

COMMENT JE TRAITE ...

Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 devient de plus en plus complexe. Après échec d'une monothérapie par metformine, plusieurs choix médicamenteux peuvent être envisagés. En pratique clinique, le choix se pose, le plus souvent, entre l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant ou l'ajout d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine). Cet article analyse les arguments en faveur de l'une ou l'autre classe pharmacologique en se basant sur des critères d'efficacité, de tolérance, de sécurité, de facilité d'emploi, de possibilité d'utilisation dans des populations à risque et, *last but not least*, du coût du traitement. D'une façon générale, le traitement doit être individualisé en fonction des caractéristiques propres à chaque patient dans un souci du meilleur rapport bénéfices/risques, pour un coût acceptable.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Gliptine - Hypoglycémie - Inhibiteur de la DPP-4 - Sulfonylurée

HOW I TREAT ... THE CHOICE BETWEEN A SULPHONYLUREA AND A GLIPTIN TO MANAGE HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : The pharmacological therapy of hyperglycaemia in type 2 diabetes becomes increasingly complex. After failure of metformin monotherapy, several choices are possible. In clinical practice, the most common dilemma is to choose between adding a sulphonylurea or adding a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (gliptin). This review analyses the arguments in favour of one or the other pharmacological option, based upon criteria of efficacy, tolerance, safety, easiness of use, use in at risk populations and, last but not least, cost of therapy. In general, a patient-centered approach is recommended with an individualization of the therapy in function of the characteristics of each patient with the aim to obtain the best benefits/risks ratio, at an affordable cost.

KEYWORDS : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Gliptin - Hypoglycaemia - Sulphonylurea - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est enrichi ces dernières années de l'arrivée de nouveaux médicaments (1) de telle sorte que les algorithmes thérapeutiques se sont considérablement complexifiés (2, 3). Parmi les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4), appelés aussi gliptines (4, 5), sont disponibles depuis un peu plus de 5 ans en Belgique (6). En inhibant l'enzyme DPP-4 qui dégrade le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), ils exercent un effet dit «incrétine» de stimulation de la sécrétion d'insuline, couplé à une réduction de la sécrétion de glucagon (7). Ces nouveaux antidiabétiques oraux se placent en concurrence avec les sulfamides hypoglycémiant, médicaments largement utilisés depuis plus de 50 ans (8). C'est notamment le cas après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'une monothérapie par metformine, lorsque le praticien doit intensifier le traitement pharmacologique par l'ajout d'un second antidiabétique oral (9, 10).

Au cours des dernières années, cinq gliptines ont été commercialisées en Belgique, successivement la sitagliptine (11), la vildagliptine

(12), la saxagliptine (13), la linagliptine (14) et, tout récemment, l'alogliptine (15) (tableau I). Toutes ont fait l'objet d'une présentation détaillée au moment de leur commercialisation dans la rubrique «Le Médicament du mois» de cette revue. Plusieurs sulfamides sont disponibles sur le marché belge, mais les deux les plus utilisées sont le gliclazide (16) et le glimépiride (tableau I) (17).

Le but de cet article est d'analyser la balance bénéfices/risques de ces deux options pharmacologiques de façon à aider le clinicien dans ses choix thérapeutiques, tout en tenant compte aussi du coût du traitement et donc de l'impact pharmaco-économique. Les critères de choix peuvent être analysés séparément de la façon suivante : l'efficacité, la tolérance, la sécurité, la facilité d'emploi, la possibilité d'utilisation

TABLEAU I. SULFAMIDES ET GLIPTINES ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE

Sulfamides	Gliptines
Glibenclamide (Daonil®, Euglucon®)	Sitagliptine (Januvia®) (11)
Gliclazide (Uni Diamicon®) (16)	Vildagliptine (Galvus®) (12)
Glimépiride (Amarylle®) (17)	Saxagliptine (Onglyza®) (13)
Glipizide (Glibenese®, Minidiab®)	Linagliptine (Trajenta®) (14)
Gliquidone (Glurenorm®)	Alogliptine (Vipidia®) (15)

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

dans des populations à risque et le coût (tableau II).

