

André J. Scheen

Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale

Rev Med Suisse 2012;8:1614-1620

Résumé

Les personnes avec une insuffisance rénale chronique (IRC) de grades 3-4 (clairance de la créatinine < 50 ml/min) représentent 25-30% des patients diabétiques de type 2, mais ce problème est souvent méconnu ou sous-estimé en pratique clinique. Pourtant, la plupart des antidiabétiques oraux ont des limites d'utilisation en cas de diminution de la fonction rénale, soit parce qu'ils nécessitent une réduction de la posologie, soit parce qu'ils sont contre-indiqués pour des raisons de sécurité. C'est le cas de la metformine (risque d'acidose lactique) et de certains sulfamides (risque d'hypoglycémie). Les nouveaux antidiabétiques sont mieux tolérés en cas d'IRC. Néanmoins, la posologie des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 doit être ajustée (sauf celle de la linagliptine). Quant aux nouveaux inhibiteurs des cotransporteurs rénaux SGLT2, ils ont une efficacité réduite et leur sécurité reste à démontrer en cas d'IRC.

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie dont la prévalence est en progression constante, en particulier dans la population âgée de plus de 65 ans. De nombreux patients avec un DT2 présentent une diminution de la fonction rénale, attestée par la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG ou GFR – glomerular filtration rate pour les auteurs anglo-saxons).¹ Les causes de l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont multiples, combinant généralement les effets d'une néphropathie diabétique secondaire à l'hyperglycémie chronique (souvent restée longtemps méconnue), d'une néphroangiosclérose due à une hypertension artérielle (comorbidité fréquemment observée chez les personnes avec DT2), d'éventuelles infections répétées de l'arbre urinaire (généralement asymptomatiques), de l'utilisation de médicaments néphrotoxiques (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens), ou tout simplement de l'avancée en âge.

Dans l'enquête NHANES (National health and nutrition examination survey) aux Etats-Unis, 39,7% des patients avec un DT2 avaient une IRC.² La proportion de patients traités par au moins un antidiabétique oral (ADO) progresse significativement de 36,3% au stade 1 d'IRC jusqu'à 62,9% aux stades 4 et 5, ce qui démontre la nécessité de pouvoir disposer de médicaments antihyperglycémifiants efficaces et sûrs en cas d'IRC. Dans le programme KEEP (Kidney early evaluation program), comprenant 77 077 participants, 26,2% d'entre eux ont été identifiés avec une IRC et 29,9% avec un diabète. Parmi les patients avec un diabète et une IRC, seulement 9,4% connaissaient l'existence de l'IRC.³ Cette observation renforce le besoin de sensibiliser à la fois médecins et patients à cette problématique, de tester régulièrement les patients diabétiques sur le plan de leur fonction rénale, en se basant sur des critères de référence appropriés, et de développer des médicaments antidiabétiques qui peuvent être utilisés de façon efficace et sûre en présence d'une IRC.⁴⁻⁶

La fonction rénale est classiquement évaluée par le DFG, lui-même estimé par la clairance de la créatinine (CICr ou eGFR – estimated glomerular filtration rate). Le degré d'une IRC est généralement estimé soit par la formule de Cockcroft-Gault, soit par la formule MDRD (Modification of diet in renal disease) (tableau 1). Aucune des deux équations n'est parfaite, puisque la première est biaisée par un facteur confondant comme le poids corporel tandis que la seconde, qui contourne ce problème par un

