



## JANUVIA<sup>MD</sup> : Un nouveau venu dans le traitement du diabète de type 2

Rédigé par : Amélie Garneau, résidente en pharmacie  
Révisé par : Nathalie Brazeau, pharmacienne et Dre Hélène Long, endocrinologue

### INTRODUCTION<sup>1,2</sup>

Le diabète de type 2 est une maladie chronique très répandue qui entraîne une mortalité et une morbidité significative au niveau mondial. Le but premier du traitement est de cibler un contrôle glycémique par le maintien d'une hémoglobine glyquée (A1c) le plus près possible des valeurs normales tout en évitant, si possible, les épisodes hypoglycémiques. Le Januvia<sup>MD</sup> est le premier médicament antidiabétique de la classe des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 à être commercialisé. Il a été approuvé au Canada en décembre 2007<sup>1,2</sup>.

### PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2<sup>3</sup>

L'hyperglycémie observée chez les personnes atteintes de diabète de type 2 est causée par une combinaison des facteurs suivants : déficit relatif ou absolu de sécrétion d'insuline, résistance à l'insuline et production excessive de glucose par le foie. La grande majorité des patients diabétiques de type 2 présentent une résistance plus ou moins sévère à l'action de l'insuline. L'insulinorésistance se définit par une réponse inadéquate des trois principaux tissus cibles de l'insuline soit le foie, le muscle et le tissu adipeux. Cette résistance se traduit par une captation périphérique réduite du glucose de même que par une production hépatique de glucose excessive qui mènent toutes deux à l'hyperglycémie.

Au diagnostic de diabète de type 2, on estime que la sécrétion pancréatique d'insuline est réduite de près de 50 %. Par la suite, plusieurs études ont montré une détérioration graduelle du contrôle glycémique avec le temps avec ou sans agent antidiabétique oral. Ce

phénomène serait imputable au déclin fonctionnel des cellules bêta du pancréas.

De plus, un autre dérèglement est associé au diabète de type 2. En effet, la production de glucagon post-prandiale n'est pas inhibée de façon appropriée, ce qui amène aussi une production continue de glucose par le foie, même après les repas.

### QU'EST-CE QUE L'EFFET INCRÉTINE?<sup>3</sup>

L'administration d'une dose de glucose par voie orale suscite une plus grande réponse insulinaire que l'administration d'une dose équivalente de glucose par voie intraveineuse. Ce phénomène a été appelé « l'effet incrétine » et les hormones responsables de cette sécrétion exclusivement déclenchée par la prise d'aliments sont appelées « les incrétines ». Les hormones incrétines, soit le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) sont donc des hormones peptidiques sécrétées par les cellules du tractus gastro-intestinal en réponse à l'ingestion d'aliments. Ces hormones jouent un rôle clé dans la régulation de la sécrétion de l'insuline et du glucagon après les repas ainsi que dans la survie et la prolifération des cellules bêta du pancréas qui sécrètent l'insuline. Le GLP-1 amène une réduction de la glycémie via différents mécanismes. Au niveau du pancréas, il augmente la sécrétion glucodépendante d'insuline et inhibe la production du glucagon en post-prandial. De plus, le GLP-1 a la capacité de ralentir la vidange gastrique, ce qui ralentit l'hyperglycémie post-prandiale et diminue l'appétit par un effet central (voir schéma 1). Tout comme le GLP-1, le GIP est sécrété rapidement en réponse à la prise d'aliments et il stimule une réponse insulinaire glucodépendante. Chez les

personnes atteintes de diabète de type 2, la sécrétion de ces hormones incrétines semble réduite, ce qui pourrait contribuer à l'hyperglycémie post-prandiale qui est observée chez ces derniers (voir figure 1).

#### **QUEL EST LE MÉCANISME D'ACTION DE JANUVIA<sup>MD</sup>?<sup>3-6</sup>**

L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), une protéase qui hydrolyse rapidement ces hormones incrétines et les transforme en produits inactifs. La DPP-4 est une enzyme ubiquitaire pouvant être retrouvée à la surface de plusieurs types de cellules dont celles du rein, du foie et du pancréas<sup>3,4</sup>. Le Januvia<sup>MD</sup> est un inhibiteur puissant et sélectif de l'enzyme DPP-4, et donc accroît la quantité d'hormones incrétines actives circulantes. Ceci amène une augmentation de la libération d'insuline et une réduction des niveaux sériques de glucagon, ce qui a pour effet global de réduire la glycémie, surtout en post-prandial<sup>5,6</sup>. Une dose de Januvia<sup>MD</sup> de 100 mg amène une inhibition de 80 % de l'enzyme DPP-4, ce qui entraîne une élévation soutenue du taux de GLP-1 actif de 2 à 3 fois.

