

# Intégration des agents stimulant le système des incrétines dans les soins standard du diabète de type 2

Jean-Marie Ekoé, M.D., CSPQ et  
Stuart A. Ross, MB, ChB, FRCPC, FRACP

Jean-Marie Ekoé, M.D., CSPQ  
Professeur de médecine,  
d'endocrinologie, et de  
métabolisme et nutrition,  
Faculté de médecine  
Centre hospitalier de  
l'Université de Montréal  
(CHUM) – Hôtel-Dieu  
Montréal (Québec)

Stuart A. Ross, MB, ChB,  
FRCPC, FRACP  
Endocrinologue  
Professeur de médecine  
clinique,  
Faculté de médecine,  
Université de Calgary  
Calgary, Alberta

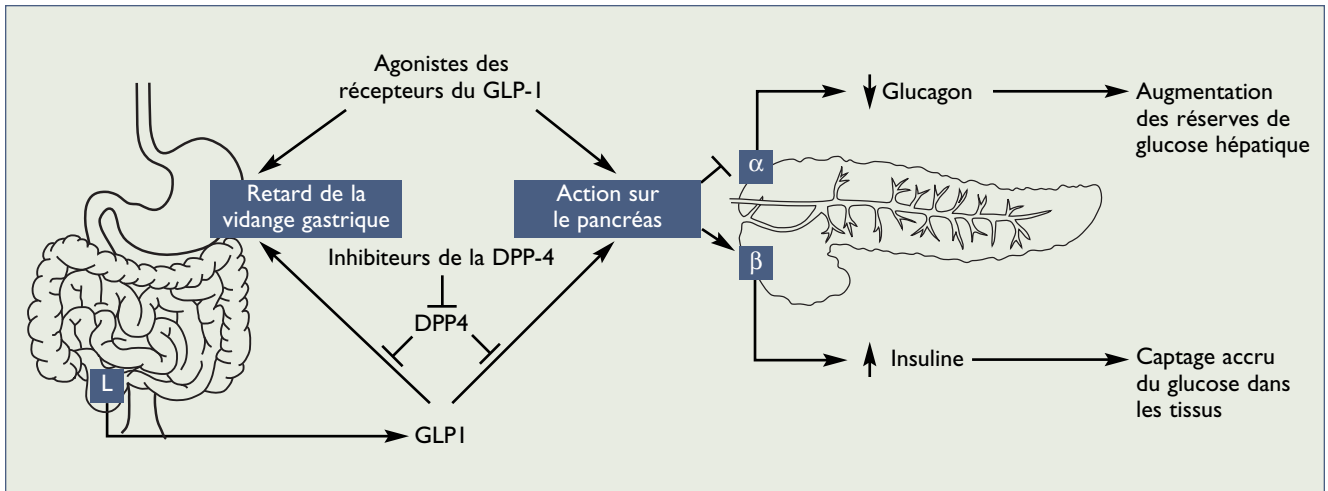
## RÉSUMÉ

Deux nouvelles classes d'hypoglycémiantes viennent de s'ajouter à l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 (DT2) : les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), dont font partie la sitagliptine et la vildagliptine, et les agonistes des récepteurs du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), notamment l'exénatide et le liraglutide. Ces nouveaux médicaments sont des « stimulants du système des incrétines », car ils agissent sur la voie de l'incrétine, un aspect antérieurement inexploité de l'homéostasie du glucose. Grâce à toute molécule stimulant le système des incrétines, il est possible d'atténuer l'hyperglycémie sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Cependant, les agonistes des récepteurs du GLP-1 exercent un effet baissier plus important sur les taux d'HbA<sub>1c</sub> et causent une perte pondérale plus soutenue, alors que les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont pas d'effet sur le poids. Grâce à l'accumulation de données établissant les bienfaits glycémiques et autres des médicaments stimulant le système des incrétines, il est à présent possible d'entrevoir la façon dont ces nouveaux médicaments prometteurs et polyvalents finiront par s'intégrer aux soins standard du DT2. Les médicaments stimulant le système des incrétines pourraient bientôt être prescrits aux patients dont la glycémie n'est pas bien maîtrisée par la metformine en monothérapie, ou servir de traitement initial chez les patients chez qui la metformine est contre-indiquée.

