

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Le choix entre un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur des SGLT2 pour traiter le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : Deux nouvelles classes d'antidiabétiques oraux occupent une place croissante dans l'arsenal thérapeutique pour traiter l'hyperglycémie du diabète de type 2, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de gliptines, et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelés aussi gliflozines. Après échec d'une monothérapie par metformine, le premier choix médicamenteux dans le diabète de type 2, elles offrent, toutes les deux, une alternative à un traitement par sulfamides, en particulier chez les patients à risque d'hypoglycémie. Cependant, le choix entre l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 et celui d'un inhibiteur des SGLT2 n'est pas aisé, mais peut être orienté en fonction des caractéristiques individuelles du patient considéré. Les arguments en faveur de l'une ou l'autre classe médicamenteuse sont discutés à la lumière de cette vignette clinique d'un patient coronarien présentant un diabète de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine.
MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Gliflozine – Gliptine – Inhibiteur de la DPP-4 – Inhibiteur des SGLT2 – Insuffisance rénale

ABOUT THE CHOICE BETWEEN A DPP-4 INHIBITOR AND A SGLT2 INHIBITOR FOR TREATING TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Two new classes of oral antidiabetic agents play an increasing role in the management of type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (gliptins) and sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors (gliflozins). After failure of a monotherapy with metformin (first pharmacological choice in type 2 diabetes), both may offer an alternative to the add-on of a sulphonylurea, especially in patients at risk of hypoglycaemia. However, the choice between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor is not easy and should be oriented based upon the individual patient characteristics. The arguments in favour of one or another pharmacological class are discussed, considering a clinical case of a patient with coronary heart disease and type 2 diabetes not well controlled with metformin.

KEYWORDS : Chronic kidney disease – Coronary heart disease – Gliflozin – Gliptin – DPP-4 inhibitor – SGLT2 inhibitor – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement complexifié au cours des 5-10 dernières années (1). Pendant longtemps, mise à part l'insuline, le praticien avait le choix, pour corriger l'hyperglycémie du DT2, entre un biguanide (metformine), initialement plutôt réservé aux patients obèses, et un sulfamide hypoglycémiant, privilégié en l'absence d'excès pondéral important. Depuis une bonne dizaine d'années, la metformine s'est imposée comme premier choix médicamenteux chez tout patient DT2, indépendamment du poids corporel (1), sauf s'il existe une intolérance digestive ou une contre-indication à son utilisation, le plus souvent une insuffisance rénale (2). Après échec de la metformine en monothérapie, l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant était quasi la seule solution. Les succès mitigés des inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose) et des thiazolidinediones (pioglitazone)

n'avaient pas tellement changé la donne. Il en va tout autrement depuis la commercialisation des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de gliptines (3), et des inhibiteurs de cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) rénaux, appelés aussi gliflozines (4), qui connaissent un succès grandissant. Ces deux classes pharmacologiques comportent différentes molécules commercialisées en Belgique, dont la plupart ont fait l'objet d'une publication dans la rubrique «Le médicament du mois» au moment de leur commercialisation (Tableau I). La place des inhibiteurs de la DPP-4 a été discutée dans un article précédent (5). Par rapport à un sulfamide, les gliptines offrent l'avantage d'un risque hypoglycémique nettement diminué, d'une neutralité pondérale et d'une plus grande facilité d'utilisation (une prise par jour et pas de titration à l'instauration du traitement), y compris chez le patient avec insuffisance rénale (6). Les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, démontrant une protection cardiovasculaire (7) et rénale (8), ouvrent de nouvelles perspectives, de telle sorte que les inhibiteurs des SGLT2 peuvent dorénavant être proposés comme une alternative intéressante aux inhibiteurs de la DPP-4, au moins chez les patients avec un profil particulier (5).