#### **QUELLES SONT LES INDICATIONS DE JANUVIA<sup>MD</sup>?<sup>1,2</sup>**

Le Januvia<sup>MD</sup> est indiqué au Canada en association avec le Glucophage<sup>MD</sup> (metformine) chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement avec Glucophage<sup>MD</sup> ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate. Aux États-Unis, ce médicament a été approuvé en octobre 2006 par la *Food and Drug Administration (FDA)* en monothérapie ou en traitement adjuvant à une thiazolidinedione ou au Glucophage<sup>MD</sup> chez les diabétiques de type 2 qui n'obtiennent pas un contrôle glycémique adéquat.

#### **EXISTE-T-IL D'AUTRES AGENTS ANTIDIABÉTIQUES AGISSANT SUR LES INCRÉTINES?**

Un autre inhibiteur de l'enzyme DPP-4 est disponible en Europe depuis février 2008 soit le Galvus<sup>MD</sup> (vildagliptine) également disponible sous une forme combinée au Glucophage<sup>MD</sup>, l'Eucreus<sup>MD</sup> (vidagliptine + metformine). Une forme combinée de Januvia<sup>MD</sup> et de Glucophage<sup>MD</sup>, appelée Janumet<sup>MD</sup>, est également disponible aux États-Unis depuis 2007.

Un analogue de la GLP-1 synthétique appelé Byetta<sup>MD</sup> (exenatide) est également disponible aux États-Unis, mais ce dernier doit être administré par voie sous-cutanée deux fois par jour. Une formulation à longue action de ce médicament, qui serait administrée une fois par semaine, est également en développement. Les agonistes de la GLP-1 augmentent les taux sériques de GLP-1 à des niveaux pharmacologiques, contrairement aux inhibiteurs de la DPP-4 avec lesquels les taux de GLP-1 actifs demeurent dans les limites physiologiques. Les agonistes du GLP-1 s'accompagnent d'ailleurs d'effets secondaires gastro-intestinaux plus fréquents.

#### **QUELLE EST LA POSOLOGIE RECOMMANDÉE?<sup>1,2</sup>**

La dose adulte recommandée de Januvia<sup>MD</sup> est de 100 mg une fois par jour. Une seule formulation est commercialement disponible au Canada, soit le comprimé de 100 mg, contrairement aux États-Unis, où l'on retrouve également des comprimés de 25 et 50 mg. Au niveau canadien, l'usage de Januvia<sup>MD</sup> n'est pas recommandé chez les patients ayant une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) < 50 mL/min). Par contre, aux États-Unis, on recommande une réduction de dose selon la fonction rénale. Ainsi, une dose quotidienne de 50 mg est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr}$  = 30-49 mL/min) tandis qu'une dose quotidienne de 25 mg est recommandée chez ceux présentant une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr}$  < 30 mL/min) ainsi que chez les patients dialysés. Chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, l'usage de Januvia<sup>MD</sup> n'est pas recommandé dû à une innocuité non établie.

Environ 20 % des sujets inclus dans les études cliniques impliquant le Januvia<sup>MD</sup> étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre la population plus jeune et ces patients plus âgés. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez ces derniers. Comme aucune étude spécifique n'impliquant les femmes enceintes ou allaitant n'a été effectuée, l'usage de Januvia<sup>MD</sup> n'est pas recommandé chez ce type de patientes. L'innocuité et l'efficacité de Januvia<sup>MD</sup> n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de Januvia<sup>MD</sup> chez cette population de patients n'est pas recommandée.

### **LES COMPRIMÉS DE JANUVIA<sup>MD</sup> SONT-ILS SÉCABLES ?**

La compagnie ne recommande pas de couper les comprimés de 100 mg. Par contre, ces comprimés ne possèdent pas d'emballage à libération contrôlée.

### **QUELLES SONT SES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES?<sup>1</sup>**

La pharmacocinétique de Januvia<sup>MD</sup> a fait l'objet de nombreuses études chez des sujets en bonne santé et des patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg à des sujets en bonne santé, Januvia<sup>MD</sup> a été rapidement absorbé, atteignant sa concentration plasmatique maximale en 1 à 4 heures. Sa demi-vie terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) a été calculée à 12,4 heures. Ces paramètres pharmacocinétiques concordent avec l'administration unquotidienne de Januvia<sup>MD</sup>.

La biodisponibilité absolue du Januvia<sup>MD</sup> a été évaluée à 87 %. Puisque la coadministration du médicament et d'un repas riche en matières grasses n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de Januvia<sup>MD</sup>, ce dernier peut être administré avec ou sans repas. La fraction de Januvia<sup>MD</sup> liée de façon réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %). Cet agent hypoglycémiant est principalement excrété dans l'urine sous forme inchangée (79 %) et sa transformation métabolique par le foie est minime (CYP 3A4). L'effet de Januvia<sup>MD</sup> sur la réduction de l'A1c est observé après 6 semaines, toutefois son effet maximal se situe entre 12 et 18 semaines de traitement. Januvia<sup>MD</sup> a atteint plus de 50 % de son effet sur la glycémie à jeun après 3 semaines et son effet maximal est atteint après 6 semaines de traitement.

