

# Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2

Prs ANDRÉ J. SCHEEN<sup>a,b</sup> et NICOLAS PAQUOT<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 1384-8

Le diabète de type 2 est une maladie complexe avec de multiples anomalies qui nécessitent souvent une combinaison thérapeutique pour contrôler l'hyperglycémie. La combinaison d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et d'un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) est intéressante puisque les deux médicaments opèrent par des mécanismes différents et potentiellement complémentaires quant à leur action antihyperglycémiant. Une bithérapie (d'emblée ou en deux étapes) s'avère plus efficace que chaque monothérapie chez des patients traités par régime et exercice ou déjà sous metformine. Cette combinaison s'est révélée être bien tolérée, sans induire d'hypoglycémie. Deux combinaisons fixes sont déjà disponibles (saxagliptine-dapagliflozine et linagliptine-empagliflozine) et d'autres sont en développement.

## Gliptin-gliflozin combination for treating type 2 diabetes

Type 2 diabetes (T2D) is a complex disease with multiple defects, which generally require a combination of several pharmacological approaches to control hyperglycaemia. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) and a sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT2i) appears to be an attractive approach because the two drugs exert different and potentially complementary glucose-lowering effects. Dual therapy (initial combination or stepwise approach) is more potent than either monotherapy in patients treated with diet and exercise or already treated with metformin. Combining the two pharmacological options is safe and does not induce hypoglycaemia. Two fixed-dose combinations (FDCs) are already available (saxagliptin-dapagliflozin and linagliptin-empagliflozin) and others are in current development.

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe impliquant plusieurs mécanismes physiopathologiques.<sup>1</sup> Si la metformine, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques, est la première option pharmacologique, une monothérapie s'avère plus ou moins rapidement insuffisante pour atteindre ou maintenir un contrôle glycémique acceptable. Dès lors, le recours à une combinaison de plusieurs médicaments antihyperglycémiant s'avère indispensable. Plusieurs combinaisons pharmacologiques sont possibles en bi ou trithérapie.<sup>2,3</sup> Nous avons discuté dans un article précédent le

rationnel d'une combinaison insuline basale plus un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1).<sup>4</sup> Parmi les combinaisons orales possibles, celles incluant des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i) et des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) suscitent de plus en plus d'intérêts.<sup>5,6</sup> Le but de cet article est de discuter le rationnel en faveur de cette combinaison pour traiter le DT2 et de présenter les résultats des quelques essais cliniques ayant testé l'efficacité et la sécurité de l'association gliptine-gliflozine.

## RATIONNEL SOUS-TENDANT UNE COMBINAISON DPP-4I PLUS SGLT2I

Les DPP-4i sont des antidiabétiques oraux qui augmentent l'effet incrétine en bloquant la dégradation de deux hormones digestives, le GLP-1 et le *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP). A ce titre, ils sont considérés comme des incrétinopotentiateurs et sont de plus en plus utilisés comme alternative aux sulfamides hypoglycémiant.<sup>7</sup> Ils offrent, en effet, l'avantage d'un excellent profil de sécurité, sans augmenter le risque d'hypoglycémie, de prise de poids ou d'accidents cardiovasculaires.<sup>8</sup> Une certaine réduction des apports alimentaires, attribuée au GLP-1 (mais imparfaitement documentée), est probable compte tenu de la neutralité pondérale malgré la réduction de l'hyperglycémie et donc de la glucosurie. Un doute persiste cependant quant à un accroissement du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque après les résultats inattendus de l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine (non confirmés, cependant, dans l'étude TECOS avec la sitagliptine).<sup>9</sup>

