

Agonistes des récepteurs du GLP-1 ou inhibiteurs de la DPP-4 : comment orienter le choix du clinicien ?

Scheen André J. (1)

(1) Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

Correspondance :

Professeur André Scheen

Département de Médecine

CHU Sart Tilman (B35)

B-4000 4000 Liège Belgique

Tel : 32-4-3667238

Télécopie : 32-4-3667068

Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

RESUME :

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 s'est enrichi, ces dernières années, de l'apport des médicaments à effet incrétine ciblant le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ces médicaments comprennent soit des agonistes des récepteurs au GLP-1, à courte (injection 1 ou 2 x par jour : exénatide, liraglutide, lixisénatide) ou longue durée d'action (injection hebdomadaire : exénatide à libération prolongée, albiglutide, dulaglutide, taspoglutide) ; soit des agents inhibant l'enzyme inactivant le GLP-1, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), actifs par voie orale, les gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine). Bien que ces approches pharmacologiques ciblent toutes deux le GLP-1, elles se différencient par leur mode d'administration (injection sous-cutanée versus prise orale), leur efficacité (meilleure avec les GLP-1 agonistes), leurs effets sur le poids corporel et sur la pression artérielle systolique (diminution avec les agonistes versus neutralité avec les gliptines), leur profil de tolérance (risque de nausées ou vomissements avec les agonistes) et leur coût (supérieur avec les agonistes du GLP-1). Toutes deux pourraient être bénéfiques sur le plan cardiovasculaire. Il apparaît qu'une gliptine est une excellente alternative à un sulfamide ou une glitazone après échec d'une monothérapie par metformine alors qu'un analogue des récepteurs au GLP-1 est une bonne alternative à l'insuline (surtout chez les sujets obèses) après échec d'une bithérapie orale. Ce schéma est sans doute trop restrictif et les modalités d'utilisation sont

nombreuses, à quasi tous les stades du diabète de type 2. Le choix pourra s'orienter selon les caractéristiques cliniques, les objectifs fixés ou simplement les préférences du patient.

Mots-clés : Diabète de type 2 – Gliptine – Glucagon-like peptide-1 – Incrétine – Traitement

Abstract :

GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors : how to guide the clinician ?

Pharmacological treatment of type 2 diabetes has been enriched during recent years, with the launch of incretin therapies targeting glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Such medications comprise either GLP-1 receptor agonists, with short (1 or 2 daily injections : exenatide, liraglutide, lixisenatide) or long duration (1 injection once weekly : extended-released exenatide, albiglutide, dulaglutide, taspoglutide) ; or oral compounds inhibiting dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), the enzyme that inactivates GLP-1, also called gliptins (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin). Although both pharmacological approaches target GLP-1, important differences exist concerning the mode of administration (subcutaneous injection versus oral ingestion), the efficacy (better with GLP-1 agonists), the effects on body weight and systolic blood pressure (diminution with agonists versus neutrality with gliptins), the tolerance profile (nausea and possibly vomiting with agonists) and the cost (higher with GLP-1 receptor agonists). Both agents may exert favourable cardiovascular effects. Gliptins may represent a valuable alternative to a sulfonylurea or a glitazone after failure of monotherapy with metformin while GLP-1 receptor agonists may be considered as a good alternative to insulin (especially in obese patients) after failure of a dual oral therapy. However, this scheme is probably too restrictive and modalities of using incretins are numerous, in almost all stages of type 2 diabetes. Physicians may guide the pharmacological choice based on clinical characteristics, therapeutic goals and patient's preference.

Keywords: Gliptin – Glucagon-like peptide-1 – Incretin – Therapy – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement complexifié ces dernières années, notamment avec l'émergence des médicaments à effet dit incrétine.^{1,2} L'effet incrétine se définit par une potentialisation de la réponse insulinaire à l'administration de glucose lorsque ce dernier est administré par voie orale plutôt que par voie intraveineuse et ce, bien que l'on reproduise, de façon contrôlée, une excursion glycémique d'amplitude identique. Ce phénomène s'explique par l'action d'hormones intestinales incrétones, sécrétées en réponse au repas, qui potentialisent la sécrétion d'insuline. Les deux hormones incrétones impliquées dans ce processus sont le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le « Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide » (GIP).³

