

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Vildagliptine (Galvus®) et combinaison fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®) dans le traitement du diabète de type 2

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

RÉSUMÉ : La vildagliptine (Galvus®) est un inhibiteur sélectif de la dipeptidylpeptidase-4, enzyme dégradant le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) produit par les cellules iléales. Elle accroît la réponse insulinosécrétoire («effet incrétine») en potentialisant la réponse endogène post-prandiale en GLP-1 («incrétinopotentiateur») et ce, de façon gluco-dépendante. La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Elle améliore le contrôle glycémique (HbA_{1c}) chez les patients traités par régime seul, par metformine, par sulfamide, par glitazone ou par insuline. Chez les patients imparfaitement contrôlés sous metformine seule, l'ajout de la vildagliptine s'avère aussi efficace en termes de diminution d'HbA_{1c} que l'addition du glimépiride ou de la pioglitazone. La tolérance de la vildagliptine est excellente, avec absence de prise de poids et d'épisodes hypoglycémiques. Le traitement est simple, avec deux prises de 50 mg par jour, sans nécessité de titration particulière ni d'autosurveillance glycémique. En Belgique, la vildagliptine est actuellement remboursée pour le traitement du diabète de type 2 après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'une monothérapie par metformine. Le traitement peut être donné de façon séparée ou grâce à une association fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®), ce qui devrait permettre d'améliorer l'observance thérapeutique.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine - Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 - Metformine - Vildagliptine

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 comprend, outre les mesures hygiéno-diététiques, la prescription d'antidiabétiques oraux qui agissent soit comme insulinosécrétagogues, soit comme insulinosensibilisateurs (1). Des avancées importantes ont été enregistrées au cours des dernières années, aboutissant à une nouvelle donne dans la prise en charge du diabète de type 2 (2). La metformine, utilisée depuis plus de 50 ans, exerce son effet anti-hyperglycémiant en améliorant l'action de l'insuline et, surtout, en diminuant la production hépatique de glucose, tout en offrant l'avantage de ne pas faire prendre de poids malgré le meilleur contrôle métabolique (3). Elle a démontré sa capacité à améliorer le pronostic cardio-vasculaire du patient diabétique de type 2, notamment dans la célèbre étude United King-

VILDAGLIPTIN (GALVUS®) AND FIXED COMBINATION VILDAGLIPTINE-METFORMIN (EUCREAS®) IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES
SUMMARY : Vildagliptin (Galvus®) is a selective inhibitor of dipeptidylpeptidase-4, an enzyme involved in the metabolism of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secreted by L cells of the intestine. It potentiates the insulin secretory response («incretin effect») by enhancing the endogenous post-prandial response of GLP-1 («incretin enhancer») in a glucose-dependent manner. Vildagliptin is indicated in the treatment of type 2 diabetes. It improves blood glucose control (HbA_{1c}) in patients treated by diet alone, metformin, sulfonylurea, glitazone or insulin. In patients not well controlled with metformin alone, the addition of vildagliptin is as effective in reducing HbA_{1c} as the coadministration of glimepiride or pioglitazone. Tolerance of vildagliptin is excellent, with no weight gain and no hypoglycaemic episodes. Treatment is simple, with two doses of 50 mg per day, without need of titration or home blood glucose monitoring. In Belgium, vildagliptin is currently reimbursed for the treatment of type 2 diabetes after diet failure and monotherapy with metformin. Therapy can be administered separately or by using a fixed combination vildagliptin-metformin (Eucreas®), which should improve drug compliance.

KEYWORDS : Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Metformin - Type 2 diabetes - Vildagliptin

dom Prospective Diabetes Study (UKPDS), y compris dans le suivi tardif à 10 ans (4). Ce médicament est maintenant recommandé en première intention dans les consensus internationaux (5) et doit être privilégié dans le traitement de tout patient diabétique de type 2, obèse ou non obèse (6), en l'absence de contre-indications (7), ainsi que nous l'avons rappelé dans une vignette thérapeutique récente consacrée au traitement d'un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué (8).