Les SGLT2i bloquent la réabsorption du glucose dans le tube contourné proximal du rein et entraînent donc une glucosurie, par ailleurs associée à une natriurèse et une élimination urinaire d'acide urique.<sup>10</sup> Ils améliorent le contrôle glycémique, sans entraîner d'hypoglycémie. Ils réduisent également le phénomène de glucotoxicité ce qui contribue, indirectement, à améliorer la sensibilité de la cellule B au glucose et l'insulinosensibilité.<sup>11-13</sup> Ils favorisent aussi une certaine perte pondérale, abaissent la pression artérielle et diminuent les taux sériques d'acide urique. Par contre, il a été démontré que les SGLT2i augmentent la sécrétion de glucagon, un effet qui pourrait limiter l'effet antihyperglycémiant, et qu'ils entraînent une augmentation des apports alimentaires, phénomène contrariant relativement la perte pondérale.<sup>11,12,14</sup> Le profil d'efficacité et de sécurité des SGLT2i a été revu récemment.<sup>15,16</sup> Cette classe suscite actuellement un intérêt considérable après la démonstration d'une remarquable réduction de la mortalité cardiovasculaire et globale associée à l'em-

<sup>a</sup> Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Liège, <sup>b</sup> Unité de pharmacologie clinique, Centre interfacultaire de recherche du médicament (CIRM), Université de Liège, 4000 Liège, Belgique andre.scheen@chu.ulg.ac.be

pagliflozine dans l'étude EMPA-REG OUTCOME chez des patients DT2 avec antécédents cardiovasculaires,<sup>17</sup> comme détaillé dans un autre article de ce numéro.<sup>18</sup> Les mécanismes susceptibles d'expliquer la réduction de mortalité restent discutés.<sup>19</sup> Un effet diurétique est actuellement privilégié, bien que relativement mal documenté,<sup>20</sup> essentiellement en raison de la rapidité d'apparition de l'effet protecteur, plaidant davantage pour un effet hémodynamique que pour un effet métabolique, et de l'importante réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Si les DPP-4i étaient associés à une augmentation du risque de l'insuffisance cardiaque,<sup>21</sup> ce qui reste controversé,<sup>9</sup> la combinaison à un SGLT2i comme l'empagliflozine, médicament qui réduit largement ce risque, pourrait également s'avérer intéressante.

Ainsi, les DPP-4i et les SGLT2i exercent leur effet antihyperglycémiant via des mécanismes différents et potentiellement complémentaires. C'est le cas, en particulier, pour ce qui concerne leurs effets opposés sur la sécrétion de glucagon et sur l'appétit, ce qui pourrait contribuer à potentialiser l'efficacité. De même un éventuel effet sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en relation avec la gliptine devrait largement être neutralisé (et même davantage) avec la gliflozine, ce qui devrait améliorer la sécurité chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque (tableau 1). Dès lors, il apparaît logique de les associer en cas d'échec de l'utilisation de l'une ou l'autre classe pharmacologique ou même d'emblée en cas d'hyperglycémie importante.<sup>6,22,23</sup> Par ailleurs, des combinaisons fixes ont été enregistrées, ce qui devrait contribuer à simplifier le traitement et à améliorer l'observance thérapeutique des patients DT2.<sup>24,25</sup>

COMBINAISON SAXAGLIPTINE PLUS DAPAGLIFLOZINE

La valeur thérapeutique de la combinaison saxagliptine plus dapagliflozine pour le traitement du DT2 a été analysée récemment.<sup>26</sup> Par ailleurs, la bioéquivalence d'une combinaison fixe saxagliptine/dapagliflozine 2,5/5 mg et 5/10 mg en comparaison avec la coadministration de comprimés séparés a été démontrée dans un essai chez 72 sujets volontaires sains.<sup>27</sup> D'un point de vue pharmacodynamique, une étude a montré que la combinaison saxagliptine plus dapagliflozine entraîne des réductions additionnelles des excursions glycémiques après un repas test liquide et des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine. De façon intéressante, les augmentations des concentrations plasmatiques d'insuline, observées avec la saxagliptine, et de glucagon, enregistrées avec la dapagliflozine, n'étaient plus objectivées avec la combinaison des deux médicaments.<sup>28</sup>