(1) Professeur ordinaire émérite, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. INHIBITEURS DE LA DPP-4 ET DES SGLT2 ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE, SEULS OU EN COMBINAISONS FIXES AVEC LA METFORMINE

Inhibiteurs de la DPP-4	Dosages disponibles	Combinaison fixe avec metformine
Sitagliptine (Januvia®) Vildagliptine (Galvus®) Saxagliptine (Onglyza®) Linagliptine (Trajenta®) Alogliptine (Vipidia®)	100, 50 et 25 mg 50 mg 5, 2,5 mg 5 mg 25, 12,5 et 6,25 mg	Janumet® Eucreas® Komboglyze® Jentaduo® Vipdomet®
Inhibiteurs des SGLT2	Dosages disponibles	Combinaison fixe avec metformine
Canagliflozine (Invokana®) Dapagliflozine (Forxiga®) Empagliflozine (Jardiance®)	100, 300 mg 10 mg 10,25 mg	Invokamet® Xigduo® Synjardy®

Pour les inhibiteurs de la DPP-4, la dose la plus élevée est prescrite d'emblée et ne sera diminuée qu'en cas d'insuffisance rénale.

Pour les inhibiteurs des SGLT2, le traitement sera commencé avec la plus faible dose, à augmenter éventuellement si la réponse thérapeutique est insuffisante.

Le but de cet article, illustré par une vignette clinique, est de discuter, à la lumière des résultats d'études publiés récemment, les avantages et les inconvénients d'ajouter soit une gliptine, soit une gliflozine chez un patient dont le DT2 est insuffisamment contrôlé par metformine prescrite à la dose usuelle maximale tolérée.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur X, 65 ans, présente un DT2 qui a été découvert lors d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde non STEMI traité par angioplastie et mise en place d'une endoprothèse pharmacoactive (stent enrobé) alors qu'il avait 62 ans. Son hémoglobine glyquée à ce moment était de 7,8 % (62 mmol/mol). Outre un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, un traitement par metformine a été instauré dont la posologie journalière a été progressivement augmentée de 1 x 850 mg à 3 x 850 mg. Ce traitement a permis d'abaisser le taux d'HbA_{1c} à 7,0 % (53 mmol/mol), mais cette valeur s'est progressivement détériorée avec le temps pour remonter à 8,2 % (66 mmol/mol) actuellement. Le patient pèse 93 kg pour 175 cm, ce qui correspond à un indice de masse corporelle de 30,4 kg/m². Il essaye de surveiller son régime autant que possible, mais vit seul et a des horaires de repas irréguliers;

il reste, hélas, assez sédentaire. Sa pression artérielle est de 145/90 mm Hg sous un traitement comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et un bêta-bloquant cardio-sélectif. Le reste du traitement comprend une statine et de l'acide acétylsalicylique comme antiagrégant plaquettaire. Le dernier bilan cardiologique montre l'absence d'ischémie myocardique et une fonction ventriculaire correcte, mise à part une atteinte diastolique modérée. La biologie révèle une glycémie à jeun de 180 mg/dl, un taux d'HbA_{1c} de 8,2 % (66 mmol/mol), un profil lipidique bien contrôlé sous statine, avec notamment un taux de cholestérol LDL à 65 mg/dl, et une insuffisance rénale de stade 2 avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule MDRD à 62 ml/min/1,73 m². Outre le renforcement des mesures hygiéno-diététiques, il est décidé d'intensifier le traitement anti-hyperglycémiant.

QUESTIONS POSÉES

1. Quels sont les arguments que vous pouvez avancer en faveur de la prescription d'un inhibiteur de la DPP-4 chez ce patient ?
2. Quels sont les arguments que vous pouvez avancer en faveur de la prescription d'un inhibiteur des SGLT2 chez ce patient ?
3. Si ce patient détériore sa fonction rénale et évolue vers un stade 3a (DFG 43 ml/min/1,73 m²), expliquez en quoi cette évolution pourrait changer votre attitude thérapeutique ?
4. Quels seraient les arguments que vous pourriez avancer pour justifier une combinaison de ces deux classes pharmacologiques à l'avenir ?