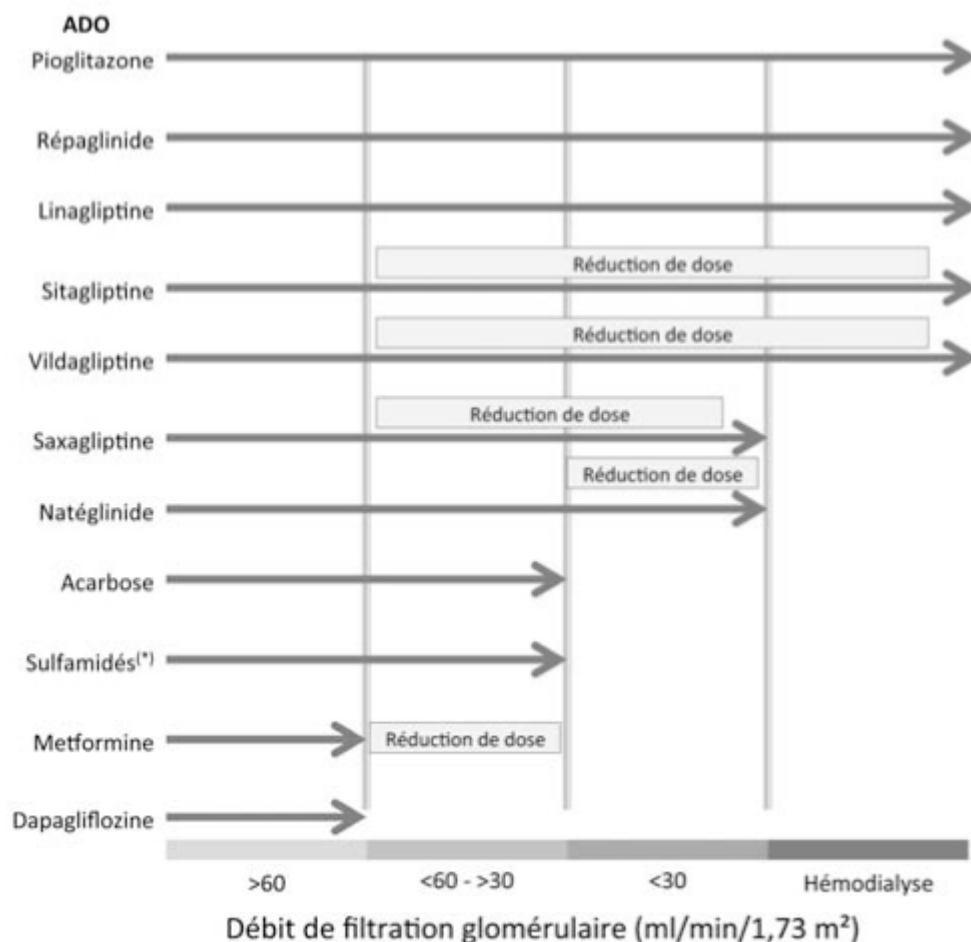
ajustement pour la surface corporelle, sous-estime les valeurs normales ou hautes du DFG. D'autres formules ont été proposées plus récemment par les néphrologues, mais elles ne sont pas encore passées dans la pratique en diabétologie.⁷ Le fait que plusieurs formules, dont aucune ne reflète d'ailleurs parfaitement le DFG dans toutes les conditions d'utilisation, soient proposées au clinicien complexifie considérablement la donne. Par ailleurs, la coexistence de deux formules, comme celles de Cockcroft-Gault ou du MDRD, peut engendrer certaines inconsistances dans les propositions d'ajustements posologiques, comme montré dans un article à propos de la sitagliptine.⁸ Quoi qu'il en soit, le rein joue un rôle important dans l'élimination des médicaments, en général,⁹ et des médicaments utilisés pour traiter le diabète, en particulier.⁵ La situation est d'autant plus délicate chez le sujet âgé fragilisé où la prescription de médicaments antidiabétiques peut devenir problématique.¹⁰

Stades	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²) dérivé de la MDRD	CICr (ml/min) dérivé de Cockcroft-Gault
1	Pas d'IRC	≥ 90	> 80
2	IRC légère	60-89	50-80
3*	IRC modérée	30-59	30-50
4	IRC sévère	15-29	< 30
5	IRC terminale	< 15 (ou dialyse)	Dialyse

MDRD: Modification of diet in renal disease.
 *Le stade 3 peut être divisé en deux sous-catégories: 3a entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et 3b entre 30 et 44 ml/min/1,73 m².

Différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule MDRD (eGFR) ou de la clairance de créatinine (CICr) estimée par la formule de Cockcroft-Gault

Le but de cet article est de discuter l'utilisation des ADO chez les patients DT2 avec une IRC, d'autant plus que de nouveaux médicaments sont à la disposition du praticien depuis la dernière mise au point sur le sujet.^{11,12} Nous analyserons les contre-indications officielles ou les ajustements posologiques recommandés en fonction des niveaux de DFG et ce, pour les différentes classes d'ADO : les biguanides (metformine), les sulfamides hypoglycémisants (sulfonyles), les glinides (répaglinide, natéglinide), les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose), les thiazolidinediones (pioglitazone), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou gliptines et, enfin, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines), bientôt disponibles (figure 1). Les recommandations concernant les médicaments antidiabétiques injectables (insulines, exénatide, liraglutide) ne seront pas envisagées dans cet article.



Restrictions éventuelles de l'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO) en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique estimés par le débit de filtration glomérulaire (DFG ou eGFR) selon les notices officielles des médicaments. Pour la metformine, une utilisation prudente chez les patients avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² est tacitement, mais non officiellement, acceptée (voir texte).

(*) Pour les sulfamides, les recommandations peuvent changer selon le type de sulfonylurée envisagé (voir texte).

