

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Sitagliptine (Januvia®)

Incrétinopotentiateur indiqué comme insulino-sécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2

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

RÉSUMÉ : La sitagliptine (Januvia®) est le premier antagoniste sélectif de la dipeptidylpeptidase-4, enzyme dégradant le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Cette hormone est sécrétée principalement par les cellules L de l'iléon et est déficiente chez le patient diabétique de type 2. La sitagliptine accroît la réponse insulinosécrétoire (« effet incrétine ») en potentialisant la réponse post-prandiale en GLP-1 (« incrétinopotentiateur ») et ce, de façon gluco-dépendante. Elle améliore le contrôle glycémique (HbA_{1c}) chez les patients diabétiques de type 2 traités par régime seul, par metformine, par sulfamide, par glitazone ou par combinaison metformine-sulfamide. L'effet antihyperglycémiant est comparable à celui du glipizide, mais avec comme avantages une absence de prise de poids et une quasi absence d'épisodes hypoglycémiques. La tolérance à la sitagliptine est excellente. Le traitement est simple, avec une prise de 100 mg par jour, sans nécessité de titration particulière ni d'autosurveillance glycémique. En Belgique, la sitagliptine est actuellement remboursée pour le traitement du diabète de type 2 après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'une monothérapie par metformine.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine - Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 - Insulinosécrétion - Sitagliptine

SITAGLIPTINE (JANUVIA®) : INCRETIN ENHANCER POTENTIATING INSULIN SECRETION FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Sitagliptin (Januvia®) is the first selective antagonist of dipeptidylpeptidase-4, an enzyme that degrades glucagon-like peptide-1 (GLP-1). This hormone is mainly secreted by ileal L cells and this secretion is abnormally low in patients with type 2 diabetes. Sitagliptin increases post-meal insulin secretion (« incretin effect ») by enhancing the postprandial GLP-1 response (« incretin enhancer »), in a glucose-dependent manner. It improves glycaemic control (HbA_{1c}) in type 2 diabetic patients treated by diet alone, by metformin, by sulfonylurea, by glitazone or by a metformin-sulfonylurea combined therapy. The glucose-lowering effect is similar to that of glipizide, but with the advantage of no weight gain and no hypoglycaemic episodes. The tolerance to sitagliptin is excellent. Treatment is simple, with 100 mg once daily, without need of titration or home blood glucose monitoring. In Belgium, sitagliptin is currently reimbursed in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with diet and metformin monotherapy.

KEYWORDS : Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Insulin secretion - Sitagliptin - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire combinant un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance (1). Après échec des mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit des médicaments insulinosensibilisateurs, soit éventuellement une combinaison des deux (2). La metformine est actuellement considérée comme le premier choix dans les recommandations internationales (3). Elle n'améliore cependant pas l'insulinosécrétion et, comme la cellule B va inexorablement faiblir avec le temps (4), le recours à un médicament facilitant la sécrétion d'insuline en réponse au repas va devenir plus ou moins rapidement indispensable (5,6). La classe pharmacologique insulinosécrétagogue qui a dominé le traitement du diabète de type 2 depuis plus de 50 ans est représentée par les sulfonurées, appelées également sulfamides hypoglycémiantes (7).

Ces antidiabétiques oraux comportent cependant plusieurs inconvénients dont les deux principaux en pratique clinique sont un risque hypoglycémique (8) et une prise pondérale (9). Par ailleurs, les sulfonurées ne sont pas capables de prévenir l'épuisement progressif de la cellule B et donc l'aggravation inéluctable de la maladie au cours du temps (6). Compte tenu des différents inconvénients des antidiabétiques oraux classiques (9), de nouvelles options pharmacologiques ont été développées pour améliorer la sécrétion d'insuline chez le patient diabétique de type 2. Parmi celles-ci, les approches fondées sur le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sont celles les plus avancées puisqu'elles ont déjà abouti à la commercialisation de nouveaux médicaments anti-hyperglycémiantes (10-12).