Si la metformine, en monothérapie, ne permet pas d'abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 7%, il est recommandé d'intensifier le traitement pharmacologique. Pour ce faire, il est classique de recourir à un sulfamide hypoglycémiant (9) et cette option est toujours celle privilégiée dans les recommandations internationales récentes, notamment en raison de la longue expérience et du faible coût de cette approche (5). Elle peut cependant exposer le patient à une prise pondérale, à un risque hypoglycémique ou à un échappement du contrôle glycémique à relativement court terme (7, 10). Une autre alternative est de prescrire d'emblée une insuline basale (5), mais cette option est habituellement peu utilisée en

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Agrégé, Professeur de clinique, Chef de Service associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

Belgique après échec de la seule monothérapie par metformine et plutôt réservée après échec d'une bithérapie orale. C'est d'autant plus le cas que de nouvelles options thérapeutiques s'offrent maintenant au clinicien avec la commercialisation de médicaments dits «incrétines» augmentant l'activité du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (2, 11, 12).

Il existe deux moyens pharmacologiques susceptibles d'augmenter l'activité incrétine (13, 14). Le premier est d'inhiber l'enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) qui dégrade le GLP-1 toujours produit par les cellules L de l'iléon, quoi que en moindre quantité chez le patient diabétique de type 2 que chez le sujet normal. Nous avons déjà décrit les caractéristiques du premier produit de cette classe commercialisé en Belgique, la sitagliptine (Januvia®) (15). Le second est d'injecter une molécule capable de se fixer sur les récepteurs du GLP-1, tout en résistant à l'action de la DPP-4. L'exénatide (Byetta®) est un incrétinomimétique déjà disponible, dont nous avons présenté les propriétés en détail il y a un an (16). Le liraglutide est un analogue du GLP-1 qui devrait bientôt être commercialisé. La place actuelle la mieux reconnue de ces deux derniers médicaments est après échec du traitement oral maximalisé et comme alternative au traitement par insuline (16).

Le présent article décrit les caractéristiques d'un nouvel inhibiteur de la DPP-4, la vildagliptine (17, 18). Ce médicament est commercialisé par la firme Novartis, seul (Galvus®) mais aussi en combinaison fixe avec la metformine (Eucreas®).

MÉCANISME D'ACTION

Comme nous l'avons rappelé dans un article précédent (12), le GLP-1, sécrété principalement par les cellules L de l'iléon en réponse au repas, amplifie la sécrétion d'insuline («effet incrétine») de façon glucose-dépendante. L'effet de stimulation disparaît en cas d'hypoglycémie de telle sorte que les thérapeutiques ciblant le GLP-1, en tant que telles, n'augmentent pas le risque hypoglycémique. Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon, une hormone pancréatique hyperglycémisante, notamment par stimulation de la production hépatique de glucose (augmentation de la gluconéogenèse), produite en excès dans le diabète de type 2. Enfin, le GLP-1 exerce aussi un effet anorexigène, à la fois par une action centrale et par une action périphérique (ralentissement de la vidange gastrique).

Le GLP-1 a une demi-vie de quelques minutes car il est très rapidement dégradé par une

enzyme spécifique, la DDP-4. La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de cette DPP-4, amplifie l'effet incrétine. Cet effet s'explique par une augmentation des taux endogènes, à jeun et post-prandiaux, des hormones incrétines, le GLP-1 mais aussi le GIP («Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide»). En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, potentialisant ainsi la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante. Chez des sujets non diabétiques ou chez les patients diabétiques normoglycémiques et, *a fortiori*, en hypoglycémie, la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie. Chez des patients présentant un diabète de type 2, le traitement par 50-100 mg par jour de vildagliptine a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction cellulaire bêta, notamment l'indice HOMA- β (HOMEostasis Model Assessment- β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés (19).

En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon. Cette sécrétion est également glucose-dépendante, c'est-à-dire que la sécrétion de glucagon est davantage freinée en cas d'hyperglycémie (par exemple en phase post-prandiale) alors qu'elle persiste en cas d'hypoglycémie. En condition d'hyperglycémie, cette augmentation du rapport insuline/glucagon entraîne une diminution de la production hépatique de glucose, à jeun et en phase post-prandiale, ce qui fait baisser les glycémies correspondantes. Enfin, une augmentation des taux de GLP-1 est connue pour retarder la vidange gastrique; cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine, car les taux de GLP-1 ne sont pas suffisamment accrus par la simple inhibition de la DDP-4. Ceci explique l'absence de nausées avec cette molécule, comme avec la sitagliptine (15), et contrairement à ce qui peut être observé avec l'exénatide, surtout en début de traitement (16).