Biguanides (metformine)

La metformine est le dernier rescapé de la classe des biguanides, après le retrait, dans les années 80, de la phenformine et de la buformine en raison d'un risque jugé inacceptable d'acidose lactique, notamment en présence d'une insuffisance rénale connue ou méconnue. Cette complication, potentiellement mortelle, est beaucoup plus rare avec la metformine.¹³ La metformine est le premier choix incontesté dans les diverses recommandations internationales, y compris les plus récentes, publiées conjointement par l'ADA (American Diabetes Association) et l'EASD (European Association for the Study of Diabetes).¹⁴ Il est donc essentiel de ne pas en priver des patients qui pourraient en bénéficier. La prévalence élevée, et en constante augmentation, d'une IRC modérée dans la population DT2 pose problème dans ce contexte.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine sont connues de longue date,¹⁵ même si de nouvelles données ont été publiées récemment.¹⁶ La metformine est excrétée inchangée dans les urines. Des informations publiées concernant la pharmacocinétique de la metformine ont permis de calculer les clairances respectives de ce biguanide. La clairance rénale moyenne et la clairance totale

apparente de la metformine ont été estimées à 510 ± 130 ml/min et 1140 ± 330 ml/min, respectivement, chez les sujets sains et les patients diabétiques avec une bonne fonction rénale. Dans un intervalle de divers degrés de fonction rénale, ces valeurs calculées sont, respectivement, $4,3 \pm 1,5$ et $10,7 \pm 3,5$ fois plus grandes que la ClCr.¹⁶ Comme la clairance rénale et la clairance totale apparente de la metformine diminuent plus ou moins proportionnellement avec la réduction de la ClCr, la posologie doit être réduite chez les patients avec une IRC en fonction de la diminution de la ClCr. En cas d'IRC, la metformine peut s'accumuler et causer une acidose lactique.^{17,18} Comme la metformine est également en partie éliminée par le foie, le risque est surtout élevé en présence conjointement d'une IRC et d'une insuffisance hépatique, a fortiori s'il coexiste des conditions favorisant une hypoxie tissulaire.

Des données relativement limitées concernent l'efficacité à long terme de la metformine chez des patients DT2 avec une IRC modérée. Bien que ces études, d'une façon générale, n'aient pas montré d'augmentation significative du risque, elles sont limitées par les petits effectifs concernés et par certains biais méthodologiques possibles, comme décrit récemment dans une revue sur le sujet.¹⁹ Classiquement, l'IRC est une contre-indication à l'utilisation de la metformine chez les patients DT2.²⁰ Cependant, des données récentes suggèrent que la metformine peut être administrée avec prudence chez des patients avec une IRC modérée (ClCr 45-60 ml/min, voire 30-45 ml/min), à condition d'intensifier la fréquence de contrôle de la fonction rénale et/ou de réduire de moitié la posologie de metformine (tableau 2).¹⁹ Si la prudence est de rigueur, cette situation ne serait donc pas nécessairement une contre-indication absolue à la prescription de metformine.²¹ En effet, les contre-indications classiques à l'utilisation de la metformine sont théoriquement très nombreuses dans la population diabétique, en particulier au-delà de 65 ans, mais, dans la pratique, elles sont généralement méconnues ou négligées par les cliniciens, et ce, d'une façon assez générale.^{22,23}

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Actions proposées
60	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de contre-indication à la metformine • Contrôler la fonction rénale annuellement
< 60 à 45	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation de la metformine peut être poursuivie • Intensifier le contrôle de la fonction rénale (tous les 3-6 mois)
< 45 à 30	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire la metformine avec précaution • Réduire la posologie (par exemple : 50% de la dose maximale) • Contrôler régulièrement la fonction rénale (tous les trois mois) • Ne pas initier de nouveau traitement par metformine
< 30	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter la metformine • Contrôler la fonction rénale très régulièrement (toutes les six semaines)

MDRD: Modification of diet in renal disease.
A noter que ces propositions sont d'application en cas de situation stable, mais qu'elles doivent, bien entendu, être revues en cas d'événement médical intercurrent.

Propositions d'utilisation de la metformine en fonction de la valeur estimée du débit de filtration glomérulaire (eGFR) selon la formule MDRD

(Adapté de réf.19).