### **QUELLES SONT LES ÉTUDES SUPPORTANT L'UTILISATION DE JANUVIA<sup>MD</sup> EN MONOTHÉRAPIE?<sup>7-9</sup>**

L'efficacité et l'innocuité de Januvia<sup>MD</sup> en combinaison à la diète et l'exercice physique chez des patients souffrant de diabète de type 2 ont été évaluées dans 3 études à double insu contrôlées par placebo<sup>7-9</sup> (voir tableau I). Ces études incluait entre 521 et 743 patients pour une durée de traitement entre 12 et 24 semaines. Les doses de Januvia<sup>MD</sup> utilisées variaient de 5 mg deux fois par jour à 200 mg une fois par jour. L'usage de Januvia<sup>MD</sup> a montré une amélioration significative du contrôle glycémique mesuré par l'A1c, la glycémie à jeun et 2 heures post repas-test et le

pourcentage de patients atteignant une A1c de 7 % ou moins. Les patients ayant une A1c de base de 9 % et plus ont obtenu une réduction plus grande par rapport au placebo que ceux avec une A1c de base de moins de 8 %. Ces résultats ont également été observés avec tous les autres antidiabétiques oraux ainsi qu'avec l'insuline. Bien que l'efficacité de Januvia<sup>MD</sup> soit dose-dépendante, la dose unquotidienne de 100 mg semble la dose maximale efficace puisque l'utilisation d'une dose de 200 mg une fois par jour n'offrait que peu ou pas d'avantage supplémentaire<sup>9</sup>. Le Januvia<sup>MD</sup> a été bien toléré et les effets indésirables, incluant les symptômes gastro-intestinaux et l'hypoglycémie, n'étaient pas significativement différents entre les groupes Januvia<sup>MD</sup> et le groupe placebo. La prise de Januvia<sup>MD</sup> a eu un effet neutre sur la prise de poids des patients (voir tableau I).

### **QUELLES SONT LES ÉTUDES SUPPORTANT L'UTILISATION DE JANUVIA<sup>MD</sup> EN COMBINAISON AVEC LE GLUCOPHAGE<sup>MD</sup>?<sup>10-12</sup>**

Trois études cliniques impliquant un grand nombre de patients ont évalué l'efficacité de l'addition de Januvia<sup>MD</sup> au Glucophage<sup>MD</sup> chez des patients diabétiques ayant échoué à la monothérapie. Dans une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo, Charbonnel et coll.<sup>10</sup> ont évalué l'efficacité de Januvia<sup>MD</sup> chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique inadéquat en monothérapie avec Glucophage<sup>MD</sup>. Après 24 semaines de traitement, Januvia<sup>MD</sup> a significativement réduit la glycémie à jeun et les niveaux d'HbA1c par rapport au groupe placebo. De plus, l'addition de Januvia<sup>MD</sup> au Glucophage<sup>MD</sup> a augmenté de façon significative la proportion de patients atteignant une A1c de  $\leq 7\%$  (47 % contre 18 %) (voir tableau II).

Dans un essai multicentrique randomisé à double insu de 52 semaines, Nauck et coll.<sup>11</sup> ont démontré la non-infériorité de Januvia<sup>MD</sup> au Glucotrol<sup>MD</sup> (une sulfonylurée de deuxième génération non commercialisée au Canada mais comparable au Diabeta<sup>MD</sup>) comme traitement adjuvant au Glucophage<sup>MD</sup> chez des patients atteints de diabète de type 2. Les résultats obtenus ont montré que l'addition de Januvia<sup>MD</sup> ou Glucotrol<sup>MD</sup> a mené à une réduction de A1c et de glycémie à jeun ainsi qu'à une augmentation de la proportion de patients ayant obtenu une A1c  $\leq 7\%$ . Par contre, une proportion de patients significativement plus élevée a souffert

d'hypoglycémie dans le groupe Glucotrol<sup>MD</sup> (32 % contre 5 %). De plus, l'usage de ce dernier a été associé à un léger gain de poids tandis que l'usage de Januvia<sup>MD</sup> a été associé à une perte de poids après un an de traitement (voir tableau II).

Dans un essai randomisé contrôlé par placebo à double insu, Goldstein et coll.<sup>12</sup> ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie initiale combinée de Glucophage<sup>MD</sup> et de Januvia<sup>MD</sup> comparativement à la monothérapie avec chacun de ces antidiabétiques. Cet essai a été mené chez des patients diabétiques de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat avec la diète et l'exercice. Après 24 semaines de traitement, cette thérapie combinée a significativement réduit les niveaux d'A1c par rapport à la monothérapie avec l'un ou l'autre de ces médicaments. De plus, cette combinaison a augmenté de façon significative la proportion de patients atteignant une A1c  $\leq$  7 % (voir tableau II).