EFFICACITÉ

Le premier critère de choix d'un médicament est de traiter efficacement la maladie pour laquelle il est prescrit. Ce que le médecin attend en priorité d'un médicament antihyperglycémiant dans le DT2 est de bien contrôler la glycémie. Plusieurs critères d'évaluation peuvent être utilisés : la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale, la variabilité glycémique journalière et l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), un intégrateur de la glycémie moyenne au cours des deux derniers mois (18). De ces différents paramètres, c'est incontestablement le taux d'HbA_{1c} qui a le plus de poids en raison de la forte corrélation entre le taux d'HbA_{1c} et le risque de complications diabétiques démontrée dans de nombreuses études observationnelles ou interventionnelles. Cependant, l'interprétation de la réduction du taux d'HbA_{1c} obtenue avec un médicament antidiabétique est plus délicate qu'il n'y paraît à première vue (18). Deux points méritent une attention particulière. Le premier est le niveau du taux d'HbA_{1c} au moment de débiter le traitement : plus ce niveau est élevé, plus la réduction escomptée

est importante et ce, quel que soit le type de médicament prescrit. Lorsqu'on compare des réductions d'HbA_{1c} obtenues avec des médicaments dans des études différentes, il convient donc de tenir compte du niveau de base dans les études respectives. Le second est la durabilité de l'effet obtenu : le DT2 est une maladie chronique et il est essentiel que l'effet anti-hyperglycémiant perdure au long cours sans échappement trop rapide, par ailleurs essentiellement lié à la perte fonctionnelle de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas.

Il a été considéré que les sulfamides hypoglycémiant sont plus puissants que les gliptines pour contrôler l'hyperglycémie (2). Cette assertion peut cependant être contestée ou, à tout le moins, nuancée (19). Les études relatives aux sulfamides sont plus anciennes et les taux de base d'HbA_{1c} y sont généralement plus élevés que ceux mesurés dans les études plus récentes réalisées avec les gliptines. Dès lors, les comparaisons indirectes peuvent aboutir à des conclusions erronées et seuls les résultats des études comparatives directes sont à l'abri de ce type de facteur confondant (20). Le tableau III résume les résultats des études dites «head-to-head» comparant directement l'efficacité d'un sulfamide et d'une gliptine sur la réduction du taux d'HbA_{1c} (21-30). Il apparaît que les diminutions sont sensiblement comparables avec les deux types d'antidiabétiques oraux.

Un autre point important à considérer est la durabilité de l'effet hypoglycémiant obtenu. Les sulfamides sont réputés agir rapidement avec un effet maximal obtenu dans les premiers 3 à 6 mois, mais être confrontés ensuite à une perte progressive d'efficacité dans les études de plus longue durée (2 à 4 ans) (phénomène d'échappement) (1). Ainsi, la réduction du taux d'HbA_{1c} peut être plus importante avec un sulfamide comparé à une gliptine à 3 ou 6 mois alors qu'il n'y a plus de différence après 2 ans. Des études comparatives directes ont montré que le taux d'échappement (évalué par la pente de la remontée du taux d'HbA_{1c}) était significativement plus élevé avec un sulfamide qu'avec une gliptine, par exemple entre le glimépiride et la linagliptine lors d'un suivi de 2 années (29). Néanmoins, il semble que la durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant des inhibiteurs de la DPP-4 tende à s'estomper entre la première et la seconde année et des études de plus longue durée seraient les bienvenues pour mieux analyser ce phénomène (31).

L'amélioration du taux d'HbA_{1c} ne représente qu'un critère d'évaluation de substitution

TABLEAU II. COMPARAISON DES CRITÈRES DE CHOIX ENTRE UN SULFAMIDE HYPOGLYCÉMIANT ET UNE GLIPTINE

Critères	Sulfamides	Gliptines
Efficacité	Bonne (rapide mais échappement)	Bonne (peut-être moins d'échappement)
Tolérance	Hypoglycémie Prise de poids	Pas (peu) d'hypoglycémie Neutralité pondérale
Sécurité	Questionnement sur le plan cardio-vasculaire	Questionnement sur le plan pancréatique
Facilité	Titration initiale Plusieurs comprimés par jour	Pas de titration Une prise par jour (1 ou 2 pour vildagliptine)
Population à risque - Agée - Insuffisance rénale - Insuffisance coronaire	Pas d'étude, prudence (hypos) Peu d'études, prudence (hypos) Prudence (risque accru ?)	Bonnes études, OK OK, avec ↓ posologie (*) OK
Coût	Faible	Elevé
(*) Posologie inchangée avec la linagliptine Hypos : hypoglycémies (potentiellement sévères)		

TABLEAU III. RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARATIVES DIRECTES ENTRE UN SULFAMIDE ET UNE GLIPTINE D'UNE DURÉE D'AU MOINS 30 SEMAINES CHEZ DES PATIENTS DT2 INSUFFISAMMENT CONTRÔLÉS PAR METFORMINE SEULE (≥ 1.500 MG/JOUR).
 Δ : CHANGEMENT *VERSUS* BASELINE. HYPOS : HYPOGLYCÉMIES DE TOUT TYPE RAPPORTÉES PAR LES PATIENTS. ND : NON DISPONIBLE