A titre d'exemple, une étude, réalisée récemment en Thaïlande, a montré que 80% des prescriptions de metformine concernaient des patients présentant une contre-indication théorique (dont souvent une IRC avec une CICr < 60 ml/min), mais que ce type de prescription n'était pas associé à un risque accru d'hospitalisation pour complications ou de décès.²² Une étude américaine a rapporté que l'utilisation de la metformine était répertoriée à une fréquence accrue d'un tiers environ par rapport à ce qui était prédit sur la base de la créatininémie chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m².²⁴ Ce constat d'une prescription de la metformine malgré la présence de contre-indications, notamment en médecine générale, peut s'expliquer par plusieurs raisons : les marqueurs de la fonction rénale sont insuffisamment vérifiés et/ou pris en compte ; les valeurs de créatininémie étaient normales au moment de l'initiation du traitement et celui-ci n'a plus été réajusté par la suite en fonction d'une éventuelle détérioration de la fonction rénale ; ou encore, les médecins jugent que le bénéfice lié à la prescription de metformine dépasse globalement le risque.²⁵ A ce sujet, une analyse post-hoc du registre REACH (Reduction of atherothrombosis for continued health) a montré que la mortalité, toutes causes confondues, sur deux années, était significativement plus basse chez les sujets traités par metformine par rapport à ceux ne recevant pas cet ADO. De façon intéressante, ce bénéfice a également été observé chez les patients avec une CICr estimée entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² (hasard ratio ajusté : 0,64 ; IC 95% : 0,48-0,86 ; p=0,003).²⁶ Il existe de plus en plus de données pour soutenir la prescription de metformine, de façon prudente et à dose ajustée, en

cas d'IRC stable. Certains auteurs n'ont d'ailleurs pas hésité à proposer des titres quelque peu provocants dans des articles publiés au cours des dernières années.^{27,28} Il ne faut cependant pas occulter le risque d'acidose lactique.^{18,29,30} Aussi, chez les patients traités par metformine, a fortiori s'ils présentent une IRC modérée, tout événement aigu de type fièvre importante, troubles digestifs (diarrhée, vomissements), déshydratation... imposera l'interruption transitoire du traitement par metformine, qui ne sera repris que lorsque la situation sera stabilisée.^{18,30}

Sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes sont les ADO parmi les plus prescrits au monde. Leur risque principal est la survenue d'hypoglycémies, dont certaines peuvent être sévères et prolongées. La plupart des sulfamides sont éliminés par voie rénale, soit en tant que molécule mère, soit en tant que métabolites (dont certains sont actifs).¹⁷

Parmi les conditions favorisant les hypoglycémies graves sous sulfamides (glibenclamide, glimépiride), l'IRC semble jouer un rôle important. Dans une étude allemande, la ClCr était en moyenne de 46 ml/min, avec une IRC chez 73% des sujets, parmi les patients DT2 ayant présenté une hypoglycémie grave sous sulfamides.³¹ Les sujets âgés caractérisés par une fragilité, dont une IRC, sont particulièrement à risque d'hypoglycémie sous sulfamides.³² Des hypoglycémies sévères et prolongées ont été rapportées chez des patients avec IRC terminale, traités par glibenclamide.³³ Une étude observationnelle récente n'a cependant pas pu retrouver un risque accru d'hypoglycémie grave chez les patients avec IRC recevant un traitement par glibenclamide.³⁴ Quoi qu'il en soit, des stratégies ont été mises en place dans certains centres pour réduire l'utilisation de glibenclamide (glyburide) chez les sujets avec IRC dans l'espoir de réduire le risque d'hypoglycémie.³⁵

Le glimépiride doit être administré avec prudence en cas d'IRC au vu de son élimination rénale et, s'il est prescrit, la posologie doit être ajustée en fonction de la diminution de la ClCr et titrée très prudemment.³⁶ Le gliclazide et le glipizide peuvent être utilisés en cas d'IRC car ils n'ont pas de métabolites actifs éliminés par le rein.¹⁷ Le gliclazide a été évalué dans une grande étude clinique prospective (ADVANCE – Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified-release controlled evaluation) chez des patients DT2 sans IRC avérée, mais dont 27% présentaient une microalbuminurie et 3,5% environ une protéinurie. Cette étude a montré une réduction relative de 21% de la progression de la néphropathie, statistiquement significative, suite à l'amélioration du contrôle glycémique dans le bras gliclazide.³⁷ Quant à la gliquidone, elle n'est pas éliminée par voie rénale mais par voie hépatique,¹⁷ si bien que ce sulfamide fait l'objet d'une promotion pour être prescrit chez le patient DT2 avec IRC. Néanmoins, il n'existe pas dans la littérature d'étude clinique bien faite validant la prescription de la gliquidone en termes d'efficacité et de sécurité dans une large population de patients DT2 avec différents stades d'IRC, comme on l'exige maintenant pour les nouveaux médicaments (voir plus loin l'exemple des gliptines). Enfin, la gliquidone est très peu utilisée à travers le monde et il n'existe pas de grande étude prospective avec des critères d'évaluation cliniques forts (complications de micro et de macroangiopathie) avec ce sulfamide.

