

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Saxagliptine (ONGLYZA®) : nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** La saxagliptine (Onglyza®) est un inhibiteur spécifique et réversible de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), à longue durée d'action (> 24 heures), autorisant une seule prise orale quotidienne. Elle augmente les taux circulants des hormones incrétines (GLP-1, GIP), ce qui contribue à amplifier la sécrétion insulinaire en réponse au repas et à réduire l'hyperglycémie post-prandiale et, secondairement, la glycémie à jeun. La saxagliptine, à la dose de 5 mg une fois par jour, s'est révélée efficace chez le patient diabétique de type 2 traité par régime seul, par metformine, par sulfamide ou par glitazone, avec un bon profil de tolérance générale. L'amélioration moyenne du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) atteint 0,6-0,8 %, sans augmentation du risque hypoglycémique et sans prise pondérale. La seule indication de la saxagliptine actuellement remboursée en Belgique est le traitement de patients insuffisamment contrôlés par la metformine, antidiabétique oral recommandé en première intention dans le traitement du diabète de type 2.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine - Metformine - Saxagliptine*

**SAXAGLIPTIN (ONGLYZA®) : NEW INHIBITOR OF THE DIPEPTIDYL-PEPTIDASE-4 FOR THE ORAL TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES**

**SUMMARY :** Saxagliptin (Onglyza®) is a specific and reversible inhibitor of dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), which inhibits the activity of the enzyme for at least 24 hours after one single oral administration. It increases the circulating levels of incretin hormones (GLP-1, GIP), which contributes to amplify the insulin secretory response to meals and to reduce post-prandial hyperglycaemia and, subsequently, fasting glycaemia. Saxagliptin, 5 mg once daily, has been shown to be effective in patients with type 2 diabetes treated with diet alone, metformin, sulfonylurea or glitazone, with a favourable tolerance profile. Reduction in glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) averaged 0.6-0.8 %, without increasing the risk of hypoglycaemia or promoting weight gain. The only indication of saxagliptin that is currently reimbursed in Belgium is the treatment of patients not controlled with metformin, the oral antidiabetic agent that is recommended as first line therapy in the management of type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** *Saxagliptin - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Type 2 diabetes*

### INTRODUCTION

En réponse à l'ingestion d'un repas, l'intestin sécrète des hormones dites incrétines qui exercent des effets métaboliques importants pour la régulation de la glycémie (1, 2). Parmi celles-ci, les deux plus connues sont le «Glucagon-Like Peptide-1» (GLP-1) et le «Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide» (GIP). Ces hormones sont sécrétées par l'intestin et ont comme propriétés d'amplifier la réponse en insuline après la prise d'un repas, d'où leur nom (Incretin = Intestinal secretion of insulin). Par ailleurs, elles inhibent la sécrétion de glucagon et elles ralentissent la vidange gastrique, deux effets qui contribuent également à réduire l'excursion glycémique après un repas. Le GLP-1 et le GIP sont rapidement métabolisés par une enzyme, appelée la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), et ont donc une demi-vie très courte, de l'ordre de quelques minutes, ce qui empêche leur utilisation directe en thérapeutique (2). Cependant, l'inhibition spécifique de cette enzyme permet d'augmenter

considérablement la demi-vie de ces hormones incrétines, notamment celle du GLP-1, et donc les taux plasmatiques circulants (3, 4). Deux inhibiteurs de la DPP-4, actifs par voie orale, sont déjà commercialisés, la sitagliptine (Januvia®) (5) et la vildagliptine (Galvus®) (6). Ces médicaments, dits incrétinopotentiateurs (3), sont actuellement remboursés après échec d'une monothérapie par metformine (7) et sont aussi disponibles sous forme d'une combinaison fixe avec la metformine, sous les noms de Janumet® (8) et d'Eucreas® (6), respectivement. Ils se distinguent des médicaments dits incrétinomimétiques qui, après injection sous-cutanée, agissent directement comme agonistes des récepteurs au GLP-1 (3). Deux incrétinomimétiques sont commercialisés actuellement et ils ont déjà été présentés dans la rubrique «Le Médicament du mois», l'exénatide (Byetta®, Eli Lilly) (9) et, récemment, le liraglutide (Victoza®, NovoNordisk) (10). En Belgique, ils sont remboursés à un stade plus avancé de la maladie, après échec, et en complément d'une bithérapie orale metformine-sulfamide.

Nous présentons ici un nouvel inhibiteur de la DPP-4, la saxagliptine, récemment mis sur le

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

marché belge sous le nom de Onglyza® (Bristol Myers Squibb et AstraZeneca) (11, 12).

### MÉCANISME D'ACTION

La saxagliptine est un puissant inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible. Elle a une plus grande affinité sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine se fixe au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et inhibe cette enzyme pendant au moins 24 heures après une dose orale unique. L'inhibition de la DPP-4 entraîne une moindre dégradation du GLP-1 et du GIP, sécrétés naturellement en réponse aux repas, en produits inactifs, ce qui augmente les taux circulants des deux incrétines biologiquement actives (Fig. 1).

