

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## SUGAR : résultats d'une étude observationnelle belge concernant l'utilisation de la sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2

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

**RÉSUMÉ :** La sitagliptine (Januvia®), premier inhibiteur sélectif de la dipeptidylpeptidase-4 à être commercialisé, a été évaluée dans une vaste étude prospective observationnelle belge. Le but de l'étude SUGAR, réalisée dans des conditions de vie réelle, 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 diabétiques de type 2 imparfaitement équilibrés. Dans la population en intention de traiter (n = 605), le taux d'hémoglobine glyquée diminue 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 diminue de  $180 \pm 50$  mg/dl à  $141 \pm 37$  mg/dl ( $p < 0,0001$ ). L'amélioration de ces deux paramètres est observée indépendamment des caractéristiques démographiques initiales et est d'autant plus importante que le déséquilibre est marqué à l'entrée dans l'étude. L'immense majorité des patients inclus dans SUGAR étaient traités au départ par une monothérapie à base de metformine (condition actuelle de remboursement en Belgique); la dose de metformine a diminué significativement après ajout de sitagliptine (de  $1.975 \pm 681$  mg à  $1.919 \pm 667$  mg;  $p = 0,033$ ). Les patients recevant d'autres antidiabétiques oraux, en monothérapie ou en bithérapie, ont vu également leur traitement allégé après l'introduction de la sitagliptine. 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.

**MOTS-CLÉS :** *Combinaison thérapeutique - Diabète de type 2 - Etude observationnelle - Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 - Sitagliptine*

**SUGAR : RESULTS OF A BELGIAN OBSERVATIONAL STUDY ON THE USE OF SITAGLIPTIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

**SUMMARY :** Sitagliptin (Januvia®), the first selective inhibitor of dipeptidylpeptidase-4, has been assessed in a large Belgian prospective observational study. The aim of the SUGAR study was to evaluate the efficacy of sitagliptin, at a dose of 100 mg once daily, when it was added in patients with uncontrolled type 2 diabetes followed in real life conditions. In the intent-to-treat population (n = 605), mean glycosylated haemoglobin level decreased from  $8.41 \pm 1.18\%$  to  $7.29 \pm 0.86\%$  after a follow up averaging 110 days ( $p < 0.0001$ ). Similarly, mean fasting plasma glucose level decreased from  $180 \pm 50$  mg/dl to  $141 \pm 37$  mg/dl ( $p < 0.0001$ ). The improvement of these two parameters was observed independently of basal demographic characteristics, but was directly influenced by baseline initial corresponding values. The vast majority of patients included in SUGAR were initially treated by metformin as monotherapy (current criterion for sitagliptin reimbursement in Belgium); metformin daily dose slightly decreased when sitagliptin was added (from  $1975 \pm 681$  mg to  $1919 \pm 667$  mg;  $p = 0.033$ ). Patients receiving other glucose-lowering agents, as single or combined therapies, had also a significant alleviation of their treatment when sitagliptin was added. After 3-6 months of follow up, more than 95% of patients still received sitagliptin, arguing for both the efficacy and the good tolerance of this new oral antidiabetic agent in clinical practice.

**KEYWORDS :** *Combined therapy - Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor - 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 (1) et nous avons présenté ce nouvel antidiabétique oral (ADO) dans la rubrique «Le médicament du mois» lors de son lancement en Belgique (2). En inhibant l'enzyme qui dégrade le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), une hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline, ce médicament exerce un effet incrétino-potentiateur en augmentant la réponse insulinosécrétoire après un repas. Cet effet sur la sécrétion d'insuline se fait de façon gluco-dépendante, ce qui limite fortement le risque d'hypoglycémie (3).

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 et contribuent aussi bien à l'hyperglycémie à jeun qu'à l'hyperglycémie post-prandiale (3). Grâce à cette double action hormonale, la sitagliptine améliore le contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 (1, 2). Cet effet a été démontré, à la dose de 100 mg une fois par jour, en monothérapie ou en combinaison avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou encore une thiazolidinedione (glitazone) (1). La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ont reconnu officiellement les indications suivantes pour la sitagliptine : en monothérapie, en bithérapie (avec la metformine, un sulfamide ou une glitazone), en trithérapie (en association avec une combinaison metformine-sulfamide ou metformine-glitazone) ou encore en association avec l'insuline. En Belgique, la sitagliptine (Janu-

(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.

via<sup>®</sup>) n'est remboursée actuellement que si le diabète de type 2 reste insuffisamment contrôlé par un traitement préalable par la metformine, utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois (2). L'échec de ce traitement est attesté par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) restant égal ou supérieur à 7,0%, valeur cible retenue par les recommandations internationales (4).

