

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'alogliptine (Vipidia®) : inhibiteur sélectif de la DPP-4 avec une bonne sécurité cardiovasculaire

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'alogliptine (Vipidia®) est un nouvel inhibiteur sélectif de la dipeptidyl peptidase-4. En augmentant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon de façon gluco-dépendante, elle améliore le contrôle glycémique du patient diabétique de type 2, sans accroître le risque hypoglycémique, sans augmenter le poids corporel et avec une bonne tolérance clinique et biologique. Cette efficacité et cette sécurité ont été démontrées dans des essais cliniques contrôlés, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux et même avec l'insuline. Ces données ont été obtenues indépendamment des caractéristiques démographiques et cliniques des patients, y compris dans la population âgée ou avec insuffisance rénale. Cependant, comme l'alogliptine est éliminée par le rein, la posologie usuelle de 25 mg une fois par jour doit être réduite à 12,5 mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée et à 6,25 mg par jour en cas d'insuffisance rénale sévère. La sécurité cardiovasculaire de l'alogliptine a été démontrée dans une grande étude prospective de non-infériorité *versus* placebo chez des patients diabétiques de type 2 dans les suites d'un syndrome coronarien aigu, l'étude EXAMINE.

MOTS-CLÉS : Alogliptine - Diabète de type 2 - Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 - Insuffisance rénale - Syndrome coronarien aigu

**ALOGLIPTIN (VIPIDIA®) : A SELECTIVE DPP-4 INHIBITOR
WITH A GOOD CARDIOVASCULAR SAFETY**

SUMMARY : Alogliptin (Vipidia®) is a new selective inhibitor of dipeptidyl peptidase-4. By potentiating insulin secretion and by inhibiting glucagon secretion, both in a glucose-dependent manner, it improves glucose control of type 2 diabetic patients, without increasing the risk of hypoglycaemia and inducing weight gain, with an excellent clinical and biological tolerance. Both efficacy and safety have been demonstrated in randomised controlled trials, in monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents or even insulin. These results were obtained independently of clinical or demographic patient characteristics, including in elderly subjects and in patients with renal insufficiency. However, because alogliptin is eliminated through the kidneys, the usual dose of 25 mg once daily should be reduced to 12.5 mg per day in case of moderate renal impairment and to 6.25 mg per day in case of severe renal failure. Cardiovascular safety of alogliptin has been demonstrated in a large prospective study (EXAMINE) showing non-inferiority *versus* placebo in type 2 diabetic patients following an acute coronary syndrome.

KEY-WORDS : Acute coronary syndrome - Alogliptin - Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Chronic kidney disease - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, en entravant la dégradation du «Glucagon-Like Peptide-1» (GLP-1) et le «Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide» (GIP) en produits inactifs, augmentent la sécrétion d'insuline (effet «incrétine») et réduisent la sécrétion de glucagon (1). Ce double effet induit une action anti-hyperglycémiant sans induire d'hypoglycémie car la double action hormonale se fait de façon gluco-dépendante et disparaît en cas de normoglycémie. Par ailleurs, comme le GLP-1 exerce aussi une certaine action anorexigène, les inhibiteurs de la DPP-4 n'entraînent pas de prise pondérale, malgré l'amélioration de l'équilibre glycémique et la réduction secondaire de la glucosurie. Au vu de ces avantages, cette nouvelle classe d'antidiabétiques oraux (gliptines) occupe une place croissante dans

le traitement du diabète de type 2 (DT2) (2) et offre de nouvelles opportunités dans les choix thérapeutiques à la disposition du clinicien (3).

Plusieurs inhibiteurs de la DPP-4 sont déjà sur le marché et ont fait l'objet d'une description détaillée dans la rubrique « Le Médicament du Mois » de cette revue au moment de leur commercialisation. Il s'agit de la sitagliptine (4), de la vildagliptine (5), de la saxagliptine (6) et de la linagliptine (7). Ces différentes gliptines partagent le même mécanisme d'action princeps, mais se distinguent par des particularités, notamment en termes de sélectivité pour l'enzyme DPP-4 par rapport à d'autres dipeptidyl peptidases (DPP-8, DPP-9) et de caractéristiques pharmacocinétiques (8, 9). Une comparaison récente des études cliniques contrôlées disponibles dans la littérature suggère que l'efficacité anti-hyperglycémiant des différentes gliptines est sensiblement équivalente (10).