Les effets de la vildagliptine sont parfaitement complémentaires de ceux de la metformine, dont l'action principale consiste à diminuer la production hépatique du glucose (en partie via une activation de l'AMP-kinase). La metformine exerce également un léger effet anorexigène (3). Fait intéressant, il a été rapporté que la metformine est également capable d'augmenter les taux de GLP-1 (20) et de potentialiser la réponse en GLP-1 induite par un inhibiteur de la DPP-4. Il existe donc une synergie entre les effets de la

vildagliptine et ceux de la metformine, qui se doit d'être exploitée dans la pratique clinique (Fig. 1) (voir plus loin).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale chez des sujets sains, la vildagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques atteint 1,7 heures après la dose. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures, mais ne modifient pas l'exposition globale, de telle sorte que le médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est d'environ 85%. La fraction de la vildagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (environ 10%) (17, 18).

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme et il représente 69% de la dose. Le principal métabolite, provenant de l'hydrolyse de la molécule, principalement dans le rein, est pharmacologiquement inactif. La vildagliptine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. En effet, elle n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du CYP450. De ce fait, elle est peu susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes (21). Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures et l'élimination rénale de la vildagliptine sous forme inchangée représente 23% de la dose. La concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de la vildagliptine augmentent de façon à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques (17, 18).

Chez les sujets âgés (≥ 70 ans), l'exposition totale à la vildagliptine est augmentée de 32%, avec une augmentation de 18% du pic de concentration plasmatique par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Toutefois, ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et ne justifient pas de réduction de la posologie chez le patient âgé.

Chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée et la clairance corporelle totale a été diminuée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale. La vildagliptine peut néanmoins être prescrite aux doses usuelles en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min), contrairement à la sitagliptine où il

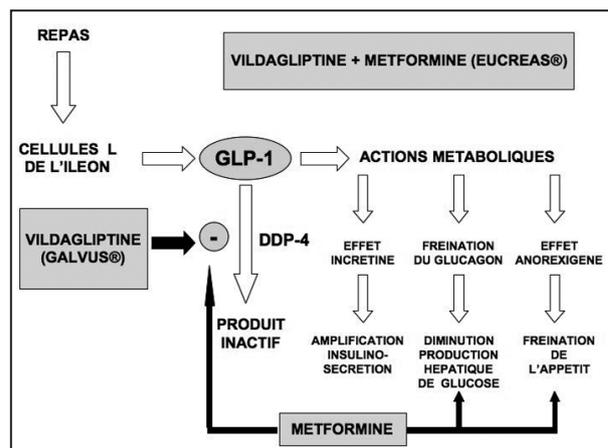


Figure 1. Illustration des effets hormonaux et métaboliques de la vildagliptine, par son effet inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4), et des effets synergiques avec la metformine.

est recommandé de réduire la posologie de moitié (15).

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vildagliptine a été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, définie selon les scores Child-Pugh (allant de 6 pour une insuffisance légère à 12 pour une insuffisance sévère), par rapport à des sujets sains. La modification maximale (augmentation ou diminution) de l'exposition à la vildagliptine est d'environ 30%, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif (17, 18). Néanmoins, il est préférable de ne pas administrer la vildagliptine en cas d'insuffisance hépatique.

