|  |  |
| --- | --- |
| vildagliptine | **PHARMACODYNAMIE** [(début page)](#pub) |

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés en cas de diabète, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH02.

La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans.

*Mécanisme d'action :*

L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

*Effets pharmacodynamiques :*

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. 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-ß (homeostasis model assessment-ß), le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés. Chez des sujets non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie.

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, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie, cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon, due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie.

Une augmentation des taux de GLP-1 est connue pour retarder la vidange gastrique ; cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine.

*Efficacité et sécurité clinique :*

Plus de 15 000 patients diabétiques de type 2 ont participé à des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo ou versus comparateur actif, avec une durée de traitement allant jusqu'à 2 ans ou plus. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée à plus de 9000 patients à des doses quotidiennes de 50 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour. Plus de 5000 patients hommes et plus de 4000 patients femmes ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Plus de 1900 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée 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 et une thiazolidinedione a amélioré le contrôle glycémique, diminuant significativement le taux d'HbA1c en fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (cf tableau 8).

Au cours des essais cliniques, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA1c avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA1c plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA1c initial a diminué de - 1 % sous vildagliptine (50 mg deux fois par jour) versus - 1,6 % sous metformine (avec titration à 2 g par jour), la non-infériorité statistique n'ayant pas été atteinte. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés avec une incidence significativement plus faible chez les patients traités par vildagliptine par rapport à ceux traités par metformine.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la rosiglitazone (8 mg une fois par jour). Chez les patients qui avaient un taux initial moyen d'HbA1c de 8,7 %, les diminutions moyennes ont été de - 1,20 % avec la vildagliptine et de - 1,48 % avec la rosiglitazone. Les patients recevant de la rosiglitazone ont présenté une augmentation moyenne du poids (+ 1,6 kg) alors que ceux recevant de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (- 0,3 kg). L'incidence des oedèmes périphériques a été plus faible dans le groupe traité par vildagliptine que dans le groupe traité par rosiglitazone (2,1 % versus 4,1 % respectivement).

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (jusqu'à 320 mg par jour). Après 2 ans, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c de 8,6 %, les diminutions moyennes d'HbA1c ont été de - 0,5 % avec la vildagliptine et de - 0,6 % avec le gliclazide. La non-infériorité statistique n'a pas été atteinte. La vildagliptine a été associée à un nombre plus faible d'hypoglycémie (0,7 %) que le gliclazide (1,7 %).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la pioglitazone (30 mg une fois par jour) chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine (dose quotidienne moyenne : 2020 mg). Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c de 8,4 %, les diminutions moyennes ont été de - 0,9 % avec l'association vildagliptine et metformine et de - 1,0 % avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de + 1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine versus + 0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg par jour  = dose moyenne à 2 ans  : 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose quotidienne moyenne : 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c de 7,3 %, les diminutions moyennes d'HbA1c ont été de - 0,4 % avec l'association vildagliptine et metformine et de - 0,5 % avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de - 0,2 kg versus + 1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7 %) que dans le groupe glimépiride (16,2 %). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA1c était similaire aux valeurs initiales dans les 2 groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.

Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne : 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg par jour). Après 1 an, les réductions moyennes d'HbA1c ont été de - 0,81 % avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA1c de 8,4 %) et de - 0,85 % avec l'association vildagliptine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA1c de 8,5 %) ; la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95 % : - 0,11 à 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de + 0,1 kg en comparaison à + 1,4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d'HbA1c a diminué de - 1,82 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de - 1,61 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de - 1,36 % avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de - 1,09 % avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c de 8,6 %. La diminution du taux d'HbA1c chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c >= 10,0 % était plus importante.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 24 semaines a été menée afin d'évaluer l'effet d'un traitement par une dose de vildagliptine de 50 mg une fois par jour en comparaison avec le placebo chez 515 patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (n = 294) ou une insuffisance rénale sévère (n = 221). A l'état initial, 68,8 % et 80,5 % des patients présentant respectivement une insuffisance rénale modérée et sévère étaient traités avec de l'insuline (dose moyenne quotidienne de 56 unités et 51,6 unités respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA1c comparé au placebo (différence de - 0,53 %) à partir d'un taux initial moyen de 7,9 %. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA1c comparé au placebo (différence de - 0,56 %) à partir d'un taux initial moyen de 7,7 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine (>= 1500 mg par jour) et du glimépiride (>= 4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA1c comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA1c de 8,8 % était de - 0,76 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou prémélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (N = 276) ou sans metformine concomitante (N = 173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA1c comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA1c de 8,8 % était de - 0,72 %. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne versus placebo de l'HbA1c était de - 0,63 % et - 0,84 %, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4 % et 7,2 % dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+ 0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (- 0,7 kg).

Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA1c quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (- 0,5 % versus - 0,2 %). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9 % versus 29,6 %).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 8 : 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 ITT) | | | |
|  | HbA1c moyenne initiale (%) | Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24 | |
| par rapport aux valeurs initiales | par rapport au placebo (IC à 95 %) |
| *Études en monothérapie contrôlées contre placebo :* | | | |
| Étude 2301 : Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 90) | 8,6 | - 0,8 | - 0,5\* (- 0,8, - 0,1) |
| Étude 2384 : Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 79) | 8,4 | - 0,7 | - 0,7\* (- 1,1, - 0,4) |
| *Études en association :* | | | |
| Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + metformine (n = 143) | 8,4 | - 0,9 | - 1,1\*\* (- 1,4, - 0,8) |
| Vildagliptine 50 mg/jour + glimépiride (n = 132) | 8,5 | - 0,6 | - 0,6\*\* (- 0,9, - 0,4) |
| Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + pioglitazone (n = 136) | 8,7 | - 1,0 | - 0,7\*\* (- 0,9, - 0,4) |
| Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour + glimépiride (n = 152) | 8,8 | - 1,0 | - 0,8\*\* (- 1,0, - 0,5) |

\*  p < 0,05 en comparaison versus placebo.

\*\*  p < 0,05 en comparaison versus placebo + comparateur.

*Population pédiatrique :*

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la vildagliptine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).