Une étude a comparé, chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous metformine, l'ajout d'une association saxagliptine 5mg/jour plus dapagliflozine 10mg/jour, d'un traitement par saxagliptine 5mg plus placebo et d'un traitement par dapagliflozine 10mg plus placebo.<sup>29</sup> La combinaison saxagliptine-dapagliflozine a entraîné une réduction plus importante des taux d'HbA1c, a augmenté davantage la proportion de patients atteignant une cible d'HbA1c <7%, et a été associée à une diminution plus marquée des glycémies à jeun et postprandiale par rapport à chacun des deux traitements par saxa-

TABLEAU 1 Comparaison des actions des inhibiteurs de la DPP-4 et des SGLT2 chez les patients diabétiques de type2		
(*) EXAMINE (alogliptine), SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine), TECOS (sitagliptine). GLP-1: glucagon-like peptide; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; DFG: débit de filtration glomérulaire.		
Paramètres	Inhibiteurs de la DPP-4	Inhibiteurs des SGLT2
Molécules (disponibles en Europe et aux Etats-Unis)	Alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine	Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine
Organes cibles	Intestin	Rein
Mode d'action	Inhibition de la dégradation du GLP-1 et du GIP (incrétines)	Inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose
Glucosurie	Inchangée/diminuée (suite à la réduction de l'hyperglycémie)	Augmentée (action pharmacologique princeps)
Apport calorique	Légèrement réduit (suite à augmentation du GLP-1)	Légèrement augmenté (compensatoire de la glucosurie)
Sécrétion d'insuline	Augmentée (effet incrétine postprandial)	Diminuée (effet d'épargne)
Sécrétion de glucagon	Diminuée	Augmentée
Production hépatique de glucose	Diminuée	Augmentée
Sensibilité à l'insuline	Plus ou moins inchangée	Augmentée (indirectement via réduction de la glucotoxicité)
Glycémie à jeun	Légèrement diminuée	Diminuée
Glycémie postprandiale	Diminuée	Diminuée
HbA1c	Diminuée	Diminuée
Poids corporel	Inchangé	Diminué
Profil lipidique	Peu modifié	Peu modifié
Uricémie	Inchangée	Diminuée
Evénements cardiovasculaires majeurs	Non-infériorité versus placebo (3 essais) (*)	Supériorité versus placebo (EMPA-REG)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Augmentée avec saxagliptine (SAVOR-TIMI 53)	Diminuée (EMPA-REG)
Mortalités (cardiovasculaire et globale)	Inchangées (3 essais de non-infériorité) (*)	Diminuées (EMPA-REG)
Evénements rénaux	Non modifiés	Protection démontrée
Utilisation si insuffisance rénale	Réduction posologique (sauf pour linagliptine)	Non indiquée si DFG <45ml/min

gliptine ou par dapagliflozine seule ajoutée à la metformine (tableau 2). La réduction pondérale a été plus grande avec la trithérapie metformine-saxagliptine-dapagliflozine qu'avec la thérapie metformine-saxagliptine, mais pas par comparaison à la thérapie metformine-dapagliflozine. Même si l'objectif primaire était de comparer la combinaison avec chacune des deux composantes individuelles, il apparaît que l'amélioration du contrôle glycémique est plus marquée lorsque la trithérapie est comparée à la bithérapie metformine-saxagliptine que lorsqu'elle l'est à celle de metformine-dapagliflozine.<sup>29</sup>

Deux autres essais cliniques ont analysé l'efficacité de la trithérapie metformine-saxagliptine-dapagliflozine chez des

**TABLEAU 2** Résultats des essais cliniques (24 semaines) avec la combinaison saxagliptine-dapagliflozine

Δ: différence; GAJ: glycémie à jeun; GPP: glycémie postprandiale; HbA1c: hémoglobine glyquée; Dapa: dapagliflozine; Saxa: saxagliptine.

