

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Linagliptine (Trajenta®) : un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable

A.J. SCHEEN (1), L.F. VAN GAAL (2)

**RESUME :** La linagliptine (Trajenta®) est un inhibiteur sélectif de la dipeptidyl peptidase-4, l'enzyme qui dégrade les deux hormones incrétines, le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) et le GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide). Comme les autres médicaments de cette classe pharmacologique, la linagliptine améliore le contrôle glycémique du patient diabétique de type 2, sans accroître le risque hypoglycémique, sans augmenter le poids corporel et avec une excellente tolérance clinique et biologique. Cette efficacité et cette sécurité ont été démontrées dans des essais cliniques contrôlés, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux et ce, quelles que soient les caractéristiques démographiques et cliniques du patient. La particularité pharmacocinétique de la linagliptine est son excrétion biliaire, avec une faible métabolisation hépatique (sans interactions médicamenteuses) et, contrairement aux autres gliptines, une élimination rénale négligeable. Ces propriétés font que la linagliptine peut être utilisée sans ajustement posologique (5 mg une fois par jour) chez les patients avec insuffisance rénale, y compris chez les sujets âgés.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 - Insuffisance rénale - Linagliptine

**LINAGLIPTIN (TRAJENTA®) : A SELECTIVE DPP-4 INHIBITOR WITH LIMITED RENAL ELIMINATION**

**SUMMARY :** Linagliptin (Trajenta®) is a selective inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, an enzyme that degrades two incretin hormones, GLP-1 ("Glucagon-Like Peptide-1") and GIP ("Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide"). As other molecules belonging to this pharmacological class, linagliptin improves blood glucose control of type 2 diabetic patients, without increasing hypoglycaemic risk, without promoting weight gain and with a good clinical and biological tolerance profile. Both efficacy and safety have been demonstrated in randomized controlled trials as monotherapy or in combination with other glucose-lowering agents, independent of demographic or clinical patient's characteristics. The pharmacokinetics specificity of linagliptin comprises its biliary excretion, with low hepatic metabolism (no drug-drug interactions) and, in contrast to other gliptins, its negligible renal elimination. Because of these favourable properties, linagliptin may be used without dose adjustment (5 mg once a day) in patients with renal impairment, as well as in elderly people.

**KEYWORDS :** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Renal impairment - Linagliptin - Type 2 diabetes

### INTRODUCTION

Les agents pharmacologiques ciblant le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), une hormone digestive sécrétée par les cellules de l'iléon en réponse au repas, sont les médicaments qui, actuellement, suscitent le plus d'intérêt dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) (1, 2). Ces médicaments comprennent les agonistes des récepteurs au GLP-1 («incrétinomimétiques» : exénatide, liraglutide, bientôt lixisénatide) (3) et les agents augmentant les concentrations du GLP-1 endogène en bloquant spécifiquement l'enzyme (dipeptidyl peptidase-4 ou DPP-4) qui dégrade cette hormone incrétine («incrétinopotentiateurs» ou gliptines) (4, 5). Même si leur action hypoglycémiant est moins puissante que celle des incrétinomimétiques, les incrétinopotentiateurs présentent l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale, d'être faciles d'utili-

sation (en général, une administration par jour sans titration initiale), d'être mieux tolérés sur le plan digestif et d'être moins coûteux (6). Nous avons déjà présenté dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue la sitagliptine (7), la vildagliptine (8) et la saxagliptine (9).

Le but de cet article est de présenter les principales caractéristiques d'un nouvel inhibiteur de la DPP-4, la linagliptine (Trajenta®), commercialisée conjointement par Boehringer Ingelheim et par Eli Lilly (10). Nous attirerons plus particulièrement l'attention sur les spécificités pharmacocinétiques de cette molécule par rapport aux autres gliptines déjà sur le marché, en mettant en exergue le fait que la linagliptine n'est pratiquement pas éliminée par voie rénale (5, 11). Nous décrirons les avantages qui pourraient en résulter dans la pratique clinique, notamment chez les patients DT2 avec une insuffisance rénale et chez les personnes âgées (12).

