

# COMMENT JE TRAITE ...

## A propos du positionnement des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) dans le traitement du diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), appelés gliptines, occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du diabète de type 2 (DT2), avec cinq molécules disponibles et autant de combinaisons fixes avec la metformine. Après échec de la metformine en monothérapie, les gliptines sont en concurrence avec, d'une part, d'anciens médicaments comme les sulfamides, d'autre part, des nouveaux antidiabétiques oraux que sont les inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2 rénaux (gliflozines). Une autre alternative est de recourir à un incrétinomimétique (agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1, en injection sous-cutanée) plutôt qu'à un incrétinopotentiateur comme une gliptine, avant d'envisager le passage à l'insuline. Cet article analyse les arguments en faveur des inhibiteurs de la DPP-4. Nous centrerons principalement le débat sur les patients avec un DT2 de découverte relativement récente, ceux avec un âge avancé et une certaine fragilité et ceux avec une insuffisance rénale, en s'inspirant des études interventionnelles ou observationnelles réalisées avec la vildagliptine. A l'évidence, ces différents groupes de patients représentent une frange non négligeable de la population DT2.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Gliptine - Inhibiteur de la DPP-4 - Insuffisance rénale - Patient âgé - Vildagliptine

**HOW I TREAT ... ABOUT THE POSITIONING OF DPP-4 INHIBITORS (GLIPTINS) IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES**

**SUMMARY :** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (gliptins) are more and more prominent medications in the management of type 2 diabetes (T2D), with five molecules commercialized and as many fixed-dose combinations with metformin. After failure of metformin monotherapy, gliptins compete with old medications such as sulphonylureas, on the one hand, or with new oral antidiabetic agents such as inhibitors of renal sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) (gliflozines), on the other hand. Another alternative is the use of an incretin mimetic (agonist of glucagon-like peptide-1 receptors, to be injected subcutaneously) rather than an incretin enhancer such as a gliptin, before considering insulin therapy. This article analyses the arguments in favour of DPP-4 inhibitors. We will mainly consider the use of gliptins in patients with recently diagnosed T2D, in elderly and frail patients and in those with chronic kidney disease. To illustrate the discussion, we will analyze the results of both interventional and observational studies with vildagliptin. Obviously, these various groups of patients represent a large proportion of T2D population.

**KEYWORDS :** Chronic kidney disease - Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Elderly - Type 2 diabetes - Vildagliptin

### INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est enrichi, ces dernières années, de l'arrivée de nouveaux médicaments de telle sorte que les possibilités thérapeutiques se sont considérablement complexifiées (1, 2). Parmi les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de gliptines (3), occupent une place grandissante dans la prise en charge des patients DT2, avec cinq molécules commercialisées : successivement, la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine et l'alogliptine (Tableau I). En inhibant l'enzyme DPP-4 qui dégrade le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP), ces agents exercent un effet «incrétine» de stimulation de la sécrétion d'insuline, couplé à une réduction de la sécrétion

de glucagon (4). Après échec d'une monothérapie par metformine, les gliptines se placent en concurrence avec les sulfamides hypoglycémisants, médicaments largement utilisés depuis plus de 60 ans (5), les glitazones, peu utilisées en raison d'un profil de sécurité controversé, et, récemment arrivés sur le marché, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelés aussi gliflozines, qui forcent une glucosurie. Enfin, une alternative au traitement oral consiste en l'injection d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, avant d'envisager un éventuel passage à l'insuline (1, 2).

Le choix de recourir à une gliptine doit se faire d'abord, par rapport à un sulfamide hypoglycémiant, traitement classique qui offre l'avantage d'une longue expérience clinique et d'un faible coût, mais qui expose le patient à un risque hypoglycémique non négligeable, à tout le moins dans une population fragilisée ou chez laquelle un contrôle glycémique rigoureux est recherché. La discussion à propos de ce choix thérapeutique a déjà été développée dans un article de la rubrique «Comment je traite» de la revue (5). Par ailleurs, si le médecin décide de recourir à un médicament à effet incrétine,