Nous avons déjà décrit dans la revue les différents effets physiologiques du GLP-1 et les conséquences de son déficit de sécrétion chez le patient diabétique de type 2 (12). Rappelons que le GLP-1, sécrété principalement par les cellules L de l'iléon en réponse au repas, amplifie la sécrétion d'insuline. On appelle « effet incrétine » l'incrément de réponse insulinaire observé lorsque l'hyperglycémie est induite par une charge orale au glucose, en comparaison à une perfusion intraveineuse de glucose, pour un même

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital universitaire d'Anvers.

niveau hyperglycémique (10-12). La caractéristique de l'effet insulinosécréteur du GLP-1 est qu'il est glucose-dépendant : ainsi, si l'effet est très marqué en cas d'hyperglycémie, il disparaît en cas d'hypoglycémie. Cette particularité, on le verra, a des conséquences importantes en clinique puisque le risque hypoglycémique des médicaments agissant via le GLP-1 sera quasi nul, sauf s'ils sont utilisés en combinaison avec des médicaments capables eux-mêmes d'induire une hypoglycémie (notamment les sulfonylurés déjà cités). Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon, une hormone pancréatique hyperglycémiant, notamment par stimulation de la gluconéogenèse et de la production hépatique de glucose. De plus, le GLP-1 exerce un effet anorexigène, à la fois par une action centrale et par une action périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). Enfin, des études chez l'animal ont montré que le GLP-1 est capable d'exercer un effet protecteur anti-apoptotique et trophique sur les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (10).

Le patient diabétique de type 2 a une sécrétion déficitaire de GLP-1 et, au vu des divers effets favorables du GLP-1, il paraît intéressant de tenter de corriger cette anomalie. Le problème principal du GLP-1 est que cette hormone intestinale a une demi-vie très brève car elle est rapidement métabolisée par une enzyme appelée la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Les deux seules possibilités pour obtenir un effet thérapeutique consistent soit en l'administration de GLP-1 modifié (un analogue comme l'exénatide, ou encore le liraglutide), résistant à l'action de la DPP-4, soit en l'administration d'un inhibiteur spécifique de la DPP-4 (10-12). Alors que les premiers, dits incrétinomimétiques, doivent être administrés en injection sous-cutanée, les seconds, appelés incrétinopotentiators, peuvent être administrés par voie orale. Ces derniers appartiennent à la famille des gliptines: le premier disponible en clinique est la sitagliptine, mais de nombreuses autres molécules sont en développement plus au moins avancé (vildagliptine, saxagliptine,...), ce qui témoigne de l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour cette nouvelle classe thérapeutique (13).

MÉCANISME D'ACTION

La sitagliptine (Januvia®, Merck Sharp & Dohme) est le premier inhibiteur spécifique de l'enzyme DPP-4 commercialisé (14) (Fig. 1). Ainsi, le GLP-1 sécrété physiologiquement en réponse au repas est moins rapidement dégradé et peut exercer son effet incrétine de façon plus

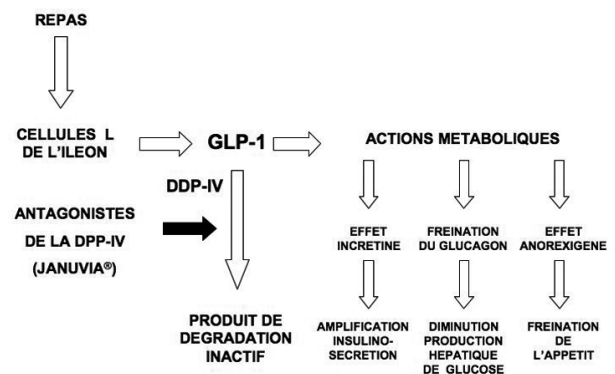


Figure 1. Illustration des effets de la sitagliptine par son effet inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4)

