglycémique

miant provoqué par l'injection d'extraits de la muqueuse intestinale proximale et, grâce à des expériences de circulation croisée chez le chien, il put montrer que cet effet était médié par le pancréas [5]. Ces mêmes extraits activaient aussi une sécrétion exocrine du pancréas (d'où la dénomination primitive d'excrétine). Trois ans plus tard, La Barre nomme la substance non identifiée censée exercer l'effet hypoglycémiant, « incrétime » [6] (l'insuline venait d'être découverte en 1921), afin de la dissocier de la sécrétine (qui stimule la sécrétion pancréatique exocrine) qui venait d'être découverte par les anglais Bayliss et Starling en 1902 [7]. Il était cependant impossible à l'époque d'isoler et d'identifier l'incrétine en question. Le sujet fut abandonné pendant 40 ans. Il faudra attendre l'avènement à la fin des années 1950 des méthodes radio-immunologiques mises au point par Yalow et Berson et qui permettaient pour la première fois de doser les concentrations d'insuline dans le sang, pour commencer à comprendre la nature de cet effet dit incrétine. En 1964, McIntyre [8] et Elrick [9], démontrent que le glucose administré par voie orale provoque une réponse à l'insuline supérieure à celle provoquée par la même quantité de glucose administré cette fois-ci par voie intraveineuse. Les deux auteurs émettent l'hypothèse que des facteurs dérivés de l'intestin pourraient avoir des effets potentialisateurs sur la sécrétion d'insuline après ingestion orale de glucose. Quelques années plus tard, en 1967, cette constatation est confirmée par Perley et Kipnis [10], qui ont l'idée astucieuse de comparer chez les individus sains, l'importance de sécrétion de l'insuline dans deux conditions particulières : une première fois en réponse à l'administration de glucose par voie orale, et une deuxième fois en réponse à une perfusion intraveineuse (i.v.) de glucose à débit variable qui permet de mimer la courbe d'hyperglycémie obtenue précédemment en réponse à la charge orale de glucose. Ils concluent que la sécrétion de l'insuline en réponse à l'administration i.v. de glucose ne représente que 30 à 40 % de celle observée après l'administration orale de glucose, à profils de glucose sanguin identiques (isoglycémies). À cette époque, le facteur intestinal insulino-trope responsable de cet effet restait cependant inconnu. Perley et Kipnis montrent aussi que cet effet potentialisateur de l'ingestion orale de glucose sur la sécrétion d'insuline, est très déficitaire chez les diabétiques de type 2 (on parlait à l'époque de diabète de la maturité non-insulinodépendant) [10].

La question suivante est de savoir quelle(s) hormone(s) est(sont) en fait responsable(s) de l'effet incrétine. Le polypeptide inhibiteur gastrique (GIP) fut la première incrétine isolée, par Brown [11]. Lui et Dupré découvrent en 1973 que ce nouveau peptide améliore puissamment la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose [12]. Il fut rapidement établi que le GIP est libéré lors d'une administration orale de glucose et qu'il remplit toutes les exigences d'une hormone incrétine. Il avait été initialement isolé sur la base de son effet inhibiteur sur la sécrétion acide gastrique chez le chien, mais cette dernière propriété ne fût pas retrouvée dans des circonstances physiologiques chez l'homme, et progressivement la signification de l'acronyme GIP changea de sens, passant de *gastric inhibitory peptide* à *glucose-dependent insulino-tropic peptide*. Les travaux menés sur les modèles animaux ont tous accrédités cette

propriété essentielle du GIP comme hormone incrétine. Ainsi, l'immuno-neutralisation avec des anticorps contre le GIP inhibait de manière significative la sécrétion d'insuline stimulée en réponse à la charge orale de glucose [revue dans 3]. Plus tard, après l'introduction des méthodes de biologie moléculaire et du clonage du récepteur du GIP, il fut montré que les souris porteuses d'une délétion du récepteur du GIP présentent une réponse insulino-trope réduite ; mais cet effet restait faible et l'impact sur la tolérance des souris au glucose administré par voie orale restait modeste [revue dans 3]. Par ailleurs, chez le rat cette fois-ci, cela s'était avéré impossible d'éliminer complètement l'effet incrétine par immuno-neutralisation. Enfin, des expériences au cours desquelles l'effet incrétine était comparé à la réponse GIP au glucose chez des patients ayant subi des résections de l'intestin grêle plus ou moins étendues, avaient confirmé que l'effet incrétine n'était pas corrélé à la réponse GIP et le maintien de la partie amont de l'intestin grêle, mais plutôt avec le maintien des segments distaux de l'intestin grêle [revue dans 3]. Ces études suggéraient donc l'existence d'un autre hormone incrétine. Pour couronner le tout, on observa à la même époque que le GIP bien qu'étant insulino-trope chez les individus sains était inefficace chez les patients atteints de diabète de type 2 [revue dans 3]. Cela fut interprété comme indiquant que la défaillance des cellules bêta lors diabète de type 2 (c'est-à-dire l'incapacité des cellules à répondre au glucose avec une augmentation appropriée la sécrétion de l'insuline) s'appliquait également aux hormones incrétimes (en accord avec les résultats de Perley et Kipnis [10] et de Nauck et al. [13] sur la perte des effets des incrétimes dans le diabète de type 2). Pour toutes ces raisons, l'intérêt des physiologistes et des pharmacologues pour le GIP chuta rapidement.

Il faut attendre l'utilisation des méthodes de mesure de l'expression des gènes pour voir rebondir le sujet des incrétimes. En 1983, le gène *Gcg* codant pour le glucagon humain, hormone pancréatique est cloné par Bell [14]. Le gène *Gcg* dont l'expression génère une grosse protéine appelée proglucagon (qui sert de précurseur pour plusieurs peptides dont le glucagon), est exprimé dans les cellules alpha des îlots pancréatiques, mais aussi dans le cerveau postérieur (en particulier le noyau du tractus solitaire), et dans les cellules L entéroendocrines de la muqueuse intestinale. Des travaux récents suggèrent que l'expression du gène *Gcg* est réglée différemment dans le pancréas et l'intestin. Ainsi, l'expression de *Gcg* est favorisée par le jeûne dans les îlots, tandis que c'est l'état prandial qui la favorise dans les cellules L. L'insuline inhibe la transcription de *Gcg* dans les cellules alpha, mais elle l'augmente dans les cellules endocrines intestinales.

Comment comprendre ces différences dans l'expression du gène *Gcg* ? Les différences portent en fait sur les mécanismes responsables des modifications post-traductionnelles du proglucagon par les prohormone convertases (PC) et qui sont tissu-spécifiques [revue dans 15]. Les convertases sont des enzymes impliquées dans le processus de maturation des peptides formés à partir de leurs précurseurs de plus grande taille. Ces enzymes de clivage agissent de façon spécifique par la reconnaissance d'un site constitué de deux acides aminés basiques (lysine et arginine).

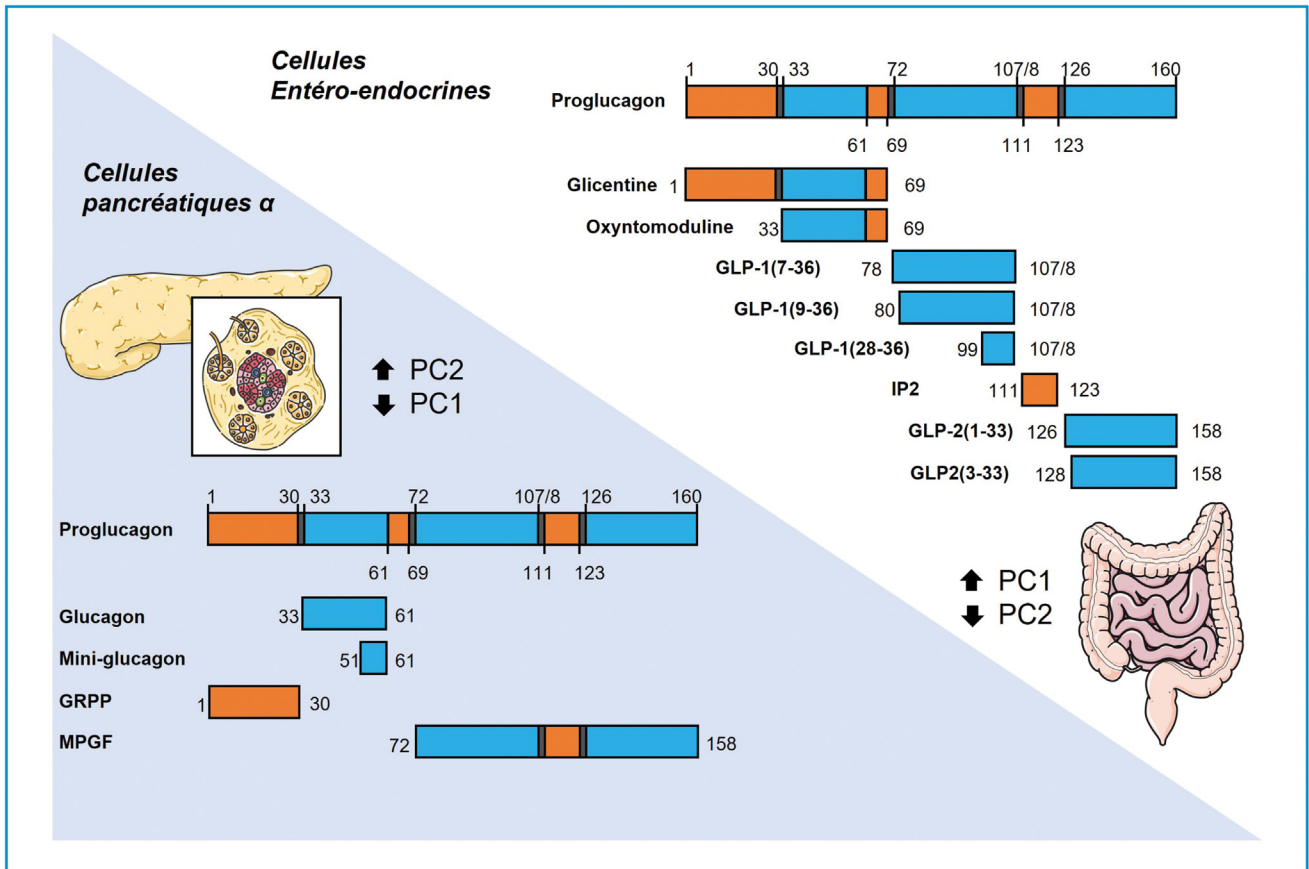


Figure 1. Le découpage sur mesure du proglucagon. Un seul gène (*Gcg*) donne naissance à un polypeptide précurseur appelé proglucagon, identique dans les cellules L entéroendocrines et les cellules alpha pancréatiques. Le proglucagon, subit un traitement post-traductionnel différentiel, spécifique au type cellulaire qui exprime le gène, et qui donne naissance à différents peptides. Ces peptides peuvent eux-mêmes subir à leur tour un clivage enzymatique supplémentaire comme indiqué sur la figure. GLP1 : peptide 1 de type glucagon ; GLP2 : peptide 2 de type glucagon ; GRPP : polypeptide apparenté à la glicentine ; IP : peptide intermédiaire ; MPGF : fragment principal du proglucagon ; PC1 : prohormone convertase 1 ; PC2 : prohormone convertase 2.