EFFICACITÉ CLINIQUE DE LA MONOTHÉRAPIE

Au total, 5.759 patients diabétiques de type 2 ont participé à 13 études cliniques en double aveugle, contrôlées *versus* un placebo ou *versus* un comparateur actif, avec une durée de traitement de 12 à 52 semaines (17, 18). Dans ces essais cliniques, la vildagliptine a été administrée à 3.784 patients à des doses quotidiennes de 50 mg une fois par jour ($n = 1.102$), 50 mg deux fois par jour ($n = 2.027$) ou 100 mg une fois par jour ($n = 655$). Le médicament a été administré en monothérapie chez des patients diabétiques de type 2 naïfs ou en association chez des patients insuffisamment contrôlés par d'autres médicaments antidiabétiques. En résumé, la vildagliptine, administrée en monothérapie ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride), une thiazolidinedione (pioglitazone) ou même une insulinothérapie, a amélioré le contrôle glycémique, diminuant significativement le taux d'HbA_{1c} en

fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (de 0,5 à 1,0%) et par rapport à un placebo (Tableau I). Au cours des essais cliniques, et comme avec tous les antidiabétiques oraux, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA_{1c} avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA_{1c} initial a diminué de 1% sous vildagliptine (50 mg deux fois par jour) *versus* 1,4% sous metformine (avec titration à 2 g/jour) (22). Ces résultats ont été confirmés dans une extension de l'étude à 2 ans (23). Comme la non-infériorité statistique n'est pas atteinte, la vildagliptine ne peut revendiquer supplanter la metformine comme premier choix thérapeutique (5), mais elle pourrait constituer une alternative en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance du biguanide (voir plus loin).

Une autre étude de monothérapie a comparé l'efficacité de la vildagliptine (2 x 50 mg/jour) à celle de la rosiglitazone (8mg/jour) chez des patients diabétiques de type 2 traités par régime seul (24). La diminution du taux d'HbA_{1c} à la fin des 24 semaines de l'essai a été comparable sous vildagliptine (- 1,1 %) et sous rosiglitazone (- 1,3%) (critère de non-infériorité atteint).

EFFICACITÉ DE LA COMBINAISON METFORMINE-VILDAGLIPTINE

La combinaison metformine-vildagliptine est justifiée par deux raisons principales (25). Sur le plan mécanistique, il a été montré que les deux molécules augmentent la réponse en GLP-1 après un repas chez le patient diabétique de type 2 et que la combinaison des deux médicaments permet de potentialiser la réponse de l'hormone incrétine (Fig. 1). Sur le plan clinique, il est maintenant admis que la metformine est le premier choix pharmacologique chez le patient diabétique de type 2 de telle sorte que l'usage de la vildagliptine doit prioritairement être considérée en association avec celle-ci (5). Les résultats des trois études principales comparant les effets de l'ajout de la vildagliptine 2 x 50 mg par jour, aux effets de l'addition d'un placebo (26) ou de deux comparateurs actifs, le glimépiride (27) ou la pioglitazone (28), chez des patients diabétiques de type 2 imparfaitement contrôlés par un traitement par metformine seule, sont résumés dans la figure 2 et détaillés ci-après.

La vildagliptine administrée en traitement adjuvant chez des patients dont le contrôle glycémique n'était pas satisfaisant malgré un traitement par la metformine en monothérapie a induit, après six mois de traitement, des réduc-

TABLEAU I. PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE LA VILDAGLIPTINE DANS LES ÉTUDES EN MONOTHÉRAPIE CONTRÔLÉES CONTRE PLACEBO ET DANS LES ÉTUDES EN ASSOCIATION (ANALYSE DU CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ SUR LA POPULATION EN INTENTION DE TRAITER OU ITT) (ADAPTÉ À PARTIR DES DONNÉES PUBLIÉES ET RÉSUMÉES DANS LES RÉFÉRENCES 16 ET 17). IC : INTERVALLE DE CONFIANCE.

Études en monothérapie contrôlées contre placebo Évaluation après 24 semaines	HbA _{1c} moyenne initiale (%)	Diminution de l'HbA _{1c} moyenne (%) par rapport aux valeurs initiales	Diminution de l'HbA _{1c} moyenne (%) par rapport au placebo (IC à 95%)
Dejager et al 2007 Vildagliptine 50 mg 2 x/ jour (n = 90)	8,6	0,8	0,5* (0,8, 0,1)
Pi-Sunyer et al 2007 Vildagliptine 50 mg 2 x/jour (n = 79)	8,4	0,7	0,7* (1,1, 0,4)
* p < 0,05 en comparaison <i>versus</i> placebo			
Études en association			
Bosi et al 2007 Vildagliptine 50 mg 2 x/ jour + metformine (n = 143)	8,4	0,9	1,1* (1,4, 0,8)
Garber et al 2008 Vildagliptine 50 mg 1 x/ jour + glimépiride (n = 132)	8,5	0,6	0,7* (0,9, 0,4)
Garber et al 2007 Vildagliptine 50 mg 2 x/jour + pioglitazone (n = 136)	8,7	1,0	0,7* (0,9, 0,4)
Fonseca et al 2007 Vildagliptine 50 mg 2 x/jour + insuline (n = 144)	8,4	0,5	0,3* (ND)
* p < 0,05 en comparaison <i>versus</i> placebo + comparateur			

