

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE AVANT ET APRÈS SITAGLIPTINE EN MÉDECINE GÉNÉRALE : analyse des facteurs déterminants dans l'étude observationnelle belge «SUGAR»

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

RESUME : La sitagliptine (Januvia®), premier antagoniste sélectif de la dipeptidylpeptidase-4 avec un effet dit incrétine, a été évaluée dans l'étude SUGAR, une vaste étude prospective observationnelle belge réalisée en médecine générale. La sitagliptine, à la dose de 100 mg une fois par jour, a été ajoutée au traitement de patients diabétiques de type 2 imparfaitement équilibrés (> 95 % sous metformine seule). Parmi 605 patients analysés en intention de traiter, plus le contrôle glycémique était médiocre avant sitagliptine, plus la baisse des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et de glucose à jeun s'est avérée importante après l'ajout de sitagliptine (p < 0,001). Aucun facteur prédictif de la qualité du contrôle glycémique à l'entrée dans l'étude n'a pu être identifié parmi l'âge, l'indice de masse corporelle, la durée connue du diabète ou encore les caractéristiques du traitement pharmacologique. De même, parmi ces mêmes facteurs, aucun n'est associé de façon significative à la baisse des taux d'HbA_{1c} ou de glucose à jeun. Ainsi, la sitagliptine est aussi efficace chez les sujets âgés que jeunes, obèses que non obèses ou encore avec un diabète ayant évolué depuis longtemps *versus* récemment diagnostiqué. En particulier, SUGAR a recruté des données chez 191 patients âgés de plus de 70 ans chez lesquels la sitagliptine s'est avérée aussi efficace et sûre que dans la population de patients diabétiques de type 2 plus jeunes.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Etude observationnelle - Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 - Sitagliptine - Sujet âgé

GLYCAEMIC CONTROL BEFORE AND AFTER SITAGLIPTIN IN GENERAL MEDICAL PRACTICE : ANALYSIS OF DETERMINANT FACTORS IN THE BELGIAN OBSERVATIONAL STUDY «SUGAR»

SUMMARY : Sitagliptin (Januvia®), the first selective inhibitor of dipeptidylpeptidase-4 with a so-called incretin effect, has been evaluated in SUGAR, a large Belgian prospective observational study carried out in general practice. Sitagliptin, at a dose of 100 mg once daily, was added to previous treatment of not well controlled type 2 diabetic patients (> 95 % on metformin monotherapy). Among 605 patients analysed in intention to treat, the worse the glycaemic control at entry, the greatest the reduction in glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and fasting plasma glucose levels after the addition of sitagliptin (p < 0.001). No specific factor was associated with the quality of initial glucose control among age, body mass index, the duration of diabetes or the modalities of its pharmacological treatment. Similarly, among these factors, none was significantly associated with the reduction in HbA_{1c} or fasting plasma glucose levels observed with the addition of sitagliptin. Thus, sitagliptin was as active in older as in younger subjects, in obese as in nonobese people and in patients with diabetes of long *versus* short duration. In particular, SUGAR recruited data on 191 patients above 70 years in whom sitagliptin was as effective and safe as in younger patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor - Elderly - Observational study - Sitagliptin - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

La sitagliptine (Januvia®, Merck Sharp & Dohme) a été le premier inhibiteur spécifique de l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) commercialisé. Ce nouvel antidiabétique oral (ADO) a été présenté dans la rubrique «Le médicament du mois» lors de son lancement en Belgique (1) puis dans un second article au moment de la commercialisation de la combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®) (2). En inhibant spécifiquement l'enzyme DPP-4, la sitagliptine empêche la métabolisation du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), une hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline (effet incrétine)

(3). Elle exerce donc un effet incrétino-potentiateur en augmentant la réponse insulinosécrétoire après un repas (4). Cet effet sur la sécrétion d'insuline se fait de façon gluco-dépendante, ce qui limite fortement le risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, la sitagliptine, comme les autres membres de cette famille, diminue la sécrétion pancréatique de glucagon dont les concentrations plasmatiques sont souvent accrues dans le diabète de type 2, augmentation qui contribue à l'élévation de la glycémie à jeun et après le repas (3, 4).