Dans la cellule alpha pancréatique, PC2 est la convertase majeure et clive des sites spécifiques le long du proglucagon pour libérer le glucagon, mais pas les peptides apparentés au glucagon (*glucagon like peptides*). En revanche, dans les cellules L intestinales, la convertase PC1/3 est majoritaire et transforme le proglucagon en GLP1, oxyntomoduline et GLP2 en tant que produits dominants. L'expression de PC1/3 dans les cellules alpha n'est pas nulle, bien qu'à des niveaux inférieurs à celle de PC2, et on dispose depuis peu de preuves de la production de GLP1 par les îlots. Bien que PC2 soit exprimée par certains neurones du système nerveux central, elle n'est pas colocalisée avec *Gcg* et seules des traces de glucagon ont été détectées dans le SNC (Fig. 1).

À dire vrai, la découverte du GLP-1 ne souleva pas tout de suite l'enthousiasme ! Après tout, ce qui venait d'être découvert n'était qu'un peptide de plus, à ajouter une liste de candidats incréatine qui était déjà riche de 9 membres, et l'intérêt pour les incréatines s'était émué avec la découverte apportée par le GIP. Néanmoins, la mise au point d'un dosage radio-immunologiques permit d'établir que le GLP-1 était effectivement sécrété par l'intestin en réponse à l'ingestion de glucose. En outre, la découverte que le GLP-1, contrairement à tous les autres peptides insulinothropes de l'intestin, était également un puissant inhibiteur de la sécré-

tion de glucagon, suscita un regain d'intérêt [revue dans 3]. Donc ce nouveau peptide provenant de l'intestin avait le potentiel d'influencer la glycémie de deux façons, à la fois en stimulant la libération d'insuline induite par le glucose et en inhibant la sécrétion de glucagon, ce qui permettait de limiter la production hépatique de glucose, principal facteur de l'hyperglycémie à jeun, au cours du diabète de type 2.

Les regards se tournèrent alors de façon plus insistante vers le GLP1 et le moment arriva de savoir si la nouvelle incréatine avait des effets chez les patients atteints de diabète de type 2. Les premières études cliniques furent réalisées par Gutniak et al. et Nauck et al. [16,17]. Elles montrèrent que :

- on pouvait normaliser complètement la glycémie à jeun chez des DT2, par perfusion de GLP-1 en quantités supra-physiologiques ;
- cette normalisation s'accompagnait d'une augmentation de l'insulinémie et une diminution de la glucagonémie ;
- ces deux derniers paramètres revenaient toutes deux à leurs niveaux d'origine à mesure que les concentrations de glucose se normalisaient, illustrant leur gluco-dépendance et la sécurité de la perfusion de GLP-1 (vis-à-vis du risque d'hypoglycémie). Le fait que le

GLP-1 soit insulinothérapeutique chez les DT2 peut paraître incompatible avec la perte quasi-totale déjà mentionnée de l'effet des incrétines chez ces patients. Des études ultérieures ont montré que de faibles concentrations physiologiques de GLP-1 sont effectivement inefficaces chez les patients atteints de DT2, alors que des doses supra-physiologiques pourraient en fait normaliser la sensibilité des cellules bêta au glucose [3]. En revanche, le GIP reste inactif dans le DT2, quel que soit la dose [3]. L'explication moléculaire de cette différence n'est pas connue. Ces résultats cliniques furent le point de départ de l'ère des thérapies basées sur le GLP-1.

Les incrétines physiologiques. Des hormones « couteau suisse »

Incrétines et cellules pancréatiques endocrines

Les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont tous deux exprimés par les cellules bêta des îlots, expliquant leurs effets insulinothérapeutiques directs (Fig. 2). Les récepteurs GIP (GIPR) et GLP-1 (GLP-1R) sont également exprimés dans des sous-ensembles de cellules alpha (mais à très faible niveau pour le GLP-1R) [18]. À partir de 1999, le développement d'antagonistes spécifiques des récepteurs du GLP-1 ou du GIP – à savoir, l'excétidine 9-39 pour le récepteur GLP-1 et le GIP 3–30 NH₂ pour le récepteur GIP [19,20] – a permis de disséquer la contribution relative des deux hormones dans l'effet incrétine chez l'homme. Des tests cliniques pratiqués chez des volontaires sains et utilisant ces deux antagonistes de façon isolée ou en combinaison lors de l'ingestion d'un repas mixte, ont montré que :

- les deux hormones ont des contributions additives sur les excursions glycémiques postprandiales comme prévu ;
- l'élimination de la composante GIP provoque la réduction la plus forte prononcée de la sécrétion d'insuline ;
- l'élimination de la composante GLP-1 est la seule à amplifier la sécrétion de glucagon.

On estime que le GIP est responsable de 50 % de la réponse insulinothérapeutique au glucose oral, le GLP-1, de 30 %, et le glucose ingéré, des 20 % restants [21].

La préférence donnée au GLP-1 compte tenu de son potentiel antidiabétique (pour les raisons déjà développées dans le §2) se traduit par un très grand nombre d'études de ses effets sur la biologie des cellules bêta [22]. On sait ainsi, que l'activation du récepteur, via un couplage avec Gs, augmente la production d'AMPc, l'activité de la protéine kinase A et celle de la protéine Epac2. Il en résulte une activation rapide des mécanismes distaux d'exocytose des vésicules à insuline matures, et in fine, une amplification à la fois aiguë et durable de la sécrétion de l'insuline induite par le glucose [23].

Il est important de signaler que ces mécanismes d'amplification GLP-1 dépendante de la sécrétion de l'insuline restent opérationnels dans les cellules bêta résiduelles lors du diabète, ainsi que l'ont montré plusieurs études précliniques sur modèles animaux de diabète in vivo, [24,25] ou sur lignée de cellules bêta in vitro [26], et une étude clinique chez des patients diabétiques de type 2 [27].

Cette caractéristique du GLP-1 est d'autant plus précieuse que le GIP n'a aucun effet sur la sécrétion de l'insuline chez les sujets DT2 [27].

En parallèle, des études précliniques menées dans divers modèles de rongeurs non-diabétiques ont montré que le GLP-1 exerçait un effet trophique sur les cellules bêta :

- en stimulant leur réplication, bien que cela dépende de l'âge de les cellules des îlots [28] ;
- en stimulant leur néogenèse, à partir de précurseurs canaux [29,30] ;
- en freinant leur apoptose [31].

Là encore, ces trois propriétés du GLP-1 restent opérationnelles dans les cellules bêta résiduelles lors du diabète, ainsi que l'on a prouvé plusieurs travaux utilisant des modèles de diabète de type 2 chez les rongeurs [29,32,33], ou des cellules bêta pancréatiques humaines exposées in vitro à un risque accru d'apoptose induite par les acides gras (lipotoxicité) ou des cytokines pro-inflammatoires [34,35]. L'ensemble de ces observations indique que le GLP-1 pourrait avoir des effets protecteurs sur les cellules bêta malades [36], et suscite l'espoir que le GLP-1 puisse avoir des effets rémanents. Aujourd'hui, quelques essais cliniques ont montré que l'effet global du traitement est effectivement durable [37]. Mais on n'a pas la preuve que cela résulte d'un effet protecteur du GLP-1 sur les cellules bêta résiduelles chez les diabétiques traités.

Incrétines et tractus gastro-intestinal

Compte tenu de la similitude du GLP-1 avec d'autres produits issus du proglucagon, dont l'oxyntomoduline qui stimule la sécrétion d'acide par les cellules oxyntiques gastriques, il était pertinent de rechercher des effets gastro-intestinaux du GLP-1 (Fig. 2). C'est ainsi qu'il fut rapidement établi que le GLP-1 était un puissant inhibiteur physiologique de la sécrétion gastro-intestinale (à la fois gastrique et pancréatique) et de la motilité, avec un très fort pouvoir inhibiteur sur la vidange gastrique [38]. La plupart de ces effets (peut-être tous) sont médiés via l'inhibition de l'activité nerveuse des voies vagales efférentes [39], ce qui accréditait déjà l'idée que le GLP-1 exerçait ses effets, au moins certains d'entre eux, par l'intermédiaire du cerveau postérieur et de l'hypothalamus. Compte tenu de la forte densité de cellules L dans la partie distale partie de l'intestin grêle, on considère aujourd'hui que c'est le GLP-1 libéré par ces cellules en réponse à l'arrivée des nutriments dans l'intestin grêle distal, qui est le signal responsable du ralentissement du transit au niveau de l'iléon (ce qu'on appelle le frein iléal). Le GLP-1 en ralentissant la vidange gastrique contribue au contrôle glycémique postprandial, et en atténuant la motilité de l'intestin grêle, améliore le temps de digestion et d'absorption enzymatiques des nutriments.