Le but de cet article est de présenter les principales caractéristiques d'un nouvel inhibiteur de la DPP-4, l'alogliptine (Vipidia®, nom commercial dans tous les pays de l'Union

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

Européenne, Nesina® dans d'autres pays dont les Etats-Unis d'Amérique), commercialisé par la firme Takeda (11, 12). Nous attirerons plus particulièrement l'attention sur la sécurité cardiovasculaire de la molécule qui a été testée spécifiquement dans une grande étude prospective (étude EXAMINE) chez des patients diabétiques ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu (13).

PHARMACODYNAMIE

L'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la DPP-4, plus de 10.000 fois plus sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes associées, dont la DPP-8 et la DPP-9. L'administration d'alogliptine 25 mg à des patients DT2 a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 en 1 à 2 heures; l'inhibition a été supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg. Après 14 jours d'administration, l'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 81 % 24 heures après la dernière prise. Après 14 jours de traitement par alogliptine 25 mg, la valeur moyenne des glycémies postprandiales réalisées 4 heures après le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner a été réduite de 35,2 mg/dl (réduction moyenne corrigée par la valeur observée dans le groupe placebo) par rapport à la valeur initiale. Une réduction significative est également observée en ce qui concerne la glycémie à jeun, et cet effet s'explique sans doute principalement par la réduction de la sécrétion de glucagon.

PARTICULARITÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La pharmacocinétique de l'alogliptine s'est avérée similaire chez les sujets sains et chez les patients DT2. L'âge, le sexe, l'origine ethnique (populations caucasiennes, noires et asiatiques) et le poids n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine. Aucune adaptation posologique n'est donc pas nécessaire selon les caractéristiques des patients traités (sauf en cas d'insuffisance rénale : voir plus loin).

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %. L'administration avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modification de l'exposition totale (estimée par l'aire sous la courbe ou ASC des concentrations plasmatiques) ou du pic d'exposition (C_{max}) à l'alogliptine. En conséquence, l'alogliptine peut être administrée pendant ou en dehors des repas. Après administration orale d'une dose unique allant jusqu'à 800 mg chez des sujets sains, l'alogliptine a été rapidement

absorbée, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures (T_{max} médian) après l'administration. L'exposition totale et le pic d'exposition à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement à la dose pour des doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (couvrant la gamme des doses thérapeutiques). Le coefficient de variation inter-sujet de l'ASC de l'alogliptine était peu élevé (17 %). L'exposition totale ($ASC_{(0-inf)}$) à l'alogliptine après administration d'une dose unique est similaire à l'exposition pendant un intervalle de doses ($ASC_{(0-24)}$) après 6 jours d'administration quotidienne, ce qui indique l'absence de temps-dépendance de la cinétique de l'alogliptine après administration multiple. Le volume de distribution pendant la phase terminale s'élève à 417 litres, ce qui indique une bonne distribution du médicament dans les tissus. La fraction de l'alogliptine liée aux protéines plasmatiques est de 20 à 30 %.

L'alogliptine subit un métabolisme limité, via les cytochromes CYP2D6 et CYP3A4. Deux métabolites mineurs ont été détectés : l'alogliptine N-déméthylée, M-I (< 1 % de la molécule mère), un métabolite actif inhibant la DPP-4, et l'alogliptine N-acétylée, M-II (< 6 % de la molécule mère), un métabolite inactif. Plus de 70 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale moyenne de l'alogliptine (170 ml/min) est supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (environ 120 ml/min), ce qui suggère l'existence d'une certaine excrétion rénale active.

L'alogliptine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome CYP P450 est négligeable. Les résultats des études d'interactions médicamenteuses montrent l'absence d'effets cliniquement significatifs, que ce soit avec les autres médicaments antidiabétiques, les diverses médications utilisées en prévention cardiovasculaire ou les molécules avec un index thérapeutique étroit (warfarine, digoxine) (14).

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

L'alogliptine a été étudiée en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione (pioglitazone) et en traitement en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide), à la pioglitazone (avec ou sans metformine ou sul-

famide hypoglycémiant), ou encore à l'insuline (avec ou sans metformine) (Tableau I) (15).