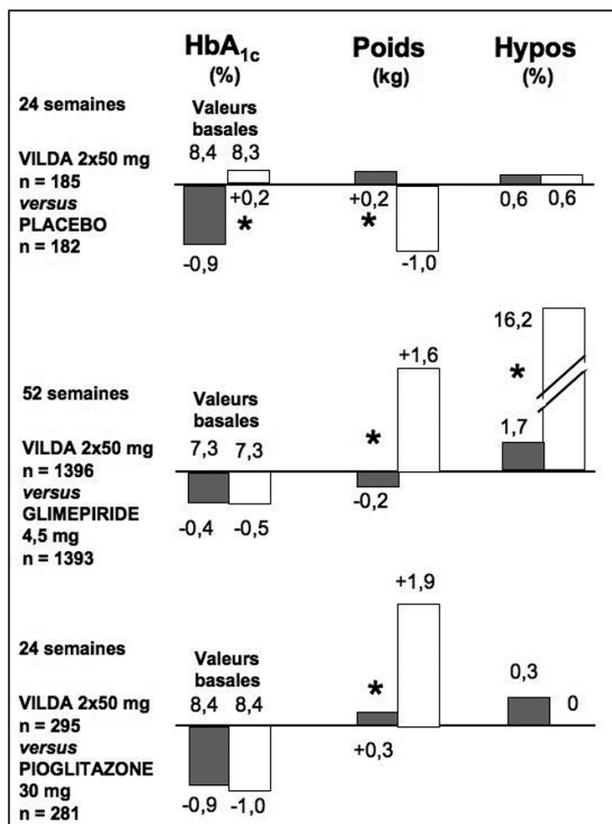


Figure 2. Modifications par rapport aux valeurs basales des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et du poids corporel et incidence des hypoglycémies lors d'études contrôlées comparant les effets de la vildagliptine 2 x 50 mg par jour (histogrammes foncés) à une référence (histogrammes clairs), soit un placebo (haut; référence 19), un sulfamide (glimépiride, milieu; référence 20) ou une thiazolidinedione (pioglitazone, bas; référence 21), chez des patients diabétiques de type 2 imparfaitement contrôlés sous régime et metformine (indication remboursée en Belgique).

tions moyennes supplémentaires statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (différences intergroupes de 0,7% à 1,1% respectivement pour la vildagliptine 50 mg et 100 mg) (26). Le pourcentage de patients ayant obtenu une diminution du taux d'HbA_{1c} ≥ 0,7% par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement significativement plus élevé dans les deux groupes recevant la vildagliptine plus la metformine (46% et 60% respectivement) que dans le groupe recevant la metformine plus le placebo (20%).

Chez des patients diabétiques de type 2 sous monothérapie par metformine, l'addition de la vildagliptine, à la dose de 2 x 50 mg/jour, se révèle aussi efficace que l'ajout d'un sulfamide (glimépiride, titré jusqu'à 6 mg/jour, avec une posologie journalière moyenne de 4,5 mg) (réduction d'HbA_{1c} de 0,4% *versus* 0,5%; NS) (27) ou d'une dose usuelle de 30 mg/jour de pioglitazone (réduction d'HbA_{1c} de 0,9% *versus* 1,0%; NS) (28). Par contre, le profil de tolérance a été meilleur avec la vildagliptine par rapport aux deux comparateurs actifs, en termes d'évo-

lution pondérale et/ou d'incidence d'hypoglycémies.