Le GIP quant à lui, n'a pas d'impact sur la motilité de l'intestin ou la vidange gastrique.

Incrétines et système nerveux central

À la fin des années 1980, une recherche approfondie de l'expression des peptides apparentés au glucagon au sein du système nerveux central, fut mise en place, à la suite de la démonstration que certains neurones centraux et en

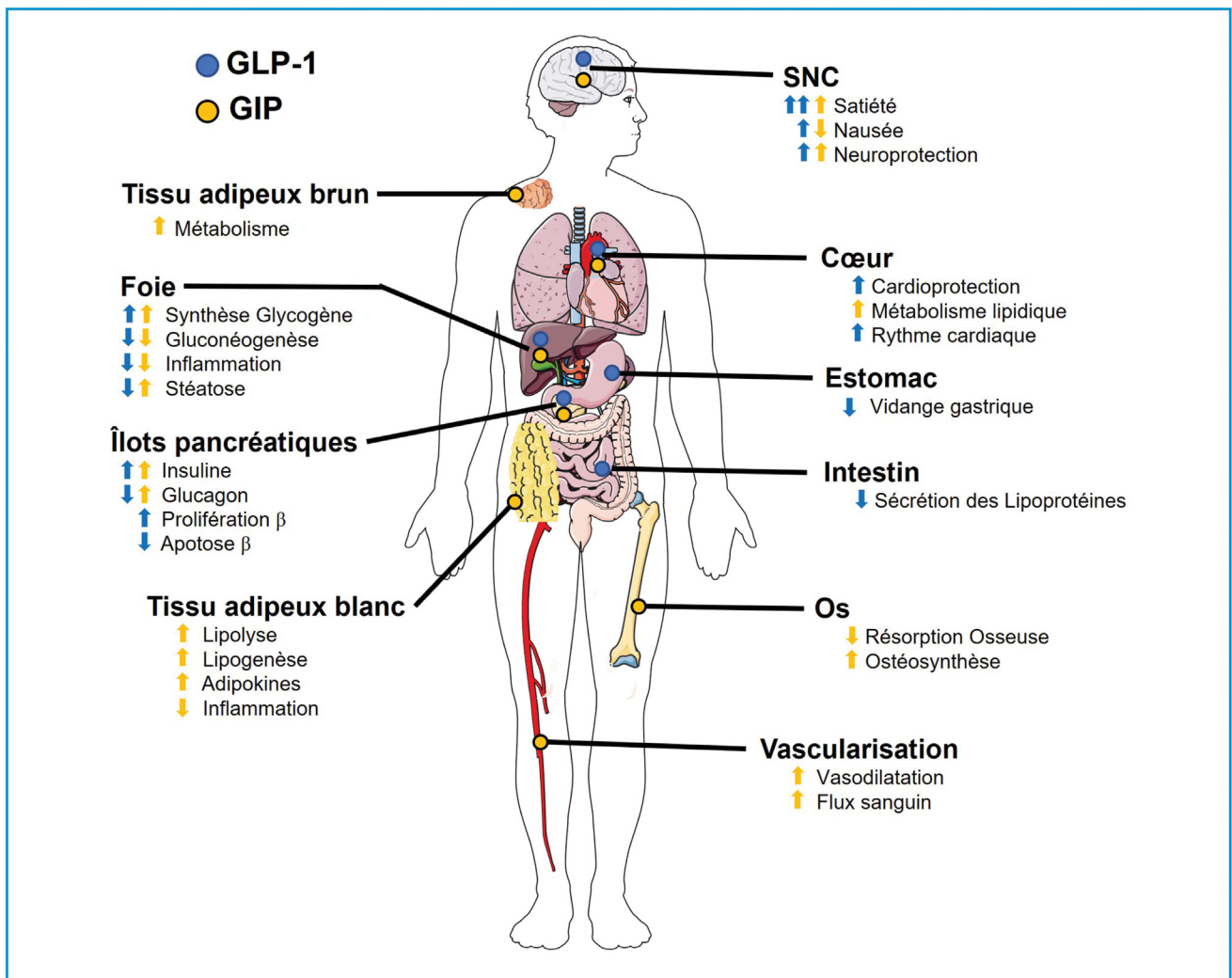


Figure 2. Cibles tissulaires et effets biologiques du peptide 1 de type glucagon (GLP1) (en bleu) et du polypeptide inhibiteur gastrique (GIP) (en beige). D'après [88].

particulier ceux présents dans le noyau du tractus solitaire du tronc cérébral de l'hypothalamus [40] exprimaient du glucagon immunoréactif (Fig. 2). Les résultats montrèrent que ces mêmes neurones étaient également immunoréactifs pour le GLP-1 [40]. Peu après, des études de liaison [41], confirmées ensuite par la mesure directe de l'expression du gène rendue possible par le clonage du gène du récepteur du GLP-1 par Thorens en 1992 [42], démontrèrent la présence d'un grand nombre de récepteurs putatifs du GLP-1 dans le cerveau. L'interprétation simple sinon probable de ces résultats était que ces récepteurs cérébraux étaient les cibles des projections des neurones à GLP-1 du tronc cérébral [43]. Elle était en effet cohérente avec les données montrant que l'inhibition de la prise alimentaire était déclenchée par administration intracérébroventriculaire de GLP-1 à des rats [44].

Mais qu'advenait-il alors d'un effet central éventuel du GLP-1 périphérique ? Le GLP-1 périphérique est-il capable d'atteindre les noyaux du cerveau et d'entraîne-t-il une réduction de la prise alimentaire ? On sait maintenant qu'il existe dans la barrière hématoencéphalique notamment dans la zone postrema, l'organe subfornical et l'éminence

médiane, des zones qui permettent l'entrée du GLP-1 systémique dans ces régions du cerveau [45]. On sait aussi que ces zones sont particulièrement riches en récepteurs du GLP-1 [41]. Enfin, il a été démontré en 1998 que les perfusions intraveineuses périphériques de quantités physiologiques de GLP-1 entraînaient une diminution de la prise alimentaire [46]. Par contre, on ne connaît toujours pas si il existe une relation entre les actions centrales du GLP-1 périphérique et les neurones à GLP-1 du tronc cérébral, mais il est clair que l'une des actions les plus importantes du GLP-1 périphérique est de moduler la prise alimentaire (dans la logique de son effet « frein-ileal »).

Les effets du GIP sur la prise alimentaire sont beaucoup moins convaincants que ceux du GLP-1. Chez la souris, le GIP réduit la consommation alimentaire lorsqu'il est administré par voie périphérique ou par voie intracérébroventriculaire [47]. L'activation chimio génétique des neurones hypothalamiques GIPR+ produit un effet similaire [48]. Cependant, ces effets anorexigènes et l'impact sur la perte de poids sont relativement modestes par rapport à ce qui est obtenu avec les agonistes du GLP-1R. L'interprétation de ces résultats est cependant brouillée par d'autres données paradoxales,

montrant que la réduction de l'expression du GIP intestinal [49], l'antagonisme du GIPR [50] ou l'élimination génétique du GIPR [51], réduisent également la prise alimentaire et limitent la prise de poids induite par les régimes hypercaloriques.

Incrétines et système cardiovasculaire

Le récepteur du GLP-1 est largement exprimé dans le système cardiovasculaire [52] et le GLP-1 endogène y exerce de multiples actions telles que, la réduction de la pression artérielle chez les personnes hypertendues, la réduction de la sécrétion des chylomicrons par les entérocytes, l'atténuation de l'inflammation dans le cœur et les vaisseaux sanguins, la réduction des lésions cardiaques ischémiques, ou encore l'augmentation de la fréquence cardiaque [52] (Fig. 2). La découverte de l'efficacité (aussi inattendue que remarquable) des agonistes de GLP-1R pour réduire la survenue des événements cardiovasculaires majeurs indésirables (les MACE) chez les diabétiques de type 2 [53], a rendu encore plus pressant le besoin de comprendre les mécanismes liant l'activation du GLP-1R à la protection cardiovasculaire. Les agonistes du GLP-1R réduisent également la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (CVOT) chez les diabétiques de type 2 [54], et se révèlent neuroprotecteurs sur des modèles expérimentaux précliniques d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus cérébral [55]. On ne connaît pas encore bien les mécanismes qui sous-tendent ces effets. Il a été rapporté que le liraglutide atténue l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane chez les personnes atteintes d'obésité après plusieurs semaines de traitement [56], un effet qui est bloqué par l'antagoniste exendine (9-39).

Des études précliniques ont montré que les GLP-1RAs réduisent l'athérosclérose expérimentale chez les souris ApoE (-/-) ou LDLr (-/-), et que ces effets bénéfiques sont associés à une réduction de l'inflammation systémique et aortique [57]. Chez la souris, les cellules endothéliales sont le principal site cellulaire d'expression du GLP-1R dans l'aorte. Il ne semble pas cependant que l'effet anti-athérogène des GLP-1RAs passe par l'endothélium, puisque l'élimination génétique des GLP-1R endothéliaux et hématopoïétiques chez les souris atteintes d'athérosclérose ne fait pas disparaître l'action antiathérogène du sémaglutide [58]. Chez les diabétiques de type 2, il n'est pas certain que les GLP-1RA réduisent l'inflammation vasculaire et l'athérosclérose, car une première étude d'imagerie des artères carotides et de l'aorte par tomographie par émission de positons au [18F]fluorodésoxyglucose n'a pas détecté de réduction de l'inflammation après 26 semaines de traitement quotidien par liraglutide [59]. D'autres études cliniques au long cours sont nécessaires.