En Belgique, la sitagliptine (Januvia®) n'est remboursée actuellement que si le diabète de type 2 reste insuffisamment contrôlé sous traitement préalable par la metformine, utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois (1,2). L'échec de ce traitement est attesté par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) restant égal ou supérieur à 7,0 %, valeur cible retenue par les recommandations internationales. Une combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®) est également disponible (5)

(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, Antwerpen.

et remboursée (2). Des études ont cependant montré que la sitagliptine était aussi efficace en monothérapie, en bithérapie (avec un sulfamide ou une glitazone), en trithérapie (en association avec une combinaison metformine-sulfamide ou metformine-glitazone) ou encore en association avec l'insuline. Ces modalités d'administration sont officiellement reconnues comme indications par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne du Médicament (EMA), mais non encore remboursées en Belgique pour des raisons de coût du médicament (voir conclusion).

Une étude observationnelle, menée en médecine générale, a été réalisée en Belgique pour évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique et la bonne tolérance de la sitagliptine dans des conditions de vie réelle. La méthodologie et les résultats *princeps* de cette étude SUGAR ont été présentés en détail dans un article de la revue (6). Depuis lors, des analyses statistiques complémentaires ont été réalisées de façon à évaluer les facteurs susceptibles d'influencer : 1) les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et de glycémie à jeun à l'entrée dans l'étude; et 2) les modifications des taux d' HbA_{1c} et de glycémie à jeun enregistrées après l'ajout de sitagliptine en cours d'étude. Le but de cet article est de faire un bref rappel de la méthodologie de l'étude et des résultats *princeps* rapportés précédemment (6), puis de présenter les principaux résultats des dernières analyses complémentaires. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la population âgée (> 70 ans), de plus en plus importante en pratique clinique. Les observations rapportées pourraient aider le médecin clinicien dans ses choix thérapeutiques pour optimiser le traitement du diabète de type 2 en fonction du profil de patient considéré.

BREF RAPPEL DES RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉTUDE SUGAR

L'étude SUGAR est une étude belge prospective «naturalistique» réalisée en médecine générale en 2009, avec la participation de 155 praticiens néerlandophones et 118 praticiens francophones. Elle a récolté des données cliniques chez 605 patients à l'inclusion (avant de recevoir de la sitagliptine prescrite en conditions de vie réelle) et après traitement dans une analyse en intention de traiter (ITT). Chaque patient avec un diabète de type 2 imparfaitement contrôlé a été vu à l'inclusion (avant de recevoir la sitagliptine) et 3 à 6 mois après l'introduction de la sitagliptine 100 mg/jour. Les variables suivantes ont été systématiquement notées :

sexe, âge, poids corporel et taille (conduisant au calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC), pression artérielle systolo-diastolique, année de diagnostic du diabète de type 2, année de l'introduction d'un antidiabétique oral (ADO), type de traitement antidiabétique et régime linguistique (francophone/néerlandophone).

Le critère d'évaluation principal a été le changement dans le taux d' HbA_{1c} entre la visite d'entrée et la visite de fin de suivi (de 3 à 6 mois). La variation de la valeur de glycémie à jeun durant cet intervalle de temps était un critère d'évaluation secondaire. Les covariables ont été le taux initial d' HbA_{1c} , l'âge, le sexe, l'IMC, la pression artérielle systolo-diastolique et les classes concomitantes de médicaments antidiabétiques. L'analyse des résultats a été réalisée dans le service du Professeur Albert de l'Université de Liège, suivant le plan d'analyse statistique prévu initialement et décrit dans l'article précédent (6). Toutes les analyses complémentaires ont été réalisées sur la population ITT.

A l'inclusion, 84,3 % des patients recevaient un seul ADO, parmi lesquels 95 % de la metformine avec une posologie moyenne journalière de 1961 ± 680 mg. L'ajout de sitagliptine 100 mg s'accompagne d'une diminution significative du taux d' HbA_{1c} de 1,12 % (écart-type : 0,92). Celle-ci est corrélée avec le niveau de base de l' HbA_{1c} ($r = 0,43$; $p < 0,0001$) : plus la valeur initiale est haute, plus la réduction observée sous sitagliptine est importante (6). Des résultats comparables ont été observés en ce qui concerne la glycémie à jeun dont la diminution moyenne a été de 39 mg/dl (écart-type : 49).

PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

1) FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE À L'ENTRÉE DANS L'ÉTUDE

Il existe une assez grande dispersion des valeurs de base d' HbA_{1c} à l'inclusion ainsi que le montre la partie supérieure de la figure 1. Ceci est corroboré par une dispersion également relativement importante des valeurs de glycémie à jeun (Fig. 2, haut). Environ 90 % des patients ont cependant un taux d' HbA_{1c} entre 7 et 10 % et une glycémie à jeun entre 100 et 200 mg/dl à l'entrée dans l'étude. L'analyse des paramètres susceptibles d'influencer le niveau de contrôle glycémique à l'entrée dans l'étude ne montre pas de relation significative avec le sexe, l'âge, l'IMC, la durée connue du diabète, la durée du traitement antérieur par antidiabétiques oraux (Tableau I). La tendance en faveur d'une rela-

TABLEAU I. FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE À L'ENTRÉE DANS L'ÉTUDE. LES RÉSULTATS FOURNIS DANS LE TABLEAU REPRÉSENTENT LES DONNÉES DE L'ANALYSE PARAMÉTRIQUE (LA SIGNIFICATION OU NON-SIGNIFICATION STATISTIQUE A ÉTÉ CONFIRMÉE PAR UNE ANALYSE NON PARAMÉTRIQUE)

Facteurs	HbA _{1c}		Glycémie à jeun	
Régime linguistique	Fr > N	P = 0,32	F < N	P = 0,77
Sexe	H > F	P = 0,82	H > F	P = 0,021
Age	r = - 0,062	P = 0,13	r = - 0,13	P = 0,0029
IMC	r = 0,041	P = 0,33	r = - 0,003	P = 0,94
Durée diabète	r = 0,018	P = 0,66	r = 0,001	P = 0,97
Durée ADO	r = 0,025	P = 0,55	r = 0,016	P = 0,71
Nombre d'ADO	1 < 2-3	P = 0,89	1 < 2-3	P = 0,21

Fr = Francophone; N = Néerlandophone; IMC : Indice de Masse Corporelle; ADO : AntiDiabétiques Oraux

TABLEAU II. FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LES CHANGEMENTS DANS LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE EN FIN D'ÉTUDE APRÈS AJOUT DE LA SITAGLIPTINE. LES RÉSULTATS FOURNIS DANS LE TABLEAU REPRÉSENTENT LES DONNÉES DE L'ANALYSE PARAMÉTRIQUE (LA SIGNIFICATION OU NON-SIGNIFICATION STATISTIQUE A ÉTÉ CONFIRMÉE PAR UNE ANALYSE NON PARAMÉTRIQUE)

Facteurs	HbA _{1c}		Glycémie à jeun	
Régime linguistique	Fr > N	P = 0,17	F > N	P = 0,98
Sexe	H > F	P = 0,45	H > F	P = 0,075
Age	r = 0,039	P = 0,35	r = 0,054	P = 0,23
IMC	r = -0,0004	P = 0,99	r = 0,060	P = 0,18
Durée diabète	r = 0,075	P = 0,72	r = 0,096	P = 0,031
Durée ADO	r = 0,074	P = 0,73	r = 0,090	P = 0,044

Fr = Francophone; N = Néerlandophone; IMC : Indice de Masse Corporelle; ADO : AntiDiabétiques Oraux