marquée et plus prolongée («incrétinopotentiator»). L'augmentation de l'insulinosécrétion qui en résulte permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale. Cet effet est renforcé par la freination de la sécrétion de glucagon et conduit également à une diminution de la glycémie à jeun (probablement via une diminution de la glucotoxicité). L'effet anorexigène déjà décrit empêche la prise de poids généralement associée à une amélioration du contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 2. Pour les raisons déjà invoquées, le risque hypoglycémique à distance du repas est quasi nul. Les effets protecteurs et/ou trophiques sur la cellule B ne sont pas encore démontrés chez l'homme, par exemple par une meilleure stabilisation de la glycémie au long cours. L'amélioration du contrôle glycémique devrait, théoriquement, conduire à une diminution de l'incidence des complications dégénératives liées à l'hyperglycémie chronique inhérente au diabète imparfaitement équilibré. Cependant, l'atteinte de cet objectif prioritaire doit encore être démontrée avec la sitagliptine, comme avec les autres médicaments appartenant à cette nouvelle classe pharmacologique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale de 100 mg chez des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques atteint entre 1 et 4 heures après la dose. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine de telle sorte que le médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %). La sitagliptine est principalement (environ 80 %) éliminée

dans l'urine sous forme inchangée. L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT 3) et pour la glycoprotéine P, qui peuvent également être impliqués dans son élimination rénale, bien que cet effet paraisse mineur. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P. La transformation métabolique est une voie mineure. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec aussi une certaine contribution du CYP2C8. La sitagliptine n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome, ce qui limite fortement le risque d'interactions médicamenteuses.

La demi-vie apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures, ce qui autorise une seule prise par jour. La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'âge ou de l'indice de masse corporelle. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère n'ont pas présenté d'augmentation cliniquement significative de la concentration plasmatique de sitagliptine par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée; il est, dès lors, recommandé de limiter la posologie à 50 mg/j chez ces patients. L'aire sous la courbe a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. Aucune adaptation posologique de Januvia® n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh \leq 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique plus sévère, même si les données pharmacocinétiques rappelées ci-dessus suggèrent qu'il ne devrait pas y avoir de problème particulier.

EFFICACITÉ CLINIQUE

La sitagliptine a été étudiée dans plusieurs grandes études, de 24 semaines pour la plupart,

contrôlées *versus* un placebo dans différentes populations de patients diabétiques de type 2, traités par régime seul (15), par la metformine (17), par un sulfamide (18), par une glitazone (19) ou encore par une combinaison de metformine et de sulfamide (18). Toutes les études donnent des résultats concordants avec une diminution significative du taux d'HbA_{1c} (différence d'environ 0,6-0,7 % par rapport à un placebo, chez des patients avec un taux d'HbA_{1c} de base de l'ordre de 8%) (Fig. 2). L'analyse des données individuelles montre que la diminution du taux d'HbA_{1c} est d'autant plus importante que la valeur de base est élevée, ce qui est cliniquement intéressant mais déjà rapporté avec d'autres classes d'antidiabétiques oraux. Cette amélioration métabolique ne s'accompagne pas d'une prise pondérale, avantage qui n'était observé qu'avec la metformine jusqu'à présent. Le risque hypoglycémique n'est pas significativement différent de celui observé sous placebo chez les patients diabétiques de type 2 traités par régime seul, par metformine ou par pioglitazone. Par contre, le risque est légèrement accru chez les sujets déjà traités par un sulfamide, seul ou en association avec la metformine (18), risque attribué au sulfamide plutôt qu'à la sitagliptine proprement dite.

Une étude a également comparé la sitagliptine (100 mg/jour) à un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide, avec un suivi prospectif de 12 mois (20). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} est comparable avec les deux traitements. Par contre, le risque hypoglycémique est significativement plus grand avec le glipizide qu'avec la sitagliptine. De plus, il existe une prise pondérale modérée sous glipizide alors que le poids diminue légèrement sous sitagliptine, pour la même amélioration métabolique (Fig. 3).