Un total de 9.404 patients DT2, dont 3.749 patients traités par alogliptine 25 mg et 2.476 patients traités par alogliptine 12,5 mg, ont participé aux études cliniques en double aveugle, contrôlées contre placebo ou comparateur actif (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3) (16). Globalement, le traitement par la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine, administrée en monothérapie, en association initiale ou en ajout secondaire, a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et de la glycémie à jeun par rapport à celles obtenues avec le comparateur entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les réductions des taux d'HbA_{1c} ont été similaires dans les différents sous-groupes définis en fonction de la fonction rénale, de l'âge, du sexe, et de l'indice de masse corporelle, et les différences selon l'origine ethnique (caucasienne ou non) ont été légères. Une méta-analyse des études contrôlées *versus* placebo, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres antidiabétiques, a montré une réduction significative des taux d'HbA_{1c} de 0,81 % (intervalle de confiance ou IC 95% : 0,51 à 1,11) avec la dose de 12,5 mg et de 0,98 % (IC 95% : 0,66 à 1,30) avec la dose de 25 mg (16). Plus le niveau d'HbA_{1c} à l'inclusion est élevé, plus la diminution observée avec l'alogliptine est importante.

TOLÉRANCE / SÉCURITÉ DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Globalement, le profil de tolérance de l'alogliptine dans les essais cliniques contrôlés n'est pas différent de celui du placebo (16). C'est notamment le cas pour les infections des voies respiratoires supérieures et les manifestations indésirables digestives. Dans une analyse groupée des données de 13 études (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3), l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo.

Le risque hypoglycémique est très faible avec l'alogliptine, comme avec les autres inhibiteurs de la DPP-4. Il n'est réellement objectivé que si l'alogliptine est ajoutée à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insulinothérapie. Dans ces conditions, ceci peut amener à réduire, par

prudence, la posologie du traitement hypoglycémiant de base lors de l'initiation de la thérapie par inhibiteur de la DPP-4. Cela peut être également le cas si l'alogliptine est ajoutée, en trithérapie, à une combinaison metformine-pioglitazone. L'alogliptine n'a pas été étudiée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Enfin, le risque de pancréatite aiguë paraît négligeable, avec l'alogliptine comme avec les autres inhibiteurs de la DPP-4 (17), et ce constat a été confirmé dans la grande étude prospective EXAMINE (13). Ces données rassurantes ont été confortées dans un article récemment cosigné par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (18). Néanmoins, il est déconseillé d'initier un traitement par inhibiteur de la DPP-4 chez les patients présentant des antécédents de pancréatite. En cas de suspicion de pancréatite, l'alogliptine doit être arrêtée et si la pancréatite aiguë est confirmée, le traitement ne doit pas être réinstauré.

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE DANS L'ÉTUDE EXAMINE

Les agences réglementaires s'intéressent plus particulièrement à la sécurité cardiovasculaire de tous les nouveaux médicaments antidiabétiques destinés au traitement du DT2. C'est le cas pour les inhibiteurs de la DPP-4 (19, 20). La sécurité cardiovasculaire de l'alogliptine a été suggérée dans une méta-analyse *post hoc* de toutes les études de phases 2 et 3 réalisées avec cet inhibiteur de la DPP-4 dans son programme de développement (21). Par ailleurs, elle a été testée plus spécifiquement dans l'étude de non-infériorité *versus* placebo EXAMINE chez des patients DT2 ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu (13). Pour ce faire, 5.380 patients DT2 ayant présenté soit un infarctus du myocarde, soit une hospitalisation pour angor instable durant les 15 à 90 derniers jours ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'alogliptine 25 mg par jour (dose ajustée éventuellement selon la fonction rénale : voir plus loin) ou un placebo en ajout à leur traitement antidiabétique et cardiovasculaire usuel (à noter que les patients étaient particulièrement bien protégés avec une prescription quasi systématique d'antiagrégants plaquettaires, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et de statine). Il s'agissait d'une étude, menée en double-aveugle, de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal composite com-

TABLEAU I.
 VARIATIONS DES TAUX D'HbA_{1c} (%), MESURÉS À LA SEMAINE 26 PAR RAPPORT AUX VALEURS INITIALES, DANS LES ÉTUDES CONTRÔLÉES
 AVEC L'ALOGLIPTINE 25 MG PAR JOUR *VERSUS* PLACEBO, RÉALISÉES CHEZ DES PATIENTS DT2 SOUS RÉGIME SEUL (MONOTHÉRAPIE)
 OU DÉJÀ TRAITÉS PAR UN OU PLUSIEURS AUTRES AGENTS ANTI-HYPERGLYCÉMIANTS (ASSOCIATION) (11, 12, 16)