Références	Thérapies de base	Traitements	Patients n	Δ Poids kg	Δ GAJ mg/dl	HbA1c basale %	Δ HbA1c %	% patients HbA1c < 7 %	Δ GPP mg/dl
Rosenstock et coll., 2015 <sup>29</sup>	Metformine	Saxa5+Dapa10	179	-2,1	-38±2,8	8,92±1,18	-1,47±0,08	41	-80
		Saxa5	176	0	-14±2,9	9,03±1,05	-0,88±0,08	18	-36
		Dapa10	179	-2,4	-32±2,8	8,87±1,16	-1,20±0,08	22	-70
Mathieu et coll., 2015 <sup>30</sup>	Metformine + Saxa 5 mg	Dapa10	160	-1,9	-33	8,17±0,98	-0,82±0,07	38	-74
		Placebo	160	-0,4	-5	8,24±0,96	-0,10±0,07	12,4	-38
Matthaei et coll., 2015 <sup>31</sup>	Metformine + Dapa 10 mg	Saxa5	153	-0,53	-9	7,97±0,83	-0,51	35,3	-37
		Placebo	162	-0,51	-5	7,86±0,93	-0,16	23,1	-31

patients DT2, mais en utilisant un protocole différent. Le premier a testé l'ajout de la dapagliflozine 10mg versus un placebo à une thérapie de base comprenant la metformine plus la saxagliptine<sup>30</sup> tandis que le second a testé l'ajout de la saxagliptine 5 mg versus un placebo à une thérapie de base comprenant la metformine plus la dapagliflozine<sup>31</sup> (**tableau 2**). Dans le premier cas, la réduction du taux d'HbA1c a été de -0,82 versus -0,1% avec le placebo ( $p<0,0001$ )<sup>30</sup> alors que dans le second, la différence en termes de réduction d'HbA1c a été moins marquée (-0,51% versus -0,16% avec placebo), mais néanmoins toujours très significative ( $p<0,0001$ ).<sup>31</sup> Ces différences se reflètent également dans les proportions de patients atteignant la cible d'HbA1c <7% (**tableau 2**).<sup>30,31</sup>

En ce qui concerne la sécurité, le risque hypoglycémique s'est avéré très faible (environ 1% des patients) et comparable chez les patients DT2 traités par metformine et chez lesquels une bithérapie saxagliptine-dapagliflozine a été ajoutée, sans différence notable par rapport à l'ajout soit de la saxagliptine, soit de la dapagliflozine seule.<sup>29-31</sup> De façon inattendue, et à vrai dire inexplicable, les infections génitales ont été moins fréquentes dans deux études lorsque la saxagliptine était combinée à la dapagliflozine.<sup>29,31</sup> Le risque d'infections urinaires est globalement faible et comparable, que la dapagliflozine ou un placebo soit ajouté à l'association sitagliptine plus metformine.<sup>30</sup>

## COMBINAISON LINAGLIPTINE PLUS EMPAGLIFLOZINE

La valeur thérapeutique potentielle de la combinaison linagliptine-empagliflozine a été examinée dans deux revues récentes<sup>32,33</sup> et la combinaison fixe paraît être une option intéressante pour le traitement du DT2.<sup>24,25,34</sup> Une étude pharmacocinétique n'a pas démontré d'interactions significatives entre l'empagliflozine 50 mg et la linagliptine 5 mg chez seize sujets volontaires sains, traités pendant cinq à sept jours.<sup>35</sup> Ces résultats suggèrent que les deux médicaments peuvent être coadministrés sans nécessiter d'ajustement posologique. Il n'y a pas eu d'étude de pharmacodynamie ayant analysé spécifiquement les effets de la combinaison linagliptine plus empagliflozine. Cependant, les deux médicaments améliorent la tolérance au glucose lors d'un repas-test stan-

dardisé par des mécanismes différents, comme déjà discuté. L'empagliflozine 25 mg augmente la glucosurie, réduit la glycémie et l'insulinémie, mais augmente la réponse en glucagon.<sup>12</sup> La linagliptine 5 mg augmente les taux de GLP-1 et de GIP, mais diminue significativement ceux de glucagon.<sup>36</sup> La comparaison des modifications hormonales observées dans ces deux études confirme les résultats opposés sur la sécrétion de glucagon des deux classes pharmacologiques.