Le récepteur du GIP est exprimé dans un sous-ensemble de cellules endothéliales vasculaires. Des études précliniques ont montré que l'activation de la signalisation GIPR atténue le développement de l'inflammation aortique et de l'athérosclérose, alors que la perte de signalisation GIPR l'exacerbe [60]. Les GIPR sont exprimés à de faibles niveaux dans les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires chez la souris et l'homme. L'activation de la signalisation GIPR atténue l'hypertrophie cardiaque et la fibrose chez les souris souffrant d'hypertension expérimentale [61]. Alors

que la perte de la signalisation GIPR des cardiomyocytes est cardioprotectrice chez les souris présentant une lésion cardiaque ischémique secondaire à l'occlusion de l'artère coronaire, il a été montré que l'utilisation d'un agoniste GIPR n'entraînait pas d'aggravation cardiaque dans le même contexte d'ischémie cardiaque expérimentale [62].

Incrétines et système immunitaire

Chez l'animal de laboratoire, l'administration de cytokines ou de lipopolysaccharide (LPS) [63] augmente la sécrétion de GLP-1 par les cellules L entéroendocrines. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ou d'obésité, le blocage du récepteur de l'IL-6 par le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé) réduit la sécrétion de GLP-1 stimulée par les repas [64]. Chez les personnes atteintes de sepsis ou d'infarctus du myocarde, l'augmentation des concentrations plasmatiques de GLP-1 est corrélée avec la sévérité de l'inflammation [65]. Les GLP-1RA réduisent l'inflammation dans les modèles animaux et chez les humains DT2 et obèses, et ceci indépendamment de la perte de poids [66]. Les GLP-1RA réduisent également l'inflammation locale expérimentale dans le cœur, les îlots, les vaisseaux sanguins, les reins, les poumons et le cerveau. Ces actions anti-inflammatoires contribuent probablement à la réduction du diabète, et des complications associées au diabète chez les patients traités de façon chronique avec des agonistes du GLP-1R.

Au sein du système immunitaire, la catégorie cellulaire qui exprime le mieux le GLP-1R, est le lymphocyte intra-épithélial intestinal (IEL) (Fig. 2). Les GLP-1R des IEL participent sans doute au contrôle de l'inflammation intestinale, puisque la délétion de GLP-1R chez la souris accroît l'expression des marqueurs pro-inflammatoires dans l'intestin [67]. Par contre, les niveaux d'expression du GLP-1R dans la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et les cellules hématopoïétiques, sont beaucoup plus faibles (100 à 1000 fois) que ceux des IEL intestinaux. Ceci peut paraître paradoxal compte tenu des larges effets anti-inflammatoires systémiques, exercés par les GLP-1RA.

Des études utilisant des anticorps anti-CD3 montrent que le mécanisme anti-inflammatoire activé par les GLP-1RA pour supprimer l'inflammation intestinale et systémique dépendante des lymphocytes T, nécessite la signalisation via les GLP-1R des IEL [68]. En revanche, le mécanisme anti-inflammatoire activé par les GLP-1RA pour réduire l'inflammation systémique induite par l'administration du LPS, sont indépendants de l'activité des GLP-1R des IEL [68].

Le GLP-1R est également exprimé dans les astrocytes, et la délétion des GLP-1R dans les astrocytes de souris augmente l'inflammation l'hypothalamique et la gliose induite par un régime riche en graisses [69] (Fig. 2).

L'action anti-inflammatoire des GLP-1RA peut également contribuer à la résolution de l'inflammation hépatique chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Le liraglutide et le sémaglutide suppriment à la fois l'inflammation hépatique et la progression de la fibrose chez les patients NASH [70]. On estime que ces effets hépatiques des GLP-1RA sont principalement indirects, peut-être secondaires à la perte de poids, car GLP-1R n'est pas exprimé par les hépatocytes.

Le récepteur du GIP (GIPR) est exprimé à de faibles niveaux dans certaines cellules immunitaires, principalement dans des sous-populations de cellules T et de macrophages (Fig. 2). Dans la moelle osseuse, le GIPR est exprimé par les précurseurs myéloïdes. Mais l'administration d'agonistes de GIPR chez des souris normales ou exposées à une chimiothérapie ou au LPS, a peu d'effet sur les cellules hématopoïétiques [71]. L'activation de la signalisation GIPR dans le tissu adipeux blanc inflammatoire des souris nourries avec un régime riche en graisses, réduit l'accumulation de monocytes et de macrophages dans ce tissu [72]. En revanche, l'administration chronique de GIP chez les souris obèses [73], ou la perfusion de GIP chez l'homme [74], augmente l'inflammation du tissu adipeux blanc, avec une infiltration par des cellules mononucléées et une expression des cytokines pro-inflammatoires accrues. L'éventuel potentiel anti-inflammatoire des agonistes du GIPR reste donc à démontrer.

Incrétines médicaments. Le triomphe des chimères

Depuis les années 1990, les efforts des chimistes et pharmacologues ont porté sur la mise au point de procédés capables permettant de contourner la fragilité naturelle de la molécule de GLP-1. Rappelons que la demi-vie du GLP-1 endogène dans la circulation générale n'est que de 2 min après administration i.v. et de 1,5 h après administration s.c. [75]. L'enzyme ubiquitaire DPP-4 est responsable de l'essentiel de cette inactivation du GLP-1, bien qu'une partie du GLP-1 soit également supprimée de la circulation par clairance rénale et par l'enzyme neutre endopeptidase [76]. Trois types de stratégies se sont révélées fructueuses pour améliorer l'activité biologique du GLP-1.

Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines). Renforcer la stabilité du GLP-1 endogène

La première stratégie repose sur la découverte d'inhibiteurs sélectifs de la DPP4, les DDPI encore appelés gliptines. Ce sont de petites molécules hydrosolubles (donc, administrables par voie orale avant le repas) qui agissent en ralentissant la dégradation du GLP-1 endogène sécrété au moment du repas, et ce faisant, prolongent son activité insulinosécrétoire. La première démonstration que l'inhibition de DPP-4 réduit la glycémie dans le diabète de type 2 a été publiée en 2002 [77]. Les recherches menées par les grands groupes pharmaceutiques ont rapidement abouti à la validation de plusieurs DPP4i spécifiques, le premier de la série étant la sitagliptine, approuvée par la FDA en 2006 et par l'EMA en 2007. Ces antidiabétiques sont de nos jours très utilisés pour le traitement des diabètes de type 2. L'utilisation des DPP4i chez les patients permet de doubler les concentrations de GLP-1 : c'est moins bien que ce qu'on obtient par injection sous-cutanée de GLP-1 (ou biosimilaires), mais suffisant pour obtenir une amplification de la riposte insulinosécrétoire prandiale chez les patients. Les études précliniques sur modèles animaux diabétiques montrent que l'utilisation des DPP4i permet aussi d'augmenter la biosynthèse de l'insuline et de préserver

la survie des cellules bêta résiduelles. Ces derniers effets restent néanmoins à confirmer en clinique humaine. L'effet des gliptines sur le poids corporel est en général neutre. Les niveaux circulants de GLP-1 obtenus avec les DPP4i ne sont sans doute pas suffisants pour obtenir un effet satiétogène. Au total, les gliptines sont particulièrement efficaces pour obtenir une amélioration de l'équilibre glycémique en période prandiale. Leur effet sur l'équilibre glycémique interprandial est plus modeste : ils ne modifient pas l'insulinémie basale interprandiale car ils sont incapables d'initier l'insulinosécrétion ; leur efficacité se borne à la suppression de l'hyperglucagonémie interprandiale, ce qui n'est déjà pas si mal.

Les gliptines sont bien tolérées et n'entraînent pas d'hypoglycémie. Elles diminuent aussi le LDL-cholestérol. Elles peuvent être utilisées en monothérapie de première intention lorsque les modifications thérapeutiques du mode de vie s'avèrent insuffisantes. Leur efficacité sur l'HbA_{1c} est rapide d'installation, mais elle reste modeste (baisse de 0,7 à 1 %). Les gliptines n'ont pas montré d'effet cardioprotecteur, mais restent sans danger vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

Les Agonistes du Récepteur du GLP-1 (GLP1-RA). Activer directement le GLP1-RA

Une autre stratégie repose sur la création de peptides analogues du GLP1, qui gardent l'effet insulinosécréteur du GLP-1 naturel, mais qui ont été rendus résistants à l'action de DPP4i. Ces peptides synthétiques (donc administrables avant les repas uniquement par injection sous-cutanée) activent durablement la sécrétion d'insuline comme le ferait le GLP-1 naturel, et sont tous des agonistes du récepteur du GLP-1 (appelés GLP1-RA).

Mais pourquoi seul le GLP-1 (et pas le GIP) a donné lieu à ce type de développement pharmacologique ? Ce choix reposait sur un certain nombre d'arguments. L'administration de GLP-1 au cours d'un clamp hyperglycémique chez des sujets DT2 augmente la sécrétion d'insuline, contrairement à l'administration de GIP [revue dans 3]. L'administration aiguë de GIP a plutôt un effet délétère sur l'hyperglycémie, contrairement au GLP-1. Chez les DT2, on observe une hypo-sécrétion de GLP-1 et une hypersécrétion de GIP en réponse à une charge orale en glucose [78]. Enfin, la délétion génétique du récepteur du GIP chez des rongeurs prévient le développement de l'obésité ainsi que l'insulinorésistance. Il a donc logiquement été retenu que le développement d'agonistes des récepteurs du GIP risquait de ne pas produire d'effets métaboliques bénéfiques [79].