Enfin, une étude récente, analysant une cohorte de près de 100 000 patients de la Veterans Administration aux Etats-Unis, semble indiquer que la diminution du DFG est plus importante chez les patients DT2 traités par sulfamides que chez ceux recevant de la metformine, prise comme référence.³⁸ Les raisons de cette différence n'apparaissent pas clairement et ces résultats méritent certainement confirmation.

Glinides/analogues du meglitinide

Par comparaison aux sulfamides hypoglycémiantes, les glinides (répaglinide, natéglinide) sont dotés d'une plus courte demi-vie et ne sont pas éliminés par voie rénale.^{39,40} Ils offrent l'avantage d'un

moins risque hypoglycémique, mais nécessitent plusieurs administrations quotidiennes (normalement une prise avant chaque repas). Ils peuvent, en principe, être utilisés en cas d'IRC, sans ajustement posologique.⁴¹ Cela a été démontré dans des études pharmacocinétiques spécifiquement réalisées chez le sujet avec IRC, que ce soit avec le répaglinide⁴² ou le natéglinide.⁴³ On ne dispose cependant pas de grandes études ayant testé l'efficacité et la sécurité des glinides chez des patients DT2 avec IRC.³⁹ Le natéglinide n'est pas recommandé en cas d'IRC sévère (ClCr < 30 ml/min). Il faut enfin noter que les glinides peuvent être exposés à des interférences médicamenteuses, par ailleurs plus à risque en cas d'IRC.⁴⁴

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol) sont relativement peu utilisés en Europe, mais connaissent un beau succès dans les pays asiatiques. Ils ont une faible biodisponibilité systémique et ne sont pas éliminés par voie rénale. Ils ne sont donc pas contre-indiqués en cas d'IRC et ne nécessitent pas d'ajustement posologique en fonction du niveau de DFG.¹⁷ Cependant, les données concernant leur utilisation chez des patients DT2 avec une IRC sévère sont limitées. Dès lors, leur utilisation chez ce type de patients n'est pas recommandée en pratique clinique.

Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones (TZD : pioglitazone, rosiglitazone) subissent une métabolisation hépatique et ne sont pas éliminées par voie rénale. En théorie, elles peuvent donc être utilisées chez les patients DT2 avec une fonction rénale altérée, sans requérir d'ajustement posologique. Des potentialités de protection rénale ont même été décrites avec les TZD suite à divers effets pléiotropes.⁴⁵

Les glitazones sont cependant associées à diverses manifestations indésirables, dont des œdèmes, qui peuvent aggraver une insuffisance cardiaque⁴⁶ et un risque de fractures osseuses. Les œdèmes sous TZD sont essentiellement expliqués par une action des agonistes PPAR-gamma au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur.⁴⁶ Or, les patients avec une IRC sont également exposés à un risque de rétention hydrosodée, de par la diminution du DFG, et à des complications osseuses connues sous la dénomination d'ostéodystrophie rénale, en raison d'un défaut d'hydroxylation de la vitamine D. Au vu de ces observations, il apparaît que l'utilisation de la pioglitazone chez les patients avec une IRC doit être prudente et n'est sans doute pas un premier choix, même si ce médicament n'est pas éliminé par le rein.^{11,47}

Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)

Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) sont les seuls ADO dont l'action antihyperglycémiant s'exerce prioritairement par un effet incrétine. Ils améliorent le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie (contrairement aux sulfamides) et sans entraîner de prise pondérale.⁴⁸ Cette nouvelle classe pharmacologique comporte plusieurs molécules qui se caractérisent par des propriétés pharmacocinétiques différentes.^{49,50}

La sitagliptine,⁵¹ la vildagliptine⁵² et la saxagliptine⁵³ sont éliminées, à plus de 75%, par voie rénale. Au vu des études pharmacocinétiques réalisées chez des sujets avec des degrés variables d'IRC, montrant des augmentations croissantes de l'exposition à la gliptine en fonction de l'importance de la dégradation de la fonction rénale, des recommandations posologiques ont été proposées. Ainsi, la dose quotidienne de sitagliptine doit être réduite de 100 à 50 mg si le DFG est entre 30 et 50 ml/min et diminuée à 25 mg si le DFG est < 30 ml/min. Pour ce qui concerne la vildagliptine et la saxagliptine, la dose doit être réduite de moitié (respectivement de 2 x 50 mg à 1 x 50 mg/jour et de 5 à 2,5 mg/jour) si le DFG est < 50 ml/min (tableau 3). La vildagliptine a été spécifiquement testée chez des patients japonais DT2 en hémodialyse.⁵⁴ Diverses études ont montré que ces ajustements

posologiques avec les différentes gliptines permettaient de maintenir une bonne efficacité antihyperglycémiant, tout en garantissant un bon profil de tolérance chez des patients DT2 avec IRC.55-58