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

TABLEAU I. GLIPTINES ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE, SEULES OU EN COMBINAISON AVEC LA METFORMINE

Gliptines seules	Dosages disponibles	Combinaison fixe avec metformine
Sitagliptine (Januvia®)	100, 50 et 25 mg	Janumet®
Vildagliptine (Galvus®)	50 mg	Eucreas®
Saxagliptine (Onglyza®)	5, 2,5 mg	Komboglyze®
Linagliptine (Trajenta®)	5 mg	Jentadueto®
Alogliptine (Vipidia®)	25, 12,5 et 6,25 mg	Vipdomet®

l'alternative à un traitement par inhibiteur de la DPP-4 peut consister en la prescription d'un agoniste des récepteurs du GLP-1; celui-ci offre l'avantage d'une réduction plus marquée du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et d'une perte de poids plus importante par comparaison à une gliptine, mais avec le désavantage de devoir passer par une injection sous-cutanée, d'être grevé d'une moins bonne tolérance digestive et de représenter un traitement plus onéreux (Tableau II) (6). Il faut cependant noter que l'arrivée de nouvelles préparations d'agonistes des récepteurs du GLP-1 en injection hebdomadaire est susceptible d'augmenter l'attrait pour cette solution thérapeutique au détriment des gliptines. Enfin, tout récemment ont été commercialisés les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines), qui peuvent également constituer une concurrence par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 (Tableau III). Ce pourrait être d'autant plus le cas qu'une étude clinique récente (EMPA-REG OUTCOME) a démontré qu'un traitement par empagliflozine était capable de réduire la mortalité cardiovasculaire et totale chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (7), alors que trois études, assez comparables, réalisées avec les gliptines (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS) ont réussi à montrer une non-infériorité par rapport à un placebo (prouvant ainsi la sécurité cardiovasculaire de la classe, comme demandé par la Food and Drug Administration américaine), mais pas de supériorité (8, 9).

Le but de cet article est de réévaluer le positionnement des gliptines dans la prise en charge du DT2, en tenant compte de cet environnement très compétitif et des nouvelles avancées récentes. Nous envisagerons principalement trois situations où les données de la littérature sont particulièrement fournies pour soutenir l'utilisation d'une gliptine :

TABLEAU II. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 ET DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Propriétés/effets	Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Agonistes des récepteurs du GLP-1
Mécanisme	Incrétinopotentiateur (GLP-1 et GIP)	Incrétinomimétique (analogue du GLP-1)
Administration	Orale	Sous-cutanée
Abaissement du taux d'HbA <sub>1c</sub>	-0,7 à -0,8%	-1,0 à -1,4%
Risque d'hypoglycémie	Faible	Faible
Contre-régulation via glucagon	Persistante (accrue ?)	Persistante
Poids corporel	Neutralité	Diminution
Pression artérielle	Neutralité	Légère diminution
Vidange gastrique	Effet limité	Ralentie (exénatide)
Manifestations indésirables	Quasi nulles (idem placebo)	Troubles digestifs (transitoires)
Utilisation si insuffisance rénale	Oui (diminution dose sauf linagliptine)	Limitations
Sécurité cardiovasculaire (non-infériorité <i>versus</i> placebo)	Oui (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS)	Oui (ELIXA)
Coût journalier	Elevé ( <i>versus</i> sulfamide)	Elevé ( <i>versus</i> gliptine)

1) les patients avec un DT2 de découverte relativement récente, imparfaitement contrôlés par une monothérapie par metformine;

2) les sujets DT2 âgés, notamment ceux présentant une certaine fragilité;

et enfin 3) les patients avec une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, situation où nombre de médicaments antidiabétiques sont contre-indiqués de façon relative ou absolue. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la vildagliptine (10), médicament qui a particulièrement été bien étudié dans ces différentes populations, en analysant à la fois les résultats d'essais contrôlés interventionnels et d'études observationnelles en vie réelle (11).