Enfin, des études préliminaires ont démontré qu'il existe une synergie entre le Glucophage<sup>MD</sup> (qui augmente les concentrations de GLP-1 totaux) et le Januvia<sup>MD</sup> (qui augmente les concentrations de GLP-1 actif).

#### **QUELLES SONT LES ÉTUDES ÉVALUANT L'UTILISATION DE JANUVIA<sup>MD</sup> EN ASSOCIATION AVEC L'ACTOS<sup>MD</sup>?<sup>13</sup>**

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu contrôlée par placebo, Rosenstock et coll.<sup>13</sup> ont évalué l'effet de l'ajout de Januvia<sup>MD</sup> 100 mg à une monothérapie avec Actos<sup>MD</sup> chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat. L'ajout de Januvia<sup>MD</sup> a provoqué une réduction de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie à jeun de façon significative par rapport au placebo. De plus, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe Januvia<sup>MD</sup> ont atteint une A1c  $\leq$  7 % (voir tableau III)

#### **QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES DU JANUVIA<sup>MD</sup>?<sup>2,14,15</sup>**

Durant 5 études contrôlées par placebo ayant duré jusqu'à 6 mois, l'incidence totale d'effets indésirables associés au Januvia<sup>MD</sup>, incluant l'hypoglycémie, était similaire au placebo. De plus, il a été démontré dans la plupart des études que l'usage de cet antidiabétique oral ne causait pas de changement significatif sur le

poids corporel. Les effets indésirables observés avec Januvia<sup>MD</sup> étaient généralement légers et transitoires. L'effet indésirable le plus souvent observé était la nasopharyngite (2,4-7,1 %) dans les études en monothérapie. Lorsque Januvia<sup>MD</sup> était administré en combinaison avec Actos<sup>MD</sup>, les effets indésirables les plus souvent observés étaient les infections respiratoires hautes (6,3 %) et les céphalées (5,7 %). Dans les études où le Januvia<sup>MD</sup> était associé au Glucophage<sup>MD</sup>, les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient reliés au système gastro-intestinal et leur fréquence était semblable à celle observée avec le Glucophage<sup>MD</sup> seul. Ceux-ci incluaient les douleurs abdominales (2,3 % contre 2,1 %), les nausées (1,4 % contre 0,6 %) et les diarrhées (3,0 % contre 2,3 %)<sup>2</sup>.

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités avec Januvia. Ces réactions incluaient, entre autres, l'anaphylaxie, l'oedème angioneurotique et des maladies cutanées exfoliatrices, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement.

L'enzyme DPP-4 possède des fonctions qui dépassent celles du contrôle glycémique. Des études conduites auparavant suggèrent des effets immunologiques, l'impliquant par le fait même comme une composante intégrale du système immunitaire. Cette enzyme se lie à l'adénosine déaminase, laquelle est importante dans le développement et le fonctionnement normal du système immunitaire<sup>14</sup>. La DPP-4 (aussi connue comme marqueur de cellules T CD26) agit comme molécule costimulatrice dans l'activation des cellules T<sup>15</sup>. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont démontré une inhibition de l'activité des cellules T *in vitro*; toutefois, les concentrations requises pour cette activité *in vivo* sont élevées et, par conséquent, ont peu de chances d'être atteintes durant le traitement avec des inhibiteurs de la DPP-4. Étant donné le potentiel théorique de Januvia d'affecter le système immunitaire, des essais à plus long terme évaluant l'innocuité de la molécule avec des paramètres incluant des formules sanguines complètes et les marqueurs immunologiques, comme les cellules T, seraient bienvenues.

## **QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS ET LES PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT?<sup>2,15</sup>**

Il n'y a pas de contre-indication connue à l'usage de Januvia<sup>MD</sup> à l'exception des patients ayant présenté une hypersensibilité à ce médicament ou à une de ces composantes. Cet agent ne devrait également pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique. Comme la dose de ce médicament devrait être diminuée en présence d'insuffisance rénale, la fonction rénale devrait être évaluée avant le début de la thérapie et périodiquement ensuite. Les patients devraient effectuer un suivi des glycémies adéquat afin de détecter les hypoglycémies lorsque Januvia<sup>MD</sup> est utilisé en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques connus pour leur potentiel hypoglycémiant.

## **QUELLES SONT LES INTERACTIONS CONNUES AVEC JANUVIA<sup>MD</sup>?<sup>1,16</sup>**

Januvia<sup>MD</sup> n'a pas d'interaction connue via les enzymes du cytochrome P450. Cet agent antidiabétique n'a pas démontré d'interactions cliniquement significatives avec la metformine, le glyburide, la simvastatine, la cyclosporine, le rosiglitazone, la warfarine ou les contraceptifs oraux<sup>16</sup>. Bien que ce dernier soit un substrat de la glycoprotéine-p, le Januvia<sup>MD</sup> n'inhibe pas le transport de la digoxine. Le risque d'hypoglycémie lors d'usage concomitant avec les sulfonylurées et l'insuline n'a pas encore été déterminé.

