

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Jentaducto[®], combinaison fixe linagliptine-metformine pour le traitement du diabète de type 2

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

RÉSUMÉ : En cas d'échec de la metformine, plusieurs options médicamenteuses sont possibles pour traiter le diabète de type 2. Parmi celles-ci, l'ajout d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), souvent appelé gliptine, est de plus en plus considéré au vu de l'absence de risque d'hypoglycémie et de prise de poids, deux avantages par rapport à un sulfamide. La combinaison d'une gliptine et de la metformine améliore davantage le contrôle glycémique que l'une ou l'autre monothérapie, en raison de mécanismes d'action complémentaires. La plupart des patients diabétiques de type 2 sont traités quotidiennement par de nombreux médicaments en raison de la présence de comorbidités de telle sorte que la mauvaise observance thérapeutique est un risque évident dans cette population. Le recours à des associations peut faciliter une meilleure observance et c'est dans cette optique que plusieurs combinaisons fixes gliptine-metformine ont été commercialisées. La dernière disponible est le Jentaducto[®] qui est une combinaison fixe de linagliptine, un inhibiteur sélectif de la DPP-4 sans élimination rénale, et de metformine, l'antidiabétique oral de première ligne. Ce médicament est disponible aux dosages de 2,5 mg linagliptine/850 mg metformine et 2,5 mg linagliptine/1.000 mg metformine, et est administré en deux prises par jour avec le repas. Alors que la linagliptine peut être administrée quelle que soit la fonction rénale, la combinaison fixe doit tenir compte des restrictions imposées par la présence de la metformine.

MOTS-CLÉS : *Combinaison fixe - Diabète de type 2 - Metformine - Linagliptine - Observance*

JENTADUCTO[®], FIXED COMBINATION OF LINAGLIPTIN PLUS METFORMIN FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : In case of failure of metformin monotherapy, several pharmacological strategies may be considered for the treatment of type 2 diabetes. Among these, the addition of an inhibitor of the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme, a medication commonly named as gliptin, is increasingly used because of two main advantages over sulfonylureas, i.e. the absence of both hypoglycaemia and weight gain. The combination of a gliptin and metformin further improves glycaemic control compared to either monotherapy, due to complementary mechanisms of action. Most patients with type 2 diabetes are treated every day with numerous drugs because of the presence of comorbidities so that poor drug compliance is a major concern in such a population. The use of fixed-dose combinations (FDCs) may improve compliance and, therefore, several gliptin-metformin FDCs are now available. The most recent one is Jentaducto[®], which combines linagliptin, a selective DPP-4 inhibitor without renal excretion, and metformin, the first-line antidiabetic compound. This FDC is commercialized with two dosages of metformin, i.e. 2.5 mg linagliptin/850 mg metformin and 2.5 mg linagliptin/1.000 mg metformin, and should be administered twice daily with meal. While linagliptin may be prescribed whatever the renal function, the use of FDC should take into account classical restrictions imposed by the presence of metformin.

KEYWORDS : *Compliance - Fixed-dose combination - Metformin - Linagliptin - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La metformine est considérée comme le premier choix, incontestable actuellement, pour le traitement pharmacologique du diabète de type 2 (1). Elle peut même être utilisée, moyennant certaines précautions, dans des groupes de patients considérés comme à risque d'acidose lactique et chez lesquels elle avait été (trop) longtemps contre-indiquée, privant ainsi ces patients d'un médicament efficace et raisonnablement sûr (2). En cas d'échec de la monothérapie par metformine, plusieurs options thérapeutiques s'offrent au clinicien (1). Parmi celles-ci, les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), médicaments

potentialisant l'effet «incrétine», occupent une place de plus en plus importante en clinique (3). Plusieurs médicaments de cette classe sont déjà disponibles en Belgique, la sitagliptine (Januvia[®]) (4), la vildagliptine (Galvus[®]) (5), la saxagliptine (Onglyza[®]) (6) et la linagliptine (Trajenta[®]) (7). Ces différents médicaments ont été présentés en détail dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue lors de leur mise sur le marché (4-7).