	Référence	Suivi (semaines)	n	Médicament (mg/jour)	Δ HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} < 7% (*) (% pts)	Δ Poids corporel (kg)	Hypos (% des patients)
Sitagliptine	Nauck et al. 2007 (21)	52	588	Sitagliptine 100	- 0,67	63	- 1,5	5
			584	Glipizide 5 - 20	- 0,67	59	+ 1,1	32
	Seck et al. 2010 (22)	104	588	Sitagliptine 100	- 0,54	63	- 1,6	5
			584	Glipizide 5 - 20	- 0,51	59	+ 0,7	34
	Arechavaleta et al. 2011 (23)	30	516	Sitagliptine 100	- 0,47	52	- 0,8	7
519			Glimépiride 1 - 6	- 0,54	60	+ 1,2	22	
Vildagliptine	Ferrannini et al. 2009 (24)	52	1.396	Vildagliptine 100	- 0,44	54	- 0,2	1,7
			1.393	Glimépiride 1 - 6	- 0,53	56	+ 1,6	16,2
	Matthews et al. 2010 (25)	104	1.562	Vildagliptine 100	- 0,1	37	- 0,3	2,3
			1.556	Glimépiride 1 - 6	- 0,1	38	+ 1,2	18,2
	Filozof et al. 2010 (26)	52	513	Vildagliptine 100	- 0,81	30	+ 0,08	ND
			494	Gliclazide 80 - 320	- 0,85	32	+ 1,36	ND
	Jeon et Oh 2011 (27)	32	54	Vildagliptine 100	- 0,94	50,1	+ 0,23	1,8
52			Glimépiride ≤ 4	- 1,00	56,0	+ 2,53	9,6	
Saxagliptine	Göke et al. 2010 (28)	52	428	Saxagliptine 5	- 0,74	43	- 1,1	3,0
			430	Glipizide 5 - 20	- 0,80	48	+ 1,1	36,3
Linagliptine	Gallwitz et al. 2012 (29)	104	776	Linagliptine 5	- 0,16	30,4	- 1,4	7,5
			775	Glimépiride 1 - 4	- 0,36	34,8	+ 1,3	36,1
Alogliptine	Rosenstock et al. 2013 (30)	52	222	Alogliptine 25	- 0,14	49	- 0,62	5,4
			219	Glipizide 5 - 10	- 0,09	45	+ 0,6	26,0

(*) 7% = 53 mmol/mol

en diabétologie puisque le vrai critère d'efficacité est représenté par la diminution des complications diabétiques, de micro- et macro-angiopathie (32). A ce sujet, les données disponibles sont imparfaites que ce soit pour les sulfamides, médicaments anciens mais finalement assez mal évalués, et pour les gliptines, en raison du peu de recul disponible actuellement avec ces molécules (32). Aucune étude comparative directe n'a analysé les effets d'un sulfamide ou d'une gliptine sur les complications microvasculaires classiques que sont la rétinopathie et la néphropathie. Quant aux effets cardio-vasculaires (CV), ils seront discutés plus loin dans cet article

TOLÉRANCE

D'une façon générale, les sulfamides et les gliptines sont bien tolérés. En particulier, par comparaison à la metformine, à l'acarbose ou aux analogues du récepteur du GLP-1, ils n'entraînent pas de troubles digestifs.

La manifestation indésirable la plus fréquemment rapportée et potentiellement la plus grave avec les sulfamides est l'hypoglycémie. Celle-ci peut se présenter sous plusieurs formes (33). Elle s'explique par le fait que les sulfamides, en fermant les canaux potassiques dans les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas, stimulent la sécrétion d'insuline de façon aveugle, indépendamment du niveau de la glycémie (8). Par contre, les inhibiteurs de la DPP-4, en augmentant les taux de GLP-1, ne stimulent la sécrétion d'insuline qu'en cas d'hyperglycémie et perdent cet effet dans les situations de normoglycémie et, *a fortiori*, d'hypoglycémie (stimulation «gluco-dépendante») (4). Les études comparatives directes ont montré que, pour une même réduction du taux d'HbA_{1c}, l'incidence des hypoglycémies était réduite d'un facteur approchant 10 (odds ratio ou OR = 0,13; intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 0,11 - 0,16), lorsqu'on compare un traitement par gliptines par rapport à un traitement par sulfamides (tableau III) (34).