IRC	Légère	Modérée	Sévère	Terminale
Stades	1-2	3	4	5
CICr ml/min	≥ 50	≥ 30 - < 50	< 30	Dialyse (*)
Sitagliptine	100 mg/jour	50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour
Vildagliptine	2 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour
Saxagliptine	5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	Non indiquée
Linagliptine	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour

CICr: clairance de créatinine.
 (*) A utiliser avec précaution compte tenu du nombre limité de données disponibles dans ce sous-groupe spécifique.

Ajustements posologiques recommandés pour les différents inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

La linagliptine se distingue des autres inhibiteurs de la DPP-4 par le fait qu'elle est excrétée par voie biliaire et que son élimination rénale est négligeable (< 5%).⁵⁹ Une étude pharmacocinétique a montré le très faible risque d'accumulation de la linagliptine chez les personnes avec des degrés variables d'IRC, y compris en cas d'IRC terminale.⁶⁰ Il n'y a cependant pas encore d'étude publiée confirmant l'efficacité et la sécurité de la linagliptine au long cours chez les patients DT2 à différents stades de l'IRC.

Les inhibiteurs de la DPP-4 occupent une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique du DT2 et la plupart d'entre eux sont, dès à présent, disponibles en combinaison fixe avec la metformine.⁴⁸ La prescription de semblables associations impose de respecter les restrictions d'utilisation de la metformine et de la gliptine résultant de la présence d'une IRC, ainsi que nous avons eu l'occasion de le discuter récemment pour la combinaison fixe saxagliptine plus metformine.⁶¹

Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

La dernière classe pharmacologique développée pour le traitement du DT2 est celle des inhibiteurs des SGLT2 (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine...). Contrairement aux autres ADO, ces médicaments agissent spécifiquement dans le rein, indépendamment de l'insuline. Nous avons présenté, dans cette même revue en 2011, les caractéristiques principales du leader de la classe, la dapagliflozine, dont l'autorisation de mise sur le marché vient d'être acceptée par l'Agence européenne du médicament au printemps 2012.⁶²

Compte tenu de leur mode d'action, l'efficacité antihyperglycémique des inhibiteurs des SGLT2 diminue avec la réduction de la fonction rénale. Ceci est déjà apparent lorsque la ClCr est < 60 ml/min et la perte d'efficacité devient importante en dessous de 45 ml/min. Par ailleurs, la sécurité d'emploi des gliflozines chez ce type de patients n'est pas établie. Dans ces conditions, ces médicaments ne doivent pas être recommandés chez les patients DT2 avec une insuffisance rénale de classes 3-4. Compte tenu du mode d'action des inhibiteurs des SGLT2, on pourrait craindre que ces nouveaux médicaments affectent les mécanismes de transport tubulaires de certains minéraux essentiels pour le métabolisme osseux. Une étude récente a cependant montré que la dapagliflozine n'a pas d'effet sur les marqueurs biologiques de formation et de résorption osseuse après 50 semaines de traitement, tant chez les hommes que chez les femmes postménopausées, en présence d'un DT2 non contrôlé sous metformine seule.⁶³

Recommandations adaptées au patient insuffisant rénal

Les recommandations publiées récemment, de façon conjointe, par l'ADA et l'EASD, insistent pour que les objectifs et les choix pharmacologiques soient centrés sur le patient.¹⁴ En présence d'une IRC, l'algorithme décisionnel proposé pourrait donc être revu de la façon suivante :

le premier choix reste la metformine si la fonction rénale est stable et si la ClCr est comprise entre 45-60 ml/min/ 1,73 m², à condition que le patient soit dûment informé et suivi régulièrement.¹⁹

En cas de contre-indication à la metformine (ClCr entre 30-45 ml/min/1,73 m² mais à risque de déstabilisation rénale ou ClCr < 30 ml/min/1,73 m²), le choix pourrait se porter préférentiellement sur la linagliptine (le seul inhibiteur de la DPP-4 non éliminé par voie rénale). Une alternative pourrait être une autre gliptine, avec ajustement posologique, le répaglinide ou, éventuellement si elle est disponible, la gliquidone.