L'association metformine-gliptine est sans doute celle qui a été parmi les plus étudiées dans la littérature (8, 9). Diverses combinaisons fixes ont été mises à la disposition des cliniciens, sitagliptine plus metformine (10), vildagliptine plus metformine (5), saxagliptine plus metformine (11) et linagliptine plus metformine (12). Le but de cet article est de présenter les caractéristiques de la dernière combinaison de ce type mise sur le marché en Belgique, le Jentaducto[®] combinant linagliptine et metformine (12, 13). Les caractéristiques de la linagliptine (Trajenta[®]) ont déjà été présentées de façon détaillée dans la revue (7). Nous

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

(2) Professeur, Université d'Anvers, Chef de Service Diabétologie-Endocrinologie et Maladies Métaboliques.

focaliserons donc cet article sur les particularités de cette association et nous tenterons de préciser sa place dans le traitement du diabète de type 2 en insistant sur la problématique de l'observance thérapeutique dans cette maladie chronique (14).

COMPLÉMENTARITÉ DES MÉCANISMES D'ACTION

La metformine et un inhibiteur de la DPP-4, comme la linagliptine, exercent des effets anti-hyperglycémiant par des mécanismes d'action différents et, à vrai dire, complémentaires (fig. 1) (15).

La metformine, ce biguanide utilisé depuis plus de 60 ans et positionné actuellement comme antidiabétique de première ligne (1), exerce un effet anti-hyperglycémiant par des actions multiples, mais sans augmenter la sécrétion d'insuline (16). Au contraire, elle a plutôt un effet d'épargne insulinaire, en diminuant la production hépatique de glucose (action principale, en partie en activant l'enzyme AMPK pour «AMP-activated protein Kinase»), en améliorant (certes assez faiblement) la sensibilité à l'insuline (dans les muscles et dans le foie) et en réduisant légèrement l'absorption intestinale de glucose. Plus récemment, il a également été montré que la metformine augmente légèrement la libération de GLucagon-like Peptide-1 (GLP-1) par les cellules intestinales, effet sans

doute accessoire mais qui peut être intéressant lorsqu'il est associé à une inhibition de l'enzyme qui dégrade cette hormone incrétine (12).

La linagliptine (7), comme les autres gliptines, cible essentiellement les hormones incrétines, dont le GLP-1 et le GIP («Gastric Inhibitory Peptide» ou «glucose-dependent insulinotropic polypeptide»), en inhibant l'enzyme DPP-4 qui les inactive (17). Cet effet permet d'augmenter les concentrations plasmatiques de GLP-1 d'un facteur 3 environ. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline (effet incrétine) et inhibe la sécrétion de glucagon. Ces deux actions sur les hormones pancréatiques se font de façon glucose-dépendante, de telle sorte que les gliptines n'exposent pas à un risque accru d'hypoglycémies. Par ailleurs, le GLP-1 exerce des effets anorexigènes, par un effet central (action sur des récepteurs hypothalamiques) et par un effet périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). Ces effets contribuent à ne pas prendre de poids lors d'un traitement par gliptine malgré l'amélioration du contrôle glycémique (et la réduction de la glucosurie qui l'accompagne) et, parfois, entraînent même une légère perte pondérale (moins marquée cependant que celle observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1) (3).

Au vu de ces actions complémentaires des deux molécules, l'utilisation d'une combinaison fixe linagliptine-metformine paraît parti-