## INTRODUCTION

Les progrès réalisés au cours des dernières décennies ont donné lieu à un arsenal considérable d'options thérapeutiques pour le diabète de type 2 (DT2)<sup>1</sup>. Malgré ces progrès, 49 % des patients canadiens en soins primaires, atteints de DT2, n'ont pas obtenu les taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) cibles ( $\leq 7$  %) recommandés par l'Association canadienne du diabète (ACD)<sup>2</sup>. Les approches actuelles semblent donc inadéquates pour de nombreux patients.

Les médecins du Canada peuvent enfin prescrire une nouvelle classe d'hypoglycémiantes. Ces médicaments, notamment la sitagliptine, la saxagliptine, la vildagliptine, l'exénatide et le liraglutide, sont dotés d'un nouveau mode d'action : l'augmentation de l'activité des hormones régulatrices de la glycémie appelées « incrétines », qui stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante<sup>3</sup>. La voie de l'incrétine représente un aspect important de l'homéostasie du glucose, mais elle n'est pas directement ciblée par les traitements hypoglycémiantes classiques.



**Figure 1. Traitements ciblant la fonction du GLP-1 dans le contexte du diabète de type 2.** L'incrétine GLP-1 est une hormone peptidique libérée par les cellules L de l'iléon et du côlon après un repas. Chez les patients atteints de diabète de type 2, cette libération est moindre comparativement à celle des sujets en bonne santé, même si les organes cibles continuent à répondre au GLP-1. Les cibles du GLP-1 comprennent les cellules du pancréas, qui diminuent ensuite la libération du glucagon; les cellules du pancréas, qui augmentent la libération d'insuline de manière glucose dépendante; et l'estomac, qui réagit en retardant la vidange des aliments consommés. L'effet combiné de ces réponses est une suppression de l'hyperglycémie par l'augmentation du captage tissulaire du glucose et la stimulation des réserves de glucose dans le foie, sans augmentation du risque d'hypoglycémie. Étant donné que le GLP-1 est rapidement clivé et inactivé par la DPP-4, la voie de l'incrétine peut être activée par l'une des deux stratégies thérapeutiques. Les inhibiteurs thérapeutiques de la DPP-4, tels que la sitagliptine et la vildagliptine, interfèrent avec le clivage des incrétines endogènes, y compris le GLP-1. Les agonistes des récepteurs du GLP-1, notamment l'exénatide et le liraglutide, imitent la fonction du GLP-1 endogène, mais étant donné qu'ils résistent à la dégradation par la DPP-4, ils persistent de nombreuses heures dans la circulation sanguine.

Parmi les quatre médicaments stimulant le système des incrétines, seule la sitagliptine (approuvée par Santé Canada en 2008) est commercialisée au Canada, mais les autres ont fait l'objet d'études approfondies dans le cadre d'essais en phase avancée<sup>4</sup>. Certains médicaments stimulant le système des incrétines sont déjà approuvés en Europe ou aux États Unis, et d'autres pourraient apparaître sur le marché canadien cette année. Le présent article traite de l'innocuité et de l'efficacité de la sitagliptine, de la vildagliptine, de l'exénatide et du liraglutide, qui ont fait l'objet de publications, et analyse le rôle possible de ces agents dans la prise en charge standard du DT2.

### Les incrétines comme cibles thérapeutiques

Les incrétines endogènes comprennent deux hormones peptidiques sécrétées par les cellules endocrines de l'intestin grêle : le polypeptide insulino-dépendant du glucose (GIP) et le peptide-1 ressemblant au glucagon (GLP-1)<sup>5</sup>. Chez les personnes en bonne santé, le GIP et le GLP-1 activent la sécrétion d'insuline, tandis que le GLP-1 exerce d'autres effets sur l'estomac et les cellules  $\alpha$  productrices de glucagon dans le pancréas. Le fait que l'action des incrétines dépende du glucose laisse penser que ces agents devraient maîtriser l'hyperglycémie sans provoquer d'hypoglycémie<sup>5</sup>.