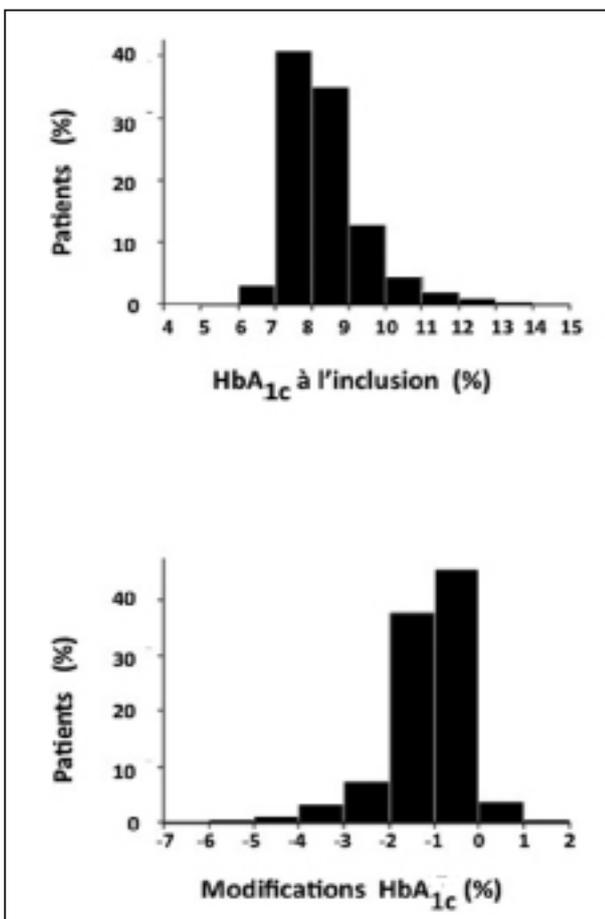


Figure 1. Distribution des taux d'HbA_{1c} à l'entrée dans l'étude (haut) et des modifications observées en fin d'étude après ajout de sitagliptine (bas).

tion significative entre le sexe ou l'âge et la baisse de la glycémie à jeun n'est pas confirmée pour le taux d'HbA_{1c}, paramètre beaucoup plus

consistant pour apprécier la qualité du contrôle métabolique.

2) FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER L'AMÉLIORATION GLYCÉMIQUE OBSERVÉE SOUS SITAGLIPTINE

De même, il existe une assez grande hétérogénéité en ce qui concerne les réductions observées pour le taux d'HbA_{1c} (Fig.1, bas) et le niveau de la glycémie à jeun 3 à 6 mois après l'ajout de la sitagliptine (Fig. 2, bas). Près de 90 % des patients obtiennent une réduction du taux d'HbA_{1c} entre 0 et 2 % et une diminution de la glycémie à jeun entre 0 et 200 mg/dl. L'analyse des paramètres susceptibles d'influencer le niveau de contrôle glycémique à l'entrée dans l'étude ne montre pas de relation significative avec le sexe, l'âge, l'IMC, la durée connue du diabète, la durée du traitement antérieur par antidiabétiques oraux (Tableau II, Fig. 3). La tendance en faveur d'une relation significative entre la durée du diabète ou du traitement préalable et la baisse de la glycémie à jeun n'est pas confirmée pour le taux d'HbA_{1c}, paramètre beaucoup plus robuste. Comme nous l'avons montré dans l'analyse *princeps* de l'étude SUGAR, il existe une relation hautement significative entre la baisse observée du taux d'HbA_{1c} et le niveau de l'HbA_{1c} à l'inclusion dans l'étude ($r = 0,43$; $p < 0,0001$) ainsi qu'entre la réduction de la glycémie à jeun sous traitement et la valeur de ce paramètre avant l'ajout de la sitagliptine (6).

Une analyse de régression multiple a été réalisée pour les variations du taux d'HbA_{1c} sous sitagliptine indépendamment de la valeur de base d'HbA_{1c}, mais en prenant en compte l'âge,