#### PATIENTS AVEC UN DT2 DE DÉCOUVERTE RÉCENTE

Le premier choix pharmacologique, en complément des mesures hygiéno-diététiques, est la metformine (1, 2). En cas d'échec, la seule

TABLEAU III. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES) ET DES INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES)

Propriétés/effets	Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)
Mécanisme	Incrétinopotenteur (GLP-1 et GIP)	Induction d'une glucosurie forcée
Administration	Orale, 1 fois/jour (sauf vildagliptine 2 fois/jour)	Orale, 1 fois/jour
Abaissement du taux d'HbA <sub>1c</sub>	- 0,7 à 0,8%	-0,7 à 1,0% (davantage actifs si hyperglycémie)
Risque d'hypoglycémie	Faible	Faible
Poids corporel	Neutralité	Diminution
Pression artérielle	Neutralité	Diminution
Manifestations indésirables	Quasi nulles (idem placebo)	Infections mycotiques génitales
Utilisation si insuffisance rénale	Oui (diminution dose sauf linagliptine)	Non
Sécurité cardiovasculaire (non-infériorité <i>versus</i> placebo)	Oui (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS)	Oui, avec réduction mortalité (EMPA-REG OUTCOME)
Coût journalier	Elevé ( <i>versus</i> sulfamide)	Elevé ( <i>versus</i> sulfamide)

solution a été longtemps l'ajout d'un sulfamide. Chez les patients qui ne sont pas très déséquilibrés, le risque est de provoquer des hypoglycémies. Les gliptines offrent l'avantage d'offrir une amélioration du contrôle glycémique d'amplitude relativement comparable, mais sans risque hypoglycémique, comme l'ont montré une série d'études contrôlées comparatives directes (5, 12). Une équivalence thérapeutique a été rapportée pour les différentes gliptines commercialisées, que ce soit en monothérapie ou en ajout à la metformine (13).

La vildagliptine a été étudiée dans différents essais cliniques à la phase initiale de la maladie DT2 (Tableau IV). Ainsi, la vildagliptine a été testée à la dose de 50 mg une fois par jour, dans un essai contrôlé *versus* placebo, chez des patients DT2, naïfs de tout traitement, présentant une hyperglycémie modérée et ayant été suivis pendant 52 semaines (14), avec une phase d'extension de 52 semaines (15). Cette étude a montré l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine, mais elle ne sera pas détaillée davantage car elle a utilisé une dose de vilda-

gliptine moitié moindre que celle actuellement recommandée.

Dans un autre essai contrôlé de 24 semaines, toujours chez des patients naïfs, l'initiation d'une bithérapie d'emblée combinant la metformine (1.000 mg ou 500 mg) et la vildagliptine (50 mg), en deux prises par jour, a été comparée à une monothérapie par vildagliptine (50 mg 2 fois/jour) ou par metformine (1.000 mg 2 fois/jour) (16). Une réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub>, par rapport aux valeurs à l'inclusion (aux environs de 8,6 - 8,7 %), a été observée dans tous les groupes, respectivement, - 1,8 %, - 1,6 %, - 1,1 % et - 1,4 %. En monothérapie, la metformine s'est montrée légèrement plus puissante que la vildagliptine (mais pas d'analyse statistique disponible pour cette comparaison). Les deux combinaisons fixes se sont montrées significativement plus puissantes que les deux monothérapies. Il n'y a pas eu d'hypoglycémie notable ni de prise de poids, ni de manifestations indésirables particulières. La tolérance digestive s'est révélée meilleure avec la combinaison metformine plus vildagliptine par comparaison à la monothérapie par metformine, notamment lorsque cette dernière est utilisée à haute dose (16).

Un autre grand essai clinique contrôlé de 52 semaines, réalisé chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés par une monothérapie par metformine, a comparé les effets de l'ajout de la vildagliptine (50 mg 2 fois/jour; n = 1.396) à ceux de l'ajout du sulfamide glimépiride (titré jusque 6 mg/jour, dose moyenne de 4,5 mg/jour; n = 1.393) (17). La vildagliptine s'est montrée non inférieure au sulfamide pour ce qui concerne la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base (7,3 % dans les deux groupes : - 0,44 % avec la vildagliptine et - 0,53 % avec le glimépiride) et le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % (54,1 *versus* 55,5 %, respectivement). La vildagliptine a eu un effet plus favorable sur le poids corporel (différence -1,79 kg; p < 0,001) et a été associée à 10 fois moins d'hypoglycémies que le glimépiride (1,7 *versus* 16,2 % des patients ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie; 0 *versus* 10 hypoglycémies sévères). Les incidences de manifestations indésirables de tout type, sérieuses ou cardiovasculaires, ont été moins élevées sous vildagliptine que sous glimépiride (17).