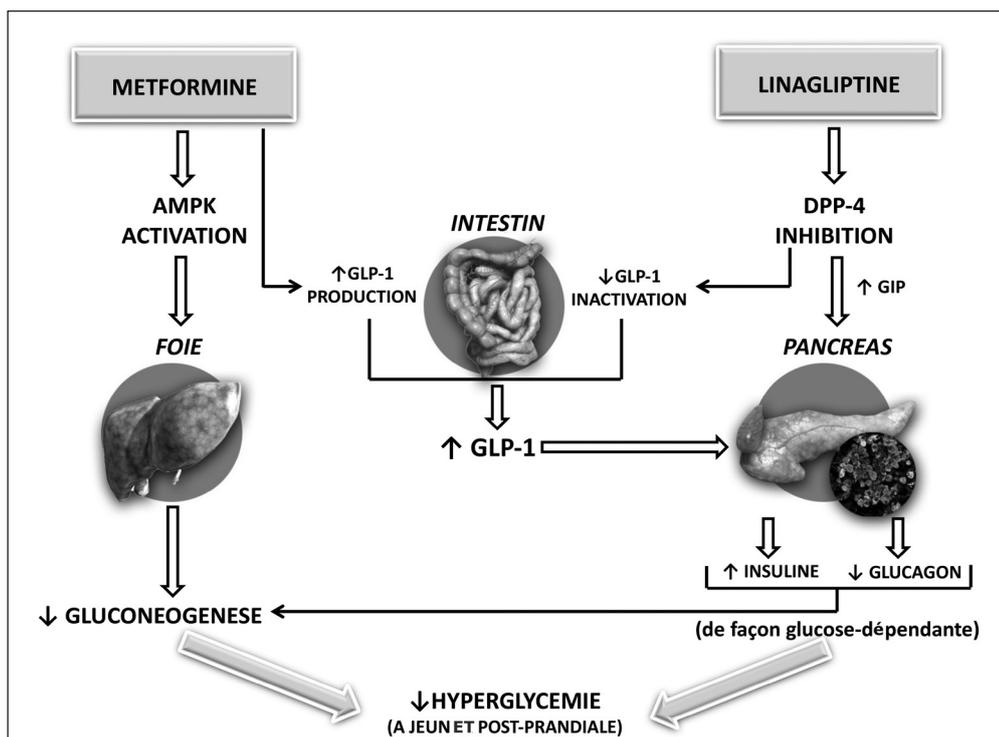


Figure 1. Illustration des effets métaboliques complémentaires de la linagliptine, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et de la metformine. AMPK : «AMP-activated protein Kinase». GIP : «Gastric Inhibitory Peptide», plus volontiers appelé maintenant «glucose-dependent insulinotropic polypeptide». GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1. Adapté de la référence (12).

culièrement appropriée pour cibler plusieurs anomalies physiopathologiques caractérisant le diabète de type 2 (15, 18).

ABSENCE D'INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Un travail a étudié les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la linagliptine (10 mg/jour) et la metformine (850 mg 3x/jour), administrées seules ou concomitamment pendant 3 à 9 jours (jusqu'à l'état d'équilibre), chez 16 sujets sains de sexe masculin (19). Les résultats pharmacocinétiques montrent que la linagliptine n'influence pas significativement l'exposition à la metformine. Cependant, la metformine modifie modestement la biodisponibilité de la linagliptine, avec une augmentation de 20 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques, sans modifier la concentration maximale. La metformine en tant que telle n'a pas d'effet sur l'activité de la DPP-4 et l'inhibition de la DPP-4 induite par la linagliptine n'est pas affectée par l'administration concomitante de la metformine. Au vu de ces résultats, la co-administration de linagliptine et de metformine ne semble pas influencer, de façon cliniquement significative, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'un ou l'autre agent (19).

Par ailleurs, trois études de bio-équivalence, au protocole comparable (essai ouvert, randomisé, en dose unique, en ordre croisé, chez 94-96 sujets volontaires sains) ont été réalisées avec trois combinaisons fixes de linagliptine et de metformine (2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/850 mg et 2,5 mg/1.000 mg). Elles ont démontré que ces trois formulations sont bioéquivalentes en comparaison à l'administration séparée des deux composants aux mêmes doses (12, 13). Enfin, chez des sujets sains recevant une combinaison fixe de linagliptine 2,5 mg/metformine 1.000 mg, la prise d'un repas gras n'a pas influencé l'exposition à la linagliptine. Par contre, elle a réduit de 18 % la concentration maximale de metformine, tout en retardant de 2 heures la survenue du pic de concentration. Ces modifications ne sont pas considérées comme pouvant avoir une quelconque répercussion clinique, au vu du mode d'action de la metformine (12, 13).

RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

Différentes études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ajout de linagliptine chez des patients diabétiques de type 2 imparfaitement contrôlés par de la metformine à une posologie ≥ 1.500 mg/jour

(tableau I). Deux études ont comparé l'addition de la linagliptine à un placebo et démontré une meilleure efficacité sur les paramètres classiques du contrôle glycémique que sont la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des glycémies à jeun et post-prandiale (tableau I) (20, 21). L'incidence des hypoglycémies n'a pas été augmentée par l'addition de linagliptine et l'évolution pondérale a été sensiblement comparable à celle observée sous placebo.