Januvia<sup>MD</sup> n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, celui-ci est très peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques.

## **CE MÉDICAMENT EST-IL COUVERT À LA RÉGIE DE L'ASSURANCE-MALADIE DU QUÉBEC (RAMQ)? QUEL EST LE COÛT DE CETTE MOLÉCULE COMPARATIVEMENT AUX AUTRES HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX DISPONIBLES?**

Januvia<sup>MD</sup> a été inclus dans la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance-maladie du Québec en octobre 2008. Ainsi, celui-ci est couvert chez les patients diabétiques de type 2, en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Le coût du Januvia<sup>MD</sup> est plus élevé que les sulfonylurées et le

Glucophage<sup>MD</sup>. Toutefois, son coût est assez comparable à celui des thiazolidinediones (Avandia<sup>MD</sup> ou Actos<sup>MD</sup>), qui sont les autres agents non hypoglycémiant disponibles sur le marché. Cependant, contrairement à ces derniers, Januvia<sup>MD</sup> n'entraîne pas le risque de prise pondérale et/ou de rétention hydrosodée. Le tableau IV résume le coût mensuel approximatif et le statut de chacune de ces molécules.

## **QUEL EST LE STATUT DE CE MÉDICAMENT À L'HÔPITAL DE LA CITÉ-DE-LA-SANTÉ?**

Januvia<sup>MD</sup> a récemment été approuvé au comité de pharmacologie de l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé et est maintenant disponible au formulaire du CSSSL.

## **CONCLUSION ET PLACE DANS LA THÉRAPIE ANTIDIABÉTIQUE ACTUELLE**

En somme, l'utilisation de Januvia<sup>MD</sup> est indiquée chez les diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique inadéquat en monothérapie avec le Glucophage<sup>MD</sup>. Son profil d'effets indésirables avantageux, son effet neutre sur la prise de poids ainsi que le faible nombre d'interactions médicamenteuses rapportées avec l'usage de ce médicament en font une molécule intéressante dans le traitement du diabète. L'usage de ce médicament constituerait une bonne alternative chez les patients présentant un surplus de poids ou ayant présenté des hypoglycémies lors de l'usage de sulfonylurées.

Compte tenu de son mécanisme d'action, il semble plus logique de l'utiliser tôt dans l'évolution du diabète de type 2, alors que la fonction des cellules bêta du pancréas est encore présente. De plus, l'effet synergique entre le Glucophage<sup>MD</sup> et le Januvia<sup>MD</sup> rend cette combinaison d'antidiabétiques oraux particulièrement efficace.

