

LA SITAGLIPTINE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : le point, cinq ans après sa commercialisation

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

Résumé : La sitagliptine (Januvia®) a été le premier inhibiteur sélectif de la dipeptidyl peptidase-4 commercialisé pour le traitement du diabète de type 2. Elle est également disponible en combinaison fixe avec la metformine (Janumet®). Quelque 5 années après sa commercialisation en Belgique, cette revue fait le point sur les dernières données disponibles concernant l'efficacité clinique de cet antidiabétique oral, la controverse à propos de son profil de sécurité, son utilisation à dose réduite en présence d'une insuffisance rénale modérée à sévère, les différentes indications successivement reconnues et remboursées, et, enfin, les perspectives offertes par la grande étude de prévention cardio-vasculaire actuellement en cours (TECOS).
MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Incrétine - Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 - Insuffisance rénale - Metformine - Sitagliptine

SITAGLIPTIN IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES : INSIGHTS
FIVE YEARS AFTER COMMERCIALISATION

SUMMARY : Sitagliptin (Januvia®) was the first selective inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 commercialized for the management of type 2 diabetes. It is also available as a fixed-dose combination with metformin (Janumet®). Almost 5 years after its launch in Belgium, the present review summarizes the most recent data regarding the clinical efficacy of this antidiabetic agent, the controversy about its safety profile, its use at lower dosage in case of moderate to severe renal insufficiency, the various indications that have been successively accepted and reimbursed, and, finally, the perspectives offered by a large ongoing cardiovascular outcome trial (TECOS).

KEYWORDS : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor - Incretin - Metformin - Renal insufficiency - Sitagliptin - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

La sitagliptine a été le premier médicament inhibiteur de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) à être commercialisé pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) (1, 2). Par la suite, la famille des gliptines s'est considérablement développée, avec l'arrivée de diverses autres molécules (vildagliptine, saxagliptine, linagliptine, bientôt l'alogliptine) si bien que cette classe pharmacologique occupe une place de plus en plus importante dans la prise en charge du DT2 (3, 4). La sitagliptine est toujours considérée comme l'inhibiteur de la DPP-4 de référence. Nous avons présenté, dans la rubrique de la revue «Le Médicament du mois», la sitagliptine lors de sa commercialisation en Belgique en 2008 (5) ainsi que, deux ans plus tard, les avantages potentiels de la combinaison fixe sitagliptine plus metformine (6). Le but de cette revue est de faire le point avec un recul de 5 années, en tirant bénéfice des nombreuses données cliniques accumulées depuis lors.

SITAGLIPTINE SEULE OU COMBINÉE À LA METFORMINE

La sitagliptine est commercialisée en Belgique sous le nom de Januvia® (5). La posologie usuelle est de 100 mg en une prise par jour. Depuis peu, elle est également disponible aux doses de 50 mg et de 25 mg, toujours en une prise quotidienne, pour les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère, respectivement (voir plus loin). Elle est rarement utilisée en monothérapie, sauf lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation de la metformine, considérée comme le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2 (7). Par contre, elle peut être combinée à divers autres traitements antidiabétiques (voir plus loin).

La sitagliptine existe également en combinaison fixe avec la metformine, sous le nom de Janumet® (6). Cette présentation, à administrer en deux prises par jour, est disponible aux dosages suivants : sitagliptine 50 mg plus metformine 850 mg et sitagliptine 50 mg plus metformine 1.000 mg. Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives entre la sitagliptine et la metformine; par contre, il existe une complémentarité d'action entre les deux molécules renforçant l'activité antihyperglycémiant, sans augmenter le risque de manifestations indésirables (8).

(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, Universiteit of Antwerpen, Diensthoofd Afdeling Diabetologie-Endocrinologie en Metabole Ziekten.

Aux Etats-Unis, la sitagliptine est également disponible en association fixe avec l'atorvastatine, pour assurer une meilleure prévention cardio-vasculaire (CV) du patient DT2, mais cette combinaison n'est pas disponible en Europe (9).