### PHARMACODYNAMIE

La linagliptine est un inhibiteur sélectif de la DPP-4, une enzyme qui participe à l'inactivation des deux hormones incrétines GLP-1 et GIP («Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide»). Les incrétines sont sécrétées par les

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

(2) Professeur, Universiteit of Antwerpen, Diensthoofd afdeling Diabetologie-Endocrinologie en Metabole Ziekten.

cellules intestinales (L et K, respectivement) à un faible niveau basal tout au long de la journée, et leurs taux augmentent immédiatement après la prise d'un repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, ce qui potentialise la réponse insulinoïque post-prandiale (d'où leur nom « incrélines »). De plus, le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. La stimulation de la sécrétion d'insuline et l'inhibition de la sécrétion de glucagon se font de façon gluco-dépendante. Cette particularité permet d'améliorer le contrôle glycémique (glycémie post-prandiale, mais aussi glycémie à jeun) sans exposer les patients DT2 à un risque accru d'hypoglycémie. La linagliptine se lie de façon très efficace, réversible et sélective à la DPP-4. Elle fait preuve *in vitro* d'une sélectivité pour la DPP-4 plus de 10.000 fois supérieure à celle pour les isoenzymes DPP-8 ou la DPP-9, ce qui limite le risque de manifestations parasites indésirables. Une prise par jour de la linagliptine 5 mg inhibe l'activité de la DPP-4 pendant au moins 24 heures (10, 12).

#### PARTICULARITÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La pharmacocinétique de la linagliptine est similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de DT2, mais présente des spécificités par rapport à celle des autres inhibiteurs de la DPP-4 (5, 10-12). Après l'administration orale d'une dose de 5 mg, la linagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{\max}$  médian) survenant 1,5 heure après l'ingestion. La biodisponibilité absolue de la linagliptine est d'environ 30 % et non significativement influencée par la prise d'un repas. La linagliptine est largement distribuée dans les tissus, ainsi qu'en témoigne un volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre avoisinant 1.100 litres. La liaison aux protéines plasmatiques (principalement à la DPP-4) est dépendante de la concentration et peut varier de 75 à 99 %. A des concentrations élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, 70 à 80 % de la linagliptine s'est liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-4, d'où une fraction libre plasmatique de 30 à 20 %. Les concentrations plasmatiques de linagliptine diminuent de manière triphasique avec une longue demi-vie terminale (supérieure à 100 heures), ce qui est principalement dû à la liaison étroite et saturable de la linagliptine à la DPP-4. Il n'y a pas d'accumulation du médicament et la demi-vie

effective, déterminée par l'administration orale de doses multiples de 5 mg de linagliptine, est d'approximativement 12 heures. Le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine et le métabolite principal s'est avéré pharmacologiquement inactif. La linagliptine est principalement excrétée par voie biliaire et éliminée dans les fèces (80 %). L'élimination urinaire est faible, de l'ordre de seulement 5%. Ceci est probablement dû au degré élevé de liaison aux protéines plasmatiques, ce qui permet à la linagliptine d'échapper à la filtration glomérulaire. Dès lors, la présence d'une insuffisance rénale ne devrait guère influencer la pharmacocinétique de la linagliptine (voir plus loin).

Les données disponibles, à partir des études *in vitro* et *in vivo*, suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, lors d'association de la linagliptine avec d'autres médicaments, est nul ou faible, sans impact clinique significatif. C'est le cas avec les autres antidiabétiques oraux (metformine, glibenclamide, pioglitazone) et avec d'autres médicaments fréquemment utilisés en cardiologie (digoxine, warfarine, simvastatine). Ceci est également le cas avec les substrats de CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C8, de la glycoprotéine P et du système de transport cationique organique (OCT) (13).

#### EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Huit études cliniques contrôlées et randomisées de phase III portant sur 5.239 patients DT2, parmi lesquels 3.319 ont été traités par la linagliptine, ont été menées afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Ces études ont inclus 929 patients âgés de 65 ans et plus traités par la linagliptine. De plus, 1.238 patients présentant une insuffisance rénale légère et 143 patients une insuffisance rénale modérée ont été traités par la linagliptine. La linagliptine, à la dose de 5 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique, sans variation cliniquement significative du poids corporel. Les réductions d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) ont été similaires dans les différents sous-groupes, définis selon le sexe, l'âge, la durée connue du diabète, l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction rénale. Une valeur initiale plus élevée d' $HbA_{1c}$  était associée à une plus grande réduction de celle-ci, comme c'est habituellement observé avec les différents médicaments hypoglycémisants.