La bonne efficacité et l'excellente tolérance de la vildagliptine ont été confirmées dans des études observationnelles en vie réelle, au stade

TABLEAU IV. ETUDES AYANT ANALYSÉ LES EFFETS DE LA VILDAGLIPTINE, EN PARTICULIER CHEZ LES PATIENTS DT2 À UN STADE RELATIVEMENT PRÉCOCE DE LA MALADIE

Références	Traitement médicamenteux de base	Vildagliptine Dose	Comparateur	Durée (semaines)	N (vilda/comparateur)	HbA <sub>1c</sub> (baseline)	Delta HbA <sub>1c</sub> (vs baseline)	Delta HbA <sub>1c</sub> (vs comparateur)
<b>Essais cliniques contrôlés</b>								
Scherbaum et al. 2008 (14)	Aucun	50 mg/jour	Placebo	52	156 / 150	7,1 / 7,2 %	- 0,2 %	- 0,3 % (p < 0,001)
Scherbaum et al. 2008 (15)	Aucun	50 mg/jour	Placebo	104	68 / 63	6,6 / 6,7 %	+ 0,1 %	- 0,3 % (p = 0,051)
Bosi et al. 2009 (16)	Aucun	2 x 50 mg/jour	Metformine	24	300 / 294	8,68 / 8,62 %	- 1,1 %	+ 0,3 % (P = ND)
Ferrannini et al. 2009 (17)	Metformine	2 x 50 mg/jour	Glimépiride	52	1.396 / 1.393	7,31 / 7,30 %	- 0,44 %	+ 0,09 % (non inférieur)
<b>Etudes observationnelles</b>								
Simon et al. 2014 (18)	Tout ADO (*)	2 x 50 mg/jour	Pas de comparateur	104	1.700 / NA	7,8 %	- 0,8 %	NA
Mathieu et al. 2013 (19)	Tout ADO (*)	2 x 50 mg/jour	ADO autre qu'une gliptine	52	28.442 / 15.349	8,2 / 8,2 %	- 1,19 %	- 0,20 % (P = ND)
Hoste et al. 2014 (20)	Tout ADO (*)	2 x 50 mg/jour	ADO autre qu'une gliptine	52	1.327 / 325	8,4 / 8,0 %	- 0,81 %	- 0,06 % (P = ND)
Van Gaal et al. 2015 (21)	Metformine	2 x 50 mg/jour	Pas de comparateur	26	1.230 / NA	8,2 / NA %	- 1,0 %	NA
ADO : antidiabétique oral. NA : non applicable. ND : non disponible. (*) Sauf une gliptine								

initial de la maladie mais aussi à un stade plus tardif (Tableau IV). C'est le cas dans l'étude française VILDA (1.700 patients avec un suivi de 2 années) (18) ou dans l'étude internationale EDGE (45.868 patients avec un suivi d'une année) (19). Cette dernière étude a fait l'objet d'une autre publication consacrée à l'importante cohorte belge ayant participé à cette enquête (n = 1.793) (20). Des résultats superposables ont également été obtenus dans l'étude belge G-FORCE comprenant 1.230 patients DT2 suivis en vie réelle pendant 6 mois (21).

## PATIENTS DT2 ÂGÉS

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 (22). Ils ont, d'ailleurs, été particulièrement bien étudiés dans cette population où ils ont montré un meilleur rapport bénéfices-risques que les sulfamides (23).