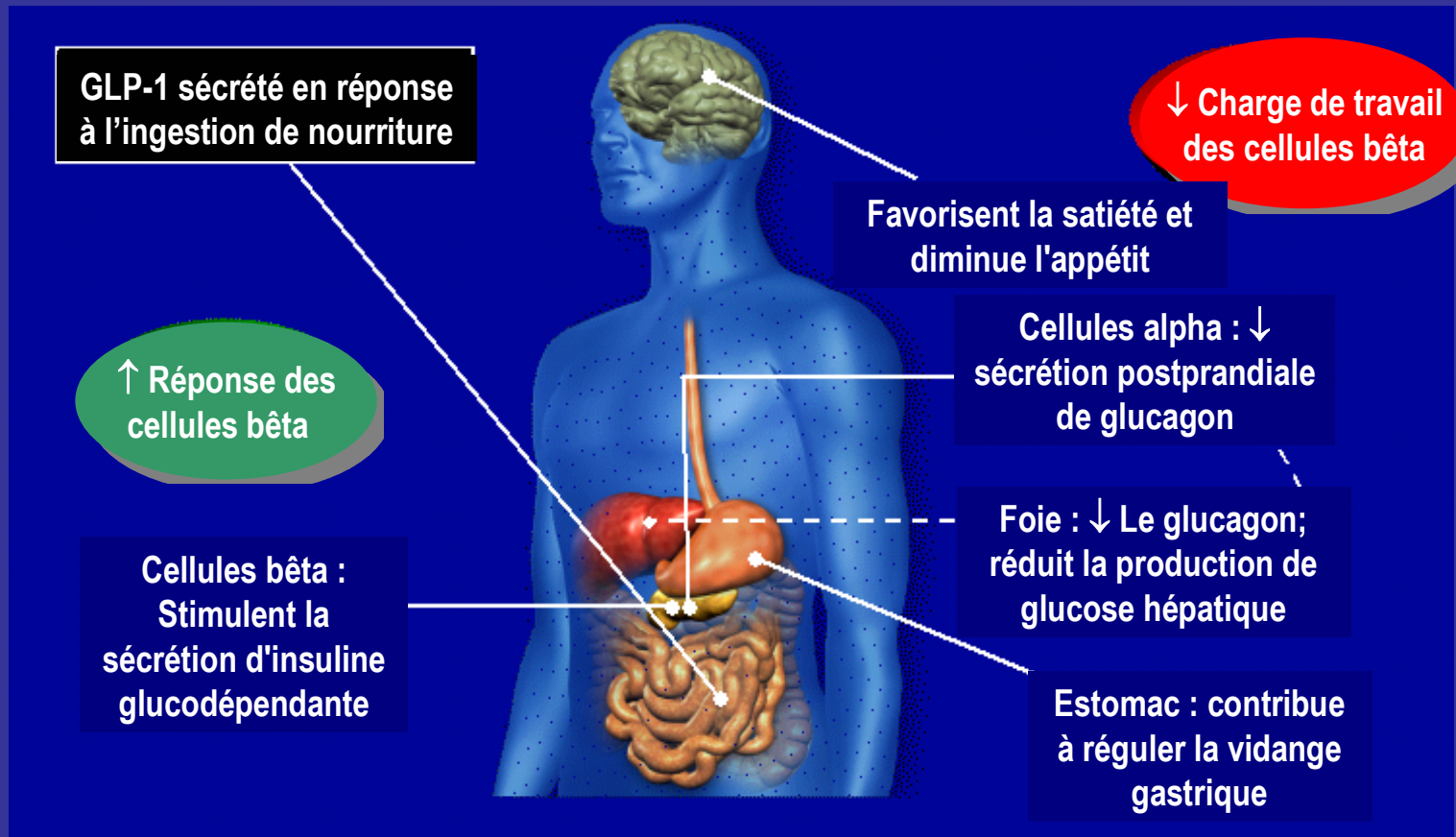
Malgré les études publiées évaluant l'efficacité de Januvia<sup>MD</sup> en monothérapie, l'usage du médicament pour cette indication n'est pas encore approuvé au Canada. L'efficacité prouvée du Glucophage<sup>MD</sup> pour cette indication expliquerait cette décision. Toutefois, l'usage de Januvia<sup>MD</sup> en monothérapie pourrait être indiqué chez les patients souffrant de diabète léger avec un contrôle inadéquat sous diète et exercice seuls lorsque ceux-ci sont intolérants au Glucophage<sup>MD</sup>.

D'autres études contrôlées et à plus long terme impliquant un grand nombre de patients sont requises afin de mieux cerner la place de cette nouvelle molécule possédant un mécanisme d'action unique dans le traitement du diabète de type 2. De plus, des études visant à évaluer son effet sur les complications macro et microvasculaires à long terme seraient utiles. L'hypothèse selon laquelle le Januvia<sup>MD</sup> pourrait prévenir la dysfonction des cellules bêta, en augmenter la masse et ralentir le processus du diabète de type 2 reste à prouver.

## RÉFÉRENCES

1. Januvia, comprimés de sitagliptine (monographie de produit). Kirkland, QC : Merck & Co. Inc.; 2007.
2. Januvia, sitagliptin tablets. (Product information). Whitehouse station, NJ: Merck & Co. Inc.; 2006.
3. Weber, A. « Dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of diabetes. » *J Med Chem* 2004; 47 : 4135-4141.
4. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA et al. « Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as a new antidiabetic agent? » *Regul Pept.* 2005; 128 :159-165.
5. Gallwitz B. « Sitagliptin: profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. » *Drugs Today (Barc).* 2007; 43 :13-25.
6. Ahren B, Holst J, Martensson H, et al. « Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. » *Eur J Pharmacol.* 2000; 404 : 239-245.
7. Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. « Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 week in patients with type 2 diabetes. » *Int J Clin Pract.* 2007; 61 : 171-180.
8. Raz I, Hanefeld L, Xu L, et al. « Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes. » *Diabetologia* 2006; 49 : 2564-2571.
9. Aschner P, Kipnes M, Luncford J, et al. « Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. » *Diabetes Care* 2006; 29 : 2638-2643.
10. 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.
11. Nauck MA, Meininger 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. » *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9 : 194-205.
12. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford 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.
13. Rosenstock J, Bragz R, Andryuk P, 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.
14. Mest HJ, Mentlein R. « Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. » *Diabetologica* 2005; 48 : 615-620.
15. Pederson R, White H, Schlenzig D, et al. « Improved glucose tolerance in Zucker fatty rats by oral administration of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor isoleucine thiazolidide. » *Diabetes* 1998; 47:1253-1258.
16. Choy M, Lam S. « Sitagliptin : A novel drug for the treatment of type 2 diabetes. » *Cardiol Rev.* 2007; 15 : 264-271.
17. Mistry GC, Bergman AJ, Luo W, et al. « Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. » *J Clin Pharmacol* 2007; 47 : 159-164.