A la demande de l'INAMI, la firme Merck Sharp & Dohme a réalisé une étude observationnelle pour démontrer l'efficacité de la sitagliptine sur le contrôle glycémique et sa bonne tolérance dans des conditions de vie réelle. Il a été demandé, plus particulièrement, d'analyser les différentes options/combinsons thérapeutiques avant et après l'introduction de la sitagliptine. Le diabète de type 2 est, en effet, souvent traité par des combinaisons plus ou moins complexes de médicaments stimulant la sécrétion d'insuline et d'agents améliorant la sensibilité à l'insuline (5, 6). Un des objectifs secondaires est de pouvoir mieux estimer l'impact budgétaire de la commercialisation de ce nouvel ADO. Le but du présent travail est de rapporter en primeur les résultats de cette étude observationnelle belge, l'étude SUGAR.

## MÉTHODES

L'étude SUGAR est une étude prospective «naturalistique» réalisée en médecine générale. Elle vise à récolter les données cliniques d'environ 635 patients avec un diabète de type 2 imparfaitement contrôlé avant de recevoir de la sitagliptine prescrite en conditions de vie réelle et non dans les conditions, souvent particulières, des essais cliniques. Chaque patient de l'étude 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. Cette étude ouverte a été menée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 30 septembre 2009 avec la participation de nombreux médecins généralistes des différentes régions du pays (155 généralistes néerlandophones et 118 généralistes francophones).

Pour chaque patient, les variables suivantes ont été relevées : date de la visite, sexe (homme/femme), date de naissance (permettant de calculer l'âge), poids corporel et taille (conduisant au calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC), pression artérielle systolo-diastolique, année du diagnostic du diabète de type 2, année de l'introduction d'un ADO, régime linguistique.

Les différents médicaments antidiabétiques au moment de l'introduction de la sitagliptine ont été répertoriés et classés en 8 catégories distinc-

tes : 1) biguanide (metformine); 2) sulfonylurées (sulfamides hypoglycémisants); 3) thiazolidinediones (glitazones); 4) glinides (répaglinide); 5) acarbose; 6) insuline; 7) combinaison fixe metformine-glibenclamide; et 8) combinaison fixe metformine-rosiglitazone. Ces médicaments ont été également consciencieusement notés en fin de suivi. A ce moment, le médecin devait également notifier si le patient prenait toujours la sitagliptine ou non. Par ailleurs, il lui était demandé d'apprécier l'observance thérapeutique sur une échelle de 5 points allant de 1 (faible observance) à 5 (excellente observance).

Le taux d'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie à jeun ont été mesurés à l'inclusion et en fin de suivi et l'intervalle de temps entre ces deux mesures a été noté pour chaque patient. Le critère d'évaluation principal a été le changement dans le taux d'HbA<sub>1c</sub> entre la visite d'entrée et la visite de fin de suivi (de 3 à 6 mois). Les critères d'évaluation secondaire ont été les changements dans les médications concomitantes (ADO) entre la fin et le début du traitement par sitagliptine et les variations de la valeur de glycémie à jeun durant cet intervalle de temps. Les covariables ont été le taux initial d'HbA<sub>1c</sub>, l'âge, le sexe, l'IMC, la pression artérielle systolo-diastolique et les 8 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. L'analyse en intention de traiter (ITT) a été faite sur tous les patients inclus dans l'étude qui ont eu les deux visites avant et sous sitagliptine. L'analyse selon le protocole (PP pour «per protocol») a été réalisée chez tous les patients en ITT chez lesquels l'intervalle de temps entre les deux visites a été d'au moins 75 jours (3 mois moins 15 jours). Le taux d'HbA<sub>1c</sub> de départ ne devait pas dater de moins de 6 mois avant le début du traitement par sitagliptine ni dater de plus de 15 jours après l'initiation de celui-ci. Les valeurs manquantes n'ont pas été remplacées. Les résultats sont généralement exprimés par la moyenne ± l'écart-type pour les variables quantitatives continues et par le pourcentage de patients dans chaque catégorie pour les variables catégorielles. La relation entre deux variables a été mesurée par le coefficient de corrélation. La comparaison des valeurs moyennes a été faite avec le test t de Student, une analyse de variance (ANOVA) ou le test de Kruskal-Wallis. Le test classique du chi carré a été utilisé pour comparer des proportions. Le changement observé pour chaque paramètre entre les deux visites a été analysé par le test t de Student pour