Les premiers agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP1-RAs) ont été validés à partir de 2005 [revue dans 80] (Fig. 3). Ils miment les effets pléiotropes du GLP-1 endogène intestinal. L'exenatide, le premier de la classe, est la version synthétique de l'Exendine-4, un peptide naturel isolé des glandes salivaires d'un lézard américain appelé monstre de Gila (*Heloderma suspectum*). L'exendine-4 présente 50 % d'homologie structurelle avec le GLP-1. Dans sa structure, l'alanine en avant dernière position N-terminale est remplacée par la glycine, ce qui lui confère une résistance naturelle à la DPP4 (demi-vie de deux à trois heures). Il a été développé comme une thérapie biquotidienne [revue dans 3] et

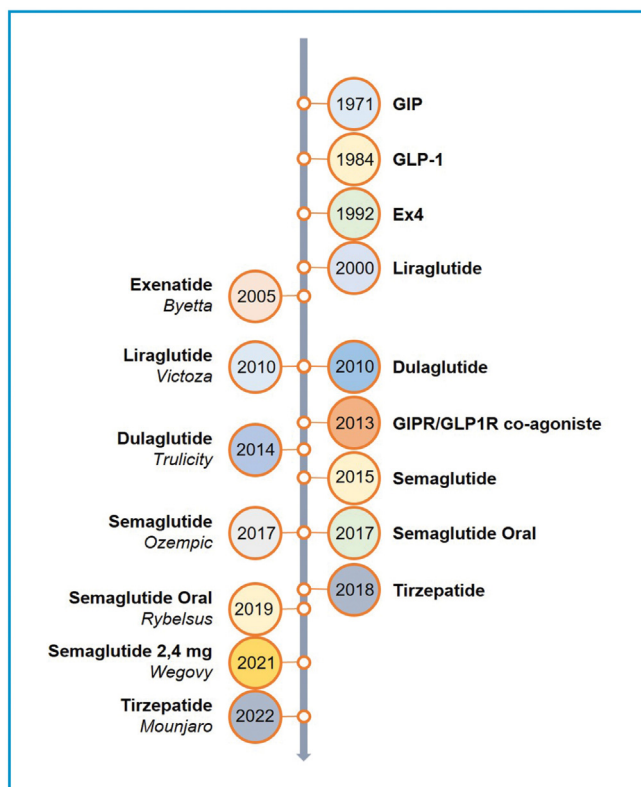


Figure 3. Chronologie de la découverte des différentes molécules thérapeutiques dérivées des incrétones. Le côté droit indique pour chacune des molécules thérapeutiques dérivées des incrétones, l'année de parution de la première publication la concernant. Le côté gauche indique l'année de l'approbation comme médicament de chaque molécule par la Food and Drug Administration (FDA). D'après [88].

a été approuvé par la FDA en 2005 et par l'EMA en 2006. Il réduit efficacement les niveaux de glucose postprandiaux grâce à un effet inhibiteur marqué sur la vidange gastrique, et il est efficace sur la glycémie à jeun et le poids corporel ; cependant, ses effets ne durent que quelques heures. Plusieurs GLP1-RA sont actuellement disponibles et autorisés pour le traitement du diabète de type 2 (Fig. 3). Ils diffèrent entre eux par le type de modification chimique qui assure la protection de la molécule contre sa dégradation in vivo par l'enzyme DPP4.

On peut classer les GLP1-RA en deux catégories [revues dans 3,80] : les agonistes d'action rapide et les agonistes d'action prolongées. Les agonistes d'action rapide (demi-vie < 24 h) doivent être administrés deux fois par jour comme l'exenatide, ou une seule fois par jour comme le lixisenatide ou le liraglutide (squelette GLP-1 combiné à une polymère d'acides gras qui permet la fixation de l'ensemble sur l'albumine plasmatique, ce qui assure la protection contre DPP4 ; demi-vie de 13 h). Les agonistes d'action prolongée (demi-vie > 24 h) permettent une activation plus stable des récepteurs GLP-1. C'est le cas de la préparation d'exenatide combinée à des microsphères biodégradables (demi-vie de 14 jours ; une injection par semaine), du dulaglutide (squelette GLP1 fusionné avec un fragment peptidique d'immunoglobuline G ; demi-vie de 4 jours ; une

injection par semaine), de l'albiglutide (squelette GLP-1 fusionné avec un fragment d'albumine ; demi-vie de 6 jours ; une injection par semaine).

Les études cliniques montrent que l'efficacité des agonistes d'action rapide sur l'HbA_{1c} est nette : baisse de 1 à 1,2 % pour l'exenatide et le lixisenatide. L'efficacité des agonistes d'action prolongée sur l'HbA_{1c} est supérieure à celle des agonistes d'action courte (baisse de 1,6 % avec exenatide « une fois par semaine » contre 0,9 % avec exenatide « deux fois par jour »). Les GLP1-RA induisent une perte de poids significative et améliorent la stéatose hépatique [revues dans 70,80,81]. Qui plus est, certains d'entre eux exercent une activité neuroprotectrice dans des modèles animaux de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson [revue dans 82], et une étude clinique récente vient de montrer que le lixisenatide améliore le pronostic moteur chez des patients parkinsoniens [83].

Cette classe thérapeutique ne provoque pas d'hypoglycémie. Au-delà de leur effet bénéfique sur le contrôle de la glycémie, les essais de sécurité cardiovasculaire ont montré que ces médicaments avaient également des effets bénéfiques nets sur le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Un effet secondaire signalé est la survenue de nausées et de vomissements, particulièrement au début du traitement. Des incertitudes perdurent quant aux risques de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, même si toutes les études reconnaissent que leur survenue à la suite d'un traitement par GLP1-RA est extrêmement rare.

Au total, l'avènement des GLP1-RA injectables constitue un succès industriel et thérapeutique majeur dans la pharmacopée du diabète de type 2. Ils sont en passe de devenir la classe de médicaments numéro un pour le traitement du diabète de type 2, à tel point que la Société européenne de cardiologie recommande qu'ils soient désormais prescrits en première intention chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, détrônant ainsi la metformine. En France, les GLP1-RA commercialisés sont l'exenatide, le liraglutide, le dulaglutide et le sémaglutide (Fig. 3).

Le dernier né de la famille, le sémaglutide [revue dans 80] est le premier peptide à avoir reçu une autorisation européenne de mise sur le marché (2020), pour une administration quotidienne par voie orale dans le traitement du diabète de type 2 (nom commercial : Rybelsus). La molécule active est identique à celle qui est déjà commercialisée pour une administration hebdomadaire injectable par voie sous-cutanée (nom commercial : Ozempic). Elle est associée dans le sémaglutide, à un nouvel excipient qui la protège de la dégradation par la pepsine gastrique et permet son absorption dans l'estomac. Cependant, l'absorption est encore faible et l'ingestion d'un comprimé de 14 mg de sémaglutide est nécessaire pour obtenir des niveaux plasmatiques comparables à ceux obtenus avec 1 mg de la forme s.c. (Ozempic) [revue dans 80]. La prise orale de sémaglutide une fois par jour réduit l'HbA_{1c} de façon significativement plus efficace que celle d'un inhibiteur de la DPP-4, ou d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2), et d'une façon similaire à celle obtenue avec le Liraglutide. Il est plus efficace pour réduire le poids corporel que le liraglutide [revue dans 80]. Il a été approuvé par la FDA en 2019 et par l'EMA en 2020.

Les co-agonistes du GLP1-RA et d'autres récepteurs hormonaux. Cibler plusieurs récepteurs d'un coup

La dernière stratégie développée représente une véritable avancée technologique dans le monde de l'endocrinologie. Elle repose sur le développement de composés peptidiques chimériques innovants dérivés de la structure des incrélines, et qui se comportent comme des multi-agonistes hormonaux. Le but recherché est d'activer des récepteurs de types différents avec le même agoniste (métaphore du missile unique mais à têtes multiples). Le principe de la méthode n'est pas de lier plusieurs hormones (incrétines et/ou autres hormones) l'une à l'autre d'une quelconque manière, mais de créer un peptide chimérique comportant certaines séquences choisies dans chacune des hormones et positionnées judicieusement dans une nouvelle molécule [revue dans 80]. Ces peptides multi-agonistes ont de ce fait une activité et des propriétés métaboliques bénéfiques supérieures aux GLP1-RA utilisés seuls. Le renforcement de l'activité de ces co-agonistes par rapport aux hormones utilisées séparément permet également d'utiliser des doses moindres, et donc de limiter des effets indésirables potentiels. Prenons l'exemple d'un triple agoniste GLP-1/GIP/glucagon. La protéine chimérique obtenue est testée sur des modèles cellulaires et sélectionnée en fonction de ses affinités respectives pour les récepteurs du GIP, du GLP-1 et du glucagon [revue dans 80]. Les candidats retenus à ce stade passent ensuite l'épreuve des essais pré-cliniques sur divers modèles animaux, puis, l'épreuve des essais chez l'homme (beaucoup de molécules au départ, peu d'élues à l'arrivée). Les substitutions les plus importantes pour obtenir ces chimères consistent à induire une résistance à la dégradation par DPP4, et à stabiliser la structure quaternaire de la protéine chimérique.

Les doubles agonistes GLP1-R/GIP-R

Les premiers co-agonistes inventés (2013) ont été deux co-agonistes des récepteurs GLP-1/GIP, synthétisés respectivement par Novo-Nordisk (NNC0090-2746/RG7697) et Eli Lilly (LY3298176/tirzépatide) (Fig. 4). Chez les souris rendues obèses par un régime hypercalorique, chez les souris db/db et les rats ZDF diabétiques, ces co-agonistes exercent des effets métaboliques intéressants [revue dans 80]. Dans ces modèles, ils améliorent la tolérance au glucose, avec un effet similaire à celui des agonistes de GLP1-R. Mieux, ils sont plus efficaces pour freiner la prise alimentaire et l'augmentation de la masse grasse, et ceci sans affecter la dépense énergétique ou l'activité locomotrice. Ces effets étant perdus chez les souris dont les récepteurs au GIP et au GLP-1 ont été délétés, ils résultent donc bien de la liaison des co-agonistes avec ces récepteurs. Chez des rats diabétiques ZDF, les deux co-agonistes réduisent l'insulinorésistance et augmentent l'insulinosécrétion in vivo, avec un effet trophique favorable sur le pancréas endocriné résiduel [revue dans 80].