Figure 1 : EFFET DU GLP-1 CHEZ L'HUMAIN



D'après Flint, A. et coll., *J Clin Invest.*, 101, 1998, p. 515-520; Larsson, H. et coll., *Acta Physiol Scand.*, 160, 1997, p. 413-422; Nauck, M.A. et coll., *Diabetologia*, 39, 1996, p. 1546-1553; Drucker, D.J., *Diabetes*, 47, 1998, p. 159-169.

TABLEAU I : ÉTUDES CLINIQUES EN MONOTHÉRAPIE

Étude	N =	Durée de l'étude	Traitements	Résultats	
				Efficacité	Innocuité
Scott et coll. (2007)	743	12 semaines	Januvia 5, 12,5, 25, 50 mg BID ou Glucotrol 5 mg/jour ou Placebo	<p><b>A1c moyenne de départ = 7,9 %</b></p> <p>↓ <b>significative vs placebo chez tous les groupes Januvia :</b> A1c : -0,38 à -0,77 % (p &lt; 0,001) Glycémie à jeun : -0,48 à -1,45 mmol/L (p &lt; 0,001)†</p> <p>↓ <b>significative vs placebo dans le groupe Glucotrol :</b> A1c : -1,00 % (p &lt; 0,001) Glycémie à jeun : -1,82 mmol/L (p &lt; 0,001)</p> <p>† sauf pour le groupe 5 mg BID</p>	<p><b>Januvia vs placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés : 9 à 16 % vs 10 %</li> <li>• Hypoglycémies : 0 à 0,4 % vs 2 %</li> </ul> <p><b>Glucotrol vs placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 28 % vs 10 %</li> <li>• Hypoglycémies : 17 % vs 2 %</li> </ul>
Raz et coll. (2006)	521	18 semaines	Placebo ou Januvia 100 mg DIE ou Januvia 200 mg DIE	<p><b>A1c moyenne de départ = 8,1 %</b></p> <p>↓ <b>significative de A1c vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -0,60 % (IC 95 % : -0,82 à -0,39 %) Januvia 200 mg : -0,48 % (IC 95 % : -0,70 à -0,26 %) A1c ≥ 9 % vs ≤ 8 % : -1,20 % vs -0,44 %</p> <p>↓ <b>significative de glycémie à jeun vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -1,1 mmol/L (p &lt; 0,001) Januvia 200 mg : -0,9 mmol/L (p &lt; 0,01)</p> <p>↓ <b>significative de glycémie 2 h post repas vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -2,6 mmol/L Januvia 200 mg : -2,9 mmol/L</p>	<p><b>Januvia vs placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 45 à 50 % vs 52 %</li> <li>• Effets gastro-intestinaux : 9 à 12 % vs 15 %</li> <li>• Hypoglycémies : 0 à 0,5 % vs 0,9 %</li> </ul>
Aschner et coll. (2006)	741	24 semaines	Placebo ou Januvia 100 mg DIE ou Januvia 200 mg DIE	<p><b>A1c moyenne de départ = 8,0 %</b></p> <p>↓ <b>significative de A1c vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -0,79 % (IC 95 % : -0,96 à -0,62 %) Januvia 200 mg : -0,94 % (IC 95 % : -1,11 à -0,77 %) A1c ≥ 9 % : -1,50 % dans les 2 groupes</p> <p>↓ <b>significative de glycémie à jeun vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -1,0 mmol/L (p &lt; 0,001) Januvia 200 mg : -1,2 mmol/L (p &lt; 0,001)</p> <p>↓ <b>significative de glycémie 2 h post repas-test vs placebo :</b> Januvia 100 mg : -2,7 mmol/L Januvia 200 mg : -3,1 mmol/L</p>	<p><b>Januvia vs placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 10-11 % vs 8 %</li> <li>• Effets gastro-intestinaux : 16 % vs 12 %</li> <li>• Hypoglycémies : 0,8 à 1,3 % vs 0,8 %</li> </ul>

\*Considérés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement reliés aux médicaments à l'étude