Les résultats des principales études contrôlées, d'une durée de 12 à 24 semaines, sont résumés dans le tableau I et dans la figure 1. Les études

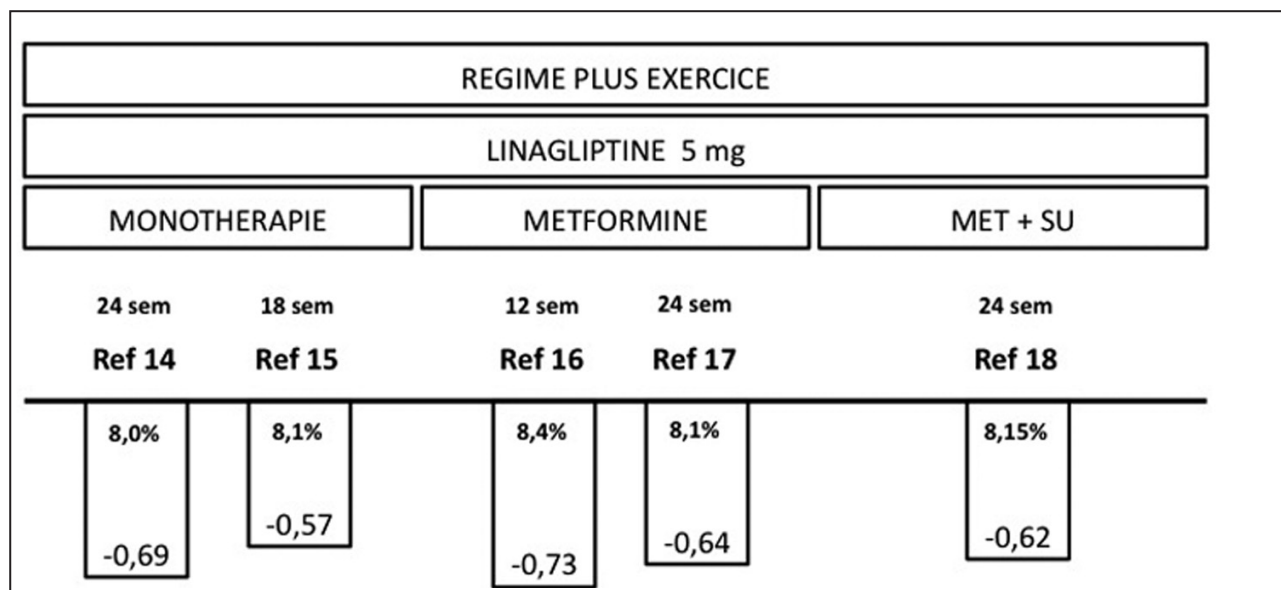


Figure 1. Comparaison des réductions des taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les principales études réalisées avec la linagliptine 5 mg *versus* placebo chez des patients diabétiques de type 2 recevant différents types de traitements. Les résultats correspondent aux différences observées par rapport au placebo. MET = metformine. SU = sulfamide.

TABLEAU I. PRINCIPALES ÉTUDES AYANT TESTÉ L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DE LA LINAGLIPTINE 5 MG (LINA) *VERSUS* UN PLACEBO (PBO) CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 (DT2). ND : NON DISPONIBLE.

Référence	Traitement de base	Durée (Semaines)	n Lina/Pbo	HbA <sub>1c</sub> initiale (%)	Δ HbA <sub>1c</sub> sous Lina <i>versus</i> Pbo Moyenne (%) (IC 95%)	% patients atteignant HbA <sub>1c</sub> < 7 % Lina/Pbo	% patients abaissant HbA <sub>1c</sub> de ≥ 0,5 % Lina/Pbo
Del Prato et al 2011 (14)	Monothérapie	24	336/167	8,0	- 0,69 (0,53; 0,85)	25,2/11,6	47,1/19,0
Barnett et al 2010 (15)	Monothérapie*	18	151/76	8,1	- 0,57 (0,29 ; 0,86)	23,5/ 11,8	ND
Forst et al 2010 (16)	Metformine	12	66/71	8,4	- 0,73 (0,46 ; 1,00)	15,0/1,4	53,2/12,9
Taskinen et al 2011 (17)	Metformine	24	524/177	8,1	- 0,64 (0,50 ; 0,78)	26,0/9,0	50,0/22,0
Owens et al 2011 (18)	Metformine + sulfamide	24	793/265	8,15	- 0,62 (0,50 ; 0,73)	29,2/8,1	58,2/30,2