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. QUELS SONT LES ARGUMENTS QUE VOUS POUVEZ AVANCER EN FAVEUR DE LA PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE LA DPP-4 CHEZ CE PATIENT ?

Les inhibiteurs de la DPP-4 offrent plusieurs avantages par rapport aux sulfamides (5, 6). L'avantage le plus évident est l'absence de risque hypoglycémique puisque la sécrétion d'insuline est stimulée de façon gluco-dépendante. Le deuxième avantage réside dans la neutralité pondérale, contrastant avec la prise de poids généralement observée avec les sulfamides. Un troisième avantage se trouve dans

TABLEAU II. 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	Incrétinopotentiateur Réduction du glucagon	Glucosurie forcée Moindre glucotoxicité
Administration	Orale, une fois/jour (sauf vildagliptine 2 fois /jour)	Orale, une fois par jour
Abaissement de l'HbA _{1c}	- 0,7-0,8%	-0,7-1,0% (réduction accentuée si valeur élevée)
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 si DFG < 60 ml/min/1,73 m ²
Sécurité cardiovasculaire (non-infériorité versus placebo)	Oui (SAVOR TIMI 53, EXAMINE, TECOS)	Oui, avec réduction mortalité (EMPA-REG OUTCOME)
Coût journalier	Plus élevé (versus sulfamide)	Plus élevé (versus sulfamide)

une meilleure durabilité de l'activité anti-hyperglycémiant. L'effet anti-hyperglycémiant des inhibiteurs de la DPP-4 est moins puissant durant les premiers mois, mais se maintient de façon plus prolongée alors que les sulfamides s'exposent à un échappement plus ou moins rapide. Un quatrième avantage réside dans la qualité des études réalisées chez les patients DT2 plus fragiles. En effet, les inhibiteurs de la DPP-4 ont été particulièrement bien évalués dans des essais spécifiques chez les patients âgés ou avec insuffisance rénale où ils ont démontré une excellente tolérance tout en conservant une bonne efficacité (9). Enfin, dernier avantage, la sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 a été démontrée dans trois grands essais cliniques prospectifs (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS) dans lesquels une non-infériorité par rapport à un placebo (prouvant ainsi la sécurité

TABLEAU III. ARGUMENTS EN FAVEUR ET EN DÉFAVEUR DE LA PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE LA DPP-4 OU D'UN INHIBITEUR DES SGLT2 APRÈS ÉCHEC D'UNE MONOTHÉRAPIE PAR METFORMINE

Arguments	Inhibiteurs de la DPP-4	Inhibiteurs des SGLT2
Pour	Absence d'hypoglycémie Meilleure durabilité qu'un sulfamide Neutralité pondérale Excellente tolérance Sécurité chez les sujets âgés Sécurité chez les sujets insuffisants rénaux	Absence d'hypoglycémie Bonne puissance anti-hyperglycémiant Perte pondérale Diminution de la pression artérielle Diminution de l'uricémie Protection cardiovasculaire Protection rénale
Contre	Un peu moins puissants (si HbA _{1c} > 8%) Pas de perte pondérale Pas de protection cardiovasculaire Incertitude pour pancréatite ? Incertitude pour insuffisance cardiaque ? (saxagliptine)	Infections uro-génitales Risque de déshydratation/hypotension Prudence chez le sujet âgé fragile Risque d'acidocétose (rare) Risque de fractures (canagliflozine)

cardiovasculaire de la classe, comme demandé par la Food and Drug Administration américaine) a été objectivée, sans cependant montrer une supériorité, c'est-à-dire sans entraîner de réduction des événements cardiovasculaires majeurs par comparaison au groupe traité par placebo (10, 11).