Une autre étude a comparé l'administration de la linagliptine en deux prises par jour par rapport à une seule prise par jour, en combinaison avec la metformine administrée séparément en deux prises par jour (22). La linagliptine 2,5 mg deux fois par jour ne s'est pas révélée inférieure en termes de diminution du taux d' HbA_{1c} et de la glycémie à jeun, après une période de 12 semaines, en comparaison avec une seule prise par jour de 5 mg, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine; par ailleurs, le profil de tolérance et de sécurité a été comparable avec les deux modalités thérapeutiques.

Une importante étude de deux ans a comparé, dans un protocole face à face, la linagliptine (5 mg; n=777) à un sulfamide, le glimépiride (1-4 mg; n=775), en une prise par jour, en association avec un traitement de base par metformine (dose journalière ≥ 1.500 mg chez 93% des patients) (23). La linagliptine s'est avérée non inférieure par rapport au glimépiride (différence concernant la diminution du taux d' HbA_{1c} : 0,20%, intervalle de confiance à 97,5% 0,09-0,30; valeur inférieure au seuil pré-défini de 0,35%). Par ailleurs, un nombre significativement moindre d'hypoglycémies a été rapporté chez les patients traités par linagliptine (7% *versus* 36%, $p < 0,0001$), avec pratiquement quasi aucune hypoglycémie sévère (1 *versus* 12 patients) en comparaison avec le glimépiride (tableau II).

Enfin, une étude a testé l'efficacité et la sécurité de l'instauration d'emblée d'une combinaison linagliptine plus metformine par comparaison à une monothérapie par un des deux médicaments (tableau II) (24). Ce vaste essai double-aveugle, ayant enrôlé 791 patients diabétiques de type 2 traités par mesures hygiéno-diététiques, a comporté 6 bras : combinaison fixe 2,5 mg de linagliptine + 500 mg de metformine 2 x/jour, combinaison fixe 2,5 mg de linagliptine + 1.000 mg de metformine 2 x/jour, linagliptine 5 mg 1 x/jour, metformine 500 mg 2 x/jour, metformine 1.000 mg 2 x/jour et pla-

TABLEAU I. PRINCIPAUX ESSAIS CLINIQUES AYANT TESTÉ L'EFFICACITÉ DE LA COMBINAISON LINAGLIPTINE-METFORMINE CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 TRAITÉS PAR METFORMINE SEULE (≥ 1.500 MG/JOUR) [ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE (13)]

		Nombre de patients	Durée de l'étude (semaines)	HbA _{1c} initiale (% /mmol/mol)	HbA _{1c} Changement versus baseline (%)	Glycémie à jeun Changement versus baseline (mg/dl)	Poids corporel Changement versus baseline (kg)	Hypoglycémie (% patients)
Forst et al 2010 (20)	Linagliptine 5 mg 1x/jour	66	12	8,50/69	-0,48	-22	-0,57	0
	Linagliptine 10 mg 1x/jour	66	12	8,40/68	-0,42	-16	-1,27	0
	Placebo	71	12	8,40/68	+0,25	+13	-0,84	0
Taskinen et al 2011 (21)	Linagliptine 5 mg 1x/jour	523	24	8,09/65	-0,49	-11	-0,50	0,6
	Placebo	177	24	8,02/64	+0,15	+11	-0,40	2,8
Ross et al 2012 (22)	Linagliptine 5 mg 1x/jour	224	12	7,98/64	-0,52	-18*	-1,00	0,9
	Linagliptine 2,5 mg 2x/jour	223	12	7,96/64	-0,46	-14*	-0,40	3,1
	Placebo	44	12	7,92/63	+0,28	-	-1,10	2,3
Forst et al 2010 (20)	Linagliptine 5 mg 1x/jour	66	12	8,50/69	-0,48	-22	-0,57	0
	Glimépiride 1-3 mg 1x/jour	65	12	8,20/66	-0,68	ND	+0,73	4,6
Gallwitz et al 2012 (23)	Linagliptine 5 mg 1x/jour	776	104	7,70/61	-0,16	-2	-1,40	7
	Glimépiride 1-4 mg 1x/jour	775	104	7,70/61	-0,36	-9	+1,30	36 **
ND : non disponible. * Différence moyenne ajustée par rapport au placebo au lieu de changement par rapport à la valeur initiale (baseline)								
** Hypoglycémie sévère : 12 (2%) avec le glimépiride versus 1 (<1%) avec la linagliptine								