(\*) Chez des patients DT2 où un traitement par metformine était inapproprié.

concernant des patients japonais ne seront pas prises en considération ici. Les études pivots ont été réalisées dans des conditions où la linagliptine, 5 mg en une prise par jour, était administrée en monothérapie (14), y compris chez des patients où la metformine était non appropriée (avec comme comparateur un placebo) (15). Des études en combinaison ont été également réalisées, soit avec la metformine (avec comme comparateur un placebo ou du glimépiride) (16, 17), soit en combinaison avec une bithérapie associant de la metformine et un sulfamide (avec comme comparateur un placebo) (18). Une

réduction très consistante de 0,6 à 0,7 % du taux d'HbA<sub>1c</sub> sous linagliptine 5 mg par rapport au placebo a été observée dans les différentes études, avec une proportion significativement plus importante de patients DT2 réussissant à atteindre un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % en fin d'étude ou à abaisser la valeur initiale d'HbA<sub>1c</sub> d'au moins 0,5 % (Tableau I).

Comme pour les autres inhibiteurs de la DPP-4 (19), la linagliptine est particulièrement active et sûre en association avec la metformine (16,17), considérée comme la première option pharmacologique dans le traitement du DT2

(20, 21). Elle peut donc certainement se positionner comme alternative à d'autres antidiabétiques oraux en addition à la metformine après échec de la monothérapie (21) ou, au vu de ses propriétés pharmacocinétiques intéressantes, comme premier traitement médicamenteux en alternative à la metformine lorsque celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (15, 20). Une étude réalisée spécifiquement chez des patients DT2 avec une insuffisance rénale sévère a montré que la linagliptine 5 mg était efficace et sûre dans cette population particulière (voir plus loin) (22). La linagliptine peut également être utilisée en trithérapie, chez les patients ne répondant plus à une combinaison de metformine et d'un sulfamide; dans ces conditions, elle offre une alternative, avant le passage à l'insuline, à un éventuel traitement combiné avec un incrétinomimétique injectable (3).

#### TOLÉRANCE/SÉCURITÉ DANS LES ESSAIS CLINIQUES

La tolérance de la linagliptine a été évaluée chez 4.687 patients atteints de DT2, parmi lesquels 4.040 ont reçu la dose cible de 5 mg. Dans l'analyse synthétique des études contrôlées *versus* placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (53,8 % *versus* 55,0 %) (23). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (3,6 % *versus* 2,3 %). Le risque hypoglycémique est faible, quasi comparable à celui d'un placebo lorsque la linagliptine est administrée en monothérapie (14, 15) ou en combinaison avec la metformine (16, 17). Ce risque hypoglycémique est nettement plus faible que celui lié à un sulfamide comme le glimépiride (16). Par contre, une hypoglycémie peut être observée lorsque la linagliptine est associée à traitement comprenant un sulfamide (18). Dès lors, dans ces conditions, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie.

Le bon profil de tolérance de la linagliptine, finalement comparable à celui du placebo, devrait favoriser l'observance et la persistance du traitement. En effet, il a été rapporté que les effets indésirables des antidiabétiques classiques comme la metformine (effets gastro-intestinaux) et les sulfamides hypoglycémiant (malaises hypoglycémiques) contribuent à une mauvaise adhésion et/ou un arrêt prématuré de la médication (24, 25).