Si l'on s'en réfère au patient de la vignette, il convient de préférer un inhibiteur de la DPP-4 à un sulfamide en raison du risque hypoglycémique chez un patient vivant seul avec un horaire de repas irrégulier. Par ailleurs, cette classe pharmacologique ne fait pas prendre de poids chez un patient obèse et a démontré sa sécurité cardiovasculaire chez un patient coronarien connu, sans signe d'insuffisance cardiaque. La fonction rénale autorise de prescrire une gliptine à la dose maximale recommandée et il n'y a pas de nécessité de démarrer le traitement avec une titration initiale (Tableaux II et III).

2. QUELS SONT LES ARGUMENTS QUE VOUS POUVEZ AVANCER EN FAVEUR DE LA PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DES SGLT2 CHEZ CE PATIENT ?

Les inhibiteurs des SGLT2 agissent indépendamment de l'insuline, en abaissant le seuil rénal et en forçant une glucosurie (4, 12). En réduisant la glucotoxicité, ils améliorent, indirectement, la sécrétion insulinaire résiduelle

et la sensibilité tissulaire à l'insuline (Tableau II) (13). Comme les inhibiteurs de la DPP-4, ils n'entraînent pas d'hypoglycémie lorsqu'ils sont ajoutés à un traitement par metformine (les deux classes n'augmentent légèrement ce risque que si elles sont ajoutées à un traitement par sulfamide ou par insuline) (14). Les gliflozines abaissent les taux d'HbA_{1c} de façon un peu plus marquée que les gliptines, surtout si le niveau initial d'HbA_{1c} est plus élevé (> 8,5 % ou 69 mmol/mol) alors que l'efficacité est assez comparable si le taux d'HbA_{1c} n'est que modérément accru (aux environs de 7,5-8 % ou 58-64 mmol/mol). La glucosurie entraîne une perte calorique qui favorise une perte pondérale intéressante, même si celle-ci est en partie freinée par une augmentation compensatoire des ingesta alimentaires. Chez le patient DT2 ou obèse, il s'agit là d'un avantage par rapport aux gliptines qui s'avèrent neutres sur le plan pondéral. Par ailleurs, la glucosurie s'accompagne d'une natriurèse et cet effet diurétique contribue à abaisser la pression artérielle, notamment dans sa composante systolique (15). Rappelons que les gliptines ne modifient guère la pression artérielle, ce qui peut représenter un avantage pour les gliflozines chez un patient DT2 hypertendu. Un autre effet des inhibiteurs SGLT2, également expliqué par le mécanisme d'action rénal, est une augmentation de l'élimination urinaire d'acide urique qui conduit à une diminution significative de l'uricémie.

Un avantage significatif en faveur des inhibiteurs des SGLT2 a été apporté par les résultats de l'essai clinique prospectif EMPA-REG OUTCOME qui a démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité (7) ainsi que des événements rénaux (8) chez les patients DT2 avec antécédents cardiovasculaires (donc en prévention secondaire) traités par l'empagliflozine par rapport aux patients recevant le placebo. Comme les gliptines, dans des conditions assez comparables, n'ont pu montrer qu'une non-infériorité par comparaison au placebo, il s'agit là d'un avantage incontestable de l'inhibiteur des SGLT2 par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients DT2 à très haut risque cardiovasculaire. L'avantage est sans doute majeur chez le patient DT2 qui présenterait une insuffisance cardiaque ou qui serait à haut risque de développer semblable complication au vu des résultats contrastés obtenus avec les gliptines (risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans SAVOR-TIMI 53) (10) et avec

l'empagliflozine (risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque réduit de 35 % dans EMPA-REG OUTCOME) (7).

Le désavantage des gliflozines par rapport aux gliptines réside dans un profil de tolérance un peu moins favorable, avec, notamment, un risque accru d'infections mycotiques génitales (plus marqué chez les femmes que chez les hommes); les autres effets indésirables sont plus rares, dont les infections urinaires, les hypotensions et les phénomènes de déshydratation, à redouter surtout chez les patients âgés, fragilisés ou sous diurétiques (14).