LE POINT SUR L'EFFICACITÉ

ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Comparaison de la sitagliptine avec un placebo

La sitagliptine a été étudiée dans plusieurs études, de 24 semaines pour la plupart, contrôlées *versus* un placebo dans différentes populations de patients DT2, traités par régime seul, par la metformine, par un sulfamide, par une glitazone ou encore par une combinaison de metformine et de sulfamide (1, 2, 5). Toutes les études donnent des résultats concordants avec une diminution significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) (différence d'environ 0,6-0,7 % par rapport à un placebo, chez des patients avec un taux d'HbA_{1c} de base de l'ordre de 8%). L'intérêt d'associer la sitagliptine à l'insuline (avec ou sans metformine) a également été démontré chez des patients DT2 insulino-requérants (10). Dans tous les essais, la diminution du taux d'HbA_{1c} est d'autant plus importante que la valeur de base est élevée; cette observation est cliniquement intéressante et confirme ce qui a déjà été rapporté avec d'autres classes d'antidiabétiques oraux. Cette amélioration métabolique ne s'accompagne pas d'une prise pondérale, malgré la réduction de la glucosurie. Le risque hypoglycémique n'est pas significativement différent de celui observé sous placebo chez les patients DT2 traités par régime seul, par metformine ou par pioglitazone. Par contre, ce risque hypoglycémique est légèrement accru chez les sujets déjà traités par un sulfamide ou par insuline, avec ou sans metformine, ce qui peut nécessiter une réduction de la posologie du traitement antidiabétique de base.

Comparaison de la sitagliptine avec un comparateur actif

La sitagliptine a été comparée à une molécule active dans diverses études réalisées chez des patients DT2 recevant différents types de traitement à l'inclusion : sitagliptine *versus* metformine chez des patients traités par régime seul, sitagliptine *versus* un sulfamide (glipizide ou glimépiride) chez des patients traités

par metformine, sitagliptine *versus* une glitazone (rosiglitazone ou pioglitazone) chez des patients traités par metformine ou par metformine + un sulfamide (11). Les résultats peuvent être résumés de la façon suivante. La sitagliptine s'avère légèrement moins puissante que la metformine et offre, comme seuls avantages vis-à-vis du biguanide, une meilleure tolérance digestive et la possibilité d'être utilisée en cas d'insuffisance rénale (voir plus loin). La sitagliptine est aussi efficace qu'un sulfamide, que ce soit le glipizide ou le glimépiride, avec comme avantages une nette réduction des hypoglycémies (aucune hypoglycémie grave) et une absence de prise de poids. Enfin, par rapport à une glitazone, la sitagliptine a une efficacité sensiblement équivalente (voire légèrement inférieure), mais avec une absence de prise de poids et un meilleur profil de tolérance.

Un seul essai clinique a comparé deux inhibiteurs de la DPP-4 avec, comme critère d'évaluation, la réduction du taux d'HbA_{1c} (12). Dans cette étude de non-infériorité, la saxagliptine 5 mg s'est avérée non inférieure à la sitagliptine 100 mg. Cependant, il y avait une tendance à une diminution un peu plus importante du taux d'HbA_{1c} (différence de 0,09%; intervalle de confiance à 95% ou IC 95%, - 0,01 à 0,20%) et de la glycémie à jeun (différence de 5,4 mg/dl; IC 95%, 1,4-9,5 mg/dl) dans le groupe traité par sitagliptine par rapport au groupe traité par saxagliptine.

Efficacité de la combinaison sitagliptine plus metformine

Plusieurs études ont analysé les effets de l'association metformine-sitagliptine, donnée soit de façon séparée, soit en combinaison fixe (6, 8). Dans ces essais cliniques de 18 à 30 semaines, l'addition de sitagliptine à la metformine a entraîné une réduction du taux d'HbA_{1c}, en fin d'essai par rapport à l'inclusion, de 0,67 à 1 %, avec une diminution significative de la glycémie à jeun et, plus encore, de la glycémie post-prandiale. Cet effet s'est maintenu dans une étude d'extension de 104 semaines (6, 8). Dans une étude de 24 semaines en traitement initial chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés sous régime seul, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1.000 mg deux fois par jour) a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des deux traitements en monothérapie et d'avantage encore par rapport à un placebo, avec des résultats maintenus après 1 an et 2 ans (6, 8).

Cette bithérapie d'emblée n'est pas remboursée actuellement en Belgique (voir plus loin).