Chez le patient avec un DT2, l'effet incrétine est diminué, d'autant plus que l'hyperglycémie est importante. Les raisons de cette diminution restent mal connues, mais il y a de plus en plus d'arguments pour penser qu'il s'agisse d'un phénomène secondaire plutôt que primaire.⁴ Quoi qu'il en soit, ce déficit incrétine peut contribuer à l'hyperglycémie, en phase post-prandiale, d'abord, et secondairement à jeun, et donc déséquilibrer le diabète. Les approches pharmacologiques actuelles ont ciblé le GLP-1 plutôt que le GIP. Il existe deux façons d'augmenter les taux plasmatiques et donc l'action du GLP-1 : soit administrer du GLP-1 exogène, en injectant une molécule apparentée (« incrétinomimétiques »), soit inhiber la dégradation du GLP-1 d'origine endogène en entravant l'action de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), une enzyme libérée par l'endothélium qui inactive très rapidement le GLP-1 (« incrétinopotentiators ») (Figure 1).^{1,5} Chacune des deux approches pharmacologiques présentent des avantages et des désavantages (Tableau 1), de telle sorte que leur positionnement respectif dans l'arsenal thérapeutique du DT2 mérite d'être discutée.⁶⁻⁹

Le but de cet article est de comparer les deux grandes classes de médicaments à effet incrétine, les agonistes des récepteurs du GLP-1, d'une part, et les inhibiteurs de la DPP-4, d'autre part, de façon à donner des arguments au clinicien pour l'aider dans ses choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques individuelles du patient DT2.

AGONISTES DES RECEPTEURS DU GLP-1

Le GLP-1 ne peut être utilisé, en tant que tel, en clinique en raison de sa dégradation rapide par la DPP-4 qui obligerait à administrer le peptide en perfusion continue comme cela avait été réalisé initialement dans une étude de type « proof-of-concept ». ¹⁰ Le GLP-1 exerce de multiples effets dont les principaux sont : 1) une stimulation de la sécrétion d'insuline, d'où le nom incrétine, de façon gluco-dépendante (c'est-à-dire que cet effet n'est présent qu'en cas d'hyperglycémie et disparaît dès que la glycémie se normalise ou, *a fortiori*, est basse) ; 2) une inhibition de la sécrétion de glucagon, également de manière gluco-dépendante (c'est-à-dire que cet effet existe en présence d'une hyperglycémie, mais disparaît en cas d'hypoglycémie, ce qui permet une contre-régulation normale) ; 3) un ralentissement de la vidange gastrique, qui contribue à réduire l'hyperglycémie post-prandiale immédiate, mais peut occasionner des nausées, voire des vomissements ; 4) un effet anorexigène central par des effets directs et indirects.¹¹ Par ailleurs, le GLP-1 semble exercer des effets protecteurs sur la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas (effet anti-

apoptotique); néanmoins seules des données animales sont disponibles jusqu'à présent et l'impact clinique reste à démontrer. Quoi qu'il en soit, tous ces effets sont, *a priori*, favorables chez le patient avec un DT2 puisqu'ils peuvent contribuer à améliorer à la fois l'homéostasie glycémique et la régulation pondérale.³ le GLP-1 exerce directement des effets sur la paroi vasculaire (endothélium) et sur le myocarde, qui pourraient s'avérer positifs en ce qui concerne la protection contre l'athérosclérose et ses complications, au-delà des effets sur le contrôle glycémique.^{12, 13} Dès lors, l'industrie a recherché des moyens pharmacologiques pour exercer un effet agoniste prolongé sur les récepteurs au GLP-1.^{1, 14} Ces molécules se sont avérées efficaces dans l'amélioration du contrôle glycémique des patients DT2, que ce soit les agonistes des récepteurs au GLP-1¹⁵ ou les inhibiteurs de la DPP-4.¹⁶ D'autres effets positifs, notamment cardiovasculaires, sont également espérés.^{12, 13}

L'exendine-4 (exénatide) est une molécule naturelle (initialement extraite de la salive d'un lézard appelé Gila Monster) qui présente environ 50 % de similitude structurale avec le GLP-1 humain. Elle offre l'avantage de se fixer sur le récepteur au GLP-1 en y exerçant un effet agoniste, tout en résistant à l'action de la DPP-4 (Figure 1), ce qui prolonge son action et permet son administration par voie sous-cutanée.¹⁷ L'exénatide, commercialisée sous le nom de Byetta®, doit être administrée deux fois par jour et a démontré son efficacité et sa sécurité dans de nombreux essais cliniques.¹⁸ Le liraglutide (Victoza®) est un peptide analogue au GLP-1 humain produit par la technique de l'ADN recombinant.¹⁹ Il a été obtenu par la substitution d'un acide aminé (lysine en position 34 remplacée par arginine) et une acylation par l'adjonction d'un acide gras en C16 (acide palmitique sur la lysine en position 26). Il garde 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain, mais est caractérisé par une résistance vis-à-vis de l'action de l'enzyme DPP-4 (Figure 1). De plus, le couplage à l'acide gras lui confère la capacité de se lier à l'albumine (selon le même principe que l'insuline détémir), ce qui prolonge sa durée d'action et autorise une seule injection quotidienne.²⁰ Son efficacité (notamment sur le contrôle de la glycémie à jeun) et sa tolérance digestive paraissent un peu supérieures à celles de l'exénatide.²¹ Une troisième molécule a été approuvée récemment par l'Agence Européenne du médicament (EMA) et est déjà commercialisée dans certains pays, le lixisénatide (Lixumia®).²² Une forme retard d'exénatide (Bydureon®) a été développée; elle permet une injection hebdomadaire, plus commode pour le patient que les deux injections quotidiennes et, par ailleurs, plus efficace et mieux tolérée.^{23, 24} D'autres molécules à longue durée d'action sont également en phase finale d'investigation clinique (albiglutide, dulaglutide, taspoglutide).¹⁴ Les agonistes des récepteurs au GLP-1 à longue durée d'action offrent certains avantages par rapport à la molécule de référence à courte durée d'action qu'est l'exénatide. La réduction du taux d'HbA1c est plus importante, avec un meilleur contrôle de la glycémie à jeun, et la tolérance digestive est sensiblement améliorée.^{24, 25} Par contre, des réactions cutanées au site d'injection semblent plus fréquentes.²⁴