Dans une autre méta-analyse du même type, des résultats concordants ont été retrouvés, avec une analyse plus détaillée. Ainsi, l'OR pour les hypoglycémies de tout type sous sulfamides par rapport aux gliptines était de 6,76 (IC 95% = 4,27 - 10,69; $p < 0,001$) et l'OR pour les hypoglycémies sévères (requérant l'intervention d'une tierce personne) était de 10,97 (IC 95% = 4,37-27,51; $p < 0,001$). Il est important de noter que le risque d'hypoglycémie, comparé à une gliptine, était significativement accru quel que soit le type de sulfamide utilisé (35). Ces résultats ont été confirmés en vie réelle dans une banque de données récoltées en médecine générale en Allemagne dans laquelle le risque hypoglycémique sous gliptine était diminué d'un facteur 5 par rapport à un traitement par sulfamide (36); c'était également le cas dans une autre enquête allemande (DiaRegis) où l'OR de survenue d'une hypoglycémie sous gliptine par rapport à un sulfamide était égal à 0,32 (IC 95% = 0,19 - 0,52) (37). D'une façon générale, les hypoglycémies sont associées à un risque accru de chutes avec fractures et d'accidents automobiles (38), mais aussi d'événements CV (39) ou encore d'hospitalisations en urgence (40), ce qui peut altérer considérablement la qualité de vie et grever le budget de la sécurité sociale.

Un autre effet indésirable rapporté sous sulfamide est la prise de poids, en général de plusieurs kilogrammes durant la première année de traitement. Celle-ci est d'autant plus importante que le patient est mal équilibré au début du traitement. Elle peut s'expliquer par la réduction de la glucosurie, mais aussi par les resucrages liés aux hypoglycémies ou encore des réactions anticipatives de prise de nourriture pour éviter des hypoglycémies. Par contre, les gliptines, en augmentant les taux de GLP-1 dont on connaît les effets anorexigènes et l'absence d'hypoglycémies, ne font pas prendre de poids (7). Toutes les études comparatives directes analysant les effets d'une gliptine et d'un sulfamide ont montré un gain pondéral sous sulfamide contrastant avec une absence de gain de poids ou même une légère perte pondérale sous gliptine (tableau III).

SÉCURITÉ

Comme le DT2 est une maladie chronique, il est capital que les médicaments utilisés garantissent une bonne sécurité au long cours. Au cours des dernières années, la sécurité CV des médicaments antidiabétiques chez les patients DT2 a été particulièrement mise en exergue.

Les sulfamides ont évidemment l'avantage d'une large expérience clinique pendant plusieurs dizaines d'années sans que l'on ait pu déceler d'effets délétères graves. Il faut cependant signaler que la sécurité CV des sulfamides n'est pas démontrée et qu'au contraire, depuis l'étude «University Group Program» des années 70 aux Etats-Unis, une augmentation de l'incidence des accidents coronaires est régulièrement mise en avant, malgré les résultats relativement rassurants de la «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) (32). Diverses méta-analyses récentes ont, à nouveau, confirmé une augmentation du risque CV sous sulfamides, notamment en comparaison avec les gliptines (voir plus loin) (34, 41). Des études en vie réelle ont également montré une mortalité plus importante et un risque d'événements CV plus élevé sous sulfamides que sous metformine (42, 43). Rappelons néanmoins que l'étude ADVANCE réalisée avec le gliclazide à libération modifiée n'a pas montré d'augmentation du risque CV. Il faut cependant signaler que cette étude avait été planifiée pour démontrer l'efficacité d'un traitement anti-hyperglycémique intensif par rapport à un traitement moins intensif et non pour tester spécifiquement la sécurité des sulfamides, du gliclazide en l'occurrence (en effet, dans le groupe de référence, nombre de patients étaient également traités par sulfamides) (44).

Les gliptines ont l'inconvénient d'une mise sur le marché plus récente et donc d'un recul limité. Au vu des études disponibles et de l'expérience clinique actuelle, leur profil de sécurité paraît excellent (45). Cependant, les médicaments qui augmentent les taux de GLP-1 ont été suspectés d'augmenter le risque de pancréatite aiguë et même de cancer du pancréas. La controverse est loin d'être close avec des arguments expérimentaux et cliniques supportant l'hypothèse de ce risque accru (même s'ils ont été récemment remis en question) (46) et d'autres, aussi convaincants par ailleurs, disculpant cette classe pharmacologique des incrétines avec une balance bénéfices/risques largement favorable (47). En ce qui concerne le risque de pancréatite aiguë, la plupart des données disponibles ne soulèvent pas d'inquiétude (48). En ce qui concerne le risque d'adénocarcinome pancréatique, seule une plus longue expérience clinique basée sur une pharmacovigilance intensive donnera une réponse finale. Quoi qu'il en soit, une mise au point récemment publiée conjointement par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et

l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) s'est montrée rassurante (49).