ÉTUDES EN VIE RÉELLE

Il y a peu d'études publiées ayant testé la sitagliptine dans des conditions de vie réelle (13). La sitagliptine a été évaluée dans une vaste étude prospective observationnelle belge dont les résultats ont déjà été analysés dans la revue (14, 15). Le but de l'étude SUGAR était d'analyser l'efficacité de la sitagliptine, à la dose de 100 mg une fois par jour, lorsqu'elle est ajoutée au traitement de patients DT2 imparfaitement équilibrés (> 95 % sous metformine seule) suivis en médecine générale. Dans la population en intention de traiter ($n = 605$), le taux d'HbA_{1c} a diminué de $8,41 \pm 1,18\%$ à $7,29 \pm 0,86\%$ après un suivi moyen de 110 jours ($p < 0,0001$). De même, la glycémie à jeun a diminué de 180 ± 50 mg/dl à 141 ± 37 mg/dl ($p < 0,0001$). L'amélioration de ces deux paramètres a été observée indépendamment des caractéristiques démographiques initiales (âge, indice de masse corporelle, durée connue du diabète, traitement pharmacologique de départ) et a été d'autant plus importante que le déséquilibre était marqué à l'entrée dans l'étude. Ainsi, la sitagliptine est aussi efficace chez les sujets âgés que jeunes, obèses que non obèses, ou encore, avec un diabète ayant évolué depuis plus ou moins longtemps. En particulier, SUGAR a recruté des données chez 191 patients DT2 âgés de plus de 70 ans chez lesquels la sitagliptine s'est avérée aussi efficace et sûre que dans la population de patients DT2 plus jeunes (15). Au bout des 3 à 6 mois de suivi, plus de 95 % des patients prenaient toujours la sitagliptine, ce qui plaide pour l'efficacité et la bonne tolérance de ce nouvel antidiabétique oral en pratique clinique. Les résultats de l'étude belge SUGAR confirment ceux obtenus dans une vaste étude autrichienne du même type (13).

LE POINT SUR LA TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Le profil de tolérance des gliptines en général (3), et de la sitagliptine en particulier, est excellent et comparable à celui rapporté avec un placebo (1, 2). Cette conclusion a été confirmée dans une analyse récente regroupant les résultats de 25 essais cliniques contrôlés de phase III, avec une durée de 12 semaines à 2 années, ayant inclus 14.611 patients DT2 traités par sitagliptine 100 mg/jour ($n = 7.726$) ou par un comparateur (placebo ou médicament actif) ($n = 6.885$) (16).

Le risque hypoglycémique est négligeable, sauf chez les patients déjà traités par un sulfamide hypoglycémiant (ou par insuline). Dès lors, il n'est pas nécessaire de procéder à une autosurveillance glycémique lors de l'instauration d'un traitement par sitagliptine. Chez le patient déjà traité par un sulfamide, il peut être conseillé de réduire la dose du sulfamide lors de l'ajout de sitagliptine, en particulier lorsque le taux d'HbA_{1c} initial n'est que modérément accru (< 8%).

Depuis la controverse à propos de la rosiglitazone, la Food and Drug Administration a exigé que tous les nouveaux antidiabétiques oraux démontrent leur sécurité sur le plan CV. Deux analyses successives ont comparé, dans tous les essais cliniques de phase 2-3, la survenue d'événements CV sous sitagliptine et sous comparateur (placebo ou autre agent antidiabétique) (17, 18). Elles ont démontré la bonne sécurité CV de la sitagliptine et même suggéré une possible protection contre les complications CV par rapport à d'autres comparateurs. Ainsi, dans la méta-analyse la plus récente comportant 25 essais contrôlés, l'incidence des événements CV était numériquement plus basse dans le groupe sitagliptine que dans le groupe comparateur (hasard ratio = 0,83; IC 95% 0,53 à 1,30). Il n'y avait pas de différence entre sitagliptine et placebo, mais une nette diminution de cette incidence dans le groupe sitagliptine par rapport au groupe sulfamide (18).

La controverse, apparue déjà il y a quelques années mais exacerbée depuis peu, concerne un risque possiblement accru de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas avec un médicament incrétine ciblant le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) comme la sitagliptine par comparaison à un autre antidiabétique utilisé comme comparateur (19). L'alerte est essentiellement venue des rapports de cas à la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, conditions dans lesquelles intervient très probablement un biais de «reporting» (20). Par contre, les résultats des essais cliniques contrôlés et les données observationnelles dans des études de cohorte sont jusqu'à présent rassurants (21). Nous avons eu l'occasion d'analyser récemment, en détail, la problématique des pancréatites aiguës avec les inhibiteurs de la DPP-4 (22). L'ensemble des résultats disponibles ne montre pas de différences significatives entre les gliptines et les comparateurs, hormis les cas rapportés à la FDA (20) et une seule étude cas-témoins récente suggérant un doublement du risque de pancréatite aiguë avec les médi-