les variables continues et par le test de McNemar pour les proportions. Une valeur de p inférieure à 5% (p < 0,05) a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée avec le programme SAS (version 9.1 pour Windows) et S-PLUS (version 7.0).

**RÉSULTATS**

Au total, 806 patients diabétiques de type 2 ont été inclus, mais tous n'ont pas eu les deux visites. Finalement, 605 patients ont été inclus dans l'analyse ITT (75,4% de la population initiale) et 496 dans l'analyse «per protocol» (61,8%). Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'analyse ITT sont reprises dans le tableau I.

A l'inclusion, 84,3% des patients recevaient un seul ADO (parmi lesquels 95% de la metformine) et 14,7% étaient traités par deux ADO. Outre la metformine, les patients recevaient un sulfamide (8,4%, plus 3,3% sous forme de Glucovance®), le répaglinide (Novonorm®) (6,4%) ou une glitazone (1,8%). La dose moyenne journalière de metformine atteignait 1.961 ± 680 mg (extrêmes : 500-2.550).

Les résultats concernant l'évaluation de l'efficacité de la sitagliptine sont résumés dans le tableau II. Le traitement s'accompagne d'une diminution significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 1,11%. Celle-ci est corrélée avec le niveau de base de l'HbA<sub>1c</sub> (r = 0,43; p < 0,0001) : plus la

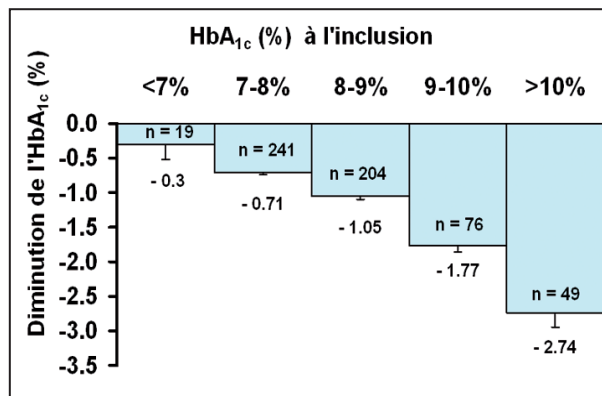


Figure 1. Diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les sous-groupes répartis en fonction du niveau d'HbA<sub>1c</sub> à l'entrée dans l'étude.

valeur initiale est haute, plus la réduction observée sous sitagliptine est importante et, chez les patients avec un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> dépassant les 9%, la baisse peut approcher, voire dépasser, les 2% (Fig. 1). Par contre, les changements des taux d'HbA<sub>1c</sub> ne sont pas corrélés avec le régime linguistique, le sexe, l'âge, l'IMC, la pression artérielle, la durée du diabète ou du traitement antérieur par ADO, ou encore la durée du suivi sous sitagliptine. Une analyse de régression multiple a été réalisée en analysant les changements des taux d'HbA<sub>1c</sub> avec, comme covariables, le taux d'HbA<sub>1c</sub> initial, l'âge, le sexe, l'IMC, la pression artérielle et les 8 classes de médicaments antidiabétiques pris en compte à l'entrée dans l'étude. Deux variables apparaissent influencer significativement les changements observés dans les taux d'HbA<sub>1c</sub> : le niveau d'HbA<sub>1c</sub> à la visite initiale (p < 0,0001 : plus le niveau initial est élevé, plus la baisse est importante, comme déjà mentionné) et, dans une moindre mesure, l'utilisation d'un sulfamide (p = 0,027 : le traitement

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION ANALYSÉE EN INTENTION DE TRAITER. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE ± ÉCART TYPE (EXTRÊMES ENTRE PARENTHÈSES).