En ce qui concerne leur potentiel thérapeutique chez l'homme, l'administration aiguë de tirzépatide entraîne une augmentation des capacités de sécrétion d'insuline et une réduction de la glycémie chez les sujets sains, effets retrouvés (et sans effet indésirable sévère) chez des patients

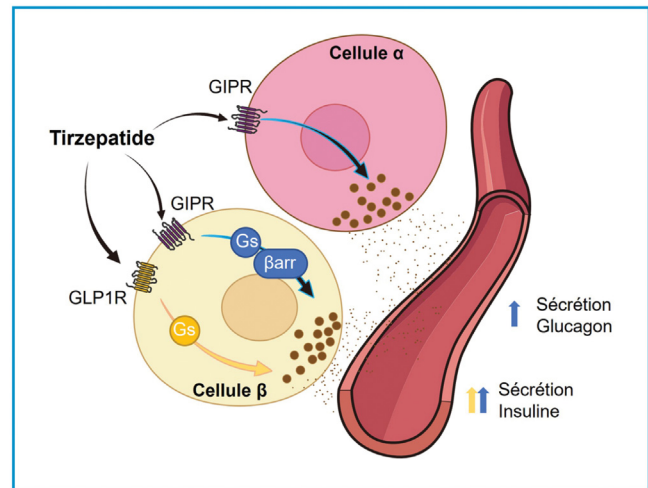


Figure 4. Action du tirzépatide sur les cellules pancréatiques insulaires. Le tirzépatide stimule fortement la sécrétion d'insuline à la fois via les peptides 1 de type glucagons (GLP1)-R et les polypeptides inhibiteurs gastriques (GIP)-R exprimés par les cellules bêta. Il y active à la fois les voies Gs/AMPC et Gs/β-arrestine (βarr). Le tirzépatide stimule également la sécrétion de glucagon en engageant les GIP-R exprimés par les cellules alpha. D'après [88].

DT2 traités pendant 6 semaines [revue dans 80]. Le tirzépatide a été approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement du diabète de type 2 en 2022, après des essais de phase III dans le cadre du programme clinique SURPASS pour vérifier son efficacité thérapeutique (contrôle glycémique et réduction du poids corporel) et la sécurité/tolérance du traitement chez des patients atteints de diabète de type 2 [revue dans 80]. Outre son effet métabolique, le tirzépatide réduit considérablement le poids corporel chez les diabétiques de type 2, ce qui a donné lieu à des études sur son efficacité pour le traitement de l'obésité en l'absence de diabète de type 2. Ainsi, le tirzépatide réduit le poids corporel de patients initialement en surpoids ou obèses, jusqu'à 21 % après 72 semaines [revue dans 80], ce qui est associé dans cet essai clinique à une réduction du tour de taille et à une amélioration du profil métabolique des patients.

Il y a actuellement un essai en cours de grande ampleur sur les effets cardiovasculaires (attendus) du tirzépatide (étude SURPASS-CVOT) chez des patients atteints de diabète de type 2 et de troubles cardiovasculaires [revue dans 80]. Cette étude en cas de succès, élargira l'utilisation de tirzépatide aux personnes présentant un risque manifeste ou accru de maladie cardiovasculaire, comme c'est déjà le cas pour les agonistes simples de GLP1-R [53].

Enfin, des données précliniques substantielles démontrent l'efficacité thérapeutique potentielle des co-agonistes GLP-1/GIP-R dans des modèles murins de neurodégénérescence, en termes de préservation de la structure et de la fonction du cerveau et de réduction de la neuro-inflammation [81].

Les doubles agonistes GLP1-R/glucagon-R

La présence d'une sécrétion exagérée de glucagon chez les patients DT2 a d'abord conduit à développer des stratégies pharmacologiques de réduction de la signalisation hépatique du glucagon. De nombreuses études précliniques [revue dans

80] ont montré effectivement que la réduction de la signalisation du glucagon intrahépatique par des antagonistes du récepteur du glucagon, permettait de normaliser la glycémie dans de nombreux modèles murins diabétiques. Des essais chez l'homme ont également confirmé cet effet bénéfique sur l'hyperglycémie, mais se sont heurtés à des effets indésirables, en particulier une détérioration de la fonction hépatique.

Quant à l'utilisation du glucagon seul dans un but thérapeutique chez les patients atteints de diabète de type 2, elle est contre-intuitive en raison de son action favorisant l'hyperglycémie. Cependant, si l'utilisation du glucagon est combinée avec celle du GLP-1, les effets favorables du glucagon sur la lipolyse, la dépense énergétique et la satiété [revue dans 80] deviennent une option intéressante, à condition de pouvoir bénéficier en même temps de l'effet insulinothrompe et anti-hyperglycémiant du GLP-1. C'est cette combinaison de propriétés complémentaires qui est recherchée lors de la conception de co-agonistes comportant une partie de la structure moléculaire du glucagon et capables d'activer à la fois le récepteur du glucagon et celui du GLP-1. En partant de la structure moléculaire du glucagon (similaire à 58 % à celle du GLP-1), des acides aminés spécifiques du GLP-1 ont été introduits pour obtenir un gain de liaison de la molécule hybride avec le récepteur du GLP-1. Il restait à démontrer l'intérêt métabolique de ces co-agonistes apparus pour les premiers en 2009. De manière intéressante, ils ont un effet sur la prise alimentaire similaires à celui causé par l'administration d'un GLP1-RA seul. Il a été confirmé à de multiples reprises sur des modèles murins que les co-agonistes des récepteurs GLP-1/glucagon ne détérioraient pas la glycémie, confirmant l'absence d'effet délétère dû à la liaison du co-agoniste au récepteur du glucagon, ce dernier point étant évidemment crucial pour l'utilisation thérapeutique de ces agonistes. Les études à court terme de ces co-agonistes dans les modèles murins d'obésité induits par le régime gras, ont montré des effets bénéfiques sur la perte de la masse grasse et la perte pondérale, ainsi que sur la réduction de la prise alimentaire et, de manière intéressante, une réduction du taux circulant de cholestérol [revue dans 80]. Les études à long terme ont montré que la perte de poids obtenue était essentiellement dépendante de l'augmentation de la dépense énergétique et de la thermogénèse.

L'un de ces co-agonistes, le cotadutide, est en cours d'évaluation chez des patients atteints de stéatohépatite avec fibrose, en raison de ses effets bénéfiques dans les études sur modèles animaux [revue dans 80].

Les triples agonistes GLP1-R/glucagon-R/GIP-R

Plus récemment encore, des tri-agonistes GIP/GLP-1/glucagon ont été développés. Ces tri-agonistes ont été développés à partir de la séquence du glucagon dans laquelle différents acides aminés ont été modifiés afin d'avoir une capacité de liaison du composé avec les récepteurs des trois hormones. Ces peptides chimères sont bien sûr résistants à la dégradation par la DPP-IV. Administré sur une durée de 20 jours à des souris rendues obèses par un régime gras, un tri-agoniste a pu diminuer leur poids de 26 %, en comparaison d'une perte de poids de 10 % dans le groupe traité par un double agoniste des récepteurs

GIP/GLP-1 [revue dans 80]. Cette perte de poids supérieure n'était pas expliquée par une réduction plus importante de la prise alimentaire ou un ralentissement plus important de la vidange gastrique, suggérant un effet propre de la présence du signal glucagon. Dans cette étude, le tri-agoniste a par ailleurs montré des effets importants sur la réduction du taux de cholestérol sanguin et de la stéatose hépatique. Les développements chez l'homme sont en cours [revue dans 80]. De plus, et de manière tout à fait surprenante, les tri-agonistes ont démontré des effets potentiellement intéressants dans des modèles rongeurs de maladie de Parkinson ou de démence par maladie d'Alzheimer [revue dans 80]. Dans une étude de phase I chez des participants en bonne santé, le LY343794/retatrutide (Lilly) a montré un profil d'innocuité et de tolérabilité similaire à celui des autres incrétines, et une réduction prolongée du poids corporel après une seule dose [84]. Ce composé a été testé plus en détail chez des personnes atteintes diabète de type 2. Il entraîne une réduction durable de l'hyperglycémie basale et du pourcentage d'HbA1c [85]. La supériorité éventuelle du retatrutide sur les double-agonistes en termes d'efficacité thérapeutique chez les diabétiques, reste à démontrer.

D'autres co-agonistes

À doses modérées, plusieurs hormones, comme les estrogènes, la tri-iodothyronine (T3), ou la dexaméthasone, sont connues pour induire des effets bénéfiques métaboliques (en particulier via des effets sur la dépense énergétique ou anti-inflammatoires). Néanmoins, ces hormones prises isolément peuvent avoir des effets indésirables ce qui en limitent l'emploi dans les pathologies métaboliques. On a vu dans les exemples précédents que le développement de co-agonistes associant les effets du GLP-1 et ceux d'hormones judicieusement choisies, est une stratégie valide permettant d'obtenir des effets métaboliques bénéfiques sans induire d'effets indésirables.

C'est ainsi que des co-agonistes chimères associant GLP-1 à un estrogène ou à la dexaméthasone, ou associant glucagon à T3 [revue dans 81], ont été élaborés. Le traitement de souris mâles ou femelles rendues obèses par un régime hypercalorique, avec un co-agoniste GLP-1/estrogènes induit une perte de poids et des bénéfices sur divers paramètres métaboliques, sans avoir les effets indésirables liés aux estrogènes sur la masse osseuse [86]. À l'inverse de la dexaméthasone seule qui induit classiquement une hyperglycémie, une hyperphagie, et réduit la minéralisation osseuse, le co-agoniste GLP-1/dexaméthasone administré à des souris obèses, permet de réduire leur prise alimentaire, ainsi que leur gain de poids et de masse grasse. Ces effets métaboliques bénéfiques sont aussi liés à une augmentation de la dépense énergétique, et à un effet anti-inflammatoire [87]. On remarquera que l'absence de récepteurs au GLP-1 dans les hépatocytes empêche un éventuel effet délétère de la dexaméthasone sur la production hépatique de glucose et une hyperglycémie. Ce co-agoniste permet au final d'améliorer la tolérance au glucose et la sécrétion d'insuline induite par le glucose, ce qui en fait un candidat antidiabétique intéressant pour le traitement du DT2. Enfin, ce co-agoniste n'a aucun effet sur la minéralisation osseuse.