caments ciblant le GLP-1 dont la sitagliptine (23). Le problème des cancers du pancréas est plus difficile à investiguer et requiert sans doute davantage de recul. Quoiqu'il en soit, la balance efficacité-sécurité des incrétines et des gliptines, en général, et de la sitagliptine, en particulier, a fait l'objet d'un débat contradictoire sous la forme de deux articles opposant des points de vue différents parus récemment dans la revue *Diabetes Care*, sans qu'une conclusion définitive puisse être retenue (19, 21). Seules des données complémentaires, en particulier de pharmacovigilance («post-marketing surveillance») ou provenant de grands essais contrôlés au long cours (voir, plus loin, étude TECOS), permettront de conclure en termes de balance bénéfices-risques pour la classe des médicaments à effet incrétine (inhibiteurs de la DPP-4 et agonistes des récepteurs du GLP-1), en général, et la sitagliptine, en particulier. Il est cependant important de noter que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réexaminé récemment les dossiers des médicaments dites incrétines, en ce compris la sitagliptine. Elle vient de publier, fin juillet 2013, un rapport concluant qu'aucune nouvelle inquiétude n'a pu être identifiée en ce qui concerne le risque de pancréatite ou de cancer du pancréas avec les médicaments ciblant le GLP-1 au vu de l'analyse de l'ensemble des données factuelles actuellement disponibles. Le rapport bénéfices-risques reste positif.

LE POINT CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE

Une étude pharmacocinétique a étudié l'exposition à la sitagliptine en présence d'une insuffisance rénale chronique (IRC) et a montré que la posologie devait être réduite de 100 à 50 mg par jour en cas d'IRC modérée (clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault ≥ 30 - < 50 ml/min) et à 25 mg par jour en cas d'IRC sévère (clairance < 30 ml/min ou patients en dialyse) pour obtenir le même niveau d'exposition que chez les sujets avec une fonction rénale normale (24). Trois grandes études, d'une durée de 54 semaines, ont été spécifiquement conçues pour analyser l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine, à la dose de 50 ou 25 mg par jour (en comparaison avec le glipizide utilisé comme sulfamide de référence et titré de 2,5 à 20 mg selon la réponse clinique) chez des patients DT2 avec divers degrés d'IRC, modérée ou sévère (tableau I) (25-27). Le médicament a été utilisé généralement en monothérapie (26, 27) et, dans certains

cas, chez des patients traités par insuline (25). Les résultats montrent une réduction significative (de 0,6 à 1,0 %) et comparable du taux d'HbA_{1c} avec les deux traitements pharmacologiques. L'avantage de la sitagliptine, par rapport au sulfamide glipizide, consistait essentiellement en une moindre incidence d'hypoglycémies symptomatiques (diminuée d'un facteur 2 à 5) et en la quasi-absence d'hypoglycémies sévères. Ces résultats confirment donc, chez les patients avec IRC, les données rapportées dans la population avec fonction rénale normale (voir plus haut).

LE POINT SUR LES INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Les diverses indications officiellement reconnues par l'EMA sont sous-tendues par les nombreuses études cliniques ayant démontré l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine 100 mg, en une prise par jour, aux différents stades d'évolution du DT2 (tableau II, partie de gauche). Toutes ces indications ne sont pas encore remboursées en Belgique, essentiellement pour des raisons budgétaires (tableau II, partie de droite). Il faut cependant noter que plusieurs conditions fréquemment rencontrées en clinique, non remboursées au moment de la mise sur le marché de la sitagliptine (5), le sont maintenant quelque 5 années plus tard. Actuellement, Januvia® 100 mg est remboursé pour les patients chez lesquels un traitement préalable pendant au moins 3 mois, à la posologie maximale usuelle, par metformine, par un sulfamide ou par une association de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant n'a pas permis d'abaisser le taux d'HbA_{1c} sous la valeur cible de 7%. Le renouvellement peut être obtenu à la condition que le traitement se révèle efficace et qu'à tout le moins, le taux d'HbA_{1c} ne dépasse pas le niveau correspondant à 150% de la valeur normale supérieure du laboratoire (en l'occurrence depuis l'harmonisation des dosages en Belgique donnant une norme supérieure de 6%, la valeur de 9%).