D'une façon générale, les agonistes des récepteurs au GLP-1 entraînent une réduction des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de l'ordre de 1 à 1,5 %, comparable à celle que l'on peut observer lors du passage à l'insuline chez des patients en échec du traitement oral.¹⁵ Un avantage potentiel des agonistes des récepteurs au GLP-1 réside dans le fait que ces médicaments sont capables de provoquer un certain

amaigrissement, par un effet anorexigène à la fois central et périphérique.¹¹ Cet amaigrissement est souvent le bien venu chez le patient DT2 et contraste avec la prise pondérale généralement observée avec l'insuline, les sulfamides ou les glitazones.²⁶ Cependant, d'une façon générale et par rapport à un placebo, la perte pondérale reste relativement modérée comme le montre deux méta-analyses récentes.^{27, 28} Chez les patients avec une DT2, la perte pondérale moyenne pondérée est de -2.8 kg (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : -3,4 à -2,3) dans 18 essais cliniques contrôlés d'une durée habituelle de 6 mois à 1 an.²⁸ Une diminution de la pression artérielle, principalement systolique, a été rapportée de façon assez consistante dans les essais cliniques ayant testé le liraglutide ou l'exénatide, avec, par contre, une légère élévation de la fréquence cardiaque¹². Quelques données rapportent également une diminution des taux de triglycérides et de l'hyperlipémie post-prandiale.¹⁸ Ces observations suggèrent que les agonistes des récepteurs au GLP-1 pourraient exercer des effets au-delà du contrôle glycémique.^{13, 29} Les données récoltées dans les essais cliniques ne montrent aucun problème de sécurité sur le plan cardiovasculaire avec les agonistes des récepteurs au GLP-1, avec même une tendance à moins d'événements majeurs sous traitement par rapport aux différents comparateurs dont le placebo.³⁰ Une éventuelle protection cardiovasculaire doit être spécifiquement confirmée dans de grands essais cliniques prospectifs en cours (Tableau 1).¹²

La manifestation indésirable la plus fréquemment rapportée avec les agonistes des récepteurs au GLP-1 est la survenue de nausées, voire de vomissements, survenant surtout en début de traitement, ce qui impose généralement une titration initiale progressive. Cet effet est plus gênant avec l'exénatide à courte durée d'action (suite à une action plus marquée sur la vidange gastrique) qu'avec le liraglutide ou l'exénatide à libération prolongée. Un risque accru de pancréatite a été évoqué,³¹ mais ce point reste controversé.³² C'est également le cas pour le cancer du pancréas pour les incrétinomimétiques, en général, et pour le cancer médullaire de la thyroïde pour le liraglutide, en particulier.³¹ Quoi qu'il en soit, la sécurité à très long terme de ces médicaments doit encore être démontrée^{33, 34} et seul l'avenir nous dira la place réelle qu'ils vont se ménager dans l'arsenal thérapeutique, de plus en plus complexe, du DT2.²³ La survenue d'anticorps a été rapportée, davantage avec l'exénatide qu'avec le liraglutide (en accord avec la différence d'homologie avec le GLP-1 humain), mais il n'est pas formellement démontré que ces anticorps puissent affecter l'efficacité ou la sécurité du traitement.³⁴ Le risque d'interactions médicamenteuses avec les agonistes des récepteurs au GLP-1 paraît relativement limité, même si on ne peut exclure un retard dans l'absorption de certains autres médicaments suite à un ralentissement de la vidange gastrique (surtout avec l'exénatide à courte durée d'action).³⁵ Enfin, la prescription de l'exénatide (à utiliser avec précaution si la clairance de la créatinine est < 60 ml/min et contre-indiqué < 30 ml/min) et du liraglutide (à ne pas utiliser si clairance de la créatinine < 60 ml/min) est soumise à certaines limitations.

INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES)

Les inhibiteurs de la DPP-4, appelées également gliptines, sont les seuls médicaments antidiabétiques oraux dont l'action anti-hyperglycémiant s'exerce prioritairement par un effet incrétine. Ils occupent une place de plus en plus importante dans le traitement pharmacologique du DT2, avec la commercialisation de

diverses molécules : sitagliptine (Januvia®), vildagliptine (Galvus®), saxagliptine (Onglyza®), linagliptine (Trajenta®), alogliptine (uniquement au Japon).³⁶ L'augmentation des concentrations plasmatiques de GLP-1 endogène qu'ils induisent (d'un facteur 3 environ), est suffisante pour stimuler la sécrétion d'insuline et inhiber la sécrétion de glucagon, toujours de façon gluco-dépendante. Ces modifications améliorent le contrôle de la glycémie post-prandiale, mais également de la glycémie à jeun, et donc du taux d'HbA1c. Les inhibiteurs de la DPP-4 exercent une action antihyperglycémiantes assez comparable à celle des sulfamides ou de la pioglitazone, lorsqu'ils sont associés avec la metformine.¹⁶ Par rapport à ces deux comparateurs, ils offrent l'avantage de l'absence de prise de poids et par comparaison aux sulfamides, un bénéfice évident consiste dans l'absence d'induction d'hypoglycémies, en particulier d'hypoglycémies sévères.¹⁶ Par rapport aux agonistes des récepteurs au GLP-1, les gliptines offrent l'avantage d'une facilité d'administration, la plupart du temps avec une seule prise orale par jour (sauf avec la vildagliptine qui doit préférentiellement être administrée deux fois par jour), sans titration. De plus, beaucoup de ces molécules sont également disponibles en association avec la metformine, en combinaisons fixes, ce qui peut contribuer à réduire le nombre de prises de médicaments par jour et à augmenter l'observance thérapeutique.³⁶ Enfin, contrairement aux agonistes des récepteurs au GLP-1, les concentrations de GLP-1 atteintes avec les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont pas suffisantes pour inhiber la vidange gastrique, ce qui explique leur meilleure tolérance digestive.¹

Les inhibiteurs de la DPP-4 ne modifient pas significativement la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et les effets sur le profil lipidique sont relativement limités, même si une légère diminution de la cholestérolémie a été rapportée.³⁷ Une réduction encourageante, statistiquement significative, de la survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs a été observée chez les patients traités par gliptines dans les essais cliniques de phase 3 (odds ratio ou rapport de cotes versus comparateurs : 0,689 [IC 95% 0,528-0,899], p = 0,006).³⁸ Ces données doivent maintenant être confirmées dans de grands essais cliniques prospectifs, actuellement en cours, avec comme critère d'évaluation principal précisément la morbi-mortalité cardiovasculaire (Tableau 1).^{12,36}

Le profil de tolérance et de sécurité des inhibiteurs de la DPP-4 est globalement excellent avec une incidence de manifestations indésirables non significativement différente par rapport à celle du placebo et moindre par comparaison à celle de la metformine (moins de troubles digestifs), des sulfamides (moins d'hypoglycémies) et des thiazolidinediones (moins d'œdème et de prise de poids).³⁹ Contrairement aux gliptines, les thiazolidinediones n'augmentent pas le risque de fractures osseuses et pourraient même être associées à une diminution de ce risque.⁴⁰ Une tendance à davantage d'infections bénignes des voies respiratoires supérieures a été rapportée incidemment,⁴¹ mais non confirmée dans la plupart des essais cliniques contrôlés.^{39,42} Un risque accru de pancréatite, voire de cancer du pancréas, a également été suspecté, mais sur la base de données rapportées exposées à des biais potentiels.³¹ Les données collectées dans les essais cliniques sont rassurantes à cet égard.⁴³ La sécurité au long cours des gliptines, comme celles des agonistes de récepteurs au GLP-1, reste cependant encore à démontrer.³³ Le risque d'interactions médicamenteuses

avec les inhibiteurs de la DPP-4 paraît relativement faible, et moins important que celui escompté avec les sulfamides, les glinides ou les glitazones.⁴⁴

Les inhibiteurs de la DPP-4 partagent le même mécanisme d'action, mais se distinguent par une série de caractéristiques pharmacodynamiques (spécificité pour la DPP-4) ou, davantage encore, pharmacocinétiques.⁴⁵ La différence sans doute la plus importante concerne la voie élimination, principalement rénale pour la sitagliptine, la saxagliptine (et son métabolite actif) et la vildagliptine, alors qu'elle est presque exclusivement biliaire pour la linagliptine.⁴⁶ Il en résulte que l'utilisation des gliptines requiert un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (diminution de la dose de moitié, et parfois au quart avec la sitagliptine), sauf pour la linagliptine qui peut être utilisée à la même dose journalière quel que soit le niveau de filtration glomérulaire.