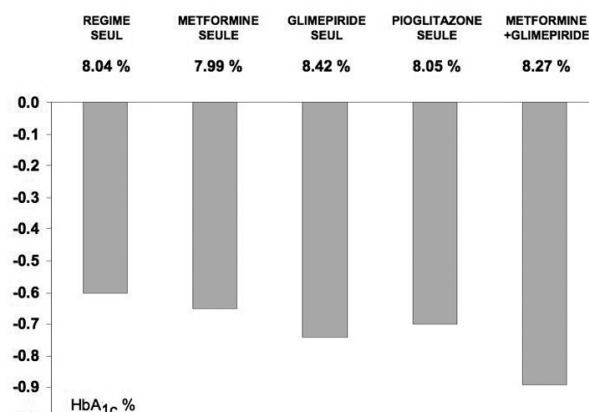


Figure 2. Réduction des taux d'HbA_{1c} induits par la sitagliptine 100 mg par jour dans diverses études contrôlées réalisées chez des patients diabétiques de type 2 recevant différents types de traitement de base. Les résultats sont exprimés par les différences obtenues *versus* placebo. Les taux d'HbA_{1c} à l'entrée dans l'étude sont indiqués sur l'échelle horizontale de la figure.

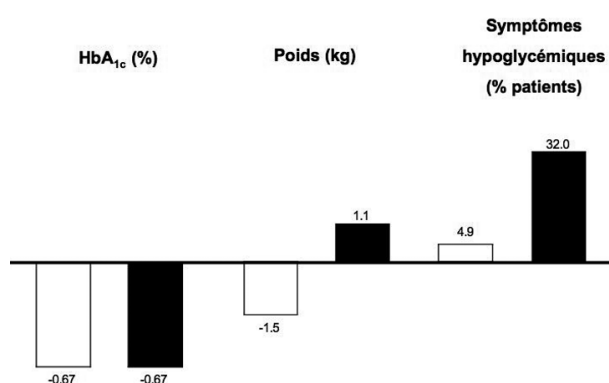


Figure 3. Effets de la sitagliptine 100 mg/jour (colonnes blanches) sur le taux d'HbA_{1c}, sur le poids corporel et sur l'incidence des épisodes hypoglycémiques par comparaison au glipizide (colonnes noires) chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par metformine (indication remboursée en Belgique).

La sitagliptine, comme les autres gliptines, est généralement considérée comme neutre sur le plan pondéral. De ce point de vue, elle est moins performante que les incrétinomimétiques injectables en sous-cutané comme l'exénatide ou avec le liraglutide qui entraînent une perte pondérale modérée, mais significative et soutenue (10).

Des études au long cours devront déterminer si la sitagliptine est capable de mieux stabiliser l'équilibration glycémique lors d'un suivi de plusieurs années et d'éviter la détérioration progressive habituellement observée avec les autres traitements antidiabétiques, en particulier les sulfonylurées. L'espoir est permis au vu d'une absence de prise pondérale (susceptible d'aggraver une insulino-résistance) et des données animales montrant un effet protecteur du GLP-1 sur les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (10).

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Le profil de tolérance des gliptines en général, et de la sitagliptine en particulier, est excellent et comparable à celui rapporté avec un placebo. Il faut noter que l'incidence de nausées est très faible, beaucoup plus basse que celle rapportée avec un analogue du GLP-1 comme l'exénatide (10-12).

Le risque hypoglycémique est négligeable sauf chez les patients déjà traités par un sulfamide hypoglycémiant. Dès lors, il n'est pas nécessaire de procéder à une autosurveillance glycémique lors de l'instauration d'un traitement par sitagliptine. Chez le patient déjà traité par un sulfamide (indication non remboursée en Belgique actuellement : voir plus loin), il peut être conseillé de réduire la dose du sulfamide lors de l'ajout de sitagliptine.