Étant donné que les actions des GIP sur le pancréas sont atténuées chez les patients atteints de DT2<sup>6</sup>, le

GLP-1 suscite un intérêt thérapeutique plus important. En effet, les réponses au GLP-1 sont essentiellement intactes chez les patients atteints de DT2, même si la production postprandiale de cette hormone est moindre<sup>6</sup>. Cependant, le remplacement direct du GLP-1 endogène n'est pas une option thérapeutique attrayante, car cette hormone est rapidement dégradée par l'enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). En raison de l'action de la DPP-4, la demi-vie du GLP-1 et du GIP circulants se situe entre une et deux minutes<sup>5</sup>.

La Figure 1 présente les approches thérapeutiques prometteuses pour le DT2. Celles-ci comprennent la stabilisation des taux de GLP-1 endogène à l'aide d'un inhibiteur de la DPP-4 et d'une molécule d'incrétine exogène plus stable. La sitagliptine et la vildagliptine sont les inhibiteurs de la DPP-4 les mieux étudiés; l'exénatide, qui mime les effets du GLP-1, de même que le liraglutide, l'analogue du GLP-1 humain, sont des exemples d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à visée thérapeutique<sup>3</sup>. Comme nous l'avons précédemment décrit, chacun de ces quatre médicaments entraîne une réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub>, ainsi que des effets bénéfiques maintenus sur le poids corporel (perte pondérale avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 et aucun effet sur le poids avec les inhibiteurs de la DPP-4). Le Tableau 1 présente certaines différences pratiques et pharmacologiques importantes entre les quatre médicaments.

TABLEAU 1 Médicaments stimulant le système des incrétines : Pharmacologie et considérations pratiques

	Agonistes des récepteurs du GLP-1		Inhibiteurs de la DPP-4	
	Exénatide <sup>17-23,25,32,42,43</sup>	Liraglutide <sup>12-16</sup>	Vildagliptine <sup>9,44</sup>	Sitagliptine <sup>9,45</sup>
Administration	Injection s.c.		Comprimé	
Demi-vie	2,4 heures	11-15 heures	2,5 heures	12-14 heures
Posologie	5 ou 10 µg, 2 fois par jour	0,6, 1,2 ou 1,8 mg, 1 fois par jour	50 mg, 2 fois par jour	100 mg, 1 fois par jour
Diminution moyenne du taux d'HbA <sub>1c</sub> vs placebo	~ 0,8	0,8 à 1,6	~ 0,7	0,6 à 1,0
Hyperglycémie postprandiale	↓↓		↓	
Vidange gastrique	Inhibée		Aucun effet significatif sur le plan clinique	
Poids corporel	↓↓		↔	
Problèmes de tolérance*	Nausée	Nausée	Infection des voies respiratoires supérieures	Infection des voies respiratoires supérieures
Incidence de l'hypoglycémie	Faible taux d'hypoglycémie lorsque ces agents sont administrés en monothérapie à des patients atteints de DT2; le risque peut augmenter lorsque ces agents sont pris en association à des sulfonylurées.			

\*Pour obtenir une liste plus complète des effets indésirables observés, veuillez consulter la monographie de chaque médicament.

**Trouver la place des médicaments stimulant le système des incrétines au sein de l'algorithme thérapeutique**

**Inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine et vildagliptine**

Les inhibiteurs de la DPP-4 pris par voie orale augmentent la disponibilité du GLP-1 endogène, ce qui stimule la sécrétion d'insuline provoquée par le glucose et inhibe la libération de glucagon. Ces médicaments n'exercent aucun effet sur la vidange gastrique<sup>7,8</sup> et n'ont aucun effet sur le poids<sup>9</sup>. Une méta-analyse d'études de phase 3 portant sur la sitagliptine à prise unique quotidienne (offerte au Canada et ailleurs) ou sur la vildagliptine à prise biquotidienne (commercialisée en Europe) a permis de conclure que ces agents étaient bien tolérés<sup>9</sup>. Cependant, les infections de toutes causes, y compris la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies urinaires sont significativement accrues avec la sitagliptine; des céphalées ont été rapportées dans les deux cas, mais semblent plus fréquentes chez les patients prenant de la vildagliptine<sup>9</sup>.