COMPARAISON DES GLP-1 AGONISTES ET DES INHIBITEURS DE LA DPP-4

Bien que les deux approches pharmacologiques agissent via le GLP-1, il existe des différences non négligeables entre les agonistes des récepteurs au GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, notamment en termes d'efficacité et de tolérance, mais aussi en termes de facilité d'administration et de coût (Tableau 1).⁹

⁴² Deux articles jumelés dans une rubrique intitulée « for debate » ont fait récemment un plaidoyer en faveur de l'une ou l'autre approche pharmacologique dans le traitement du DT2.^{6, 7} La plupart des études ont analysé les effets d'un agoniste des récepteurs au GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 chez des patients déjà traités par metformine.⁴⁷

Une méta-analyse récente a comparé les effets des agonistes des récepteurs au GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés par la metformine seule.⁴⁸ Elle conclut que les agonistes des récepteurs au GLP-1 sont plus efficaces pour abaisser le taux d'HbA1c. De plus, ils induisent une perte de poids modérée (2-4 kg) alors que les gliptines sont plutôt neutres sur le plan pondéral (de 0 à -1 kg). Par contre, ils sont moins bien tolérés sur le plan digestif, requièrent une injection sous-cutanée et sont plus onéreux. Dans une autre méta-analyse, la diminution du taux d'HbA1c avec les agonistes des récepteurs au GLP-1 est de -1,1% à -1,6% alors qu'elle atteint -0,6% à -1,1% avec les inhibiteurs de la DPP-4.⁴⁹ Globalement, la différence en termes de réduction du taux d'HbA1c est de 0,49 % (IC 95 %, 0,31 à 0,67) entre les deux approches de type incrétine.¹⁶

Il y a très peu d'essais cliniques qui ont comparé directement un inhibiteur de la DPP-4 (par ailleurs tous réalisés avec la sitagliptine) avec un agoniste des récepteurs du GLP-1.^{6, 50} Les principaux résultats sont rassemblés dans le tableau 2.⁵¹⁻⁵⁶ Ils confirment les comparaisons indirectes rassemblées dans les méta-analyses avec une réduction plus importante du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel avec les agonistes du GLP-1 par comparaison avec la sitagliptine 100 mg; par contre, les différences en termes de variations de pression artérielle ne sont pas consistantes d'un essai à l'autre. Au vu des études disponibles, le liraglutide se compare favorablement par rapport aux autres approches de type incrétine, que ce soit l'exénatide ou la sitagliptine.²¹

ORIENTATION DES CHOIX THERAPEUTIQUES

Le consensus statement de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), publié début 2009, offrait une place aux agonistes des récepteurs au GLP-1 après l'échec d'un traitement par la metformine, comme alternative à un sulfamide ou à une insuline basale (considérés comme 1^{er} choix) ou encore comme alternative à la pioglitazone (en tant que 2^{ème} choix), alors qu'il ne retenait pas les inhibiteurs de la DPP-4.⁵⁷ Ces recommandations avaient été critiquées, car elles semblaient relever davantage de l'opinion de quelques experts que de preuves péremptoires apportées par la médecine factuelle.⁵⁸ Par contre, les gliptines occupent une place de choix, en mono-, bi ou tri-thérapie, dans l'algorithme décisionnel proposé, pratiquement au même moment, par l'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology.⁵⁹

Les nouvelles recommandations de la prise en charge du DT2, publiées conjointement par l'ADA et l'EASD début 2012, ont particulièrement insisté sur l'importance d'avoir une approche thérapeutique centrée sur le patient.⁶⁰ Cette fois, les inhibiteurs de la DPP-4 figurent comme alternative pharmacologique après échec d'une monothérapie par metformine, au même niveau que les agonistes des récepteurs au GLP-1, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione (pioglitazone), un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales (acarbose) ou encore une insuline basale. Les auteurs insistent sur quelques éléments susceptibles d'orienter le choix du clinicien. Ainsi, en cas de risque hypoglycémique, il faut privilégier les incrétines, la pioglitazone ou encore l'acarbose. En cas d'obésité et du souhait de faire perdre du poids (ou en tout cas de ne pas en faire prendre), il convient de donner la préférence à un agoniste des récepteurs au GLP-1, le seul traitement à provoquer un amaigrissement, voire une gliptine ou encore l'acarbose qui sont neutres sur le plan pondéral. Enfin, si le coût du traitement est à l'avant-plan, l'ajout d'un sulfamide est certainement la solution la moins onéreuse (mais avec un risque d'hypoglycémie et de gain de poids) ; à noter que du point de vue du coût, les gliptines sont moins chères que les agonistes des récepteurs au GLP-1. Dans ces dernières recommandations, il est fait mention que les agonistes des récepteurs au GLP-1 ont une efficacité qualifiée de « high », comparable à celle des sulfamides, alors que l'efficacité des gliptines est étiquetée d'« intermediate ». Cette différence entre gliptines et sulfamides en termes d'efficacité peut être contestée au vu des méta-analyses publiées et des essais cliniques comparatifs directs disponibles qui montrent une efficacité assez comparables entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les sulfonylurées.^{50, 61}