L'efficacité de la vildagliptine (50 mg 2 fois/jour) a été étudiée chez des patients DT2 âgés de 75 ans ou plus (moyenne : 77 ans) à partir d'une sous-analyse de sept essais cliniques en monothérapie et trois essais en ajout à la metformine, tous de durée d'au moins 24 semaines (24). La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été de -0,9 % (partant de 8,3 %, p < 0,0001) en monothérapie et de - 1,1 % (partant de 8,5 %, p = 0,0004) en ajout à la metformine, soit des réductions comparables à celles observées chez les patients DT2 plus jeunes. La sécurité de la vildagliptine a été analysée à partir des données «poolées» de 38 études d'une durée ≥ 12 à ≥ 104 semaines, pour un total de 301 patients âgés de ≥ 75 années. Il n'y a pas eu d'hypoglycémies ni de manifestations indésirables sérieuses sous vildagliptine. Les manifestations indésirables sont survenues avec une incidence moindre dans les groupes vildagliptine que dans les groupes avec un comparateur actif (moins d'hypoglycémies). D'une façon



générale, dans cette analyse *post hoc*, le profil de sécurité et de tolérance de la vildagliptine a été jugé comparable chez les patients DT2 âgés et chez les sujets plus jeunes (24).

Une étude multicentrique européenne a enrôlé des patients âgés de 70 ans ou plus avec un DT2 nouvellement diagnostiqué ou imparfaitement contrôlé (HbA<sub>1c</sub> 7-10 %) (25). Comme recommandé (1, 2), une cible d'HbA<sub>1c</sub> a été fixée sur une base individuelle pour chaque patient en fonction de l'âge, du niveau d'HbA<sub>1c</sub> initial, des comorbidités et du statut de fragilité; ensuite, les patients ont été traités, de façon aléatoire, soit avec de la vildagliptine (50 mg 1 ou 2 fois/jour) ou avec un placebo. Au terme des 24 semaines de l'essai, 72 (52,6 %) des 137 patients du groupe vildagliptine *versus* 27 % des 137 patients du groupe placebo ont atteint les objectifs fixés pour l'HbA<sub>1c</sub> (odds ratio ajusté = 3,16,  $p < 0,0001$ ). Partant d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen de 7,9 %, la diminution a été de 0,9 % sous vildagliptine, avec une différence hautement significative par rapport au placebo (-0,6 %,  $p < 0,0001$ ). Dans cette population âgée, le profil de tolérance et de sécurité a été comparable sous vildagliptine et sous placebo, avec une faible incidence d'hypoglycémies et l'absence de manifestations indésirables particulières (25).

Dans un essai clinique réalisé chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés par une monothérapie de metformine, il est apparu que les sujets âgés préféreraient l'ajout de la vildagliptine *per os* plutôt que l'ajout d'un traitement par liraglutide en injection sous-cutanée, sans doute pour des raisons de facilité liée aux différents modes d'administration des deux médications (26).

Une étude observationnelle rétrospective multicentrique a inclus des patients âgés d'au moins 65 ans traités par metformine (27). Un second antidiabétique oral a été ajouté, soit la vildagliptine ( $n = 270$ ), soit un sulfamide ou une glitazone ( $n = 717$ ). Les patients chez lesquels la vildagliptine a été prescrite ont eu des résultats significativement supérieurs ( $p < 0,05$ ) avec une meilleure observance (68,3 % *versus* 62,5 %, respectivement), un plus haut taux de persistance du traitement (61,5 % *versus* 55,1 %), et un plus grand taux de succès dans le contrôle glycémique (63,3 % *versus* 57,6 %). Ils ont également présenté un taux plus faible d'hypoglycémies (17,4 % *versus* 42,8 %) et d'événements cardiovasculaires (4,4 % *versus* 8,6 %) (27).

Dans une sous-analyse d'un essai clinique contrôlé de 24 semaines, ciblant un sous-groupe de patients âgés d'au moins 75 ans (moyenne 78 ans) et avec une insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire ou DFG estimé  $\sim 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 50 patients ont été traités par vildagliptine 50 mg une fois par jour et 55 ont reçu un placebo. La réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'inclusion (moyenne 7,8 %) a été de - 1,0 % sous vildagliptine, (différence - 0,8 % par rapport au placebo;  $p < 0,001$ ), sans augmentation du risque d'hypoglycémie ni de manifestations indésirables par rapport au groupe contrôle (28).