Les inhibiteurs de la DPP-4 ont été pris en monothérapie ou en association à d'autres hypoglycémifiants. Leur capacité à diminuer le taux d'HbA<sub>1c</sub> est comparable à celle de la metformine, des sulfonylurées et des thiazolidinediones (TZD) puisqu'ils procurent

une réduction moyenne de 0,6 % à 0,7 % de ce taux par rapport au placebo<sup>9</sup>. Dans le cadre d'une étude, l'ajout de vildagliptine à l'insulinothérapie existante des patients a permis de diminuer de 0,5 % le taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à 0,2 % pour le placebo<sup>10</sup>.

Une autre étude de deux semaines, à répartition aléatoire, à double insu et croisée a permis de démontrer une augmentation significative de la sécrétion d'insuline et une maîtrise plus stricte de l'hyperglycémie postprandiale avec l'exénatide, comparativement à la sitagliptine<sup>11</sup>. Des études à plus long terme comparant les inhibiteurs de la DPP-4 avec les agonistes des récepteurs des incrétines n'ont pas été réalisées, mais seraient très utiles.

**Agonistes des récepteurs du GLP-1 : exénatide et liraglutide**

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 s'administrent par voie sous-cutanée. Comme c'est le cas des inhibiteurs de la DPP-4, ils ont été utilisés dans le cadre de plusieurs essais cliniques à répartition aléatoire au cours desquels ils ont été pris en monothérapie ou comme traitement adjuvant.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont bien tolérés. Les essais réalisés jusqu'à présent n'ont pas relevé de problèmes fréquents d'innocuité<sup>12-16,17-23</sup>, même si l'administration d'exénatide est associée de manière dose-dépendante à des nausées<sup>24,25</sup>. La nausée peut également survenir avec le liraglutide, mais cet

effet ne semble pas dépendant de la dose, et sa fréquence s'atténue dans les quatre semaines suivant le début du traitement<sup>12,26</sup>. Certains rapports isolés ont fait état d'événements indésirables liés à ces médicaments, principalement une pancréatite aiguë chez des patients prenant l'exénatide, dans le cadre de rapports de pharmacovigilance. Dans le cadre du programme de développement du liraglutide, l'incidence de la pancréatite correspond au taux prévu chez la population atteinte de DT2<sup>27</sup>.

Contrairement au liraglutide, l'exénatide est principalement excrété par les reins. Même si l'ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30-80 mL/min), il pourrait l'être en cas de néphropathie plus grave<sup>28</sup>. Par contre, la clairance du liraglutide est indépendante de la fonction rénale<sup>29</sup>.

### Exénatide

L'exénatide est une version synthétique d'un peptide salivaire du monstre de Gila, dont la séquence est similaire à 53 % à celle du GLP-1 humain<sup>30</sup>. Lorsqu'il est administré deux fois par jour, juste avant le petit-déjeuner et le souper, l'exénatide diminue les oscillations de la glycémie pendant ces repas, et affecte peu l'hyperglycémie consécutive au repas du midi ou la glycémie à jeun<sup>24,31</sup>.

Lors d'une étude sur l'exénatide en monothérapie, le taux d'HbA<sub>1c</sub> a diminué graduellement au cours des 12 premières semaines de traitement; il est demeuré stable à 0,7 % ou à 0,9 % sous la valeur initiale, selon la posologie (5 µg b.i.d. vs 10 µg b.i.d.)<sup>32</sup>. Les patients ont présenté une perte pondérale dépendante de la dose (2,8 et 3,1 kg) et une meilleure tension artérielle systolique et diastolique. Lors d'autres études sur une dose accrue d'exénatide en association à la metformine ou à une sulfonylurée, des améliorations similaires sont apparues, notamment une perte pondérale progressive et un taux stable d'HbA<sub>1c</sub> compris entre 0,8 et 0,9 point de pourcentage sous les valeurs initiales<sup>17,18</sup>.