Dans une méta-analyse prospective présélectionnée des événements cardio-vasculaires (CV) confirmés de manière indépendante à partir de huit études cliniques de phase III portant sur 5.239 patients atteints de DT2, le traitement par la linagliptine n'a pas été associé à une augmentation du risque CV. Au total, il y a eu 11 événements primaires sous linagliptine et 23 sous comparateurs (actif ou placebo) [risque relatif: 0,34 (intervalle de confiance à 95 % : 0,17; 0,70)] (26). La sécurité CV (et éventuellement l'efficacité) sera vérifiée dans une grande étude prospective actuellement en cours, l'étude CAROLINA («Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin *Versus* Glimépiride in Patients with Type 2 Diabetes»), avec comme comparateur actif, le glimépiride, un sulfamide hypoglycémiant (4).

#### INTÉRÊT DANS LES POPULATIONS SPÉCIALES

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine ont été étudiées, en analyse *post hoc*, dans diverses sous-populations spéciales, séparées en fonction du sexe, de l'IMC, de l'âge (sujets âgés jusque 80 ans), de l'origine ethnique et de la fonction hépatique. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans ces sous-groupes de patients. Compte tenu des particularités de la pharmacocinétique de la linagliptine, notamment par comparaison aux autres inhibiteurs de la DPP-4 disponibles actuellement, les patients DT2 avec une insuffisance rénale chronique (IRC) étaient particulièrement intéressants à étudier. Ceci est d'autant plus important que beaucoup de patients DT2, en particulier à un âge avancé, avec une longue durée de DT2 ou avec des co-morbidités comme une hypertension artérielle, présentent un certain degré d'IRC, même si cette dernière est souvent sous-estimée ou méconnue en pratique clinique (27).

Une étude en ouvert à doses multiples a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (5 mg) chez des patients présentant divers degrés d'IRC par rapport à des sujets témoins sains (28). L'étude a inclus des patients atteints d'IRC, définie sur la base de la clairance de la créatinine : légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) et sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients atteints d'IRC terminale hémodialysés. De plus, des patients atteints de DT2 et d'IRC sévère (< 30 ml/min) ont été comparés à des patients DT2 présentant une fonction rénale normale. A l'état d'équilibre, l'exposition à la linagliptine chez les patients présentant une IRC légère a été comparable à celle des sujets sains. En cas d'IRC

modérée, une augmentation peu importante de l'exposition, d'environ 1,7 fois, a été observée par rapport aux sujets témoins. L'exposition des patients atteints de DT2 et d'IRC sévère a augmenté d'environ 1,4 fois par rapport aux patients atteints de DT2 avec une fonction rénale normale. Il est attendu pour les concentrations de la linagliptine à l'état d'équilibre, chez les patients atteints d'IRC terminale, une exposition comparable à celle des patients atteints d'IRC modérée ou sévère. De plus, la linagliptine ne devrait pas être éliminée, en tout cas de façon significative sur le plan thérapeutique, par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la linagliptine, quel que soit le degré d'IRC.

Dans les études de phase III, la linagliptine 5 mg a démontré une efficacité et une sécurité comparables chez les patients avec IRC (légère à modérée) que chez ceux avec une fonction rénale normale (29) (Fig. 2). Une étude a été réalisée spécifiquement chez des patients DT2 avec une IRC sévère, en ajoutant la linagliptine ou un placebo à leur traitement de base maintenu inchangé (22). Après 12 semaines, la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été de 0,8 % avec la linagliptine 5 mg *versus* seulement 0,2 % avec le placebo (Fig. 2); dans le sous-groupe avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 9 % à l'inclusion, la différence entre les deux groupes était encore plus marquée (- 1,5 % *versus* - 0,28 %). L'incidence des effets indésirables a été la même sous linagliptine et sous placebo, mis à part un nombre plus élevé

d'hypoglycémies sous linagliptine, sans doute expliqué par l'absence de réduction de la dose d'insuline et/ou du sulfamide avec lesquels ils étaient traités.