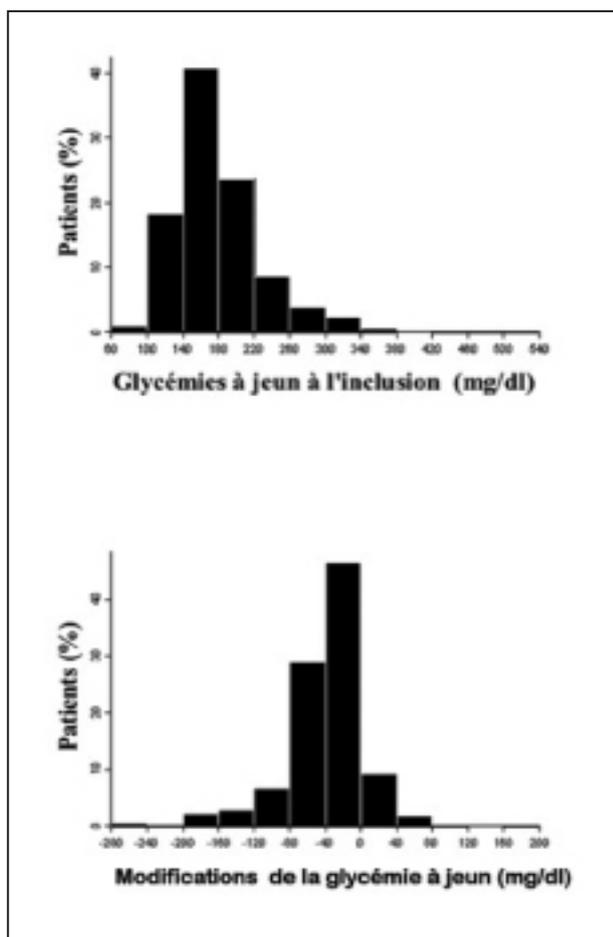


Figure 2. Distribution des valeurs de glycémie à jeun à l'entrée dans l'étude (haut) et des modifications observées en fin d'étude après ajout de sitagliptine (bas).

le sexe, l'IMC, la pression artérielle systolodiastolique et le traitement de base à l'inclusion comme covariables. Aucune de ces variables n'apparaît jouer un rôle statistiquement significatif sur la baisse du taux d'HbA_{1c}. Une analyse similaire a été effectuée pour la glycémie à jeun avec des conclusions analogues.

3) RÉSULTATS CHEZ LES SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS

Au total, des données ont pu être analysées en ITT chez 191 patients âgés de plus de 70 ans. Le taux d'HbA_{1c} moyen dans ce sous-groupe était de 8,4-8,5 % et la diminution moyenne observée en fin d'étude a été de 1,1-1,2 %. Ces résultats ne se distinguent pas des données obtenues chez les sujets de moins de 70 ans. La glycémie à jeun à l'entrée dans l'étude était de 175 mg/dl et la réduction moyenne a été de 38 mg/dl après ajout de la sitagliptine. A nouveau, ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans la population

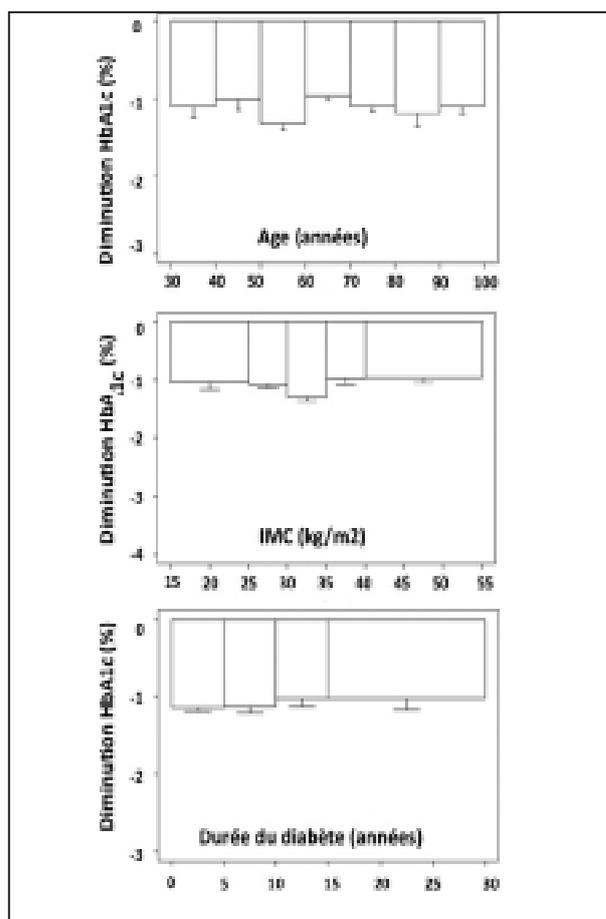


Figure 3. Diminution du taux d'HbA_{1c} après l'ajout de sitagliptine analysée en fonction de l'âge (haut), de l'indice de masse corporelle (IMC, milieu) et de la durée connue du diabète (bas) des patients diabétiques de type 2. Il n'y a pas d'influence significative objectivée pour les trois covariables analysées.

plus jeune. Aucun effet indésirable lié à la prise de la sitagliptine n'a été signalé spécifiquement dans ce sous-groupe, en particulier pas d'hypoglycémie.