L'efficacité de la combinaison linagliptine-empagliflozine a été analysée dans deux essais cliniques de 52 semaines, avec une évaluation à 24 semaines comme critère principal, chez des patients DT2 traités par régime plus exercice<sup>37</sup> ou par une monothérapie par metformine.<sup>38</sup> Dans le premier essai, réalisé chez des patients DT2 sans médicament antidiabétique depuis douze semaines, les réductions des taux d'HbA1c à 24 semaines ont été significativement plus fortes avec la combinaison linagliptine 5 mg plus empagliflozine 25 mg par rapport à la linagliptine 5 mg seule ( $p<0,001$ ), mais pas par rapport à l'empagliflozine 25 mg seule. Elles ont été aussi plus importantes avec la combinaison linagliptine 5 mg plus empagliflozine 10 mg par rapport à la saxagliptine 5 mg et à l'empagliflozine 10 mg prises individuellement ( $p<0,001$  pour les deux). Ces différentes baisses des taux d'HbA1c se reflètent aussi dans les proportions de patients atteignant la cible d'HbA1c < 7% ainsi que dans les diminutions des valeurs de glycémie à jeun (**tableau 3**). Cette meilleure efficacité de la combinaison se vérifie, d'une façon générale, après 52 semaines de suivi.<sup>37</sup> Dans le second essai, réalisé chez des patients DT2 déjà sous metformine, les réductions des taux d'HbA1c à 24 semaines ont été supérieures avec la combinaison linagliptine-empagliflozine (aux deux dosages) qu'avec l'empagliflozine ou la linagliptine ajoutée chacune isolément à la metformine (**tableau 3**). Ces différences se reflètent dans les proportions de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%, et la même tendance est retrouvée pour la glycémie à jeun (**tableau 3**). A nouveau, ces résultats se maintiennent après un suivi de 52 semaines.<sup>38</sup>

D'une façon générale, le profil de tolérance de la combinaison linagliptine-empagliflozine apparaît comparable à celui bien connu des deux médicaments pris individuellement.<sup>37,38</sup> En particulier, la combinaison des deux agents n'augmente pas le risque hypoglycémique.<sup>37,38</sup> A nouveau, une moindre incidence d'infections uro-génitales a été rapportée lorsque la linagliptine a été ajoutée à l'empagliflozine par rapport à l'empagliflo-

TABLEAU 3 Résultats des essais cliniques (24 semaines) avec la combinaison linagliptine-empagliflozine								
Références	Thérapies de base	Traitements doses mg/jour	Patients n	Δ Poids kg	Δ GAJ mg/dl	HbA1c basale %	Δ HbA1c %	% patients HbA1c < 7 %
Lewin et coll., 2015 <sup>37</sup>	Régime+exercice	Empa10+Lina5	135	-2,7	-28,21	8,04±0,96	-1,08 (0,06)	62,3
		Empa25	133	-2,1	-24,24	7,99±0,97	-1,24 (0,06)	41,5
		Empa10	132	-2,3	-22,39	8,05±1,03	-0,83 (0,06)	38,8
		Lina5	133	-0,8	-5,92	8,05±0,89	-0,67 (0,06)	32,3
DeFronzo et coll., 2015 <sup>38</sup>	Metformine	Empa25+Lina5	134	-3,0	-35,3	7,9±0,79	-1,19 (0,06)	61,8
		Empa10+Lina5	135	-2,6	-32,2	7,95±0,80	-1,08 (0,06)	57,8
		Empa25	140	-3,2	-18,8	8,02±0,83	-0,62 (0,06)	32,6
		Empa10	137	-2,5	-20,8	8,00±0,93	-0,66 (0,06)	28,0
		Lina5	128	-0,7	-13,1	8,02±0,90	-0,70 (0,06)	36,1

zine seule.<sup>38</sup> Il n'y a pas eu d'épisodes d'acidocétose observés dans ces deux essais et un seul cas de pancréatite a été rapporté avec la combinaison empagliflozine 25mg/linagliptine 5mg.<sup>37, 38</sup>