Régime linguistique	405 (66,9 %) Flamands/ 200 (33,1 %) Francophones
Répartition selon le sexe	349 (60,2 %) Hommes / 231 (39,8%) Femmes
Age (années)	64,8 ± 10,9 (31 - 95)
Poids corporel (kg)	86,7 ± 16,0 (40 -157)
Taille (cm)	170 ± 9,1 (129 - 198)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,0 ± 4,85 (15,8 - 50,8)
Pression systolique (mm Hg)	135,5 ± 11,5 (95 -176)
Pression diastolique (mm Hg)	80,9 ± 7,5 (50 - 118)
Durée du diabète (années)	6,0 ± 4,5 (0 - 29)
Durée sous ADO (années)	5,6 ± 4,4 (0 - 29)
HbA <sub>1c</sub> à l'inclusion (%)	8,41 ± 1,18 (5,7 - 14,9)
Glycémie à jeun initiale (mg/dl)	180 ± 52 (86 - 503)

TABLEAU II. EFFICACITÉ DE LA SITAGLIPTINE 100 MG ANALYSÉE PAR LA COMPARAISON DES PARAMÈTRES DE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (ADO) PRESCRITS AVANT ET APRÈS 110 ± 40 JOURS DE TRAITEMENT DANS LA POPULATION ANALYSÉE EN INTENTION DE TRAITER (ITT).

Paramètre	Avant	Après	Delta	p
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,41 ± 1,18	7,29 ± 0,86	- 1,12± 0,92	0,0001
Glycémie à jeun (mg/dl)	180 ± 50	141 ± 37	- 39 ± 49	0,0001
Patients avec ADO (autre que sitagliptine)				
- 0 ADO (%)	0,5	3,0	+ 2,5	
- 1 ADO (%)	84,3 (*)	91,4	+ 7,1	0,001
- 2 ADO (%)	14,7	5,6	- 9,1	
Dose de metformine (mg/jour)	1975 ± 681	1919 ± 667	- 56	0,033 (**)

(\*) dont 95 % sous metformine  
(\*\*) p = 0 ,0008 avec le test de Wilcoxon

préalable par un sulfamide entraîne une baisse d'HbA<sub>1c</sub> moins marquée sous sitagliptine). Des résultats comparables ont été observés en ce qui concerne la glycémie à jeun dont la diminution moyenne a été de 39 mg/dl (Tableau II).

Le profil des ADO pris lors de la visite de fin de suivi est très comparable à celui à l'entrée dans l'essai. On note cependant une moindre proportion de patients prenant 2 autres ADO au profit d'une plus forte proportion de patients prenant 0 ou 1 seul ADO (autre que la sitagliptine) (Tableau II). La réduction du recours à d'autres ADO était statistiquement significative pour ce qui concerne la metformine ( $p = 0,0071$ ), les sulfamides ( $p = 0,0002$ ), les glitazones ( $p = 0,0016$ ) et les glinides ( $0,0001$ ). Lors de la visite de contrôle en fin de suivi, 96,4% des patients prenaient toujours la sitagliptine. L'observance thérapeutique, appréciée sur une échelle de 1 (mauvaise) à 5 (excellente), a été évaluée comme suit : 1 (2,3% des patients), 2 (4,2%), 3 (12,6%), 4 (40,0%), 5 (41,0%). Ainsi, plus de 80% des patients étaient considérés comme ayant une observance au traitement très bonne à excellente.

Les résultats obtenus dans la population PP («per protocol») confirment pleinement les résultats enregistrés dans la population ITT («en intention de traiter») décrits ci-dessus. Par exemple, le taux d'HbA<sub>1c</sub> diminue de  $8,38 \pm 1,13\%$  à  $7,26 \pm 0,84\%$  après un suivi moyen de 120 jours ( $p < 0,0001$ ). Par souci de concision, les résultats complets de cette analyse complémentaire ne seront pas présentés dans cet article.

## 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<sub>1c</sub> (-1,12% en moyenne) et de la glycémie à jeun (- 39 mg/dl). 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 hypoglycémisants (7).