DISCUSSION

Cette étude observationnelle belge démontre que l'ajout d'un traitement par sitagliptine 100 mg, en une prise par jour, chez des patients diabétiques de type 2 imparfaitement équilibrés s'accompagne d'une diminution très significative des taux d'HbA_{1c} (-1,12 % en moyenne) et de la glycémie à jeun (- 39 mg/dl). Comme illustré et discuté dans l'article précédent (6), la diminution est d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées, ce qui est en accord avec les observations déjà faites avec d'autres traitements hypoglycémifiants (7, 8). Rappelons que dans l'étude SUGAR, la sitagliptine a été ajoutée à un traitement par metformine en monothérapie chez plus de 80 % des patients, comme le prévoient les critères de remboursement de

l'INAMI à l'époque. Il existe une forme combinée de sitagliptine et metformine (Janumet®) (2, 5). Ce type de combinaison fixe permet de faciliter l'administration des deux médicaments et ainsi d'améliorer l'observance thérapeutique, point essentiel dans la gestion du traitement d'un patient diabétique de type 2 (9).

Le diabète de type 2 est une maladie très hétérogène, à la fois sur le plan physiopathologique et clinique, et chaque patient présente un profil particulier. Il est de plus en plus recommandé d'essayer de personnaliser l'approche thérapeutique du patient diabétique de type 2, aussi bien en ce qui concerne les objectifs que les moyens utilisés pour les atteindre (10, 11). L'analyse des facteurs susceptibles d'influencer le contrôle glycémique à l'entrée dans l'étude ne permet pas d'individualiser un facteur exerçant une influence significative parmi les facteurs testés dans le présent travail.

De même, l'analyse des facteurs susceptibles d'influencer l'amélioration du contrôle glycémique avec l'ajout de la sitagliptine ne permet pas d'individualiser un facteur exerçant une influence significative sur la variation du taux d'HbA_{1c} parmi les facteurs considérés dans cette étude. Ainsi, l'efficacité de la sitagliptine est retrouvée quels que soient l'âge du patient, l'IMC et la durée du diabète ou du traitement préalable par ADO. Ces observations sont en accord avec ce qui a été rapporté dans les essais cliniques contrôlés où la sitagliptine s'est révélée efficace et bien tolérée dans des populations très différentes, y compris en ce qui concerne le traitement de base (régime seul, monothérapie par metformine, sulfamide ou glitazone, bithérapie metformine-sulfamide ou metformine-glitazone, ou même insuline) (12, 14).

L'IMC est généralement au-delà de 25 kg/m² chez le patient diabétique de type 2. Plus il est élevé, plus la composante d'insulinorésistance est importante dans la physiopathologie de la maladie, en particulier lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale. Les résultats de l'étude SUGAR montrent que la sitagliptine est efficace quel que soit l'IMC à l'initiation du traitement. L'IMC de départ ne doit donc pas être *a priori* un critère pour instaurer ou non un traitement par sitagliptine (rappelons, à cet égard, que, pendant longtemps, la metformine était préférée chez les sujets obèses et les sulfamides chez les sujets moins corpulents, ce qui n'est plus le cas actuellement) (13). Comme discuté précédemment (6), les résultats de SUGAR confirment également que la sitagliptine est neutre sur le plan pondéral. Si une perte pondérale est souhaitée, d'autres mesures doivent donc être instaurées,

avec le recours éventuel à des incrétonomimétiques en injection sous-cutanée (12).