**TABLEAU II : ÉTUDES CLINIQUES EN ASSOCIATION AVEC GLUCOPHAGE**

Étude	N =	Durée de l'étude	Traitements	Résultats	
				Efficacité	Innocuité
Charbonnel et coll. (2006)	701	24 semaines	Glucophage ≥ 1500 mg + Januvia 100 mg DIE ou Placebo (ratio 2 :1)	<p><b>A1c moyenne de départ : 8,0 %</b></p> <p>↓ <b>significative de A1c vs placebo :</b> -0,65 % (p &lt; 0,001)</p> <p>↓ <b>significative de glycémie à jeun vs placebo :</b> -0,9 mmol/L vs +0,5 mmol/L (p &lt; 0,001)</p> <p>↓ <b>significative de glycémie 2 h post repas test vs placebo :</b> -3,4 mmol/L vs -0,6 mmol/L (p &lt; 0,001)</p>	<p><b>Januvia vs placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 10 % vs 11 %</li> <li>• Effets gastro-intestinaux : 12 % vs 11 %</li> <li>• Hypoglycémies : 1 % vs 2 %</li> </ul>
Nauck et coll. (2007)	1172	52 semaines	Glucophage ≥ 1500 mg + Januvia 100 mg DIE ou Glucotrol 5-20 mg/jour (dose moyenne : 10,3 mg/jour)	<p><b>A1c moyenne de départ = 7,5 %</b></p> <p><b>Pas de différence significative entre les groupes Glucotrol et Januvia :</b> Glycémie à jeun : -0,56 vs -0,42 mmol/L A1c : -0,67 % vs -0,67 %</p> <p><b>Non-infériorité de Januvia établie</b></p>	<p><b>Januvia vs Glucotrol :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 15 % vs 30 %</li> <li>• Effets gastro-intestinaux : 1 à 5 % vs 1 à 5 %</li> <li>• Hypoglycémies : 5 % vs 32 %</li> <li>• Poids : -1,5 kg vs + 1,1 kg</li> </ul>
Goldstein et coll. (2007)	1091	24 semaines	Januvia 50 mg/Glucophage 500 mg BID (S50/M1000) ou Januvia 50 mg/Glucophage 1000 mg BID (S100/M2000) ou Glucophage 500 mg BID (M1000) ou Glucophage 1000 mg BID (M2000) ou Januvia 100 mg DIE (S100) ou Placebo	<p><b>A1c moyenne de départ = 8,8 %</b></p> <p>↓ <b>significatives de A1c vs placebo et combinaison vs monothérapie</b> Januvia : -0,83 % Glucophage : -0,99 % à -1,30 % Combinaisons : -1,57 % à -2,07 %</p> <p>↑ <b>significative des patients avec A1c &lt; 7 % avec combinaison vs monothérapie :</b> Combinaisons : 43- 66 % Januvia : 20 % Glucophage : 23-38 %</p>	<p><b>Hypoglycémie :</b> Januvia : 0,6 % Glucophage : 0,5 à 1,1 % Combinaison : 1,1 à 2,2 % Placebo : 0,6 %</p> <p><b>Réduction de poids versus placebo :</b> Januvia : 0 kg Autres groupes : -0,6 à -1,3 kg</p>

\*Considérés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement reliés aux médicaments à l'étude

**TABLEAU III : ÉTUDE CLINIQUE EN ASSOCIATION AVEC ACTOS**

Étude	N =	Durée de l'étude	Traitements	Résultats	
				Efficacité	Innocuité
Rosenstock et coll. (2006)	353	24 semaines	Actos 30-45 mg + Januvia 100 mg DIE ou Placebo	<p>A1c moyenne de départ = 8,1 %</p> <p>↓ significative de A1c vs placebo : -0,70 % (p &lt; 0,001)</p> <p>↓ significative de glycémie à jeun vs placebo : -0,98 mmol/L (p &lt; 0,001)</p> <p>↓ significative des patients avec A1c &lt; 7 vs placebo : 45,4 vs 23,0 % (p &lt; 0,001)</p>	<p>Januvia vs placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables reliés* : 9 % vs 9 %</li> <li>• Effets gastro-intestinaux : 14 % vs 6 %</li> <li>• Hypoglycémies : 1 % vs 0 %</li> </ul>

\*Considérés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement reliés aux médicaments à l'étude

**TABLEAU IV : COÛTS DE TRAITEMENT MENSUELS DES HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX EN EXTERNE AVANT REMBOURSEMENT DE L'ASSURANCE-MÉDICAMENT ET STATUT RAMQ**

Molécules	Coût mensuel (externe)	Statut RAMQ
Glucophage* (metformine) 500 mg BID	≈ 15 \$	Remboursé
Diabeta* (glyburide) 5 mg BID	≈ 15 \$	Remboursé
Diamicon* (gliclazide) MR 30 mg DIE	≈ 12 \$	Médicament d'exception
Amaryl* (glimepiride) 4 mg DIE	≈ 25 \$	Médicament d'exception
Actos* (pioglitazone) 30 mg DIE	≈ 75 \$	Médicament d'exception
Avandia (rosiglitazone) 4 mg DIE	≈ 80 \$	Médicament d'exception
Gluconorm (repaglinide) 1 mg TID	≈ 35 \$	Médicament d'exception
Glucobay (acarbose) 50 mg TID	≈ 30 \$	Médicament d'exception
Januvia (sitagliptine) 100 mg DIE	≈ 100 \$	Médicament d'exception

\* Coût des médicaments génériques