Cette étude a été réalisée dans des conditions de vie réelle. Dans l'immense majorité des cas, les patients ont reçu la sitagliptine en accord avec les conditions de remboursement belge, à savoir en combinaison avec une monothérapie par metformine. Cette indication a été validée par un grand essai clinique randomisé montrant que l'addition de sitagliptine 100 mg à la metformine permet de diminuer significativement le

taux d'HbA<sub>1c</sub> par comparaison à un placebo (8). Par ailleurs, il a été montré, chez des patients diabétiques de type 2 déjà sous metformine, que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> observée sous sitagliptine est comparable à celle obtenue avec l'adjonction d'un sulfamide comme le glipizide (9) ou d'une thiazolidinedione comme la rosiglitazone (10). Par rapport à ces deux alternatives pharmacologiques, la sitagliptine entraîne beaucoup moins d'hypoglycémies (comparée au glipizide) et ne fait pas prendre de poids (comparée au glipizide ou à la rosiglitazone). Un certain nombre de patients de l'étude SUGAR étaient cependant traités par d'autres approches, une monothérapie autre que la metformine (le plus souvent un sulfamide, plus rarement une glitazone) ou déjà une bithérapie. Si ces combinaisons ne sont pas remboursées en Belgique actuellement (essentiellement pour des raisons pharmaco-économiques), elles ont cependant fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité dans des essais cliniques contrôlés (11, 12) et ont reçu l'indication officielle de la FDA aux Etats-Unis et de l'EMA en Europe. Dans l'étude SUGAR, l'adjonction de la sitagliptine s'accompagne d'une amélioration du contrôle glycémique tout en simplifiant le traitement antidiabétique en cours. En effet, le recours à d'autres médicaments que la metformine a été significativement réduit (moins de sulfamides, de glitazones ou de glinides). Par ailleurs, la dose journalière de metformine a pu aussi être légèrement diminuée.

L'amélioration du taux d'HbA<sub>1c</sub> observée en combinant la sitagliptine à la metformine dans cette étude ouverte SUGAR (- 1,12%) est plus importante que celle rapportée précédemment dans les essais cliniques contrôlés : - 0,65% dans l'essai *versus* placebo (8), - 0,67% dans l'essai *versus* le glipizide (9) et - 0,73% dans l'essai *versus* la rosiglitazone (10). Il s'agit là d'une observation assez classique puisqu'il est connu que les études ouvertes donnent habituellement de meilleurs résultats que les essais contrôlés randomisés. Cette diminution de plus d'1% du taux d'HbA<sub>1c</sub> obtenue dans des conditions de vie réelle doit être considérée comme cliniquement pertinente, à condition qu'elle se maintienne au long cours. En effet, la célèbre étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré qu'une réduction de 1% du taux d'HbA<sub>1c</sub> permet d'abaisser de 21% le risque de toutes les complications liées au diabète (y compris les décès), avec un effet plus marqué sur les complications liées à la microangiopathie (- 37%) que sur les événements cardio-vasculaires (- 14% pour les infarctus du myocarde) (13).



La tolérance de la sitagliptine n'a pas été testée de façon spécifique dans l'étude SUGAR. Il est bien connu, cependant, que les inhibiteurs sélectifs de l'enzyme DPP-4 bénéficient d'un excellent profil de tolérance, non fondamentalement différent de celui d'un placebo (14, 15). Par rapport aux sulfamides, ils offrent l'avantage d'être neutres sur le plan pondéral et de ne pas exposer à un risque intrinsèque d'hypoglycémies (sauf s'ils sont associés à un sulfamide, ce dernier étant alors responsable de l'hypoglycémie) (14, 15). Ce bon profil de tolérance concerne également la sitagliptine (1, 2).

Une analyse pharmaco-économique a été réalisée à partir de données de 6 pays européens (Autriche, Finlande, Portugal, Royaume-Uni, Espagne et Suède) en utilisant le modèle des événements cliniques de l'UKPDS (16). Selon cette étude, la projection de l'ajout de la sitagliptine se révèle soit «coût-épargnant», soit «coût-efficace» par comparaison à l'ajout de la rosiglitazone (10) ou d'un sulfamide (9) chez des patients diabétiques de type 2 qui ne sont pas aux objectifs en termes d'HbA<sub>1c</sub> sous traitement par metformine seule.