Les dosages de 50 et 25 mg sont réservés aux patients avec une IRC modérée et sévère (y compris en dialyse), respectivement, ne pouvant pas être traités par metformine. La dose de sitagliptine doit être réduite de 100 à 50 mg une fois par jour si la clairance est entre 50 et 30 ml/min/1,73 m² et à 25 mg une fois par jour si la clairance tombe en-dessous de 30 ml/min/1,73 m². Comme le Janumet® comprend, en plus de la sitagliptine 50 mg, de la metformine à 850 mg ou 1.000 mg, en deux prises par jour, cette

TABLEAU I. RÉSULTATS DES 3 ÉTUDES DE 54 SEMAINES AYANT COMPARÉ LA SITAGLIPTINE (50 OU 25 MG/JOUR) AU GLIPIZIDE (2,5-20 MG/JOUR) CHEZ DES PATIENTS AVEC UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC) MODÉRÉE (CLAIRANCE SELON COCKROFT-GAULT 30-50 ML/MIN) OU SÉVÈRE (CLAIRANCE < 30 ML/MIN OU DIALYSE)

| Références | Chan et al 2008 (25) IRC MODEREE/SEVERE | | Arjona Ferreira et al 2013 (26) IRC MODEREE/SEVERE | | Arjona Ferreira et al 2013 (27) IRC SEVERE (en dialyse uniquement) | |
|---|--|----------------------|---|--------------------|---|-------------------|
| | SITAGLIPTINE n=65 | GLIPIZIDE(*) n=26 | SITAGLIPTINE n=211 | GLIPIZIDE n=212 | SITAGLIPTINE n=64 | GLIPIZIDE n=65 |
| Δ HbA _{1c} (%) | -0,7 | -1,0 | -0,8 | -0,6 | -0,72 | -0,87 |
| Δ Poids (kg) | -0,9 | 0 | -0,6 | +1,2 | -0,2 | +0,8 |
| Hypoglycémies symptomatiques (% patients) | 4,6 | 23,1 | 6,2 | 17,0 | 6,3 | 10,8 |
| Hypoglycémies sévères (% patients) | 0 | 7,7 | 1,4 | 2,8 | 0 | 7,7 |

(*) Le glipezide a débuté à la fin d'une période initiale de 12 semaines sous placebo au terme de laquelle le Δ HbA_{1c} a été de -0,2% (versus -0,6% sous sitagliptine).

TABLEAU II. COMPARAISON DES INDICATIONS RECONNUES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA) ET DES INDICATIONS REMBOURSÉES EN BELGIQUE EN 2013 POUR LA SITAGLIPTINE

| Conditions | Indications EMA | Remboursement belge |
|--|----------------------|-----------------------------------|
| Monothérapie (régime + exercice) | Oui | Non sauf IRC modérée à sévère (*) |
| Après échec de la metformine (Met) | Oui | Oui |
| Après échec d'un sulfamide (SU) | Oui | Oui avec condition (**) |
| Après échec d'une glitazone | Oui | Non |
| Après échec de la combinaison Met + SU | Oui | Oui |
| Après échec de la combinaison glitazone + SU | Oui | Non |
| En association avec l'insuline | Oui | Non |
| En cas d'IRC modérée à sévère | Oui (doses réduites) | Oui (doses réduites) |

(*) IRC : insuffisance rénale chronique contre-indiquant la metformine; (**) Lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée

présentation n'est pas indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée (nécessité d'utiliser une plus faible dose de metformine) à sévère (metformine contre-indiquée) (28).

La combinaison fixe sitagliptine plus metformine ne peut actuellement être utilisée d'emblée et n'est remboursée qu'à la condition suivante : le médecin conseil a auparavant accordé une autorisation pour le remboursement d'une spécialité à base de gliptine et le patient reçoit, en même temps, de la metformine et une gliptine depuis au moins 4 mois (6).

LE POINT SUR LES PERSPECTIVES

Il y a de nombreux arguments plaçant pour un effet protecteur CV des inhibiteurs de la

DPP-4, en général, et de la sitagliptine, en particulier. Ces arguments ont été résumés dans deux revues récentes que nous avons consacrées spécifiquement à cette thématique (29, 30).