Enfin, dans les recommandations de l'International Diabetes Federation (IDF), les inhibiteurs de la DPP-4 sont positionnés en second choix, après échec et en complément de la metformine, avec comme alternative une gliptazone ou un inhibiteur des alpha-glucosidases ; par contre, les agonistes des récepteurs au GLP-1 ne sont placés qu'en troisième intention, au même niveau qu'une triple thérapie orale ou l'ajout d'une insuline basale ou pré-mixée, sans doute en raison d'un coût plus élevé et d'une modalité d'administration plus complexe.⁶²

Ainsi, la comparaison des différentes recommandations met en évidence des différences assez nettes quant au positionnement respectifs des agonistes des récepteurs au GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4, ce qui démontre bien que le choix est difficile. Les avantages des inhibiteurs de la DPP-4⁶ et ceux des agonistes des récepteurs au GLP-1⁷ ont été rappelés dans deux papiers parus, en cette année 2012, dans une série « for debate ». Nous y avons particulièrement insisté sur le fait que tenter de répondre à la question de savoir si une classe des incrétines était supérieure à l'autre était probablement vain, tant il y avait des différences entre les deux approches et tant l'hétérogénéité marquée du DT2 offrait une place de choix à l'une ou l'autre approche thérapeutique, en fonction des particularités propres au patient.⁶ Un essai de proposition d'algorithme décisionnel est schématisé dans la figure 2 et donné à titre indicatif pour aider le clinicien dans sa réflexion et l'orientation de ses choix thérapeutiques. Comme dans l'algorithme de l'IDF, il nous paraît qu'une gliptine peut être préférée à un agoniste des récepteurs au GLP-1, dans la majorité des cas, après échec de la metformine. C'est notamment le cas chez les patients DT2 à risque hypoglycémique (net avantage, de ce point de vue, par rapport aux sulfamides) et dans la population âgée où les inhibiteurs de la DPP-4 paraissent avoir un ratio efficacité/sécurité et une facilité d'emploi particulièrement intéressants.⁶³ Un GLP-1 agoniste pourrait cependant se justifier si une perte pondérale était un objectif majeur ou si le taux d'HbA1c était élevé à un niveau tel qu'il y ait peu de chance qu'une gliptine ramène cette valeur dans les cibles souhaitées (par exemple, < 7 %). Dans les recommandations anglaises NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), un indice de masse corporelle > 35 kg/m² est considéré comme un critère important pour prescrire préférentiellement un agoniste des récepteurs au GLP-1, comme le liraglutide.²⁶

En cas d'échec d'une bithérapie orale, l'ajout d'un agoniste des récepteurs au GLP-1 a démontré toute sa valeur et permet d'éviter ou de retarder le passage à l'insuline.^{26, 64} Cette solution est sans doute plus efficace qu'une triple thérapie orale comprenant une gliptine, chez des patients présentant par ailleurs un DT2 déjà très évolué, même si cela reste à démontrer dans un essai clinique contrôlé comparatif direct (les essais disponibles jusqu'à présent concernent des patients uniquement traités par metformine)^{52, 53, 55, 56} (Tableau 2). Elle permet également d'espérer obtenir une perte pondérale, contrairement à la prise de poids généralement observée avec l'insuline ou une glitazone.²⁶ Enfin, des études récentes indiquent l'intérêt d'associer un inhibiteur de la DPP-4 ou un agoniste des récepteurs au GLP-1 chez des patients DT2 devenus insulino-requérants avec l'optique d'obtenir une épargne des besoins insuliniques, une réduction du risque hypoglycémique et une moindre prise de poids.²⁶ Ainsi, il ne fait guère de doute que le champ d'action des incrétines va encore s'étendre à l'avenir parmi les modalités thérapeutiques du DT2.²

CONCLUSION

Au vu de l'ensemble des données disponibles, on ne peut affirmer que les agonistes des récepteurs au GLP-1 soient supérieurs aux inhibiteurs de la DPP-4⁷ ou inversement.⁶ En effet, les deux approches incrétines offrent chacune des avantages et des désavantages si l'on considère les différents paramètres à prendre en compte en pratique clinique, à savoir l'efficacité, la tolérance, la facilité d'emploi et le coût. Par ailleurs, le profil du patient DT2 est extrêmement hétérogène de telle sorte que le traitement doit être, si

possible, ajusté en fonction des caractéristiques individuelles, des objectifs thérapeutiques (à expliquer et négocier avec le patient), des ressources disponibles et des préférences du patient.⁶⁰ Cet article donne quelques éléments clés pouvant orienter le choix du clinicien dans la prise en charge d'une pathologie beaucoup plus complexe qu'il n'y apparaît de prime abord, le DT2, une maladie évolutive aux complications multiples, en particulier cardiovasculaires.

Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d'aucun soutien financier. Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant 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.

Figure 1 : Illustration du mode d'action des deux grandes classes de médicaments agissant via le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GLP-1 R : récepteur au GLP-1. DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4.

Figure 2 : Place des médicaments à effet incrétine dans le traitement du diabète de type 2. Attention, ces propositions sont données à titre indicatif et ne sont en aucun cas des recommandations officielles.

(*) La pioglitazone, un glinide ou l'acarbose peuvent être une alternative au sulfamide dans certains pays, mais sont globalement beaucoup moins utilisés. Une insulinothérapie peut être aussi éventuellement proposée dès ce stade, mais peu pratiquée.

Tableau 1 ; Comparaison des caractéristiques communes et des différences entre les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Caractéristiques/effets	Agonistes des récepteurs au GLP-1	Inhibiteurs de la DPP-4
Molécules	Exénatide (Byetta®, Bydureon®) Liraglutide (Victoza®) Lixisénatide (Lixumia®) Albiglutide Dulaglutide Taspoglutide	Sitagliptine (Januvia®) Vildagliptine (Galvus®) Saxagliptine (Onglyza®) Linagliptine (Trajenta®) Alogliptine (Nesina®, au Japon)
Administration	Injection sous-cutanée	Prise orale
Mécanismes	Augmentation importante des taux de GLP-1 (ou équivalent) d'origine exogène	Augmentation modérée des taux de GLP-1 d'origine endogène Augmentation des taux de GIP
Effets pancréatiques (glucose-dépendants)	Augmentation de la sécrétion d'insuline (effet incrétine) Diminution de la sécrétion de glucagon	Augmentation de la sécrétion d'insuline (effet incrétine) Diminution de la sécrétion de glucagon
Effets extra-pancréatiques	Ralentissement de la vidange gastrique (surtout exénatide) Effet anorexigène central	Pas ou peu de ralentissement de la vidange gastrique Effet anorexigène central faible
Réduction du taux d'HbA1c	-1,1 à -1,6%	-0,6 à -1,1%
Réduction pondérale	-2 à -4 kg	0 à -1 kg
Effets hémodynamiques	Diminution de la pression artérielle systolique Augmentation de la fréquence cardiaque	Peu d'effets sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaque
Effets lipidiques	Diminution de l'hyperlipidémie post-prandiale et des triglycérides	Légère diminution du cholestérol
Risque hypoglycémique	Nul (sauf si association à insuline ou sulfamide)	Nul (sauf si association à insuline ou sulfamide)

Effets indésirables	Nausées, vomissements Anticorps (exénatide > liraglutide) Risque de pancréatite ?	Bonne tolérance Infections respiratoires ? Risque de pancréatite ?
Indications officielles (*)	Tous les stades du diabète de type 2 (de la monothérapie à la combinaison à l'insuline)	Tous les stades du diabète de type 2 (de la monothérapie à la combinaison à l'insuline)
Utilisation si insuffisance rénale	Précautions d'utilisation si clairance créatinine < 60 ml/min	Réduction de posologie si créatinine < 45 ml/min (sauf linagliptine)
Essais cliniques cardio-vasculaires en cours	Exscel (exénatide retard) Leader (liraglutide) Elixa (lixisenatide) Rewind (dulaglutide)	Tecos (sitagliptine) Savor-Timi 53 (saxagliptine) Carolina (linagliptine) Examine (alogliptine)

(*) Toutes les indications officielles ne sont pas acceptées au remboursement dans tous les pays pour toutes les molécules commercialisées.

Tableau 2 : Effets observés en ajoutant soit un agoniste des récepteurs au GLP-1, soit un inhibiteur de la DPP-4 (en l'occurrence la sitagliptine 100 mg) chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous monothérapie par metformine ou sous régime seul (étude de Russel-Jones et al) : résultats des essais cliniques comparatifs directs.