La linagliptine se distingue donc des autres inhibiteurs de la DPP-4 (5,10-12). En effet, les autres gliptines disponibles (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) sont largement éliminées par voie rénale (>75 %, contrairement à 5% maximum pour la linagliptine) et les études pharmacocinétiques réalisées chez des patients avec des degrés variables d'insuffisance rénale indiquent qu'il convient de réduire la posologie journalière en cas d'IRC modérée à sévère pour garantir le même degré d'exposition. Cette précaution indique, implicitement, qu'il convient de vérifier la fonction rénale avant d'instaurer une autre gliptine et de suivre l'évolution de cette dernière sous traitement pour éventuellement ajuster la posologie à la baisse si une IRC venait à se développer. Les patients DT2 sont, en effet, exposés à un risque de détérioration rénale et divers facteurs de prédisposition ont été bien identifiés (âge, durée du diabète, coexistence d'une hypertension artérielle, pathologies cardiaques, prescription de médicaments potentiellement néphrotoxiques dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens), tous facteurs auxquels le médecin traitant se doit d'être attentif (30). De ce point de vue, l'utilisation de la linagliptine offre donc l'avantage d'une plus grande facilité d'utilisation.

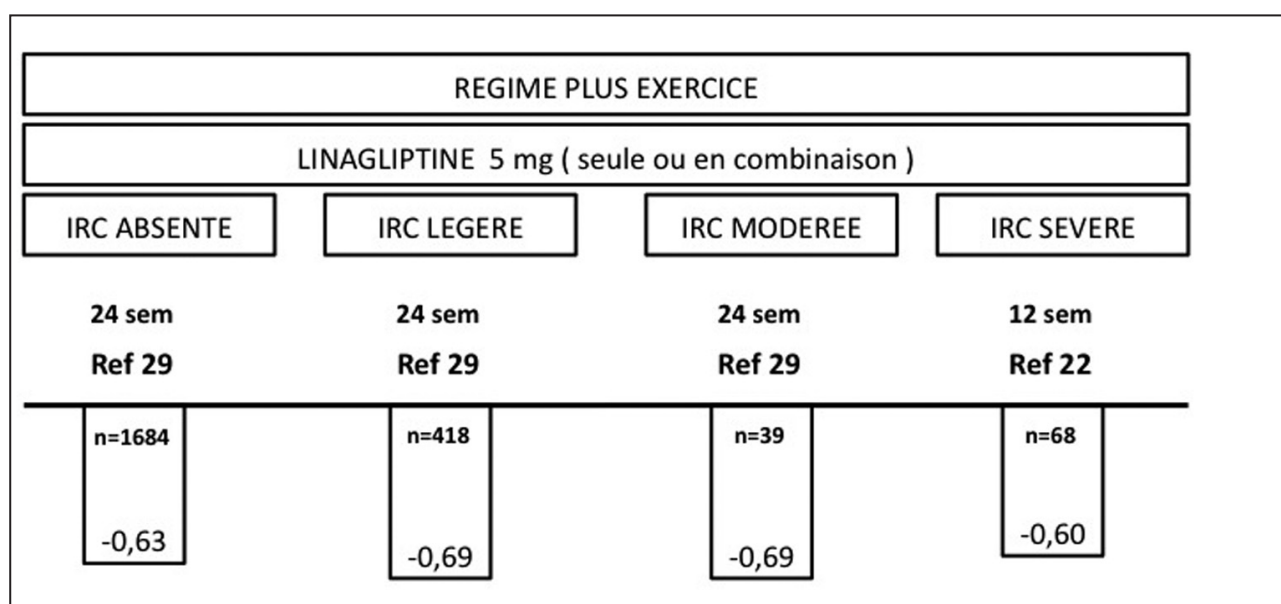


Figure 2. Comparaison des réductions des taux d'HbA<sub>1c</sub> (valeurs à l'inclusion aux environs de 8,2 %) dans les études réalisées avec la linagliptine 5 mg *versus* placebo chez des patients diabétiques de type 2 séparés selon le degré d'insuffisance rénale chronique (IRC) évalué par le débit de filtration glomérulaire (GFR). Les patients avec fonction rénale normale (GFR ≥ 80 ml/min), IRC légère (GFR 50 - < 80 ml/min) et IRC modérée (GFR 30 - < 50 ml/min) proviennent d'une analyse *post hoc* des résultats de 3 études pivots de 24 semaines (29) tandis que les patients avec IRC sévère (GFR < 30 ml/min) ont été étudiés dans un essai spécifique de 12 semaines (22).