Une augmentation, par ailleurs tout à fait inattendue, du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avait été évoquée suite aux résultats de l'étude SAVOR TIMI 53 avec la saxagliptine, en particulier chez les sujets âgés, avec déjà une insuffisance cardiaque à l'inclusion ou avec une insuffisance rénale chronique (8). Ces facteurs de risque n'ont cependant pas été retrouvés dans une analyse *post hoc* des résultats de l'étude EXAMINE avec l'alogliptine. Par ailleurs, cette suspicion n'a pas du tout été confirmée dans l'étude TECOS avec la sitagliptine (8) ni dans une méta-analyse de 17.000 patients avec la vildagliptine (29). Ces données sont donc globalement rassurantes, ce qui est important si l'on s'intéresse à une population DT2 âgée où, intrinsèquement, le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté.

L'ensemble de ces résultats démontrent une bonne efficacité et sécurité d'emploi de la vildagliptine, comme des inhibiteurs de la DPP-4 en général, chez des patients âgés, y compris ceux avec une certaine fragilité (22, 23).

## PATIENTS DT2 AVEC INSUFFISANCE RÉNALE

Il y a de plus de plus de patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée à sévère chez lesquels l'utilisation de la metformine (risque d'acidose lactique) et des sulfamides (risque encore aggravé d'hypoglycémie) peut s'avérer problématique (30). L'utilisation des agonistes des récepteurs du GLP-1 est également limitée en présence d'une insuffisance rénale (31). Enfin, les inhibiteurs des SGLT2, en raison même de leur mécanisme d'action rénale spécifique, perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (32). Dès lors, les possibilités thérapeutiques pour traiter une hyperglycémie chez un patient DT2 se

réduisent fortement et l'insulinothérapie doit souvent être envisagée (30).

Dans ce contexte, les inhibiteurs de la DPP-4 offrent une opportunité intéressante (31). Au contraire des antidiabétiques oraux de première génération, toutes les gliptines ont fait l'objet d'études spécifiques (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques) chez des patients avec insuffisance rénale (30). Ces études ont prouvé à la fois l'efficacité et la sécurité de cette classe pharmacologique en présence d'une 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'alogliptine, quatre médicaments à élimination rénale préférentielle, doivent être réduites, à la moitié ou au quart de la dose journalière habituelle, en fonction du DFG, ce qui permet de garantir la même exposition à la molécule (31). Par contre, la dose de linagliptine, à élimination hépato-biliaire, reste inchangée, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale (31). Dans le cas de la vildagliptine, la posologie est réduite à 50 mg une fois par jour plutôt que deux fois par jour chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère, ce qui facilite l'emploi (et possiblement la bonne observance) et réduit de moitié le coût du traitement (11).

Une analyse *post hoc* d'un essai clinique contrôlé a individualisé 178 patients insulino-traités après une durée prolongée de DT2, compliqué d'une insuffisance rénale modérée à sévère (DFG : 21 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (33). De façon aléatoire, 100 patients ont été traités par vildagliptine 50 mg une fois par jour et 78 patients ont reçu un placebo. Sous vildagliptine, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été plus importante que sous placebo (différence : - 0,6 ± 0,2 %, p < 0,001) si bien que la proportion de patients qui ont atteint la cible d'HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 % a été doublée (45,2 % *versus* 22,8 %, p = 0,008). En ajout à l'insuline, la vildagliptine n'a pas accru l'incidence des hypoglycémies ni augmenté le poids corporel par rapport au placebo. Les deux traitements ont été associés à une incidence comparable de manifestations indésirables, de tout ordre ou sérieuses (33).

Un essai clinique contrôlé a testé l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine (50 mg une fois/jour; n = 83) et de la sitagliptine (25 mg une fois/jour; n = 65) chez des patients DT2 avec une insuffisance rénale sévère

(DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), naïfs de médicaments antidiabétiques ou déjà traités mais imparfaitement contrôlés (HbA<sub>1c</sub> 6,5 - 10,0 %). Après 24 semaines de suivi, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> était de - 0,54 % (venant de 7,52 %) sous vildagliptine et de - 0,56 % (venant de 7,80 %) sous sitagliptine. Les deux traitements ont été bien tolérés avec un profil de sécurité comparable, ce qui est en faveur de l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 chez des patients DT2 avec une insuffisance rénale sévère (34).