ETUDES	HbA _{1c} initiale (%) Moyenne ± écart-type	Variation de l'HbA _{1c} versus valeur initiale (%) Moyenne ± écart-type	Variation de l'HbA _{1c} (corrigée pour le placebo) versus valeur initiale Moyenne (IC 95 %)
ÉTUDE EN MONOTHÉRAPIE CONTRE PLACEBO			
Alogliptine 25 mg/jour (n = 128)	7,91 ± 0,79	- 0,59 ± 0,07	- 0,57 (- 0,80, - 0,35)
ÉTUDES EN ASSOCIATION CONTRE PLACEBO			
Alogliptine 25 mg/jour + metformine (n = 203)	7,93 ± 0,80	- 0,59 ± 0,05	- 0,48 (- 0,67, - 0,30)
Alogliptine 25 mg/jour + un sulfamide hypoglycémiant (n = 197)	8,09 ± 0,90	- 0,52 ± 0,06	- 0,53 (- 0,73, - 0,33)
Alogliptine 25 mg/jour + pioglitazone ± metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (n = 195)	8,01 ± 0,84	- 0,80 ± 0,06	- 0,61 (- 0,80, - 0,41)
Alogliptine 25 mg/jour + insuline ± metformine (n = 126)	9,27 ± 1,13	- 0,71 ± 0,08	- 0,59 (- 0,80, - 0,37)

prenant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus myocardiques non mortels et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques non mortels. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau II. Le taux d'HbA_{1c} a été significativement plus bas dans le groupe alogliptine que dans le groupe placebo, sans augmentation de l'incidence des hypoglycémies. La différence de 0,36% (IC 95% : -0,43 à -0,28%; p < 0,001) peut paraître moins importante que dans les études précédentes de phase 3 reprises dans le tableau I. L'explication réside dans le fait que les investigateurs et les cliniciens responsables de l'étude EXAMINE avaient la possibilité d'ajuster le traitement antihyperglycémiant dans les deux groupes si nécessaire et que l'intensification a été plus fréquente dans le bras placebo que dans le bras alogliptine. Après un suivi médian de 18 mois (maximum de 40 mois), le nombre d'événements a été comparable dans les deux bras de l'étude. Dès lors, l'objectif de démontrer la non-infériorité de l'alogliptine *versus* un placebo en termes de risque cardiovasculaire était atteint. Cette étude répond donc aux exigences des autorités réglementaires et démontre la sécurité d'emploi de l'alogliptine dans une population DT2 à très haut risque. Il faut, en effet, insister sur le fait qu'EXAMINE est une étude particulière puisque toutes les études de sécurité cardiovas-

culaire avec les autres inhibiteurs de la DPP-4 sont réalisées chez des patients DT2 avec une pathologie cardiovasculaire stable, à distance de tout événement aigu. C'est le cas de l'étude SAVOR-TIMI 53 réalisée avec la saxagliptine, publiée en même temps que l'étude EXAMINE et concluant également à une non-infériorité de l'inhibiteur de la DPP-4 par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence des événements cardiovasculaires (22).

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIALES

Une analyse intégrée de 6 études de phases 2 et 3 avec l'alogliptine a montré que l'efficacité et la sécurité de la molécule était comparable chez les sujets âgés (70 ans en moyenne) et chez les sujets plus jeunes (52 ans) (23). Chez des patients DT2 âgés (65-90 ans), il a été démontré que l'alogliptine 25 mg permet d'obtenir un aussi bon contrôle glycémique que le glipizide (5-10 mg), une sulfonylurée, mais avec nettement moins d'hypoglycémies et sans entraîner de gain de poids (24). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec plus de prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population.

Les patients avec une insuffisance rénale chronique représentent une part non négligeable de la population DT2, notamment âgée, et sont considérés comme plus fragiles. Ils sont exposés à des manifestations indésirables médicamenteuses, comme des hypoglycémies avec les sulfamides ou une acidose lactique avec la metformine, ce qui peut limiter les options thérapeutiques (25). L'efficacité et la sécurité de l'alogliptine ont été démontrées dans un groupe de patients DT2 avec insuffisance rénale (26) et chez des sujets en dialyse extra-rénale (27, 28). Comme pour les autres inhibiteurs de la DPP-4 (sauf la linagliptine) (25), une étude pharmacocinétique a montré que l'exposition à l'alogliptine était multipliée par 1,7 chez les patients avec insuffisance rénale légère, plus que doublée en cas d'insuffisance rénale modérée et multipliée par 4 environ lors d'une insuffisance rénale sévère. Dès lors, un ajustement posologique est nécessaire en fonction de la sévérité du déficit de filtration glomérulaire : la dose recommandée est de 12,5 mg (au lieu de 25 mg, dose usuelle) si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min et elle doit être réduite à 6,25 mg si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou en cas d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