En ce qui concerne le cas du co-agoniste associant la T3 au glucagon [88], ce dernier a été mis au point dans le but d'accentuer l'effet hépatique de la T3 sur le métabolisme du cholestérol (la T3 favorise, d'une part, la réduction de la circulation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, et d'autre part, l'augmentation de la production des acides biliaires). En effet, l'expression du récepteur au glucagon est essentiellement prédominante dans les hépatocytes (donc, le co-agoniste est efficace essentiellement au niveau hépatique). On évite ainsi les éventuels effets indésirables de la T3 sur le cœur, le muscle squelettique ou les os. Chez les souris rendues obèses par le régime hyperlipidique, le co-agoniste réduit la glycémie basale, améliore la tolérance au glucose, et diminue le gain de poids corporel en réduisant la prise alimentaire et en augmentant la dépense énergétique [88]. De plus, le co-agoniste glucagon/T3 diminue les concentrations circulantes de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Ces effets bénéfiques sont perdus dans les modèles de souris porteuses d'une invalidation globale pour le récepteur du glucagon, ainsi que chez les souris porteuses d'une invalidation hépato-spécifique du récepteur de T3, ce qui démontre que les effets métaboliques bénéfiques observés nécessitent bien l'activation concomitante des deux récepteurs hormonaux dans le foie [88].

On retiendra enfin que des associations entre des peptides chimériques co-agonistes du GLP1R et d'autres peptides ou des petites molécules thérapeutiques, sont actuellement en cours d'exploration et pourraient conduire à des gains supplémentaires vs les traitements par les seuls agonistes du GLP-1R. Parmi les candidats à l'association, on citera : le facteur de croissance des fibroblastes 21 (agoniste du récepteur de FGF21, FGF21R), le cilofexor (agoniste du récepteur farnésioïde X, FXR), une amyline de longue durée (agoniste du récepteur de l'amyline), des antagonistes du récepteur des cannabinoïdes, CB1, des inhibiteurs antagonistes du SGLT2 [revues dans 81,89].

Conclusion

Reposant sur un solide socle de plusieurs décennies de recherche fondamentale et de plus de 10 ans d'utilisation clinique, l'utilisation des agonistes du GLP-1R est devenue le « must » pour le traitement pharmacologique du diabète de type 2 DT2, et est en passe de devenir celui de l'obésité. La démonstration convaincante que ces agents, contrairement à l'insuline, réduisent l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les problèmes cardiovasculaires, avec un profil bénéfice/risque favorable, est évidemment un élément essentiel de leur succès planétaire. De plus, des recherches en cours suggèrent que les GLP-1RA ont un potentiel thérapeutique dans d'autres maladies chroniques telles que la NAFLD, le diabète de type 1, d'autres formes de diabète, la neurodégénérescence ou certaines pathologies cardiovasculaires. Pour l'heure, les applications thérapeutiques à base d'incrétine apparaissent immenses, en particulier celles ciblant l'obésité. À l'heure actuelle, la seule solution thérapeutique proposant aux obèses, une perte de poids de 20 % au moins, est une chirurgie bariatrique. Or, le manque d'interventions effi-

caces et durables pour traiter l'augmentation générale du poids corporel humain enregistrée au cours de ces cinquante dernières années, font de l'obésité l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde entier. L'arrivée d'agonistes des incrétones aussi efficaces que la chirurgie bariatrique pour perdre du poids, pourrait donc annoncer le début de la prise en charge pharmaceutique efficace du surpoids avec à la clé une réduction de la morbidité et de la mortalité.

En même temps, on doit garder à l'esprit que les bénéfices sociétaux des thérapies anti-obésité à base d'incrétine, ne deviendront effectifs que lorsque seront levées certaines interrogations sur leur utilisation sur le terrain. L'une des grandes questions est de savoir si les obèses auront besoin de prendre ces médicaments à vie pour maintenir leur poids. Un premier essai clinique a montré que les obèses traités par le sémaglutide, ont retrouvé les deux tiers de leur poids initial avant traitement, un an après l'arrêt du sémaglutide. Une autre inconnue est de savoir qui réagira à ces médicaments, et qui ne le fera pas. Les GLP1-RA semblent ainsi moins efficaces pour perdre du poids chez les personnes atteintes de diabète de type 2, que chez celles qui ne le sont pas. On peut par ailleurs craindre que ces traitements – dont les effets secondaires tels que nausées et vomissements, bien que faibles, sont réels – soient sélectionnés par des individus pour échapper à la stigmatisation liée à l'excès de poids dans des sociétés qui valorisent la minceur, plutôt que pour répondre à un véritable besoin de santé. Enfin, malgré la forte demande et l'arrivée de plusieurs produits sur le marché, ces médicaments sont chers, et de nombreuses compagnies d'assurance aux États-Unis refusent de couvrir ces dépenses. Il existe donc un fort risque que ces médicaments restent réservés aux plus riches, et qu'il soient donc inefficaces pour éradiquer le surpoids qui touche majoritairement les populations les plus pauvres et les moins éduquées. Des associations d'obèses poussent donc les compagnies pharmaceutiques à proposer des formulations abordables. Dans la version où son principe actif est dosé à 0,77 mg, l'Ozempic avait début 2023 aux États-Unis un prix public de 350 dollars le traitement d'un mois (soit 4 injections). Pourtant, son prix de production n'excéderait pas 5 dollars, selon les conclusions de chercheurs de l'université américaine de Yale et de l'hôpital du King's College à Londres qui ont analysé le *process* (stylo injecteur multi-doses inclus).

L'arrivée des GLP-1RA préoccupe aussi l'industrie agro-alimentaire. À tel point que la chaîne américaine de grande distribution Walmart a déjà constaté une baisse sensible des ventes des produits hypercaloriques parmi les clients utilisateurs de GLP1-RA, que les grandes enseignes de fast-food sont en alerte, et que l'acteur historique du marché des régimes amaigrissants, Weight Watchers, a ouvert une filiale prescrivant du Wegovy via l'application Zoom. Il n'en reste pas moins que certains économistes de la santé soulignent cependant que la lutte contre l'obésité pourrait permettre aux systèmes de santé d'économiser d'énormes sommes d'argent en réduisant un grand nombre de pathologies chroniques associées à l'obésité, et ceci quels que soient les coûts initiaux des médicaments.

Les points essentiels

- L'arrivée des agonistes simples du récepteur du GLP-1, puis celle plus récente des multi-agonistes (double- ou tri-) des récepteurs du GLP-1, du GIP et/ou du glucagon, suscitent l'enthousiasme pour faire barrage à la pandémie de diabète et d'obésité.
- Leur développement repose sur des bases solides issues de plus de 50 ans de travaux fondamentaux sur la physiologie du GLP-1, du GIP et du glucagon.
- Un multi-agoniste est un peptide chimère composée de l'addition de séquences judicieusement choisies dans la structure primaire de deux ou trois hormones. Ce composé chimérique a donc la capacité de se lier en même temps à plusieurs récepteurs de nature différente.
- La stratégie est donc différente de celle associant plusieurs hormones de nature différente ensemble pour en obtenir des effets additifs.
- Les bénéfices cliniques sont supérieurs (et pour des doses moindres) à ceux obtenus avec un agoniste des récepteurs du GLP-1 seuls, pour ce qui concerne la satiété, la perte pondérale, l'amélioration de la sécrétion de l'insuline et la dyslipidémie.
- Ces nouveaux composés pourraient révolutionner le traitement global des pathologies cardiométaboliques (obésités, diabètes, stéatohépatites, atteintes cardiovasculaires, inflammation).

Déclaration de liens d'intérêts

BP a reçu un financement de Novo-Nordisk France pour réaliser un programme de recherche fondamentale préclinique. BP a eu un rôle consultatif pour Novo-Nordisk France et Merck MSD. JJJ, JM et CTC déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Holst J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409–39.
- [2] Drucker D. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018;27:740–56.
- [3] Holst J. From the incretin concept and the discovery of GLP1 to today's diabetes therapy. *Front Endocrinol* 2019;10:260 [doi: 10.10.3389/fendo.2019.00260].
- [4] Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28–36 [doi: 10.10.1042/bj0010028].
- [5] Zunz E, LaBarre J. Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne de pancréas : relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Arch Int Physiol Biochim* 1929;31:20–44.
- [6] LaBarre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg* 1932;12:620–34.
- [7] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28(5):325–53, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>.
- [8] McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;2(7349):20–1, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(64\)90011-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(64)90011-x).
- [9] Elrick H, Stimmler L, Hlad Jr CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076–82, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem>.
- [10] Perley M, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954–62 [doi: 10.10.1172/JCI105685].
- [11] Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem* 1971;49(8):867–72, <http://dx.doi.org/10.1139/o71-122>.
- [12] Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(5):826–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-37-5-826>.
- [13] Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46–52, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02427280>.
- [14] Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human proglucagon gene. *Nature* 1983;304:368–71, <http://dx.doi.org/10.1038/304368a0>.
- [15] Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* 2017;127:4217–27 [doi: 10.10.1172/JCI97233].
- [16] Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Anti-diabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:1316–22 [doi: 10.10.1056/NEJM199205143262003].
- [17] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301–7 [doi: 10.10.1172/JCI116186].
- [18] Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2016;24(4):593–607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.020>.
- [19] Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86–93 [doi: 10.10.2337/diabetes.48.1.86].
- [20] Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Jensen MH, Gabe MBN, Sparre-Ulrich AH, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like Peptide-1 in healthy individuals. *Diabetes* 2019;68(5):906–17 [doi: 10.10.2337/db18-1123].
- [21] Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides* 2020;125:170183, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170183>.
- [22] Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995;16:390–410 [doi: 10.10.1210/edrv-16-3-390].
- [23] Kang G, Chepurny OG, Holz GG. cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II. (Epac2) mediates Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in INS-1 pancreatic beta-cells. *J Physiol* 2001;536(Pt 2):375–85 [doi: 10.10.1111/j.1469-7793.2001.0375c.xd].
- [24] Dachicourt N, Serradas P, Bailbé D, Kergoat M, Doaré L, Portha B. GLP-1(7-36) amide confers glucose sensitivity to previously glucose-incompetent β -cells in diabetic rats. In vivo and in vitro studies. *J Endocrinol* 1997;155:369–76.
- [25] Dolz M, Movassat J, Bailbé D, Le Stunff H, Giroix MH, Fradet M, et al. cAMP secretion coupling is impaired in diabetic GK/Par