cebo. La réduction du taux d'HbA_{1c} au terme des 24 semaines de traitement, corrigée pour le changement observé sous placebo, a été, respectivement, de 1,3%, 1,7%, 0,6%, 0,8% et 1,2%. Dans un bras ouvert reprenant les patients avec un taux initial d'HbA_{1c} $\geq 11,0\%$, non éligibles pour la randomisation de l'étude principale, la chute d'HbA_{1c} a été de 3,7%, partant d'une moyenne de 11,8%, sous une combinaison fixe de 2,5 mg de linagliptine + 1.000 mg de metformine 2 x/jour. L'incidence d'hypoglycémie a été faible, aux environs de 2%, sous les deux combinaisons fixes comme sous metformine seule, et il n'y a pas eu de variations significatives du poids corporel. Ainsi, la prescription d'emblée d'une combinaison fixe linagliptine plus metformine s'avère plus efficace qu'un traitement par metformine seule, avec un profil de tolérance globalement comparable, confirmant les résultats d'une méta-analyse récente ayant évalué les effets d'un traitement combinant d'emblée un inhibiteur de la DPP-4 à la metformine (25). Cette option thérapeutique n'est cependant pas enregistrée et donc pas

remboursée en Belgique actuellement (voir plus loin).

La sécurité d'emploi de la linagliptine a été confirmée dans une analyse de tous les essais cliniques de phases 2-3 comportant un total de 3.572 patients diabétiques de type 2 (26).

PARTICULARITÉS EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

De nombreux patients diabétiques de type 2 sont susceptibles de développer une insuffisance rénale, en raison de l'hyperglycémie chronique (néphropathie diabétique) et de la présence de comorbidités (hypertension artérielle, responsable d'une néphroangiosclérose) et l'utilisation des médicaments antidiabétiques peut poser des problèmes de sécurité dans ces conditions (27, 28). La linagliptine est le seul inhibiteur de la DPP-4 qui n'est pas éliminé par le rein (7). Dès lors, cette molécule peut être utilisée, de façon sûre, chez le patient présentant une insuffisance rénale, même sévère, sans aucun ajustement posologique, contrairement à la plupart des autres médicaments anti-diabétiques, en ce compris les autres gliptines (28).

TABLEAU II. ESSAI CLINIQUE DE 24 SEMAINES AYANT TESTÉ L'EFFICACITÉ DE LA COMBINAISON LINAGLIPTINE-METFORMINE (AVEC DEUX DOSAGES DE METFORMINE) PAR COMPARAISON À LA MONOTHÉRAPIE OU À UN PLACEBO CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 TRAITÉS PAR RÉGIME SEUL [ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE (24)]

Traitement initié	Nombre de patients	HbA _{1c} initiale (%/mmol/mol)	HbA _{1c} Changement vs baseline (%)	Glycémie à jeun Changement vs baseline (mg/dl)	Poids corporel Changement vs baseline (kg)	Hypo-glycémie* (% patients)	Intolérance digestive ** (% patients)
Linagliptine 5 mg 1x/jour	135	8,70/72	-0,50	-9	+0,2	0	12,0
Metformine 500 mg 2x/jour	141	8,70/72	-0,60	-16	-0,7	1,4	9,7
Metformine 1.000 mg 2x/jour	138	8,50/69	-1,10	-32	-0,5	3,4	15,6
Linagliptine 2,5 mg + Metformine 500 mg 2x/jour	137	8,70/72	-0,20	-32	-0,1	3,5	14,0
Linagliptine 2,5 mg + Metformine 1.000 mg 2x/jour	140	8,70/72	-1,60	-49	-0,8	0	19,6
Placebo	65	8,70/72	+0,10	+11	-0,7	1,4	13,9
Linagliptine 2,5 mg + Metformine 1.000 mg 2x/jour ***	66	11,80/105	-3,70	-74	ND	1,5	19,7

ND : non disponible. * Événements hypoglycémiques rapportés par les investigateurs. ** Intolérance digestive : manifestations indésirables comprenant constipation, diarrhée, gastrite, pyrosis, nausée, vomissement. *** Bras ouvert incluant les patients avec une HbA_{1c} initiale ≥11,0%, non éligibles pour la randomisation de l'essai principal.