Compte tenu du vieillissement de la population et du nombre croissant de patients DT2 au-delà de 70 ans, il est intéressant d'analyser plus particulièrement les données obtenues dans ce sous-groupe de l'étude SUGAR. Les résultats obtenus dans des conditions de vie réelle démontrent une efficacité comparable de la sitagliptine chez les sujets âgés de plus de 70 ans par comparaison à celle constatée chez les patients plus jeunes, confirmant ainsi les données obtenues dans des analyses *post hoc* par sous-groupes des essais cliniques contrôlés (15). Bien que l'étude SUGAR n'était pas spécifiquement programmée pour collecter les manifestations indésirables, la tolérance de la sitagliptine a été bonne dans ce groupe de sujets âgés, comme elle l'a été chez les patients plus jeunes. Des analyses *post hoc* réalisées avec les inhibiteurs de la DPP-4 ont montré un risque hypoglycémique comparable à celui sous placebo et une neutralité pondérale chez les sujets âgés comme chez les sujets plus jeunes (15). Un essai clinique contrôlé réalisé spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2 de plus de 65 ans (moyenne 72 ans) a montré que la sitagliptine 100 mg administrée en monothérapie permettait de réduire le taux d'HbA_{1c} de 7,8 % à 7,1 % et la glycémie à jeun de 27 mg/dl, après 24 semaines par comparaison à un placebo (16). Dans cette étude, la tolérance de la metformine a été également excellente, globalement comparable à celle du placebo. Dans le sous-groupe des sujets âgés de SUGAR, le taux d'HbA_{1c} a diminué de 8,4-8,5 % à 7,3-7,4 % et la glycémie à jeun a baissé de 38 mg/dl après ajout de la sitagliptine; ces réductions sont un peu plus amples en vie réelle que dans l'essai contrôlé sus-mentionné (par ailleurs chez des patients un peu moins bien contrôlés au départ dans notre étude).

Une analyse des données du Service de Santé de «General Electric» aux Etats-Unis a montré que les patients traités par sitagliptine étaient plus âgés et avaient davantage de co-morbidités en comparaison aux patients traités par des antidiabétiques oraux habituels (metformine, sulfamides, glitazones), vraisemblablement en raison du bon profil de sécurité de la molécule dans cette tranche de la population à plus haut risque (17).

Les sujets âgés sont souvent exposés à une polymédication susceptible de conduire à un risque accru d'interactions médicamenteuses. Compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques (18), la sitagliptine n'est pas exposée à des interactions médicamenteuses, ce qui

représente un avantage, en particulier dans la population âgée (19).

Les personnes âgées, en particulier diabétiques de type 2, sont souvent confrontées à une diminution de la fonction rénale, liée au diabète, à l'hypertension artérielle ou à d'autres causes. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine ont été spécifiquement évaluées chez des patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min) ou sévère (clairance <30 ml/min), incluant également des patients en dialyse (20). Compte tenu de l'élimination rénale de la molécule, la dose de sitagliptine a été réduite à 50 mg/jour chez les patients avec insuffisance rénale modérée et à 25 mg/jour chez ceux avec insuffisance sévère. Après 54 semaines de suivi, le taux d'HbA_{1c} a diminué de 7,7 % à 7,0 %, soit une réduction de 0,7 % comparable à l'efficacité démontrée dans d'autres études. Le profil de tolérance a été également superposable à celui généralement observé avec la dose de 100 mg/jour en l'absence d'insuffisance rénale. La sitagliptine peut donc être utilisée en cas d'insuffisance rénale à condition d'adapter la posologie journalière en fonction de la diminution de la clairance de créatinine.

En ce qui concerne la sécurité, une suspicion a été soulevée, au cours des dernières années, vis-à-vis d'un risque possible de pancréatite aiguë avec tous les médicaments à action incrétine passant par le GLP-1 (21). Les données actuellement disponibles ne démontrent cependant pas que ce risque soit significativement accru avec la sitagliptine par comparaison aux autres médicaments antidiabétiques oraux (21, 22). Le médecin praticien doit savoir, cependant, que le risque de base de pancréatite aiguë est plus élevé dans la population diabétique de type 2 que dans la population générale (21), sans doute en raison de l'obésité associée et de l'hypertriglycéridémie parfois importante qui peut accompagner un diabète déséquilibré.