Lorsqu'il était utilisé comme traitement adjuvant à la metformine plus une sulfonylurée, l'exénatide (10 µg b.i.d.) a entraîné une réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> corrigé en fonction du placebo de 1,0 point de pourcentage. Après 30 semaines de ce traitement d'association, 34 % des patients ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, et la perte pondérale moyenne était de 1,6 kg<sup>19</sup>. Avec ce schéma d'association, la réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> des patients était comparable à celle des patients ayant pris de l'insuline glargine une fois par jour<sup>20</sup> ou de l'insuline biphasique deux fois par jour<sup>21</sup>, même s'il faut noter que ce dernier

traitement est associé à un gain pondéral. De même, l'association de l'exénatide à la metformine plus une TZD a diminué le taux d'HbA<sub>1c</sub> de 0,9 point de pourcentage en moyenne, et a entraîné une réduction de 1,5 kg du poids corporel<sup>22</sup>.

Lors d'un essai de prolongation ouvert à plus long terme sur l'exénatide utilisé comme traitement adjuvant à des sulfonylurées ou à la metformine, ces bienfaits se sont maintenus pendant 82 semaines; à ce moment, la moitié des patients avait obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % et une perte pondérale moyenne de 4,4 kg par rapport au début. Même si quatre cas d'hypoglycémies graves ont été signalés, ils étaient tous associés à l'utilisation des sulfonylurées<sup>23</sup>. La diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> et la perte pondérale se sont maintenues après trois ans<sup>33</sup>.

En plus de la formulation d'exénatide à prise biquotidienne susmentionnée, il existe une formulation hebdomadaire appelée « exénatide LAR », qui offrirait une meilleure maîtrise de la glycémie comparativement à l'exénatide à prise biquotidienne, ainsi que des avantages similaires quant à la perte pondérale<sup>34</sup>.

### Liraglutide

Le liraglutide, un analogue du GLP-1 humain, possède une homologie de 97 % avec l'incrétine endogène, une substitution d'acide aminé et une liaison covalente à une chaîne d'acides gras. Ces modifications diminuent la sensibilité de la molécule à la DPP-4 (ce qui augmente sa demi-vie plasmatique de 11 à 15 h), ralentissent son absorption dans la circulation et augmentent sa liaison réversible à l'albumine<sup>35,36</sup>. En raison de son action prolongée, le liraglutide s'injecte une fois par jour, à n'importe quel moment, indépendamment des repas, ce qui diminue la glycémie à jeun et les fluctuations glycémiques associées aux repas<sup>12</sup>.

Une série de six essais de phase 3 — les études LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) — visait à évaluer l'efficacité, les effets sur le poids et l'innocuité du liraglutide selon divers schémas thérapeutiques comparativement à un placebo ou à des agents de comparaison actifs.

LEAD3 était une étude d'une année analysant l'utilisation du liraglutide en monothérapie chez des patients suivant un régime et faisant de l'exercice, et chez des patients ayant déjà cessé de prendre des hypoglycémifiants oraux. Lors de cette étude, les patients ont reçu soit du glimépiride, soit du liraglutide à raison d'une des deux doses (1,2 ou 1,8 mg). Bien que les deux doses aient été supérieures au glimépiride, la réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> obtenue avec le liraglutide était dépendante de la dose (-0,84 ± 1,23 %

vs  $-1,14 \pm 1,24$  %) et s'est poursuivie pendant la durée de l'essai. La moitié des patients ayant pris la dose accrue de liraglutide ont obtenu des taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %<sup>12</sup>. Les bienfaits quant au poids corporel, qui se sont maintenus pendant toute la durée de l'essai, sont apparus dès la 16<sup>e</sup> semaine de traitement<sup>12</sup>.

Lors des études LEAD1, LEAD2 et LEAD4, le liraglutide a été pris en association avec le glimépiride, la metformine ou avec l'association metformine plus rosiglitazone, respectivement. Dans chaque cas, les schémas d'association ont diminué le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> de > 1 % en 26 semaines<sup>13,14,16</sup>, et le liraglutide a continué d'exercer des effets bénéfiques sur le poids corporel par rapport au schéma de comparaison sans analogue du GLP-1. Par exemple, chez les patients prenant du liraglutide plus de la metformine, le poids moyen a diminué de 1,8-2,8 kg, selon la dose de liraglutide<sup>14</sup>.