Dans le cas particulier du patient de la vignette, plusieurs caractéristiques pourraient orienter le choix vers un inhibiteur des SGLT2, à savoir une obésité (IMC > 30 kg/m²), une pression artérielle restant un peu élevée (> 140/85 mm Hg) malgré le traitement antihypertenseur et ses antécédents coronariens, avec une fonction diastolique légèrement altérée (Tableau III). Cet homme n'est pas particulièrement à risque d'infections uro-génitales ni à risque de déshydratation. Le niveau d'insuffisance rénale actuelle (DFG de 63 ml/min/1,73 m²) autorise l'initiation d'un traitement par gliflozine, mais la fonction rénale devra être surveillée régulièrement.

3. SI CE PATIENT DÉTÉRIORE SA FONCTION RÉNALE ET ÉVOLUE VERS UN STADE 3A (DFG 43 ML/MIN/1,73 M²), EXPLIQUEZ EN QUOI CETTE ÉVOLUTION POURRAIT CHANGER VOTRE ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ?

La fonction rénale a tendance à s'altérer avec le temps chez tout patient DT2. Cette détérioration, quasi inéluctable, correspond à un processus physiologique lié à l'avancée en âge auquel se combinent différents facteurs pathologiques, dont la progression d'une éventuelle néphropathie diabétique, une néphroangiosclérose hypertensive, une possible composante de pyélonéphrite chronique ou encore la néphrotoxicité de certains médicaments communément prescrits, dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Comme les modalités d'utilisation de la plupart des antidiabétiques sont conditionnées par la valeur du DFG, le monitoring régulier de la fonction rénale est indispensable et l'ajustement du traitement pharmacologique doit être envisagé en conséquence (16, 17).

L'utilisation de la metformine a longtemps été contre-indiquée si le DFG estimé était < 60 ml/min/1,73 m², en raison d'une éventuelle accumulation potentiellement toxique et d'un

risque accru d'acidose lactique. Les recommandations ont, cependant, été revues récemment, au vu de la démonstration de l'innocuité de la metformine dans une série de situations à risque, dont l'insuffisance rénale modérée (stades 3a et 3b) (18). La metformine peut être utilisée chez les patients avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² à condition de réduire la dose maximale recommandée de moitié et de surveiller régulièrement la fonction rénale pour détecter toute dégradation ultérieure. Si le DFG tombe en-dessous de 30 ml/min/1,73 m², le traitement par metformine doit être interrompu (2). Chez le patient de cette vignette, la première modification thérapeutique sera donc de réduire la posologie de metformine à un maximum de 1.500 mg/jour.

Les gliptines ont démontré leur efficacité et leur sécurité d'emploi chez les patients avec une insuffisance rénale et ce, à tous les stades. Les posologies de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine et de l'alogliptine doivent être diminuées en fonction de la valeur du DFG; seule la linagliptine, dont l'élimination rénale est négligeable (élimination hépatobiliaire largement prépondérante), peut être poursuivie à la même dose (19). Dans le cas du patient, si le choix avait été d'ajouter un inhibiteur de la DPP-4 au traitement par metformine, par exemple de la sitagliptine 100 mg en une prise par jour, la dose de ce médicament devra être réduite à 50 mg par jour tant que le DFG est compris entre 30 et 50 ml/min/1,73 m² et une diminution jusque 25 mg/jour sera requise si le DFG descend en-dessous de 30 ml/min/1,73 m² (17).