L'avantage pratique de l'utilisation d'une combinaison fixe vildagliptine-metformine, telle qu'elle est présentée dans Eucreas® (comprimés 50 mg - 850 mg et 50 mg - 1.000 mg), est de faciliter l'administration et d'améliorer l'observance thérapeutique chez des patients généralement déjà soumis à une polymédication (25).

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Le profil de tolérance de la vildagliptine, comme celle des gliptines en général, est excellent et comparable à celui rapporté avec un placebo (17, 18). Dans les études contrôlées en double aveugle, le taux d'abandons pour manifestations indésirables est très faible et comparable sous vildagliptine et sous placebo. Il faut noter, en particulier, que l'incidence de nausées est négligeable, beaucoup plus basse que celle rapportée en début de traitement avec un analogue du GLP-1 comme l'exénatide (16). La tolérance gastro-intestinale de la vildagliptine est également meilleure que celle rapportée avec la metformine dans une étude comparative en monothérapie d'une durée d'un an (22), prolongée à 2 ans (23).

Le risque hypoglycémique est quasi nul, sauf chez les patients déjà traités par un sulfamide hypoglycémiant (indication non remboursée actuellement en Belgique : voir plus loin). En combinaison avec la metformine, l'incidence d'épisodes hypoglycémiques est 10 fois plus basse avec la vildagliptine qu'avec le glimépiride, un sulfamide (27). Dès lors, il n'est pas nécessaire de procéder à une autosurveillance glycémique lors de l'instauration d'un traitement par vildagliptine.

La prise pondérale est généralement nulle sous vildagliptine. La neutralité pondérale est attestée par les nombreuses études dont certaines rapportent une très légère diminution, d'autres une faible augmentation, d'autres, enfin, une stabilité du poids sous traitement par vildagliptine, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec la metformine (17, 18). Cette neutralité pondérale a été confirmée dans une étude prolongée de 2 ans (23). Ceci contraste avec la prise pondérale habituellement rapportée avec les sulfamides (27) ou avec les glitazones (24, 28), y compris en combinaison avec la metformine. Par contre, les gliptines sont moins performantes sur le plan pondéral que les incrétinomimétiques ou GLP-1 analogues injectables en sous-cutané comme l'exénatide (16) ou le liraglutide qui entraînent une perte de poids, généralement modérée mais significative et soutenue (13, 14).

Le profil de tolérance et de sécurité de la metformine est bien connu (3, 25). Les principales manifestations indésirables concernent les troubles digestifs (nausées, dyspepsie, diarrhées), mais elles sont souvent mineures. Ces plaintes ne sont pas aggravées par la combinaison avec la vildagliptine. Les contre-indications à l'utilisation de la metformine sont représentées essentiellement par l'insuffisance rénale et les pathologies susceptibles de conduire à une hypoxie ou une hypoperfusion tissulaire, en raison d'un risque accru d'acidose lactique (7).

INDICATIONS RECONNUES

Les indications officiellement reconnues par l'EMA (Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments) en Europe sont multiples. Au vu des études cliniques disponibles, la vildagliptine peut être administrée chez le patient diabétique de type 2 lorsque le contrôle adéquat de la glycémie n'est pas obtenu avec les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire et exercice physique) en association à une monothérapie par :

- la metformine;
- un sulfamide hypoglycémiant, à la dose maximale tolérée, lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée;
- une glitazone (thiazolidinedione).

La posologie recommandée pour la vildagliptine est de 50 mg deux fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas, ou une fois 50 mg par jour en association avec un sulfamide hypoglycémiant. Pour ce qui concerne l'association fixe, la posologie recommandée dépend de la dose actuelle de metformine du patient. Eucreas® peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1.000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir, au repas. La dose quotidienne recommandée est de 100 mg de vildagliptine plus 2.000 mg de chlorhydrate de metformine.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). L'utilisation de Galvus® et, *a fortiori*, d'Eucreas® n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients hémodialysés. Les deux médicaments ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (17, 18).