Lors de l'étude LEAD5, le liraglutide à prise quotidienne a été comparé directement avec l'insuline glargine chez des patients recevant de la metformine et du glimépiride en association<sup>15</sup>. Le liraglutide a entraîné une diminution significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à la glargine. Comme cela est fréquent après l'amorce d'une insulinothérapie<sup>37</sup>, les patients ayant commencé à prendre de la glargine ont pris du poids, alors que ceux ayant pris du liraglutide en ont perdu. Après 26 semaines de traitement, le liraglutide a entraîné une réduction moyenne de 1,8 kg du poids corporel par rapport à une augmentation de 1,6 kg avec la glargine<sup>15</sup>.

La dernière étude LEAD, LEAD6, a fourni une comparaison directe entre les deux agonistes du GLP1<sup>26</sup>. Tant le liraglutide que l'exénatide ont significativement diminué le taux d'HbA<sub>1c</sub>, mais la réduction était significativement plus importante avec le liraglutide. La nausée associée au traitement a diminué avec le temps chez les patients prenant l'un des deux médicaments, mais cet effet secondaire a persisté plus longtemps chez les patients traités par l'exénatide. L'hypoglycémie était quant à elle moins fréquente chez les patients traités par le liraglutide.

Les analyses des données recueillies lors des études LEAD ont permis de confirmer que le liraglutide diminuait également la tension artérielle systolique<sup>38</sup> (diminution moyenne de 2 à 6 mm Hg) et améliorait la fonction des cellules β<sup>39</sup>. Grâce au traitement par le liraglutide, le taux d'HbA<sub>1c</sub> a diminué de 1,0 à 1,6 point de pourcentage, la réduction du poids s'est maintenu (jusqu'à 3 kg), la fonction des cellules β s'est améliorée et l'incidence de l'hypoglycémie était très faible<sup>12-16</sup>.

## CONCLUSION

Les quatre médicaments stimulant le système des incrétines sont similaires pour ce qui est du faible risque d'hypoglycémie, mais il existe des différences notables entre eux. En effet, les inhibiteurs de la DPP-4 maîtrisent les paramètres glycémiques avec une efficacité comparable à celle des autres hypoglycémiant, sans provoquer de gain pondéral ou d'hypoglycémie<sup>9</sup>, mais ils n'offrent pas l'avantage de la perte pondérale observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1, et pourraient donner lieu à des réductions moins importantes du taux d'HbA<sub>1c</sub><sup>11</sup>.

Lorsqu'ils sont administrés en association avec des schémas hypoglycémiant, l'exénatide et le liraglutide semblent être au moins aussi efficaces que l'insuline. En plus de leurs effets sur la fonction pancréatique, ces médicaments retardent la vidange gastrique, un effet désirable pour la maîtrise de la glycémie postprandiale, mais qui peut être associé à des nausées. Pour ce qui est de l'exénatide et du liraglutide, la nausée est généralement transitoire, même si elle persiste apparemment plus longtemps chez les patients sous exénatide<sup>26</sup>. Enfin, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la diminution de la clairance de l'exénatide pourrait présenter un point additionnel à étudier lorsqu'il faut choisir un agoniste des récepteurs du GLP-1<sup>29</sup>.

Les lignes directrices thérapeutiques de l'ACD de 2008 proposent de recourir à une monothérapie ou à un traitement d'association par des agents appartenant à des classes différentes afin d'obtenir le taux cible d'HbA<sub>1c</sub> dans les 6 à 12 mois suivant le diagnostic<sup>2</sup>. La sitagliptine, le seul médicament stimulant le système des incrétines approuvé par Santé Canada et commercialisé au moment de la rédaction de ces lignes directrices, a été définie dans celles-ci comme un traitement adjuvant à la metformine adéquat<sup>2</sup>. La sitagliptine possède donc, comme tous les autres agents oraux et l'insuline, un statut de deuxième intention après la metformine en monothérapie. Cette ligne directrice correspond à la position consensuelle adoptée par l'*European Association for the Study of Diabetes* et l'*American Diabetes Association*<sup>40</sup>, et il est prévu que ce statut sera accordé aux autres médicaments stimulant le système des incrétines lorsqu'ils seront commercialisés<sup>41</sup>.