## CONCLUSION

Les inhibiteurs de la DPP-4 offrent l'avantage d'une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> assez comparable à celle obtenue avec d'autres antidiabétiques oraux, mais sans induire d'hypoglycémies ni de prise de poids, ni nécessité de titration particulière. Ils présentent un excellent profil de tolérance et de sécurité, y compris dans des populations âgées fragilisées. Ils ont été particulièrement bien étudiés chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère, où ils gardent une bonne efficacité sans accroître l'incidence des manifestations indésirables, contrairement à la plupart des autres antidiabétiques oraux. Il est recommandé de traiter les patients avec un DT2 le plus tôt possible en se fixant des objectifs glycémiques aussi rigoureux que possible, mais sans induire des hypoglycémies. Dans ce créneau, après échec de la metformine, les gliptines offrent certains avantages incontestables par rapport aux sulfamides, ce qui peut justifier un coût plus élevé. Par ailleurs, les inhibiteurs de la DPP-4 ont prouvé récemment une bonne sécurité cardiovasculaire et ne paraissent pas aggraver le risque d'insuffisance cardiaque, comme craint un moment après la publication de SAVOR TIMI 53. L'absence de risque de développer ou d'aggraver une insuffisance cardiaque est une observation importante, notamment dans la population âgée. Les différents groupes de patients envisagés dans cet article représentent une tranche importante de la population DT2. Par ailleurs, les gliptines offrent l'avantage de pouvoir être utilisées en combinaison avec n'importe quel traitement antidiabétique (sauf un agoniste des récepteurs du GLP-1), depuis la metformine jusqu'à l'insuline.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.

2. Scheen AJ Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
3. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.
4. 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.
5. Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 476-484.
6. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors : how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 515-522.
7. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 583-589.
8. Scheen AJ.— Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1518-1525.
9. Scheen AJ, Paquot N.— TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 511-516.
10. 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.
11. Keating GM.— Vildagliptin : a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2014, **74**, 587-610.
12. Scheen AJ, Paquot N.— Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet*, 2012, **380**, 450-452.
13. Messori A, Fadda V, Maratea D, et al.— Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*, 2014, **5**, 341-344.
14. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al.— Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 675-682.
15. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al.— Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 1114-1124.
16. Bosi E, Dotta F, Jia Y, et al.— Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 506-515.
17. 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.
18. Simon D, Detournay B, Eschwege E, et al.— Use of vildagliptin in management of Type 2 diabetes : effectiveness, treatment persistence and safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study. *Diabetes Ther*, 2014, **5**, 207-224.
19. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al.— Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes : a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*, 2013, **67**, 947-956.
20. Hoste J, Daci E, Mathieu C.— Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes (EDGE): post-hoc subanalysis of the Belgian data. *Acta Clin Belg*, 2014, **69**, 171-176.
21. Van Gaal L, Hermans M, Rézette I, et al.— Effectiveness and tolerability of vildagliptin and vildagliptin/metformin (single-pill) regimens in the "real-world" management of type 2 diabetes mellitus : hierarchical modeling of 180-day clinical outcomes (the G-FORCE study). *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, in press.
22. Paolisso G, Monami M, Marfella R, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther*, 2012, **29**, 218-233.
23. 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*, 2015, **17**, 107-115.
24. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al.— Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 55-64.
25. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al.— Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2013, **382**, 409-416.
26. Ludemann J, Dutting ED, Dworak M.— Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin : a 24-week, randomized, multicenter, crossover study. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, **6**, 141-148.
27. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R.— Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**, 811-818.
28. Schweizer A, Dejager S.— Experience with vildagliptin in patients  $\geq 75$  years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther*, 2013, **4**, 257-267.
29. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al.— Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin : a meta-analysis of 17000 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 1085-1092.
30. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
31. Scheen AJ.— Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 1-21.
32. Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 691-708.
33. Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, et al.— Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, **9**, 21-28.
34. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, et al.— Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment : a randomised clinical trial. *Diabetologia*, 2015, **58**, 2020-2026.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.