L'expérience d'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 est très limitée chez les patients avec une insuffisance hépatique (29). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9), mais l'utilisation de l'alogliptine n'est pas

recommandée en présence d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Même si le risque d'insuffisance cardiaque ne s'est pas révélé augmenté avec l'alogliptine dans l'étude EXAMINE (13) - contrairement à un risque accru (par ailleurs inexpliqué) d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque rapporté avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (22) -, l'expérience du traitement par alogliptine dans des essais cliniques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification NYHA est limitée et l'utilisation de ce médicament ne doit pas être recommandée chez ces patients.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Selon la notification de l'EMA, Vipidia® est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione (pioglitazone), à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à la pioglitazone ou à la metformine et l'insuline. Comme déjà dit, la dose doit être réduite à 12,5 mg ou 6,25 mg par jour en

TABLEAU II.
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE DE L'ALOGLIPTINE DANS L'ÉTUDE EXAMINE (13)

Critères d'évaluation	Placebo (n=2.679) n (%)	Alogliptine (n=2.701) n (%)	Hasard ratio (IC 95%)	Valeur p
Critère primaire composite (*)	316 (11,8)	305 (11,3)	0,96 (≤1,16)	0,32
<i>Composantes du critère primaire :</i>				
- Décès CV	111 (4,1)	89 (3,3)	0,79 (0,60-1,04)	0,10
- Infarctus non mortels	173 (6,5)	187 (6,9)	1,08 (0,88-1,33)	0,47
- AVC ischémiques non mortels	32 (1,2)	29 (1,1)	0,91 (0,55-1,50)	0,71
Critère secondaire principal (**)	359 (13,4)	344 (12,7)	0,95 (≤1,14)	0,26
Mortalité totale	173 (6,5)	153 (5,7)	0,88 (0,71-1,09)	0,23
(*) DÉCÈS D'ORIGINE CV, INFARCTUS MYOCARDIQUES NON MORTELS ET AVC ISCHÉMIQUES NON MORTELS (**) IDEM PLUS REVASCULARISATION EN URGENCE POUR ANGOR INSTABLE CV : CARDIOVASCULAIRE. AVC : ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX. IC : INTERVALLE DE CONFIANCE				

fonction du degré d'une éventuelle insuffisance rénale. L'alogliptine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique et chez les patients diabétiques de type 1. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas administrer Vipidia® chez la femme enceinte ou allaitante.

En Belgique, comme pour les autres inhibiteurs de la DPP-4, les indications remboursées sont plus limitées que les indications reconnues par l'EMA. La spécialité Vipidia® est remboursée en catégorie A si elle est utilisée en association libre avec un autre hypoglycémiant oral chez des bénéficiaires âgés d'au moins 18 ans, atteints d'un DT2, lorsque l'utilisation de cet autre hypoglycémiant oral, administré pendant au moins 3 mois à la posologie maximale usuelle, n'a pas suffi à amener le taux d'HbA_{1c} sous le taux recommandé par les guidelines belges (< 7% ou 53 mmol/mol). La prolongation du remboursement est accordée pour autant que le taux d'HbA_{1c} sous traitement ne dépasse pas le niveau correspondant à 150% de la valeur normale supérieure du laboratoire (soit 9 % ou 75 mmol/mol). Il est important de noter que le remboursement en association à l'insuline n'est pas autorisé en Belgique actuellement.

COMBINAISONS FIXES

ALOGLIPTINE-METFORMINE

Un des positionnements qui paraît le mieux s'imposer pour les inhibiteurs de la DPP-4 est l'association avec la metformine, considérée comme le premier choix pharmacologique (3). Une étude récente a montré qu'une thérapie par alogliptine plus metformine comme combinaison initiale est bien tolérée et s'avère plus efficace pour contrôler la glycémie chez des patients traités simplement par des mesures hygiéno-diététiques, comparativement à une monothérapie comprenant l'un ou l'autre produit (30). Une combinaison fixe alogliptine-metformine devrait bientôt être disponible (Vipdomet® : 12,5 mg alogliptine + 850 mg metformine ou 12,5 mg alogliptine + 1.000 mg metformine), comme cela est déjà proposé avec les autres inhibiteurs de la DPP-4.