- rat β -cells. A defect counteracted by GLP-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301(5):E797–806.
- [26] Quinault A, Gausseres B, Bailbe D, Chebbah N, Portha B, Movassat J, et al. Disrupted dynamics of F-actin and insulin granule fusion in INS-1 832/13 beta-cells exposed to glucotoxicity: partial restoration by glucagon-like peptide 1. *Biochim Biophys Acta (Molecular Basis of Diseases)* 2016;1862(8):1401–11.
- [27] Vilsboll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4897–903 [doi: 10.10.1210/jc.2003-030738].
- [28] Dai C, Hang Y, Shostak A, Poffenberger G, Hart N, Prasad N, et al. Age-dependent human beta cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling. *J Clin Invest* 2017;127:3835–44 [doi: 10.10.1172/JCI91761].
- [29] Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270–6 [doi: 10.10.2337/diabetes.48.12.2270].
- [30] Movassat J, Beattie GM, Lopez AD, Hayek A. Exendin 4 up-regulates expression of PDX 1 and hastens differentiation and maturation of human fetal pancreatic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4775–81.
- [31] Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003;17(2):161–71.
- [32] Turrel C, Bailbé D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and Exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin treated newborn rats, resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001;50:1562–70.
- [33] Turrel C, Bailbé D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the pre-diabetic period with Glucagon-like peptide-1 or Exendin-4. *Diabetes* 2002;51:1443–52.
- [34] Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. *Diabetologia* 2004;47:806–15 [doi: 10.10.1007/s00125-004-1379-6].
- [35] Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir G, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diab Res Clin Practice* 2006;73(1):107–10.
- [36] Portha B, Turrel-Cuzin C, Movassat J. Activation of the GLP-1 receptor signalling. A relevant strategy to repair a deficient beta-cell mass. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:376509 [doi: 10.10.1155/2011/376509].
- [37] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22 [doi: 10.10.1056/NEJMoa1603827].
- [38] Holst JJ. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone signalling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:229–34 [doi: 10.10.1016/S1043-2760(99)00157-5].
- [39] Wettergren A, Wajdemann M, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998;275(5):G984–92 [doi: 10.10.1152/ajpgi.1998.275.5.G984].
- [40] Salazar I, Vaillant C. Glucagon-like immunoreactivity in hypothalamic neurons of the rat. *Cell Tissue Res* 1990;261:355–8 [doi: 10.10.1007/BF00318677].
- [41] Goke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *Eur J Neurosci* 1995;7:2294–300, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00650.x>.
- [42] Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8641–5 [doi: 10.10.1073/pnas.89.18.8641].
- [43] Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997;77:257–70 [doi: 10.10.1016/S0306-4522(96)00434-4].
- [44] Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271(4):R848–56 [doi: 10.10.1152/ajpregu.1996.271.4.R848].
- [45] Orskov C, Poulsen SS, Moller M, Holst JJ. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes* 1996;45:832–5 [doi: 10.10.2337/diab.45.6.832].
- [46] Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515–20 [doi: 10.10.1172/JCI990].
- [47] Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021;33(4):833–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.015> [e835].
- [48] Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metab* 2019;30(5):987–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.013> [e986].
- [49] Althage MC, Ford EL, Wang S, Tso P, Polonsky KS, Wice BM. Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet. *J Biol Chem* 2008;283(26):18365–76, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M710466200>.
- [50] Killion EA, Wang J, Yie J, et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci Transl Med* 2018;10(472):eaat3392, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aat3392>.
- [51] Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8(7):738–42, <http://dx.doi.org/10.1038/nm727>.
- [52] Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016;24(1):15–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>.
- [53] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).
- [54] Strain WD, Frenkel O, James MA, et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 2022;53(9):2749–57, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
- [55] Daring MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003;9(9):1173–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nm919>.
- [56] Cahill KN, Amin T, Boutaud O, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates thromboxane-induced human platelet activation. *JACC Basic Transl Sci* 2022;7(7):713–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbs.2022.04.004>.
- [57] Rakipovski G, Rolin B, Nohr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE(-/-)

- and LDLr(-/-) mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3(6):844–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.09.004>.
- [58] McLean BA, Wong CK, Kaur KD, Seeley RJ, Drucker DJ. Differential importance of endothelial and hematopoietic cell GLP-1Rs for cardiometabolic versus hepatic actions of semaglutide. *JCI Insight* 2021;6(22):e153732, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.153732>.
- [59] Ripa RS, Zobel EH, von Scholten BJ, et al. Effect of liraglutide on arterial inflammation assessed as [(18)F]FDG uptake in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14(7):e012174, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.012174>.
- [60] Pujadas G, Baggio LL, Kaur KD, McLean BA, Cao X, Drucker DJ. Genetic disruption of the Gipr in Apoe(-/-) mice promotes atherosclerosis. *Mol Metab* 2022;65:101586, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101586>.
- [61] Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, et al. Suppressing effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide on cardiac hypertrophy and fibrosis in angiotensin ii-infused mouse models. *Circ J* 2016;80(9):1988–97, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0152>.
- [62] Ussher JR, Campbell JE, Mulvihill EE, et al. Inactivation of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor improves outcomes following experimental myocardial infarction. *Cell Metab* 2018;27(2):450–60 [doi: 10.1016/j.cmet.2017.11.003].
- [63] Nguyen AT, Mandard S, Dray C, et al. Lipopolysaccharides-mediated increase in glucose-stimulated insulin secretion: involvement of the GLP-1 pathway. *Diabetes* 2014;63(2):471–82, <http://dx.doi.org/10.2337/db13-0903>.
- [64] Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2020;63(2):362–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-05045-y>.
- [65] Kahles F, Ruckbeil MV, Mertens RW, et al. Glucagon-like peptide 1 levels predict cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2020;41(7):882–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz728>.
- [66] Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):198–207, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1508>.
- [67] Yusta B, Baggio LL, Koehler J, et al. GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte (IEL) GLP-1R. *Diabetes* 2015;64(7):2537–49 [doi: 10.1016/j.db14-1577].
- [68] Wong CK, Yusta B, Koehler JA, et al. Divergent roles for the gut intraepithelial lymphocyte GLP-1R in control of metabolism, microbiota, and T cell-induced inflammation. *Cell Metab* 2022;34(10):1514–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2022.08.003> [e1517].
- [69] Heiss CN, Manneras-Holm L, Lee YS, et al. The gut microbiota regulates hypothalamic inflammation and leptin sensitivity in Western diet-fed mice via a GLP-1R-dependent mechanism. *Cell Rep* 2021;35(8):109163, <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109163>.
- [70] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1113–24, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
- [71] Pujadas G, Varin EM, Baggio LL, et al. The gut hormone receptor GIPR links energy availability to the control of hematopoiesis. *Mol Metab* 2020;39:101008 [doi: 10.1016/j.molmet.2020.101008].
- [72] Varol C, Zvibel I, Spektor L, et al. Long-acting glucose-dependent insulinotropic polypeptide ameliorates obesity-induced adipose tissue inflammation. *J Immunol* 2014;193(8):4002–9, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1401149>.
- [73] Chen S, Okahara F, Osaki N, et al. Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1alpha-dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308(5):E414–25, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00418.2014>.
- [74] Gogebakan O, Osterhoff MA, Schuler R, et al. GIP increases adipose tissue expression and blood levels of MCP-1 in humans and links high energy diets to inflammation: a randomised trial. *Diabetologia* 2015;58(8):1759–68, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3618-4>.
- [75] Vilsbøll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220–4, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021053>.
- [76] Mentlein R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:443–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.005>.
- [77] Drucker D. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* 2018;27(4):740–56 [doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001].
- [78] Jones IR, Owens DR, Luzio S, et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:668–77.
- [79] Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8:738–42.
- [80] Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia* 2023;66(10):1796–808 [doi: 10.1007/s00125-023-05929-0].
- [81] Andreasen CR, Andersen A, Vilsbøll T. The future of incretins in the treatment of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2023;66(10):1846–58, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-023-05966-9>.
- [82] Reich N, Holscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: an in-depth review. *Front Neurosci* 2022;16:970925, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2022.970925>.
- [83] Meissner JG, Remy P, Giordana C, Maltête CD, Derkinderen P, Houéto JL, et al. Trial of Lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2024;390:1176–85.
- [84] Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab* 2022;34:1234–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.013>.
- [85] Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022;400:1869–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5).
- [86] Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome. *Nat Med* 2012;18:1847–56 [doi: 10.1038/nm.3009].
- [87] Quarta C, Clemmensen C, Zhu Z, et al. Molecular integration of incretin and glucocorticoid action reverses immunometabolic dysfunction and obesity. *Cell Metab* 2017;26:620–32.e6 [doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.023].

- [88] Finan B, Clemmensen C, Zhu Z, et al. Chemical hybridization of glucagon and thyroid hormone optimizes therapeutic impact for metabolic disease. *Cell* 2016;167(3):843–57.e14 [doi: 10.1016/j.cell.2016.09.014].
- [89] Campbell JE, Müller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab* 2023;35(9):1519–29 [doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.010].