L'utilisation de la vildagliptine est contre-indiquée dans le diabète de type 1, chez les enfants et adolescents ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitant.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Les conditions de remboursement de Galvus® en Belgique sont actuellement plus restrictives que les indications sus-mentionnées. En effet, la vildagliptine n'est remboursée que si le diabète de type 2 reste insuffisamment contrôlé par un traitement préalable par la metformine, antidiabétique oral de première intention dans les recommandations internationales (5), utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois. L'échec de ce traitement est attesté par un taux d'HbA_{1c} restant égal ou supérieur à 7,0%, valeur en dessous de laquelle les différents consensus recommandent de descendre (5).

La prolongation du remboursement est ensuite conditionnée par un taux d'HbA_{1c} ne dépassant pas le niveau correspondant à 150% de la valeur normale supérieure du laboratoire (soit 9% dans la plupart des cas depuis la standardisation des méthodes de dosages de l'hémoglobine glyquée). En effet, une telle valeur témoigne d'une équilibre glycémique inacceptable, sans doute attribuable à une défaillance importante des cellules B, et imposant généralement le recours à une insulinothérapie (5).

Eucreas® est remboursé dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. Le remboursement d'Eucreas® en Belgique est plus restrictif et ne se fait qu'après 4 mois de thérapie avec Galvus® et la metformine en combinaison libre.

CONCLUSION

La vildagliptine (Galvus®), par son effet inhibiteur de la DPP-4, est un incrétinopotentiateur capable de stimuler l'insulinosécrétion en réponse au repas, de façon gluco-dépendante, tout en réduisant la sécrétion de glucagon. Elle est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 imparfaitement équilibré avec les mesures hygiéno-diététiques et un antidiabétique oral. La situation remboursée actuellement en Belgique est limitée au patient imparfaitement contrôlé sous metformine en monothérapie. Si la combinaison vildagliptine-metformine s'avère efficace et bien tolérée, elle peut être

poursuivie par une association fixe (Eucreas®), en deux prises par jour, ce qui permet d'améliorer l'observance thérapeutique. Par rapport à un sulfamide, la vildagliptine offre plusieurs avantages, notamment l'absence de titration en début de traitement, la quasi-disparition des hypoglycémies et la neutralité sur le plan pondéral. Le profil de tolérance est excellent, mais la sécurité d'emploi au long cours reste encore à démontrer. De nouvelles études doivent également prouver la durabilité de l'effet antihyperglycémiant, escomptée meilleure que celle obtenue avec un sulfamide, ainsi que démontrer les effets positifs sur les complications vasculaires, qu'elles soient microangiopathiques ou macroangiopathiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, (Numéro Spécial), 40-46.
- Scheen AJ, Paquot N.— Quelle nouvelle donne pour soigner les patients diabétiques de type 2 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, 3, sous presse.
- Golay A.— Metformin and body weight. *Int J Obesity*, 2008, **32**, 61-72.
- Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— United Kingdom Prospective Diabetes Study : 10 ans plus tard *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 624-629.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.
- Consoli A, Gomis R, Halimi S, et al.— Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients: an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications. *Diabetes Metab*, 2004, **30**, 509-516.
- Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
- De Flines J, Radermecker RP, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-109.
- Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Scheen AJ.— New therapeutic approaches in type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2008, **63**, 402-407.
- 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.
- Drucker DJ, Nauck MA.— The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, **368**, 1696-1705.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiateur indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
- Garber AJ, Sharma MD.— Update : vildagliptin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, **17**, 105-113.
- Roxall JD, Keam SJ.— Vildagliptin. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2008, **68**, 2387-2409.
- Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, et al.— Robust improvements in fasting and prandial measures of β -cell function with vildagliptin in drug-naïve patients : analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. *Diab Obes Metab*, 2008, **10**, 931-938.
- Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, et al.— Inhibition of dipeptidylpeptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2005, **22**, 654-657.
- Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S.— Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2007, **24**, 955-961.
- Göke B, Hershon K, Kerr D, et al.— Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes : comparison with metformin. *Horm Metab Res*, 2008, **40**, 892-895.
- Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al.— Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. A 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 217-223.
- Halimi S, Schweizer A, Minic B, et al.— Combination treatment in the management of type 2 diabetes : focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, **4**, 481-492.
- Bosi E, Paolo Camisasca R, Collober C, et al.— Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 890-895.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al.— Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 157-166.
- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE.— Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin : a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 82-90.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.