Référence	Durée (semaines)	Intervention	n	HbA1c basale (%)	Δ HbA1c (%)	HbA1c <7% (% pts)	Glycémie à jeun (mmol/l)	Δ poids (kg)	PAS/PAD mmHg	FC bpm
DeFronzo et al 2008 ⁵¹	2 ^(a)	Sitagliptine	61	8,5	ND	ND	-0,83	-0,3	ND	ND
		Exénatide 2x 5 μg → 2x10 μg	61	8,5	ND	ND	-1,06	-0,8	ND	ND
Bergental et al 2010 ⁵²	26	Sitagliptine	166	8,5	-0,9	30	-0,9	-0,8	+0,3/ ND	ND
		Exénatide 2mg hebdomadaire	160	8,6	-1,5	59	-1,8	-2,3	-3,7/ ND	ND
Wysham et al 2011 ⁵³	52 ^(b)	Passage de la sitagliptine à l'exénatide (26 - 52 semaines)	116	7,5	-0,31	+17	-0,7	-1,1	-2,7/ -0,4	ND
Russel-Jones et al 2012 ⁵⁴	26	Sitagliptine	163	8,5	-1,15	43	-1,1	-0,8	-1,8/ ND	+0,5
		Exénatide 2 mg hebdomadaire	248	8,5	-1,53	63	-2,3	-2,0	-1,3/ ND	+1,5
Pratley et al 2010 ⁵⁵	26	Sitagliptine	219	8,5	-0,9	21	-0,83	-0,96	-1,78/ -0,94	-0,64
		Liraglutide 1,2 mg	225	8,4	-1,24	44	-1,87	-2,86	-0,55/ -0,71	+2,32
		Liraglutide 1,8 mg	221	8,4	-1,50	55	-2,14	-3,38	-0,72/ +0,07	+3,94
Pratley et al 2011 ⁵⁶	52 ^(b)	Sitagliptine	151	8,5	-0,88	27	ND	-1,16	-1,03/ -1,47	+0,09
		Liraglutide 1,2 mg	135	8,4	-1,29	50	ND	-2,78	-0,37/ -0,53	+1,72
		Liraglutide 1,8 mg	150	8,4	-1,51	63	ND	-3,68	-2,55/ -0,87	+3,09

Δ : changement versus valeur basale. ND : non disponible. PAS : pression artérielle systolique. PAD : pression artérielle diastolique. FC : fréquence cardiaque exprimée en battements par minute (bpm).

(a) Essai en ordre croisé de courte durée

(b) Même étude que la précédente avec un suivi d'une année

References

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
2. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-97.
3. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 2012;55:1865-8.
4. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011;54:10-8.
5. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N. Les incrétinomimétiques et incrétinopotenteurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2007;3:1884, 86-8.
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;23:126-31.
7. Madsbad S. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists: no. *Eur J Intern Med* 2012;23:132-6.
8. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S27-37.
9. Gallwitz B. GLP-1 agonists and dipeptidyl-peptidase IV inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 2011;203:53-74.
10. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
11. Gallwitz B. Anorexigenic effects of GLP-1 and its analogues. *Handb Exp Pharmacol* 2012;published on line 2012/01/18;doi: 10.1007/978-3-642-24716-3_8:185-207.
12. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33:187-215.
13. Cariou B. Harnessing the incretin system beyond glucose control: Potential cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012;published on line 2012/06/08;doi: 10.1016/j.diabet.2012.04.003.
14. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs* 2011;71:1675-88.
15. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;published on line 2011/10/07;doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2:CD006423.
16. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
17. Scheen AJ, Van Gaal LF. Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 apres échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege* 2008;63:158-65.
18. Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15:1-30.
19. Scheen AJ, Van Gaal LF. Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2010;65:464-70.
20. Perry CM. Liraglutide: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71:2347-73.
21. Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin-related anti-hyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab* 2012;14 Suppl 2:20-32.
22. Christensen M, Knop FK, Vilsboll T, Holst JJ. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:549-57.
23. Scheen AJ. Exenatide once weekly in type 2 diabetes. *Lancet* 2008;372:1197-8.
24. Murphy CE. Review of the safety and efficacy of exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus (june). *Ann Pharmacother* 2012;published on line 2012/06/07;doi: 10.1345/aph.1Q722.

25. Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45:850-60.
26. Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:304-14.
27. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
28. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
29. Verges B, Bonnard C, Renard E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system. *Diabetes Metab* 2011;37:477-88.
30. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:215764.
31. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
32. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:559-66.
33. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027-31.
34. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:528-42.
35. Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Pharmacother* 2012;46:710-7.
36. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
37. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29:14-25.
38. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 3:57-64.
39. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;published on line 2012/04/24;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x.
40. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-6.
41. Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care* 2011;34:369-74.
42. Morales J. The pharmacologic basis for clinical differences among GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2011;123:189-201.
43. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010;64:984-90.
44. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:573-88.
45. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58.
46. Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-76.
47. Scheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet* 2010;375:1410-12.
48. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;published on line 2012/04/05;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x.

49. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther* 2012;published on line 2012/05/23;doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
50. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38:89-101.
51. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-52.
52. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:431-9.
53. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, Yan P, Walsh B, Malone J, et al. DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med* 2011;28:705-14.
54. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012;35:252-8.
55. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-56.
56. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.
57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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.
58. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258-69.
59. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
60. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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.
61. Scheen AJ. Controversy about the relative efficacy of DPP-4 inhibitors. *Diabetologia* 2012;55:In press.
62. International Diabetes Federation. Treatment algorithm for people with type 2 diabetes. <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes?language=fr> 2012;published on line;doi.
63. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther* 2012;29:218-33.
64. 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;158:773-84.