La metformine, quant à elle, est éliminée en partie par voie rénale et est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère en raison d'un risque d'accumulation pouvant conduire à une acidose lactique par blocage de la gluconéogenèse hépatique (2, 28). Par contre, selon les dernières recommandations (1), elle peut être utilisée chez le patient avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min), à condition de réduire la posologie de moitié lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) descend en-dessous de 45 ml/min et d'interrompre le biguanide lorsque la valeur chute en dessous de 30 ml/min (2, 28, 29).

La combinaison fixe doit donc être prescrite en respectant les conditions d'utilisation des deux molécules (13). En présence d'une insuffisance rénale, ce sont donc les limitations liées à la metformine qui devront être rencontrées. Elles sont cependant moins fermes actuellement que ce qui avait été préconisé auparavant (2, 29).

PRÉSENTATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Jentaduetto® est disponible aux dosages de 2,5 mg linagliptine/850 mg metformine et 2,5 mg linagliptine/1.000 mg metformine. Il doit être administré en deux prises par jour au moment des repas, généralement matin et soir.

La seule indication actuellement remboursée en Belgique concerne les patients ayant été traités pendant au moins 4 mois par une combinaison libre d'une gliptine et de metformine, avec la démonstration de l'efficacité et de la bonne tolérance de cette association.

L'utilisation du Jentaduetto® n'est guère plus compliquée que celle de la linagliptine : dans les deux cas, le patient doit revenir après 4 mois, soit pour un renouvellement de sa prescription de linagliptine (Trajenta®), soit pour une nouvelle prescription de Jentaduetto®. L'avantage de la combinaison fixe réside dans une plus grande simplicité, susceptible d'améliorer

l'observance thérapeutique (voir ci-dessous) et ainsi, potentiellement, le contrôle glycémique.

Le Jentaduo[®] est contre-indiqué avec une eGFR en dessous de 60 ml/min, à cause des contre-indications de la metformine. Cette restriction, sans doute trop stricte, pourrait être nuancée au vu des dernières recommandations qui acceptent de poursuivre la metformine à la posologie usuelle jusqu'à une eGFR de 45 ml/min, mais imposent de réduire la posologie de moitié lorsque la eGFR descend entre 30 et 45 ml/min (1, 28). Comme il n'existe pas de dosage à 500 mg de metformine dans Jentaduo[®], comme dans aucune des combinaisons fixes d'un inhibiteur de la DPP-4 et de metformine d'ailleurs, les solutions thérapeutiques sont relativement limitées en cas d'insuffisance rénale avancée. Il faudra arrêter le Jentaduo[®], en tout cas, à partir d'une eGFR de 45 ml/min et repasser à une combinaison libre de linagliptine 5 mg une fois par jour et de metformine 500 mg 2x par jour jusqu'à une eGFR de 30 ml/min où la metformine doit être arrêtée et la linagliptine peut être prescrite en monothérapie.

L'avantage du Jentaduo[®] et du Trajenta[®] est que le patient peut rester sur le même dosage de linagliptine, d'abord en combinaison fixe, puis en combinaison libre, même si sa fonction rénale se dégrade, contrairement aux autres inhibiteurs de la DPP-4 (28, 30).

AMÉLIORATION DE L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Le défaut d'observance thérapeutique est un problème majeur dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, comme cela a déjà été discuté en détail dans un article de la revue (14). Le problème est d'autant plus important que ces patients sont généralement confrontés à une maladie asymptomatique et à d'autres comorbidités qui imposent une polymédication au long cours (31). Un premier moyen d'améliorer l'observance du patient est d'utiliser des médicaments bien tolérés (31). L'absence d'hypoglycémies et de prise de poids avec la combinaison linagliptine-metformine représente un avantage indéniable à cet égard, en particulier par comparaison à l'addition d'un sulfamide à la metformine (23). Un autre moyen est d'essayer de simplifier le schéma thérapeutique (32), et le recours à des combinaisons fixes peut probablement y contribuer (33). Une méta-analyse récente a répertorié 10 articles rapportant des études comparant les résultats cliniques obtenus avec combinaisons fixes par rapport à des traitements séparés, pour