ALOGLIPTINE-PIOGLITAZONE

La pioglitazone est une alternative thérapeutique possible après échec de la metformine dans les recommandations internationales (3) et selon les critères actuels de remboursement en Belgique. Dans l'étude prospective PROactive, la pioglitazone s'est révélée efficace en bithérapie (avec la metformine ou un sulfa-

mide) (31) et en trithérapie (en ajout à une combinaison metformine-sulfamide) (32). Au vu de la physiopathologie complexe du DT2, il paraît logique d'associer un médicament insulinosécréteur comme l'alogliptine (qui diminue, par ailleurs, la sécrétion de glucagon) et un agent insulinosensibilisateur comme la pioglitazone (33). L'efficacité de cette combinaison a été démontrée dans un grand essai clinique chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés sous metformine au cours duquel les effets anti-hyperglycémiant de l'inhibiteur de la DPP-4 et de l'agoniste des récepteurs PPAR-gamma se sont montrés additifs (34). Les effets combinés de l'alogliptine et de la pioglitazone pourraient avoir une action bénéfique sur les paramètres fonctionnels de la cellule B (35). La combinaison fixe a été admise par l'EMA sous le nom d'Incesync® à des dosages divers: 25 mg d'alogliptine/30 mg de pioglitazone et, respectivement, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg et 12,5 mg/45 mg.

CONCLUSION

L'alogliptine est un nouvel inhibiteur sélectif de la DPP-4 proposé pour le traitement du DT2. Elle présente le même profil d'efficacité et de sécurité que les autres inhibiteurs de la DPP-4 et, globalement, bénéficie des mêmes indications officielles. Par rapport aux autres gliptines déjà disponibles, elle a été mieux étudiée en combinaison avec la pioglitazone, agent insulinosensibilisateur également commercialisé par Takeda. L'alogliptine se démarque surtout par le fait qu'elle a été évaluée dans une grande étude de sécurité cardiovasculaire, l'étude EXAMINE, chez des patients DT2 qui ont présenté récemment un accident coronarien aigu.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 217-221.
2. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
3. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
4. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécréteur dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Vildagliptine (Galvus®) et combinaison fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®), dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 161-167.

6. Scheen AJ.— Saxagliptine (Onglyza®) : nouvel inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 527-532.
7. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Linagliptine (Trajenta®): un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 91-97.
8. Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
9. Baetta R, Corsini A.— Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs*, 2011, **71**, 1441-1467.
10. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI.— Comparative effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*, 2014, **5**, 1-41.
11. Scott LJ.— Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2010, **70**, 2051-2072.
12. Seino Y, Yabe D.— Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, **15**, 851-863.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. — Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1327-1335.
14. Scheen A.J.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) : focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokin*, 2010, **49**, 573-588.
15. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy-focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*, 2013, **7**, 989-1001.
16. Berhan A, Berhan Y. — Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocr Disord*, 2013, **13**, 9.
17. Scheen AJ.— Gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, **12**, 545-557.
18. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.— Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 794-797.
19. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Rev Cardiol*, 2013, **10**, 73-84.
20. Scheen AJ. — Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors : from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 7-20.
21. White WB, Pratley R, Fleck P, et al.— Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 668-673.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.— Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1317-1326.
23. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, et al. — Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc*, 2009, **57**, 2011-2019.
24. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P.— Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 906-914.
25. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
26. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, et al.— Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes. *Intern Med*, 2014, **53**, 195-203.
27. Nakamura Y, Inagaki M, Shimizu T, et al.— Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes: a 2-year study. *Nephron Clin Pract*, 2013, **123**, 46-51.
28. Fujii Y, Abe M, Higuchi T, et al.— The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, **14**, 259-267.
29. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, **10**, 839-857.
30. Pratley RE, Fleck P, Wilson C.— Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 613-621.
31. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, et al.— Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabetic Med*, 2009, **26**, 1242-1249.
32. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, et al.— Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabetic Med*, 2009, **26**, 1033-1039.
33. Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA.— Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, **6**, 671-690.
34. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, et al.— Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, **97**, 1615-1622.
35. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, et al.— The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of beta-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2014, **170**, 565-574.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.