Quant aux inhibiteurs des SGLT2, en raison même de leur mécanisme d'action rénale spécifique, ils perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (20). Dès lors, cette classe pharmacologique ne représente plus une option thérapeutique validée lorsque le DFG descend en-dessous de 60 ml/min/1,73 m², et *a fortiori* en-dessous de 45 ml/min/1,73 m². C'est le cas actuellement, même si, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, près d'un quart des patients avaient un DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² et ont néanmoins bénéficié des avantages de l'inhibiteur des SGLT2 sans manifestation indésirable particulière (8). Si le patient avait été traité par l'empagliflozine en ajout à la metformine, dans la situation actuelle, ce traitement devrait être interrompu si le niveau du DFG est confirmé abaissé à 43 ml/min/1,73 m². Si un traitement

oral est toujours envisagé chez ce patient, le recours à une gliptine pourrait être une option, dans les conditions décrites ci-dessus. S'il est décidé de passer à un traitement injectable, il y a peu d'expérience clinique avec les agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) qui ne paraissent guère indiqués chez un patient avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m² (19), de telle sorte que l'alternative la plus communément admise serait alors le passage à l'insuline (16, 17).

4. QUELS SERAIENT LES ARGUMENTS QUE VOUS POURRIEZ AVANCER POUR JUSTIFIER UNE COMBINAISON DE CES DEUX CLASSES PHARMACOLOGIQUES À L'AVENIR ?

La première raison de combiner deux médicaments est d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Pour ce faire, il faut que les médications choisies agissent par des mécanismes d'action différents et potentiellement complémentaires. C'est le cas des inhibiteurs de la DPP-4 et des inhibiteurs des SGLT2. En effet, les premiers ciblent prioritairement le pancréas endocrine (stimulation de la sécrétion d'insuline et diminution de la sécrétion de glucagon, les deux de façon gluco-dépendante) tandis que les seconds ciblent spécifiquement le rein (augmentation de la glucosurie) avec, suite à la réduction de la glucotoxicité, des effets indirects positifs sur la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline, comme déjà mentionné (13). Dès lors, il existe un rationnel pour une combinaison de ces deux classes pharmacologiques (21, 22). A titre d'exemple, les inhibiteurs des SGLT2 augmentent la production de glucagon tandis que les inhibiteurs de la DPP-4 la réduisent, de telle sorte que l'addition d'une gliptine à une gliflozine permettrait de réduire l'augmentation de la production hépatique du glucose rapportée avec les inhibiteurs des SGLT2 (Figure 1) (13).

Une autre raison de combiner deux classes pharmacologiques est de réduire le risque de manifestations indésirables, par exemple en diminuant la posologie de chacun des composés. Cette stratégie est bien connue dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais elle ne s'applique guère pour les deux classes pharmacologiques qui nous concernent ici puisque leur posologie est relativement fixe. Une moindre incidence d'infections génitales a été rapportée dans plusieurs essais cliniques lorsqu'une gliptine était combinée à une gliflozine, en comparaison à un traitement par gliflozine seule,