L'étude TECOS («Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin») a pour but d'évaluer spécifiquement l'impact potentiel de la sitagliptine, en supplément du traitement antidiabétique usuel, sur les événements CV et d'analyser la sécurité au long cours du médicament (30). Il s'agit d'une étude internationale (à laquelle contribue une trentaine de pays, dont la Belgique avec, notamment, la participation de nos deux services à Liège et à Anvers) qui a recruté environ 14.000 patients avec un DT2, âgés d'au moins 50 ans, avec une histoire CV documentée et un taux d'HbA_{1c} compris entre 6,5 et 8% sous des doses stables

d'une monothérapie ou d'une bithérapie comportant la metformine, un sulfamide et/ou la pioglitazone. La dose de sitagliptine testée est de 100 mg/jour, à réduire à 50 ou 25 mg/jour en cas d'IRC, comparée, en double aveugle, à un placebo. Le critère d'évaluation principal est le moment de survenue d'un événement CV parmi ceux repris dans un critère composite (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable), avec adjudication des événements CV par un comité d'experts indépendants. Le protocole a été conçu d'abord pour tester la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au placebo (donc essentiellement la sécurité d'emploi de la sitagliptine dans cette population à risque), avec possibilité de tester, dans une seconde étape, la supériorité de la gliptine (effet de protection CV). L'étude durera au minimum 4 années, avec comme objectif l'atteinte de 1.300 événements CV analysables, (publication prévue en 2015). Outre des informations spécifiquement CV, cette grande étude permettra de récolter de nombreuses autres informations concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine dans une vaste population à risque suivie de façon prolongée. Ces données compléteront les informations concernant les inhibiteurs de la DPP-4 recueillies dans d'autres grandes études du même type menées avec la saxagliptine, la linagliptine et l'alogliptine, comportant au total environ 40.000 patients DT2 suivis pendant 3 à 5 ans (30).

CONCLUSION

Cinq années après sa commercialisation en Belgique, les connaissances et l'expérience clinique à propos de la sitagliptine, leader de la classe des inhibiteurs de la DPP-4, se sont considérablement développées. La sitagliptine a démontré son efficacité et sa sécurité d'emploi dans différents groupes de patients DT2 tout au long de l'histoire naturelle de la maladie, depuis les patients traités par régime seul jusqu'aux patients traités par insuline. Il reste cependant encore des incertitudes avec, d'une part, une controverse concernant un éventuel risque accru de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, et, d'autre part, un espoir d'une certaine protection CV, actuellement en cours d'évaluation dans l'étude TECOS. Les prochaines années devraient aider le clinicien à positionner au mieux la sitagliptine, en termes de balance bénéfiques-risques, dans l'arsenal thérapeutique du DT2 (4).

BIBLIOGRAPHIE

1. Lyseng-Williamson KA.— Sitagliptin. *Drugs*, 2007, **67**, 587-597.
2. Dhillon S.— Sitagliptin : a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2010, **70**, 489-512.
3. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
4. Scheen AJ.— Gliptines : une nouvelle mode ? *Rev Prat*, 2013, **63**, 304-305.
5. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 105-109.
6. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®). *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 648-654.
7. 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.
8. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, **6**, 1265-1276.
9. Scheen AJ.— Pharmacokinetic evaluation of atorvastatin and sitagliptin in combination for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, **8**, 745-758.
10. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al.— Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 167-177.
11. 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.
12. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al.— Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, **26**, 540-549.
13. Ludvik B, Daniela L.— Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in Austrian primary care. *Wien Klin Wochenschr*, 2011, **123**, 235-240.
14. Scheen AJ, Van Gaal LF.— SUGAR : résultats d'une étude observationnelle belge concernant l'utilisation de la sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 127-132.
15. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Contrôle glycémique avant et après sitagliptine en médecine générale : analyse des facteurs déterminants dans l'étude observationnelle belge "SUGAR". *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 440-446.
16. Engel SS, Round E, Golm GT, et al.— Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes : pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*, 2013, **4**, 119-145.
17. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al.— Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10.246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*, 2010, **10**, 7.

18. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al.— Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, **12**, 3.
19. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al.— A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2118-2125.
20. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al.— Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, 2011, **141**, 150-156.
21. Nauck MA.— A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies : the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2126-2132.
22. Scheen AJ.— Gliptins (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis. *Exp Opin Drug Safety*, 2013, **12**, 545-557.
23. Singh S, Chang HY, Richards TM, et al.— Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*, 2013, **173**, 534-539.
24. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al.— Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1862-1864.
25. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al.— Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 545-555.
26. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al.— Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 1067-1073.
27. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al.— Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2013, **61**, 579-587.
28. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 190-195.
29. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Rev Cardiol*, 2013, **10**, 73-84.
30. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: From risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 7-20.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.