En ce qui concerne la sécurité CV des gliptines, toutes les données sont rassurantes, avec même de nombreux éléments faisant penser que cette classe pharmacologique pourrait exercer des effets favorables (50, 51). Dans une étude comparative directe de deux années, l'incidence des événements CV a été significativement plus élevée dans le bras glimépiride que dans le bras linagliptine (26 *versus* 12 événements, $p = 0,02$), mais cette étude n'avait pas été planifiée pour étudier l'efficacité CV des deux produits (29). Dans une première méta-analyse de 5 essais comparatifs directs, l'incidence des événements CV majeurs (OR = 1,85; IC 95% = 1,20 - 2,87; $p = 0,005$), des infarctus du myocarde et des accidents cérébro-vasculaires (OR = 1,28; IC 95% = 1,03 - 1,60; $p = 0,026$) et de la mortalité totale (OR = 1,22; OR 95 % = 1,01 - 1,49; $p = 0,047$) était significativement plus élevée sous sulfamides que sous gliptines (41). Une seconde méta-analyse, plus récente, des essais cliniques comparant une gliptine à un sulfamide a confirmé une incidence quasi deux fois moindre d'accidents CV dans les groupes traités par gliptines par comparaison à ceux traités par sulfamides (OR = 0,53; IC 95 % = 0,32 - 0,87) (34).

Par ailleurs, dans une vaste enquête réalisée en vie réelle de médecine générale en Allemagne, l'incidence des événements macrovasculaires s'est avérée être également moindre (réduction de 26 %) sous gliptines que sous sulfamides (36). Ces données ont été confirmées dans une autre étude menée en Grande-Bretagne («UK Clinical Practice Research Data-link») dans laquelle la mortalité et l'incidence des événements CV majeurs ont été accrues d'environ 50 % chez les patients T2DM déjà traités par metformine chez lesquels un sulfamide a été ajouté plutôt qu'un inhibiteur de la DPP-4 (52). C'est également le cas dans une enquête danoise réalisée à l'échelle nationale : par comparaison aux patients sous metformine plus sulfamides, les patients sous metformine plus gliptine ont un risque ajusté de 0,65 (IC 95% = 0,54 - 0,80) pour la mortalité totale, de 0,57 (IC 95% 0,40 - 0,80) pour la mortalité CV et de 0,70 (IC 95% = 0,57 - 0,85) pour un critère combiné regroupant la mortalité CV, les infarctus du myocarde et les accidents cérébro-vasculaires (53).

Enfin, les résultats de deux grandes études, spécialement conçues à cet effet, viennent d'être publiés démontrant la sécurité CV de la

saxagliptine (54) et de l'alogliptine (55) [voir un résumé de cette dernière étude dans (15)], et d'autres études prospectives d'envergure sont en cours avec la sitagliptine et la linagliptine (51). En particulier, l'étude CAROLINA («CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin») apportera des résultats très intéressants puisqu'elle est le seul essai en cours à comparer directement un inhibiteur de la DPP-4, en l'occurrence la linagliptine, avec un sulfamide hypoglycémiant, à savoir le glimépiride, chez des patients T2DM à haut risque CV (56).

Il faut cependant noter qu'une possibilité de risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous gliptine, par comparaison à un placebo, a été soulevée par les résultats de l'étude SAVOR-TIMI 58 avec la saxagliptine (54). Elle semble être confirmée dans une méta-analyse récente, mais sur un nombre d'événements relativement faible (OR = 1,19; IC 95 % = 1,03 - 1,37; $p = 0,015$) (57). Il faudra attendre les résultats des autres grandes études en cours pour pouvoir conclure à propos de la réalité ou non de ce risque accru inattendu et, à vrai dire, difficile à expliquer compte tenu des effets positifs des gliptines sur la fonction cardiaque décrits antérieurement (50).

FACILITÉ D'UTILISATION

Les gliptines sont d'une grande facilité d'utilisation puisqu'elles s'administrent une seule fois par jour (sauf la vildagliptine à prendre deux fois par jour) et qu'il n'y a pas besoin de titration initiale particulière. La seule préoccupation concerne la fonction rénale avec nécessité de réduire la posologie journalière en fonction de la diminution de la filtration glomérulaire (58), sauf pour la linagliptine qui a une élimination hépato-biliaire préférentielle (voir plus loin) (14). Par ailleurs, comme les gliptines n'exposent pas à un risque accru d'hypoglycémie, la réalisation d'une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire dans la plupart des cas.