Il n'existe pas d'interactions pharmacocinétiques entre la metformine et la sitagliptine (17, 18). L'efficacité pharmacodynamique de la combinaison metformine-sitagliptine, associée à sa bonne tolérance, a conduit au développement d'une combinaison fixe, le Janumet® (19, 20). Cette formulation devrait bientôt être disponible en Belgique. Elle offre l'avantage d'améliorer l'observance thérapeutique et de favoriser le recours plus rapide à une association médicamenteuse susceptible de mieux contrôler la glycémie. Il faut, en effet, noter que le taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen à l'entrée dans l'étude SUGAR était de 8,41%, soit loin au-dessus de la valeur cible de 7% recommandée (4), ce qui indique l'importance de favoriser une intensification plus précoce du traitement (19, 20). La combinaison metformine-gliptine pourrait même freiner la progression de la maladie diabétique, notamment par une réduction de la glucotoxicité et peut-être par un effet protecteur propre du GLP-1 (dont les concentrations sont augmentées sous la combinaison sitagliptine-metformine) sur le fonctionnement et la survie des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (14, 15). Il existe des arguments physiopathologiques, pharmacologiques et cliniques pour envisager rapidement une combinaison metformine-sitagliptine, comme l'a montré une étude prospective comparative américaine comportant plus de 1.000 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et recevant, de façon aléatoire, différents types de traitements par ADO (21). Dans ce travail, la combinaison metformine-sitagliptine

(1.000/100 mg ou 2.000/100 mg) entraîne une réduction significativement plus importante du taux d'HbA<sub>1c</sub> que la metformine seule (que ce soit à la posologie de 1.000 ou 2.000 mg/jour) ou la sitagliptine seule (à la dose de 100 mg/jour). Cette stratégie n'est cependant pas encore celle préconisée dans les dernières recommandations européennes et américaines parues début 2009 (4). Celles-ci devraient cependant bientôt faire l'objet d'une réactualisation au vu des critiques qui ont été émises récemment à leur égard (22) et des nombreuses nouvelles données concernant la prise en charge du diabète de type 2 (6).

## CONCLUSION

L'étude observationnelle SUGAR confirme la bonne efficacité de la sitagliptine, à la posologie de 100 mg une fois par jour, lorsqu'elle est associée à la metformine (ou à d'autres ADO) chez des patients diabétiques de type 2 suivis en conditions de vie réelle. Une amélioration importante (-1,12%) du taux d'HbA<sub>1c</sub> est enregistrée dans l'ensemble de la population, indépendante des caractéristiques démographiques des patients et sans guère d'influence du type de traitement initial, et la diminution observée est d'autant plus importante que le taux de départ est élevé (idem pour ce qui concerne la glycémie à jeun). Cette amélioration du contrôle glycémique est observée malgré une réduction des ADO administrés de façon concomitante, en termes de classe médicamenteuse et/ou de posologie journalière. Ainsi, les résultats de cette étude SUGAR confirment l'efficacité de la sitagliptine en pratique clinique dans la population belge.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les médecins généralistes belges qui ont participé à cette étude prospective observationnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lyseng-Williamson KA.— Sitagliptin. *Drugs*, 2007, **67**, 587-597.
2. 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.
3. 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.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.

5. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 5-6, 40-46.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Quelle nouvelle donne pour soigner les patients diabétiques de type 2 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, **3**, 141-146.
7. 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.
8. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2638-2643.
9. Nauck M, Meiniger G, Sheng D, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diab Obes Metab*, 2007, **9**, 194-205.
10. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al.— Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 959-969.
11. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Obes Metab*, 2007, **9**, 733-745.
12. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Clin Ther*, 2006, **28**, 1556-1568.
13. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.
14. Drucker DJ, Nauck MA.— The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, **368**, 1696-1705.
15. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
16. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al.— Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 43-55.
17. Herman GA, Bergman A, Yi B, et al.— Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2006, **22**, 1939-1947.
18. Scheen AJ.— Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins) : focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2010, **49**, in press.
19. Reynolds JK, Neumiller JJ, Campbell RK.— Janumet : a combination product suitable for use in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs*, 2008, **17**, 1559-1565.
20. Green J, Feinglos M.— New combination treatments in the management of diabetes : focus on sitagliptin-metformin. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, **4**, 743-751.
21. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncelford JK, et al.— Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1979-1987.
22. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge J, et al.— Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010, **53**, in press.

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.