AUTRES COMBINAISONS DPP-4I PLUS SGLT2I

Hormis la dapagliflozine et l'empagliflozine, un autre SGLT2i est commercialisé aux Etats-Unis et en Europe, la canagliflozine.<sup>39</sup> Cependant, aucune étude spécifique n'a été réalisée jusqu'à présent pour tester l'efficacité et la sécurité de ce SGLT2i en combinaison avec un DPP-4i. Les seules données disponibles concernent un sous-groupe de 316 patients DT2, parmi les 4330 patients de la grande étude prospective CANVAS, qui étaient traités par un DPP-4i (dont 75,6% avec la sitagliptine et 22,5% avec la vildagliptine).<sup>40</sup> Après un suivi de dix-huit semaines, l'ajout de la canagliflozine a entraîné une réduction du taux d'HbA1c par rapport à l'ajout du placebo: -0,56% (intervalle de confiance à 95%: -0,77 à -0,35) avec la dose de 100 mg et -0,75% (-0,95 à -0,54) avec la dose de 300 mg. Par ailleurs, une réduction du poids corporel a été enregistrée (-2 kg avec la canagliflozine 100mg et -2,7 kg avec la canagliflozine 300 mg) ainsi qu'une diminution de la pression artérielle systolique (-4,7 mmHg avec les deux dosages). Les hypoglycémies répertoriées l'ont été chez les patients traités, en outre, par un sulfamide ou par insuline. Comme attendu, l'incidence d'infections génitales mycosiques et certaines manifestations indésirables en relation avec une diurèse osmotique ont été observées avec l'ajout de la canagliflozine au traitement préalable par gliptine.<sup>40</sup>

Une étude contrôlée a comparé l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine 10mg versus un placebo en ajout à un traitement par sitagliptine 100mg, avec ou sans metformine.<sup>41</sup> Après 24 semaines, l'ajout de dapagliflozine a entraîné une réduction significative (p < 0,0001) du taux d'HbA1c (-0,5% versus 0% sous placebo) et du poids corporel (-2,1kg versus -0,3kg), sans différence notable que les patients soient sous metformine ou non. Ces effets bénéfiques se sont maintenus lors d'un suivi de 48 semaines, avec moins d'arrêt d'étude ou de nécessité de traitement de secours pour contrôle glycémique insuffisant dans le groupe dapagliflo-

zine par rapport au groupe placebo. Le traitement combiné a été bien toléré, mis à part une augmentation des infections génitales.<sup>41</sup>

CONCLUSION

La combinaison d'un DPP-4i et d'un SGLT2i est attractive en raison de certaines actions complémentaires des deux classes pharmacologiques qui contribuent à améliorer le profil d'efficacité et peut-être de tolérance/sécurité. Des combinaisons fixes sont déjà enregistrées en ce qui concerne les associations saxagliptine plus dapagliflozine et linagliptine plus empagliflozine et d'autres combinaisons sont actuellement à l'étude (par exemple, sitagliptine plus ertugliflozine). La place de cette association DPP-4i/SGLT2i dans la prise en charge des patients DT2 doit, cependant, être mieux précisée, quant au choix de la première molécule à ajouter à la metformine ou à l'intérêt de commencer par une bithérapie gliptine-gliflozine d'emblée. Il convient cependant de tenir compte du fait qu'il s'agit d'une association de deux médicaments plus coûteux que les anciens antidiabétiques oraux (metformine et sulfamides), bien que moins onéreux que l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP-1.

Conflits d'intérêts: Le Pr A. J. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes Astra, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, et Takeda. Le Pr N. Paquot a reçu des honoraires comme orateur de la part des firmes Merck Sharp & Dohme et NovoNordisk.



## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La combinaison d'un DPP-4i (incrétinopotentioteur qui cible la fonction endocrine pancréatique) et d'un SGLT2i (glucorétique doté de propriétés diurétiques et hypotensives) paraît une option intéressante pour le traitement du diabète de type 2 (DT2)
- Les associations saxagliptine-dapagliflozine et linagliptine-empagliflozine (déjà disponibles en combinaisons fixes) s'avèrent plus efficaces que chacune des monothérapies, sans altérer le profil de tolérance (qui peut même être amélioré)
- Le choix entre un DPP-4i et un SGLT2i doit se faire en fonction du profil du patient, pour recourir à une combinaison des deux médicaments dans un second temps si nécessaire (ou éventuellement d'emblée en cas d'hyperglycémie importante)

1 DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.

2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type2 diabetes, 2015: A patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.

3 Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type2. *Rev Med Suisse* 2015;11:1518-25.

4 Scheen AJ, Paquot N. Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type2. *Rev Med Suisse* 2014;10:1549-54.

5 Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1919-31.

6 Guthrie RM. Clinical use of dipeptidyl peptidase-4 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in combination therapy for type2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2015;127:463-79.

7 Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:43-62.

8 Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:505-24.

9 Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque: le point après l'étude TECOS.

*Rev Med Suisse* 2015;11:1526-33.

10 Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.

11 Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124:509-14.

12 Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.

13 Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014;40:S4-S11.

14 Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy balance after sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-5.

15 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: Efficacy and safety in type2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Safety* 2015;14:1879-904.

16 Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; epub ahead of print.

17 \* Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

18 Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain BJ, et al. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type2: d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev*

*Med Suisse* 2016;12:1370-5.

19 Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:71-6.

20 Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016;42, epub ahead of print.

21 Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, Saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2015;132:e198.

22 \* Sharma MD. Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:616-21.

23 \* Abdul-Ghani M. Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 inhibitor fit in the management of type2 diabetes? *Diabetes Care* 2015;38:373-5.

24 Aronson R. Single-pill combination therapy for type2 diabetes mellitus: Linagliptin plus empagliflozin. *Curr Med Res Opin* 2015;31:901-11.

25 Woo V. Empagliflozin/linagliptin single-tablet combination: First-in-class treatment option. *Int J Clin Pract* 2015;69:1427-37.

26 Williams DM, Stephens JW. Combination therapy with saxagliptin and dapagliflozin for the treatment of type2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2373-9.

27 Vakkalagadda B, Vetter ML, Rana J, et al. Bioequivalence of saxagliptin/dapagliflozin fixed-dose combination tablets compared with coadministration of the individual tablets to healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect* 2015;3:e00201.

28 Hansen L, Iqbal N, Ekholm E, et al. Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy. *Endocr Pract* 2014;20:1187-97.

29 \* Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: A randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 2015;38:376-83.

30 \* Mathieu C, Ranetti AE, Li D, et al. Randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin

add-on to saxagliptin plus metformin in type2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2009-17.

31 \* Mattheae S, Catrinou D, Celinski A, et al. Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2018-24.

32 Kim ES, Deeks ED. Empagliflozin/Linagliptin: A review in type2 diabetes. *Drugs* 2015;75:1547-57.

33 Triplitt C, Solis-Herrera C, Cersosimo E, et al. Empagliflozin and linagliptin combination therapy for treatment of patients with type2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2819-33.

34 Tan X, Hu J. Empagliflozin/Linagliptin: Combination therapy in patients with type2 diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; epub ahead of print.

35 Friedrich C, Metzmann K, Rose P, et al. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2013;35:A33-42.

36 Rauch T, Graefe-Mody U, Deacon CF, et al. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2012;3:10.

37 \* Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:394-402.

38 \* DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015;38:384-93.

39 Plosker GL. Canagliflozin: A review of its use in patients with type2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014;74:807-24.

40 Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type2 diabetes. *Diabetes Obesity Metab* 2016;18:82-91.

41 Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.

\* à lire

\*\* à lire absolument