L'utilisation des sulfamides est moins aisée à la fois pour le médecin prescripteur et pour le patient. Il est conseillé de débiter par une faible dose et d'augmenter progressivement la posologie en fonction de la réponse glycémique, de façon à limiter le risque d'hypoglycémie à l'initiation du traitement, surtout chez les patients avec un taux d'HbA_{1c} pas trop loin de l'objectif. L'augmentation de la posologie conduit inévitablement à la prise de plusieurs comprimés par jour, chez des patients DT2 par ailleurs déjà soumis à une polymédication. De plus, pour

certaines sulfamides, il est conseillé de diviser la posologie en plusieurs prises journalières, ce qui peut limiter l'observance. C'est une des raisons pour lesquelles la préférence est actuellement donnée au gliclazide à libération modifiée (16) ou au glimépiride (17) qui peuvent être administrés en une seule fois, généralement le matin. Enfin, si la personne est à risque hypoglycémique, il peut être conseillé de réaliser, au moins occasionnellement, une autosurveillance glycémique, ce qui augmente encore la pression exercée sur le patient.

UTILISATION DANS DES POPULATIONS À RISQUE

Plusieurs catégories de population à risque méritent une considération particulière : les personnes âgées, les patients avec insuffisance rénale, les sujets à risque d'hypoglycémie sévère et les patients avec insuffisance coronarienne. Au total, compte tenu de la démographie et de l'histoire naturelle du DT2, ces différentes catégories représentent une frange importante de la population DT2.

Force est de reconnaître que, malgré leur commercialisation de longue date et leur large utilisation en clinique, les sulfamides hypoglycémisants ont été très mal évalués dans ces différentes catégories de patients. Pourtant, au vu des éléments déjà développés dans cet article, il paraît assez logique de penser qu'ils exposent à des risques accrus dans ces populations fragiles, avec plus particulièrement un risque d'hypoglycémie sévère avec les conséquences déjà décrites (33).

Compte tenu de leur sécurité et de leur facilité d'emploi, les inhibiteurs de la DPP-4 paraissent avoir une place privilégiée dans la population âgée (59). Ils ont d'ailleurs été particulièrement bien étudiés dans cette population chez laquelle ils ont montré un meilleur rapport bénéfices-risques que les sulfamides (60).

Il y a de plus en plus de patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée à sévère chez lesquels l'utilisation des sulfamides peut s'avérer problématique. En effet, il n'y a pratiquement pas d'études contrôlées bien faites qui aient démontré la sécurité d'emploi des sulfamides dans cette population (58). Au contraire, toutes les gliptines ont fait l'objet d'études spécifiques qui ont prouvé à la fois leur efficacité et leur sécurité chez les patients T2DM avec insuffisance rénale modérée à sévère. Au vu des résultats des études pharmacocinétiques, les posologies journalières de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine et de l'alo-

gliptine doivent être réduites, à la moitié ou au quart de la dose journalière habituelle, en fonction de la diminution de la filtration glomérulaire (58). Par contre, la dose de linagliptine, à élimination hépato-biliaire, reste inchangée quel que soit le degré de l'insuffisance rénale (14).

Au vu des données développées précédemment concernant le risque hypoglycémique et des différences importantes entre les deux classes pharmacologiques à cet égard, il paraît assez évident que les patients à risque d'hypoglycémie devraient bénéficier d'un traitement par gliptines plutôt que par sulfamides. C'est particulièrement le cas des personnes âgées vivant seules, des sujets ne respectant pas une alimentation régulière, des patients gardant une activité physique parfois importante, mais irrégulière, ou encore des individus qui ne sont que modérément hyperglycémiques sous metformine, pas trop loin de leur objectif thérapeutique (9).

Enfin, la problématique de la sécurité CV a déjà été discutée. Au vu d'un risque possiblement accru avec les sulfamides et d'une sécurité prouvée, voire d'un risque diminué, avec les gliptines, il paraît raisonnable de privilégier un inhibiteur de la DPP-4 plutôt qu'un sulfamide chez les patients DT2 coronariens. Les résultats de l'étude CAROLINA en cours sont attendus avec intérêt pour confirmer ce qui n'est, jusqu'à présent, qu'une présomption (56).

COÛT

Enfin, le désavantage principal des gliptines réside dans leur coût beaucoup plus élevé que celui des sulfamides. Ce coût supplémentaire doit être pris en compte dans l'évaluation comparative globale aboutissant au second choix pharmacologique après l'échec de la metformine, comme cela a été proposé dans les dernières recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 (2, 3).