La population des sujets âgés présentant un DT2 est en constante augmentation. Ces patients sont plus fragiles avec une présence fréquente de comorbidités, une exposition régulière à une polymédication, une susceptibilité accrue aux hypoglycémies sévères et une fonction rénale plus ou moins altérée. Compte tenu du profil d'action et de sécurité des inhibiteurs de la DPP-4, ces incrétinopotentiators devraient occuper une place de choix dans cette population âgée (31). En ce qui concerne la linagliptine, aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire jusqu'à 80 ans, dans la mesure où l'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la molécule au vu des données de phases I et II. Cependant, dans les études de phase III, l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans a été limitée.

#### INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

La linagliptine (Trajenta®) est indiquée, à la posologie de 5 mg en une prise par jour, dans le traitement du DT2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes (les femmes enceintes et allaitant étant exclues). L'agence européenne du médicament (EMA) lui a accordé l'indication en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. La linagliptine est également indiquée en association à la metformine ou à une combinaison meformine-sulfamide hypoglycémiant, lorsque le traitement pharmacologique préalable, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Les conditions de remboursement de la linagliptine en Belgique sont actuellement en discussion.

#### CONCLUSION

La linagliptine est un nouvel inhibiteur sélectif de la DDP-4 proposé pour le traitement du DT2. Par rapport aux autres gliptines déjà disponibles, elle offre l'avantage d'une pharmacocinétique intéressante avec une élimination rénale très basse (environ 5 %). Cette particularité fait que la linagliptine peut être utilisée de façon efficace et sûre chez les patients avec une IRC, sans aucun ajustement de la posologie. Compte tenu du nombre croissant de patients DT2 âgés,

avec un certain degré d'insuffisance rénale, ou de patients présentant d'autres facteurs de risque d'une insuffisance rénale, comme une hypertension artérielle insuffisamment contrôlée, cette particularité peut représenter un avantage en pratique clinique.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
2. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
3. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.— Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*, 2008, **158**, 773-784.
4. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
5. Baetta R, Corsini A.— Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors : similarities and differences. *Drugs*, 2011, **71**, 1441-1467.
6. Scheen AJ.— Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Yes. *Eur J Intern Med*, 2012, **23**, 126-131.
7. 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.
8. 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.
9. Scheen AJ.— Saxagliptine (Onglyza®): nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 527-532.
10. Barnett AH.— Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy. *Adv Ther*, 2011, **28**, 447-459.
11. Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
12. Scheen AJ.— Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, **7**, 1561-1576.
13. Scheen AJ.— Dipeptidylpeptidase-4 antagonists (gliptins) : focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2010, **49**, 573-588.
14. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al.— Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 258-267.
15. Barnett AH, Harper R, Toorawa R, et al.— Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inap-

- appropriate (abstract). *Diabetologia*, 2010, **53** (Suppl 1), S327, 823-P.
16. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al.— Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2010, **27**, 1409-1419.
  17. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al.— Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 65-74.
  18. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ.— Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea : a 24-week randomized study. *Diabet Med*, 2011, **28**, 1352-1361.
  19. Scheen AJ, Radermecker RP.— Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet*, 2010, **375**, 1410-1412.
  20. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain B, Scheen AJ.— Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-109.
  21. 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.
  22. Sloan L, Newman J, Sauce C, et al.— Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with severe renal impairment (abstract). *Diabetes*, 2011, **60** (Suppl 1), A114, 413-PP.
  23. Scherthner G, Barnett AH, Emser A, et al.— Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2012 Jan 23. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01565.x. [Epub ahead of print].
  24. Dailey G, Kim MS, Lian JF.— Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy : evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *J Int Med Res*, 2002, **30**, 71-79.
  25. Paquot N.— Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.
  26. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, et al.— Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a Phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, **11**, 3. [Epub ahead of print].
  27. Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA, et al.— Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*, 2009, **53**, S11-21.
  28. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al.— Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 939-946.
  29. Cooper M, von Eynatten M, Emser A, et al.— Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes with or without renal impairment : results from a global phase 3 program (abstract). *Diabetes*, 2011, **60** (Suppl 1), A293, 1068-P.
  30. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, et al.— The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*, 2006, **185**, 140-144.
  31. Schwartz SL.— Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus : a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, **8**, 405-418.

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.  
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be