En cas d'échec d'une monothérapie par metformine, il paraît plus logique d'ajouter un inhibiteur de la DPP-4 plutôt qu'un sulfamide en raison du risque accru d'hypoglycémie (le répaglinide ou la gliquidone pourraient éventuellement être une alternative, mais il y a peu d'études disponibles bien faites dans ces conditions d'utilisation).

En cas d'échec d'une combinaison metformine-gliptine, le passage à l'insuline est probablement la solution de choix, vu l'expérience limitée des agonistes des récepteurs au GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et des trithérapies orales en cas d'IRC.

Conclusion

Une proportion non négligeable de patients DT2, de l'ordre de 20-25%, ont une IRC de grades 3-5 qui impose une réflexion spécifique quant à l'utilisation des ADO. Selon le grade de l'IRC, soit la posologie journalière de l'ADO devra être ajustée à la baisse, soit l'utilisation de l'ADO sera contre-indiquée. L'expérience clinique démontre que de nombreux patients reçoivent des ADO dans des conditions non officiellement recommandées. Heureusement, la même expérience clinique a montré que le risque lié à la prescription de certains ADO chez des patients avec une IRC modérée a probablement été exagéré. C'est sans doute le cas de la metformine, ADO de première intention dans toutes les recommandations internationales, dont l'interdiction, si la ClCr est inférieure à 60 ml/min, est sans doute trop restrictive et mérite, à tout le moins, une révision des critères de prescription. Les inhibiteurs de la DPP-4 offrent sans doute des avantages par rapport aux sulfamides en cas d'IRC, notamment en termes de réduction du risque hypoglycémique plus important chez ces patients. Néanmoins, les gliptines nécessitent un ajustement posologique en fonction de la réduction de la ClCr, sauf la linagliptine qui n'est quasiment pas éliminée par voie rénale.

La prévalence croissante de l'IRC chez les patients DT2, notamment chez les sujets âgés, imposera à l'avenir une prise en charge spécifique en termes de prescription des ADO. Il serait intéressant de pouvoir disposer à l'avenir de médicaments hypoglycémisants qui puissent être utilisés de façon efficace et sûre chez les patients DT2.

Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d'aucun soutien financier. L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant directement le contenu de cet article. A. J. Scheen a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes : Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier.

Implications pratiques

> La diminution de la fonction rénale est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2, notamment au-delà de 65 ans, mais ce problème est très souvent méconnu ou sous-estimé en pratique clinique

> La fonction rénale doit être vérifiée avant toute prescription d'un médicament antidiabétique, et régulièrement surveillée en cours de traitement, en particulier lors d'événements intercurrents potentiellement néphrotoxiques

> La metformine est l'antidiabétique oral de premier choix. Bien que théoriquement contre-indiquée en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 60 ml/min, les données de vie réelle suggèrent qu'elle peut être utilisée, à la moitié de la dose maximale, tant que la ClCr reste > 45 ml/min et même > 30 ml/min en renforçant la surveillance

> Si la metformine est utilisée chez des patients avec une ClCr 30-60 ml/min, il convient de surveiller régulièrement la fonction rénale et de stopper le traitement dans toute situation à risque rénal (déshydratation...)

> En cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) de classes 3-5, les sulfamides exposent à un risque accru d'hypoglycémie potentiellement grave et devraient être remplacés par des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, avec une posologie éventuellement ajustée (sauf pour la linagliptine), chez les sujets à risque

Bibliographie

1. ↑ Detournay B, Simon D, Guillausseau PJ, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France : Prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38:102-12. [Medline]
2. ↑ Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 2009;31:2608-17. [Medline]
3. ↑ 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(Suppl. 4):S11-21.
4. ↑ [*] Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S330-4.
5. ↑ Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis : Metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12:57-69. [Medline]