INDICATIONS RECONNUES

Les indications officiellement reconnues par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis et le Comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) sont multiples. Au vu des études cliniques disponibles, la sitagliptine peut être administrée chez le patient diabétique du type 2 lorsque le contrôle adéquat de la glycémie n'est pas obtenu avec régime alimentaire et exercice physique :

- en association à la metformine utilisée en monothérapie;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, utilisés en bithérapie.
- en association à une glitazone (thiazolidinedione) utilisé en monothérapie;

La posologie recommandée pour la sitagliptine est 100 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Les conditions de remboursement du Januvia® en Belgique sont actuellement beaucoup plus restrictives que les indications sus-mentionnées. En effet, la sitagliptine n'est remboursée que si le diabète de type 2 reste insuffisamment contrôlé par un traitement préalable par la metformine, antidiabétique oral de première intention dans les recommandations internationales (3), utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois. L'échec de ce traitement est attesté par un taux d'HbA_{1c} restant égal ou supérieur à 7,0 %, valeur en dessous de laquelle le consensus belge recommande de descendre, tout comme les recommandations de l'American Diabetes Association (21).

La thérapie doit être initiée par un échantillon de 28 comprimés de 100 mg (fourni gratuitement par la firme) ce qui permet de limiter quelque peu le surcoût de ce type de nouveau traitement, et de confirmer la bonne tolérance du produit. Par la suite, le patient peut bénéficier du remboursement de deux conditionnements de 98 comprimés. La prolongation du remboursement est ensuite conditionnée par un taux d'HbA_{1c} ne dépassant pas le niveau correspondant à 150 % de la valeur normale supérieure du laboratoire (soit 9 % dans la plupart des cas depuis la standardisation des méthodes de dosage de l'hémoglobine

glyquée). En effet, une telle valeur témoigne d'une équilibration glycémique catastrophique, sans doute tributaire d'une défaillance importante des cellules B, et imposant généralement le recours à une insulinothérapie (4). Au-delà de cette valeur, en effet, le passage à l'insuline devient indiscutable (même si celui-ci peut et, souvent, doit être envisagé plus tôt) (3), ce qui contre-indique, dans l'état actuel des connaissances, la poursuite du traitement par sitagliptine (en l'absence d'étude disponible testant les effets d'une combinaison insuline-sitagliptine).

CONCLUSION

La sitagliptine est un incrétinopotentiateur capable de stimuler l'insulinosécrétion en réponse au repas, de façon gluco-dépendante. Elle est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 imparfaitement équilibré avec les mesures hygiéno-diététiques, qui restent la base de la prise en charge, et un antidiabétique oral. La situation remboursée actuellement en Belgique est limitée au patient déjà traité par metformine seule. Par rapport à un sulfamide, la sitagliptine offre certains avantages comme une plus grande facilité d'administration (une prise orale quotidienne de 100 mg sans nécessité de titration), la quasi non-survenue d'hypoglycémie et l'absence de prise de poids. Des études au long cours doivent encore démontrer la durabilité de l'effet antihyperglycémiant, la bonne sécurité d'emploi au long cours et les effets positifs sur les complications de micro- et macro-angiopathie.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. In : *Diabetes in the New Millennium* (Eds : Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, et al), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, (Suppl), 40-46.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— 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*, 2006, **49**, 1711-1721.
- Scheen AJ.— Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol*, 2004, **65**, 29-36.
- Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
- Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
- Scheen AJ.— Les sulfamidés hypoglycémiant, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
- 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.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
- 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.
- Idris I, Donnelly R.— Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors : a major new class of oral antidiabetic drug. *Diab Obes Metab*, 2007, **9**, 153-165.
- Lyseng-Williamson KA.— Sitagliptin. *Drugs*, 2007, **67**, 587-597.
- Aschner P, Kipnes M, Lunceford 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**, 2632-2637.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006, **49**, 2564-2571.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nauck M, Meiniger G, Sheng D, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, 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.
- American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*, 2008, **31**, S12-54.

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