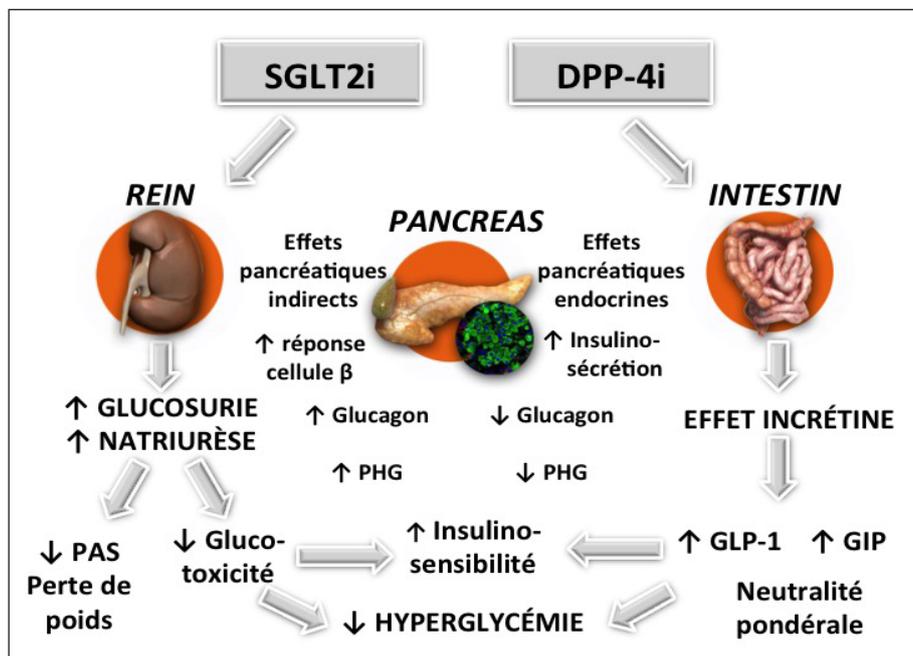


Figure 1. Effets complémentaires des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase (DPP-4i ou gliptines) et des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2i ou gliflozines). Adapté de la référence (22).

GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide.

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

PHG : Production Hépatique de Glucose.

effet dont le mécanisme précis reste inexpliqué et mériterait d'être confirmé (21). Il est trop tôt pour dire que l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 à un inhibiteur des SGLT2 permettrait de réduire le risque (très faible, par ailleurs, chez un patient DT2) de survenue d'une acidocétose euglycémique sous traitement par inhibiteur des SGLT2 (14).

S'il existe un rationnel pour la combinaison d'un inhibiteur de la DPP-4 et d'un inhibiteur des SGLT2 (21, 22), il s'agit de deux classes de médicaments plus onéreuses. Aussi, actuellement, cette association n'est pas remboursée en Belgique. La situation pourrait cependant évoluer à l'avenir puisque deux combinaisons fixes viennent de recevoir l'autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les combinaisons saxagliptine-dapagliflozine (23) et linagliptine-empagliflozine (21, 22).

CONCLUSION

Après échec d'une monothérapie par metformine, le clinicien a le choix entre diverses options thérapeutiques. Parmi les médicaments oraux, deux classes ont pris une place

de plus en plus importante, les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des SGLT2 (Tableau I). Il existe des arguments en faveur de l'une ou l'autre classe pharmacologique et le choix peut être orienté selon les caractéristiques individuelles du patient (approche centrée sur le patient, comme recommandé dans les dernières directives européennes et américaines) (1). Plaide en faveur de la prescription d'une gliptine, un patient pas trop obèse, relativement âgé, avec un profil fragilisé, éventuellement insuffisant rénal. Plaide en faveur de la prescription d'une gliflozine, un patient obèse, hypertendu, hyperuricémique, avec des antécédents cardiovasculaires (en particulier avec ou à risque d'insuffisance cardiaque), sans insuffisance rénale avancée ($DFG > 60$ ml/min/1,73 m²) et avec un faible risque d'infections urogénitales ou de phénomènes de déshydratation/hypotension (Tableau III). Quel que soit le choix retenu, il conviendra de surveiller régulièrement le patient, notamment pour ce qui concerne l'amélioration du contrôle glycémique obtenu, de façon à éviter l'inertie thérapeutique, mais aussi en ce qui concerne l'évolution de la fonction rénale qui pourrait nécessiter des ajustements thérapeutiques en cas de détérioration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
2. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 190-195.
3. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.
4. Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.
5. Scheen AJ.— Comment je traite ... A propos du positionnement des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 593-599.
6. Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 476-484.
7. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
8. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, Paquot N.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
9. Scheen AJ.— Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, **14**, 505-524.
10. Scheen AJ.— Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1518-1525.
11. Scheen AJ, Paquot N.— TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 511-516.
12. Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 692-699.
13. Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
14. Scheen AJ.— SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep*, 2016, **16**, 92.
15. Scheen AJ.— Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes : focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, **121**, 204-214.
16. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
17. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.
18. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
19. 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.
20. 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.
21. Scheen AJ.— DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, Jul 29:21-11. [Epub ahead of print].
22. Scheen AJ, Paquot N.— Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1384-1388.
23. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Dapagliflozine (Forxiga®). Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 463-469.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Professeur André Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be