L'analyse pharmaco-économique des médicaments antidiabétiques est un domaine difficile et la plupart des modèles utilisés sont imparfaits (61). Les données disponibles concernant les inhibiteurs de la DPP-4, par comparaison aux sulfamides, sont assez hétérogènes et contradictoires. Une analyse réalisée au Canada en utilisant le modèle de l'UKPDS a montré que, pour la plupart des patients DT2 insuffisamment contrôlés sous metformine, l'ajout d'un sulfamide représentait l'approche la plus «coût-efficace» (62). Par contre, le même type d'analyse en Suède, à

partir d'un essai clinique comparant l'ajout de la saxagliptine ou du glipizide à une monothérapie par metformine, a montré que l'inhibiteur de la DPP-4 était coût-efficace avec une augmentation significative du nombre de QALY («Quality-Adjusted Life Years») par rapport au sulfamide (63). Des résultats favorables pour les gliptines par comparaison aux sulfamides, en ajout à la metformine, ont été également rapportés dans une étude appliquée à la situation en Allemagne (64). Les résultats des analyses dépendent, à l'évidence, de la population DT2 étudiée (population fragilisée *versus* non fragilisée, par exemple), des paramètres d'évaluation considérés (coûts directs et indirects) et de la longueur de la période d'observation prise en compte (61).

DISCUSSION

Au vu des résultats des études comparatives directes (tableau III), un inhibiteur de la DPP-4 n'est pas plus puissant qu'un sulfamide. Il n'y a donc pas de raison de remplacer un sulfamide par une gliptine dans l'espoir de mieux équilibrer le diabète chez les patients DT2 qui ne sont pas à l'objectif thérapeutique en termes d'HbA_{1c}, poussé par un simple effet de «mode» (65). Par contre, le remplacement peut être fait dans l'optique d'améliorer la tolérance, en particulier de réduire le risque d'hypoglycémie chez les sujets à risque comme décrits précédemment (2, 3). La meilleure tolérance des gliptines pourrait aussi améliorer l'observance, faciliter l'acceptation par le patient de l'intensification du traitement et limiter l'inertie thérapeutique de la part du médecin (2, 3, 66).

Cet article a surtout discuté le positionnement des gliptines après échec de la metformine (9, 10). D'autres indications sont cependant reconnues comme la monothérapie en cas de contre-indication à la metformine. Dans certains cas de contre-indication à la metformine ou d'intolérance digestive à cette molécule, on peut également envisager la combinaison d'un sulfamide et d'une gliptine. Les deux options thérapeutiques ne sont donc pas nécessairement en opposition, mais peuvent être également complémentaires en vertu de leurs mécanismes d'action sensiblement différents sur l'homéostasie glycémique (6). La trithérapie orale est également possible combinant la metformine, un sulfamide et une gliptine (2, 3). Enfin, les gliptines ont également été testées en combinaison avec l'insuline, indication reconnue par l'EMA mais non remboursée en Belgique actuellement (sauf la vildagliptine une fois par jour, en cas d'insuffisance rénale).

Par ailleurs, les gliptines ne sont pas les seules incrétines et un autre choix difficile pour le clinicien peut être celui entre un inhibiteur de la DPP-4 et un agoniste des récepteurs du GLP-1, comme discuté en détail par ailleurs (67). En Belgique, si l'on associe un sulfamide à la metformine, on peut, en cas de résultat insuffisant en ce qui concerne la qualité du contrôle glycémique, combiner un agoniste des récepteurs du GLP-1 comme alternative à l'insuline. Par contre, si l'on associe une gliptine à la metformine, la voie directe vers l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 est fermée en vertu des critères stricts de remboursement actuellement d'application dans notre pays.

CONCLUSION

Le traitement du DT2 devient de plus en plus complexe avec l'arrivée de nombreuses nouvelles molécules orales ou injectables. Celles-ci peuvent être utilisées en complément des anciens antidiabétiques devenus classiques que sont la metformine et les sulfamides. Elles peuvent également être utilisées comme alternative à ces derniers en fonction d'une analyse de la balance bénéfices/risques, en tenant compte par ailleurs de la tolérance, de la facilité d'emploi et des attentes du patient DT2 en termes de qualité de vie. C'est le cas lorsqu'on considère le choix entre un sulfamide et une gliptine et il ne fait aucun doute que les gliptines présentent des avantages par rapport aux sulfamides, au moins dans une tranche de la population considérée comme à risque. Il est conseillé de faire le choix en partenariat avec le patient, après lui avoir expliqué les avantages et inconvénients de chaque traitement (2, 3). Le coût nettement plus élevé de la gliptine par rapport au sulfamide doit cependant aussi être pris en compte. L'analyse pharmaco-économique doit néanmoins tenir compte de l'ensemble de la problématique, à savoir intégrer le coût du médicament par rapport aux économies potentielles réalisées, notamment par la réduction des hypoglycémies dans le cas des gliptines par rapport aux sulfamides chez les patients à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. DeFronzo RA.— Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, **58**, 773-795.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012, **55**, 1577-1596.