6. ↑ Ahmed Z, Simon B, Choudhury D. Management of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2009;121:52-60. [Medline]
7. ↑ [*] Rigalleau V, Beauvieux MC, Gonzalez C, et al. Estimation of renal function in patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2011;37:359-66. [Medline]
8. ↑ McFarland MS, Markley BM, Zhang P, et al. Evaluation of modification of diet in renal disease study and Cockcroft-Gault equations for sitagliptin dosing. *J Nephrol* 2012;25:515-22. [Medline]
9. ↑ Scheen AJ. Medications in the kidney. *Acta Clinica Belgica* 2008;63:76-80.
10. ↑ Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:324-42.
11. ↑ Berwert L, Teta D, Zanchi A. Insuffisance rénale chronique et médicaments antidiabétiques. *Rev Med Suisse* 2007;3:598-604. [Medline]
12. ↑ Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl. 4):73-85.
13. ↑ Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin : Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010; 33:727-40. [Medline]
14. ↑ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96. [Medline]
15. ↑ Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71. [Medline]
16. ↑ Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:81-98.
17. ↑ Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-9. [Medline]
18. ↑ Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg* 2011;66:329-31. [Medline]
19. ↑ [**] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7. [Medline]
20. ↑ Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999; 20:489-503. [Medline]
21. ↑ Philbrick AM, Ernst ME, McDanel DL, et al. Metformin use in renal dysfunction : Is a serum creatinine threshold appropriate ? *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:2017-23.
22. ↑ Pongwecharak J, Tengmeesri N, Malanusorn N, et al. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication : Prevalence and outcome. *Pharm World Sci* 2009;31:481-6. [Medline]
23. ↑ Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, et al. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18: 483-8.
24. ↑ Vasisht KP, Chen SC, Peng Y, et al. Limitations of metformin use in patients with kidney disease : Are they warranted ? *Diabetes Obes Metab* 2010;12:1079-83. [Medline]
25. ↑ Kennedy L, Herman WH. Renal status among patients using metformin in a primary care setting. *Diabetes Care* 2005;28:922-4. [Medline]
26. ↑ Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9. [Medline]
27. ↑ Nye HJ, Herrington WG. Metformin : The safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease ? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380-3.
28. ↑ Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point ? *Diabetologia* 2005;48:2454-9. [Medline]

29. ↑ Pilmore HL. Review : Metformin : Potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412-8. [Medline]
30. ↑ Rocha A, Almeida M, Santos J, et al. Metformin in patients with chronic kidney disease : Strengths and weaknesses. *J Nephrol* 2012 ; epub ahead of print.
31. ↑ Holstein A, Hammer C, Hahn M, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia : A problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:675-81.
32. ↑ Schejter YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of patients with sulphonyurea-induced hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:234-8. [Medline]
33. ↑ Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:500-5. [Medline]
34. ↑ Weir MA, Gomes T, Mamdani M, et al. Impaired renal function modifies the risk of severe hypoglycaemia among users of insulin but not glyburide : A population-based nested case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1888-94.
35. ↑ Aspinall SL, Zhao X, Good CB, et al. Intervention to decrease glyburide use in elderly patients with renal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:58-68.
36. ↑ Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996;39:1617-24. [Medline]
37. ↑ Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. [Medline]
38. ↑ Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int* 2012;81:698-706. [Medline]
39. ↑ Scott LJ. Repaglinide : A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:249-72.[Medline]
40. ↑ McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide : A rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:97-120. [Medline]
41. ↑ Schumacher S, Abbasi I, Weise D, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:147-52.
42. ↑ Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886-91. [Medline]
43. ↑ Devineni D, Walter YH, Smith HT, et al. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:163-70. [Medline]
44. ↑ Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007;46: 93-108.
45. ↑ Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones : An assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006;70:1223-33. [Medline]
46. ↑ Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects : Facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf* 2007;30:741-53. [Medline]
47. ↑ Bolognani D, Zoccali C. Glitazones in chronic kidney disease : Potential and concerns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:167-75.
48. ↑ Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
49. ↑ [*] Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58. [Medline]
50. ↑ Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:501-14. [Medline]
51. ↑ Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007;30: 1862-4.

52. ↑ He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2012;51: 147-62.
53. ↑ Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:253-65. [Medline]
54. ↑ Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J* 2011;58:979-87.[Medline]
55. ↑ Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: A randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1230-9. [Medline]
56. ↑ Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55. [Medline]
57. ↑ Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment : A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54. [Medline]
58. ↑ Kothny W, Shao Q, Groop PH, et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; epub ahead of print.
59. ↑ Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-76.
60. ↑ [*] 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;13:939-46. [Medline]
61. ↑ Scheen AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:383-94.
62. ↑ Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, et al. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2011;7: 1621-9.
63. ↑ Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; epub ahead of print.

[*] à lire [**] à lire absolument

Abstract

People with chronic kidney disease (CKD) of stages 3-4 (creatinine clearance < 50 ml/min) represent 25-30% of type 2 diabetic patients, but the problem is often underrecognized or neglected in clinical practice. However, most of oral antidiabetic agents have limitations in case of renal impairment, either because they require a dose adjustment, or because they are contra-indicated for safety reasons. It is the case for metformin (risk of lactic acidosis) and for most sulfonylureas (risk of hypoglycaemia). New antidiabetic agents are better tolerated in case of CKD. However, the daily dose of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors should be adjusted (except for linagliptin). Concerning new inhibitors of renal SGLT2 cotransporters, they have a reduced efficacy and their safety remains to be demonstrated in presence of CKD.

Résumé

Contact auteur(s)

André J. Scheen, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique

Département de médecine

Université de Liège

CHU Sart-Tilman

4000 Liège, Belgique

andre.scheen@chu.ulg.ac.be