un total de 70.573 patients avec diabète (34). En groupant les 4 articles détaillant les valeurs d'HbA_{1c}, une réduction significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} a été rapportée avec les combinaisons fixes (différence : -0,53%; intervalle de confiance à 95% : -0,78- -0,28; p < 0,0001). Ce meilleur résultat s'explique plus que probablement par une meilleure adhérence au traitement, comme cela a pu être quantifié dans huit études comportant des comparaisons de 12 cohortes, dans des protocoles en groupes parallèles ou en ordre croisé (34). Ces combinaisons fixes sont devenues très populaires dans le domaine de l'hypertension artérielle, mais elles restent encore prescrites de façon assez marginale, en tous cas en Belgique, dans le traitement du diabète de type 2. Mises à part les combinaisons relativement récentes glip-tine-metformine (5, 10-12), la seule association fixe antidiabétique disponible en Belgique est le Glucovance[®] qui n'a guère été un succès, notamment en raison du risque d'hypoglycémie provoqué par le glibenclamide (35). Comme explicité ci-dessus, ce risque n'existe pas avec un inhibiteur de la DPP-4, ce qui représente un avantage incontestable (3). La prise d'une combinaison fixe linagliptine-metformine, en ciblant plusieurs anomalies métaboliques du diabète de type 2 avec une seule formulation pharmaceutique, devrait permettre de faciliter la prise en charge des patients atteints de cette maladie et, ainsi, contribuer à améliorer l'observance thérapeutique (18, 32).

CONCLUSION

La combinaison fixe linagliptine plus metformine, commercialisée sous le nom de Jentaduo[®], offre une nouvelle possibilité de prise en charge du diabète de type 2. Elle associe la metformine, antidiabétique oral de première intention, et la linagliptine, un inhibiteur sélectif de la DPP-4 exerçant un effet incrétinopotenteur, non éliminée par le rein. La combinaison de ces deux agents, aux actions complémentaires, améliore le contrôle de la glycémie, tout en gardant un profil de tolérance favorable, sans hypoglycémie et sans prise de poids. L'utilisation d'une combinaison fixe en relais d'une association libre permet de simplifier le traitement et devrait contribuer à améliorer l'observance thérapeutique chez le patient diabétique de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.

2. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited : a critical review of the benefit/risk balance in “at risk” patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 177-190.
3. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
4. 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.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Vildagliptine (Galvus®) et combinaison fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®), dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 161-167.
6. Scheen AJ.— Saxagliptine (Onglyza®) : nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 527-532.
7. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Linagliptine (Trajenta®): un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 91-97.
8. Scheen AJ, Radermecker RP.— Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet*, 2010, **375**, 1410-1412.
9. Fass AD, Gershman JA.— Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. *Adv Ther*, 2013, **30**, 337-353.
10. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 648-654.
11. Scheen AJ.— Metformin + saxagliptin for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 139-146.
12. Scheen AJ.— Linagliptin plus metformin : a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 363-377.
13. Scheen AJ.— Efficacy and safety of Jentaduo® (linagliptin plus metformin). *Expert Opin Drug Saf*, 2013, **12**, 275-289.
14. Paquot N.— Effets néfastes du défaut d’observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.
15. Liu Y, Hong T.— Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*, 2013, May 13. doi: 10.1111/dom.12128. [Epub ahead of print]
16. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al.— Cellular and molecular mechanisms of metformin : an overview. *Clin Sci*, 2012, **122**, 253-270.
17. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 217-221.
18. Koliaki C, Doupis J.— Linagliptin/metformin fixed-dose combination treatment : a dual attack to type 2 diabetes pathophysiology. *Adv Ther*, 2012, **29**, 993-1004.
19. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring S, et al.— Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 1963-1972.
20. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al.— Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2010, **27**, 1409-1419.
21. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al.— Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 65-74.
22. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et al.— Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2012, **28**, 1464-1475.
23. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al.— 2-Year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, **380**, 475-483.
24. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al.— Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 565-574.
25. Dan W, Ling L, Cong L.— Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2013, jun 26. Doi: 10.1111/Dom.12174. [Epub ahead of print].
26. Scherthner G, Barnett AH, Emsler A, et al.— Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 470-478.
27. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d’insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.
28. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
29. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 190-195.
30. Scheen AJ.— Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, **8**, 383-394.
31. Grant RW, Devita NG, Singer DE, et al.— Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1408-1412.
32. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
33. Bailey CJ, Day C.— Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 527-533.
34. Han S, Iglay K, Davies MJ, et al.— Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2012, **28**, 969-977.
35. Scheen AJ.— Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d’une maladie bipolaire. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 448-452.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Belgique.