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.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
5. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2014, submitted.
6. Scheen AJ, Van Gaal LF.— La sitagliptine dans le traitement du diabète de type 2 : le point cinq ans après sa commercialisation. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 504-510.
7. 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.
8. Scheen AJ.— Les sulfamides hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
9. Scheen AJ, Paquot N.— Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine ? *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 170-175.
10. Scheen AJ, Paquot N.— Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet*, 2012, **380**, 450-452.
11. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
12. 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.
13. Scheen AJ.— Saxagliptine (Onglyza®) : nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 527-532.
14. 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.
15. Scheen AJ.— L'alogliptine (Vipidia®) : inhibiteur sélectif de la DPP-4 avec une bonne sécurité cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 460-466.
16. Scheen AJ.— Gliclazide à libération modifiée (Uni Diamicron®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 641-645.
17. Scheen AJ.— Le glimépiride (Amarylle®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 184-186.
18. Sepulchre E, Lutteri L, Cavalier E, et al.— A propos de l'hémoglobine glyquée : les limites de son interprétation. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 497-503.
19. Scheen AJ.— Controversy about the relative efficacy of dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Diabetologia*, 2012, **55**, 2848-2849.
20. Scheen AJ.— DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes : a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*, 2012, **38**, 89-101.
21. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**, 194-205.
22. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al.— Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a 2-year study. *Int J Clin Pract*, 2010, **64**, 562-576.
23. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al.— Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 160-168.
24. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al.— Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 157-166.
25. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al.— Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain : results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 780-789.
26. Filozof C, Gautier JF.— A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone : a 52-week, randomized study. *Diabet Med*, 2010, **27**, 318-326.
27. Jeon HJ, Oh TK.— Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab J*, 2011, **35**, 529-535.
28. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al.— Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone : a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2010, **64**, 1619-1631.
29. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al.— 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, **380**, 475-483.
30. 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.
31. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al.— Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ open*, 2014, **4**, e005442.
32. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes : a critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185.
33. Scheen AJ.— Diagnostic et évaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 110-115.
34. Zhang Y, Hong J, Chi J, et al.— Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, **30**, 241-256.
35. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, et al.— A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2014, Mar 17. doi: 10.1111/dom.12287.
36. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, et al.— Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas : a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 55-61.
37. Gitt AK, Bramlage P, Binz C, et al.— Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulphonylurea use on top of metformin in a real world setting - results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry. *Int J Clin Pract*, 2013, **67**, 1005-1014.

38. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, et al.— Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 335-341.
39. Goto A, Arah OA, Goto M, et al.— Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 2013, **347**, f4533.
40. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.— Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2002-2012.
41. Monami M, Genovese S, Mannucci E.— Cardiovascular safety of sulfonylureas : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 938-953.
42. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al.— Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs : retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 2009, **339**, b4731.
43. Holden SE, Currie CJ.— Mortality risk with sulphonylureas compared to metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2014, Feb 18. doi: 10.1111/dom.12280.
44. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbidité cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
45. Gooßen K, Gräber S.— Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 1061-1072.
46. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al.— A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2118-2125.
47. Nauck MA.— A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies : the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2126-2132.
48. Scheen AJ.— Gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis. *Exp Opin Drug Safety*, 2013, **12**, 545-557.
49. 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.
50. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Rev Cardiol*, 2013, **10**, 73-84.
51. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors : from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 7-20.
52. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al.— Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*, 2014, Apr 25. doi: 10.1111/dom.12306.
53. Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, et al.— Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus - a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, May 14. doi: 10.1111/dom.12314.
54. 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.
55. 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.
56. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al.— Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy : rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, **10**, 289-301.
57. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, **24**, 689-697.
58. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
59. Scheen AJ.— Pharmacothérapie du sujet âgé : *primum non nocere* ! *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 282-286.
60. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, et al.— DPP-4 inhibitors can minimize the hypoglycemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2014, May 27. doi: 10.1111/dom.12319.
61. Asche CV, Hippler SE, Eurich DT.— Review of models used in economic analyses of new oral treatments for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*, 2014, **32**, 15-27.
62. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, et al.— Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ*, 2011, **183**, E1213-1220.
63. Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P, et al.— Cost-effectiveness of saxagliptin (OnglyzaR) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes*, 2012, **6**, 127-136.
64. Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, et al.— Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulphonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany : a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig*, 2012, **32**, 189-202.
65. Scheen AJ.— Gliptines : une nouvelle mode ? *Rev Prat*, 2013, **63**, 304-305.
66. Scheen AJ, Giet D. — Cibler l'inertie et le défaut d'observance thérapeutiques : nouveau défi pour améliorer les performances de la pratique médicale. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 229-231.
67. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 515-522.

Dualité d'intérêt : A.J. Scheen a reçu des honoraires, à titre privé ou institutionnel, comme conférencier, Membre d'un Conseil Scientifique ou Investigateur Clinicien des firmes AstraZeneca/BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, et Takeda.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.