Enfin, la sécurité cardio-vasculaire de la sitagliptine a été évaluée dans une méta-analyse des essais cliniques contrôlés dans lesquels les événements cardio-vasculaires ont été enregistrés comme manifestations indésirables. Aucun signal négatif n'a été objectivé, avec plutôt une tendance à moins d'événements dans le groupe sitagliptine que dans le groupe sans sitagliptine (0,6 % *versus* 0,9 %) (23). Ceci devra être confirmé dans la grande étude en cours TECOS («Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin»), testant spécifiquement la sécurité (étude de non-infériorité) cardio-vasculaire de la sitagliptine *versus* placebo chez 14.000 patients

diabétiques de type 2 avec antécédents coronariens ou cérébro-vasculaires. Le suivi sera d'au moins 4 années, avec une fin d'étude fixée sur la base d'un nombre pré-déterminé d'événements à analyser pour garantir une puissance statistique suffisante de l'essai (soit 1.300 événements faisant partie du critère d'évaluation primaire composite). Plusieurs centres belges, dont les nôtres (CHU Liège et UZ Anvers), participent à cette étude prospective contrôlée internationale.

CONCLUSION

L'étude observationnelle SUGAR a confirmé la bonne efficacité de la sitagliptine, à la posologie de 100 mg une fois par jour. Cette démonstration a été apportée essentiellement dans une population de patients diabétiques de type 2 traités par metformine, en accord avec les conditions en cours de remboursement de la sitagliptine en Belgique. Une amélioration importante (-1,12 %) du taux d'HbA_{1c} a été objectivée dans l'ensemble de la population après 3 à 6 mois de suivi. La diminution observée a été d'autant plus importante que le taux de départ était élevé, et ce fut également le cas pour la glycémie à jeun. Les sous-analyses ont démontré que cette amélioration du contrôle glycémique était indépendante des caractéristiques démographiques initiales des patients. En particulier, la sitagliptine s'est montrée efficace chez les patients âgés de plus de 70 ans comme chez les sujets plus jeunes. De même, l'efficacité anti-hyperglycémiant de la molécule est observée aussi bien chez les sujets obèses que non obèses et ce, indépendamment de la durée connue du diabète ou de son traitement. Enfin, diverses autres études ont montré que la sitagliptine est également efficace en association avec un sulfamide, une glitazone, en trithérapie (en ajout à une combinaison metformine-sulfamide ou metformine-glitazone) ou encore avec une insuline basale, tout en étant bien tolérée. Ces indications, reconnues par la FDA et l'EMA, ne font pas actuellement partie des conditions de remboursement en Belgique. Néanmoins, la sitagliptine devrait très prochainement bénéficier du remboursement en association avec un sulfamide hypoglycémiant (en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) ou en association avec la combinaison metformine et sulfamide hypoglycémiant, si l'hémoglobine glyquée reste supérieure ou égale à 7%.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les médecins généralistes belges qui ont participé à cette étude prospective observationnelle et le service du Professeur Adelin Albert qui en a assuré l'analyse statistique.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
- Scheen AJ.— Combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 648-654.
- Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétonimimétiques et incrétonopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
- Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, **6**, 1265-1276.
- 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 Liège*, 2010, **65**, 127-132.
- Chapell R, Gould AL, Alexander CM.— Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazone and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 1009-1016.
- DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME.— Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*, 2010, **27**, 309-317.
- Paquot N.— Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.
- Scheen AJ, Paquot N.— Quelle nouvelle donne pour soigner les patients diabétiques de type 2 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, **3**, 141-146.
- Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al.— The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes : a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, **26**, 239-244.
- Fakhoury WK, Lereun C, Wright D.— A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*, 2010, **86**, 44-57.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
- Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.— Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control ? *Eur J Endocrinol*, 2008, **158**, 773-784.
- Schwartz SL.— Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus : a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, **8**, 405-418.
- Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al.— Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2011, **27**, 1049-1058.
- Zhang Q, Rajagopalan S, Mavros P, et al.— Baseline characteristic differences between patients prescribed sitagliptin vs. other oral antihyperglycemic agents : analysis of a US electronic medical record database. *Curr Med Res Opin*, 2010, **26**, 1697-1703.
- Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
- Scheen AJ.— Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins) : focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2010, **49**, 573-588.
- 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.
- Garg R, Chen W, Pendergrass M.— Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin : a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 2349-2354.
- Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, et al.— Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract*, 2010, **64**, 984-990.
- 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.