Les médicaments stimulant le système des incrétines sont des traitements polyvalents pouvant être utilisés efficacement en monothérapie ou en association à des hypoglycémiant établis pour aider les patients à obtenir des baisses importantes et maintenues du taux d'HbA<sub>1c</sub> sans augmenter leur risque d'hypoglycémie.

Références :

1. <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=3B96906B-C026-2FD3-87B73F80BC22682A>. Consulté en novembre 2008.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Diabetes 2008; 32:S53-S61.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368:1696-705.
4. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3703-16.
5. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2004; 47:357-66.
6. McIntosh C. Incretin-based Therapies for Type 2 Diabetes. Canadian J Diabetes 2008; 32:131-9.
7. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. Diabetes Care 2007; 30:1344-50.
8. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes 1998; 47:1663-70.
9. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD006739.
10. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et coll. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50:1148-55.
11. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et coll. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin 2008; 24:2943-52.
12. Garber A, Henry R, Ratner R, et coll. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet. 2009; 373(9662):473-81.
13. Marre M, Shaw J, Brändle M, et coll. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009; 26:268-78.
14. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et coll. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). Diabetes Care 2008.
15. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et coll. Significantly Better Glycemic Control and Weight Reduction with Liraglutide, a Once-Daily Human GLP-1 Analog, Compared with Insulin Glargine: All as Add-on to Metformin and a Sulfonylurea in Type 2 Diabetes. Diabetes 2008; 57:A159.
16. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et coll. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009, Mar 16 [Epub ahead of print].
17. Buse JB, Henry RR, Han J, et coll. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:2628-35.
18. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et coll. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:1092-100.
19. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et coll. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28:1083-91.
20. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et coll. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143:559-69.
21. Nauck MA, Duran S, Kim D, et coll. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007; 50:259-67.
22. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et coll. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:477-85.
23. Blonde L, Klein EJ, Han J, et coll. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2006; 8:436-47.
24. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et coll. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm 2005; 62:173-81.
25. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, et coll. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. Regul Pept 2008; 151:123-9.
26. Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, et coll. Liraglutide: superior glycaemic control versus exenatide when added to metformin and/or sulphonylurea in type 2 diabetes (LEAD-6). Lancet 2009. In press.
27. Noel RA, Braun DK, Patterson R, et coll. Increased Risk of Acute Pancreatitis Observed in Patients with Type 2 Diabetes. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17:S254-S5.
28. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021773lbl.pdf>. Consulté en mars 2009.
29. Jacobsen L, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Pharmacokinetics of the long-acting human GLP-1 analogue liraglutide in subjects with renal impairment Diabetologia 2007; 50(Suppl.1):S352-S.
30. Eng J, Kleinman WA, Singh L, et coll. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. J Biol Chem 1992; 267:7402-5.
31. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et coll. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26:2370-7.
32. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et coll. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2008; 30:1448-60.
33. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et coll. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24:275-86.
34. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et coll. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372:1240-50.
35. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et coll. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. J Med Chem 2000; 43:1664-9.
36. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et coll. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53:1187-94.
37. Davies M, Lavalley-Gonzalez F, Storms F, et coll. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. Diabetes Obes Metab 2008; 10:387-99.
38. Colagiuri S, Frid A, Zdravkovic M, et coll. The once-daily human GLP-1 analog-liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2008; 57(Suppl. 1):A164-A5.
39. Matthews D, Marre M, Le-Thi T, et coll. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2008; 57 (Suppl. 1):A150-A1.
40. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et coll. Management of hyperglycemia 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. Diabetes Care 2006; 29:1963-72.
41. [http://www.endocrinologyupdate.ca/crus/218-025%20English%20\(6%20pages\).pdf](http://www.endocrinologyupdate.ca/crus/218-025%20English%20(6%20pages).pdf). Consulté en novembre 2008.
42. AmylinPharmaceuticals. Byetta (exenatide) injection. Product monograph, revised September 2007.
43. <http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>. Consulté en février 2009.
44. <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/V/Vildagliptin.pdf>. Vildagliptin summary of product characteristics. Consulté en février 2009.
45. <http://205.193.93.51/dpdonline/searchRequest.do>. Januvia Product Monograph. Consulté en février 2009.