Ce mécanisme d'action de la saxagliptine, partagé par tous les inhibiteurs de la DPP-4, explique pourquoi la sécrétion d'insuline est stimulée de façon gluco-dépendante. La réponse insulinosécrétoire est amplifiée en cas d'hyperglycémie (comme après un repas), mais elle n'est plus stimulée en cas de valeurs glycémiques basses. Dès lors, cette classe de médicaments n'expose pas à un risque accru d'hypoglycémie, contrairement aux sulfamides. Ces derniers stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques de la cellule B, indépendamment du niveau de la glycémie ambiante, ce qui peut entraîner une sécrétion inappropriée d'insuline en cas de glycémie relativement basse.

Contrairement à ceux observés avec les incrétinomimétiques, comme l'exénatide ou le liraglutide, les effets des inhibiteurs de la DPP-4, dont la saxagliptine, sur la sécrétion de glucagon (inhibition) et sur la vidange gastrique (ralentissement) sont relativement faibles. La raison en est, sans doute, que les concentrations de GLP-1 atteintes dans la circulation restent nettement plus faibles avec les incrétinopotentiateurs que les taux équivalents des incrétinomimétiques engendrés par les injections sous-cutanées (3). Ceci peut expliquer la moindre efficacité de ces médicaments sur la glycémie à jeun et post-prandiale ou encore sur la perte pondérale, mais aussi leur meilleure tolérance digestive, par rapport à l'exénatide (9) ou au liraglutide (10).

### PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la saxagliptine a été caractérisée de manière exhaustive chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 2 (11). Nous avons eu l'occasion de comparer les caractéristiques pharmacocinétiques (12)

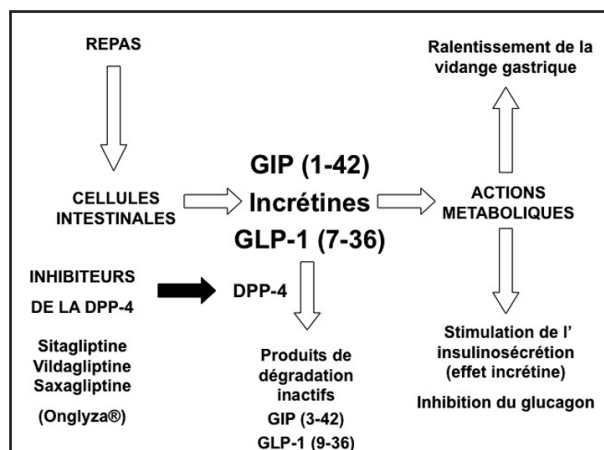


Figure 1. Illustration des effets métaboliques de la saxagliptine par son effet inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et l'augmentation des taux circulants des hormones incrétines (GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1; GIP = Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide).

et le risque d'interactions médicamenteuses (13) de la saxagliptine et des autres inhibiteurs de la DPP-4 dans deux articles de revue récents.

La saxagliptine est rapidement absorbée. Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) est habituellement atteinte dans les 2 heures chez le sujet à jeun. Lorsque la saxagliptine est prise avec un repas, le T<sub>max</sub> est retardé de 0,5 heures. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de saxagliptine est augmentée de 27% après un repas gras. Ces deux modifications sont, cependant, considérées comme sans signification clinique. En conséquence, la saxagliptine peut être administrée avec ou sans aliments. La C<sub>max</sub> et l'ASC augmentent en proportion de la dose et les coefficients de variation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC chez un même sujet sont inférieurs à 12 %.

Le taux de liaison de la saxagliptine aux protéines plasmatiques est très faible. Le métabolisme de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 3A5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible, mais qui a deux fois moins de pouvoir inhibiteur que la molécule mère. Après la prise orale d'une dose unique de 10 mg de saxagliptine à jeun, la demi-vie (t<sub>1/2</sub>) terminale moyenne du principal métabolite s'est élevée à 3,1 heures; aucune accumulation notable du métabolite n'a été observée après l'administration unique quotidienne pendant plusieurs jours.

La saxagliptine est éliminée tant par voie rénale que par voie hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine

tine marquée au  $^{14}\text{C}$ , 24, 36 et 75 % de la dose ont été récupérés dans les urines sous forme de saxagliptine, de son métabolite principal et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine ( $\sim 230$  ml/min) est plus rapide que le taux de filtration glomérulaire estimé moyen ( $\sim 120$  ml/min), ce qui suggère qu'une fraction du médicament est excrétée activement par les reins. La clairance rénale du principal métabolite est comparable au taux de filtration glomérulaire estimé. La récupération dans les fèces de 22 % de la radioactivité de la dose administrée correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée par voie biliaire et/ou non absorbée par le tube digestif.

Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine par des sujets sains, la demi-vie  $t_{1/2}$  plasmatique terminale moyenne de la saxagliptine est de 2,5 heures, mais la  $t_{1/2}$  moyenne de l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. Dès lors, l'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique dure au moins 24 heures après la prise orale d'une dose de 5-10 mg de saxagliptine. Ces caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent une administration en une seule prise quotidienne. Il n'y a pas de raison de modifier la posologie ou la fréquence d'administration en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle ou de la race. Par contre, un ajustement posologique sera nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Chez des sujets avec une insuffisance rénale légère (filtration glomérulaire 50-80 ml/min), l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est, respectivement, 1,2 et 1,7 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale. Cette différence n'est pas assez importante pour avoir une portée clinique et il

n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie dans ces conditions. Par contre, en présence d'une insuffisance rénale modérée (30-50 ml/min) ou grave ( $< 30$  ml/min), ou de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est 2,1 et 4,5 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale. L'emploi de la saxagliptine est donc actuellement déconseillé dans ces circonstances. De même, l'emploi de la saxagliptine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et est déconseillé en présence d'une insuffisance hépatique modérée (11, 13).

Compte tenu de sa métabolisation hépatique via le CYP3A4 et 3A5, il est déconseillé de combiner la saxagliptine avec un inhibiteur puissant de ces isoenzymes du cytochrome P450 (comme les dérivés azolés, par exemple) car les taux plasmatiques de la saxagliptine risquent d'augmenter de façon excessive. Par contre, la saxagliptine n'interfère pas avec le métabolisme des autres médicaments couramment utilisés chez les patients diabétiques de type 2 (11, 14).

## EFFICACITÉ CLINIQUE

La saxagliptine, à la dose de 5 mg une fois par jour, a prouvé son efficacité, *versus* un placebo, dans de nombreux essais cliniques contrôlés chez des patients traités par régime seul (15, 16), par metformine (17), par sulfamide (18) ou encore par thiazolidinedione (pioglitazone ou rosiglitazone) (19) (Tableau I). Il n'y a pas de différence évidente en ce qui concerne l'efficacité hypoglycémiante de la saxagliptine en fonction du type de traitement antidiabétique oral initial. L'amélioration du taux d'hémoglobine glyquée ( $\text{HbA}_{1c}$ )

TABLEAU I. COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PUBLIÉS AVEC LA SAXAGLIPTINE 5 MG UNE FOIS PAR JOUR CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 RECEVANT DIFFÉRENTS TRAITEMENTS DE BASE.

Traitement de base	Référence	n (saxa 5mg/total)	Durée (semaines)	HbA <sub>1c</sub> initiale (%)	$\Delta$ HbA <sub>1c</sub> vs baseline (%)	$\Delta$ HbA <sub>1c</sub> vs placebo
Régime seul	15	47/338	12	7,9	- 0,90	- 0,63
	16	106/401	24	7,9	- 0,46	- 0,65
	20	320/1.306	24	9,4	- 2,50 (a)	- 0,50 (b)
Metformine	17	191/743	24	8,10	- 0,69	- 0,83
	21	403/801	18	7,68	- 0,62	+ 0,09 (c)
Sulfamide	18	253/768	24	8,50	- 0,64	- 0,72 (d)
Glitazone	19	186/565	24	8,40	- 0,94	- 0,63
(a)	Saxagliptine 5 mg + metformine d'emblée					
(b)	<i>Versus</i> metformine seule					
(c)	<i>Versus</i> sitagliptine 100 mg					
(d)	<i>Versus</i> dose titrée vers le haut de glyburide (glibenclamide)					

observée avec la saxagliptine s'explique par une réduction des concentrations plasmatiques de glucose à jeun et après les repas. Généralement, la diminution de la glycémie post-prandiale est plus importante que la réduction observée à jeun, ce qui est attendu au vu du mécanisme d'action préalablement décrit. Les paramètres d'évaluation de la fonction sécrétoire (par exemple, l'indice HOMA-B) sont améliorés sous saxagliptine par comparaison avec un placebo.

Par ailleurs, un traitement par une combinaison saxagliptine plus metformine d'emblée se révèle plus efficace en termes de diminutions du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale qu'un traitement par monothérapie, soit par saxagliptine, soit par metformine (20). La remarquable réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> observée sous bithérapie (- 2,5%) souligne l'intérêt de la mise à disposition du corps médical d'une combinaison fixe saxagliptine plus metformine (actuellement en cours de développement).

Dans la seule étude comparative directe de deux inhibiteurs de la DPP-4 publiée jusqu'à présent, nous avons montré que la saxagliptine 5 mg n'est pas inférieure à la sitagliptine 100 mg et est aussi bien tolérée chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par metformine (21). Ces résultats sont en accord avec les données comparatives indirectes reprises dans une méta-analyse récente analysant l'efficacité clinique des différents incrétinopotentiators (sitagliptine, vildagliptine) et incrétinomimétiques (exénatide, liraglutide) actuellement disponibles (22). Les diminutions observées dans les divers essais cliniques avec la sitagliptine et la vildagliptine sont de l'ordre de 0,6 à 0,8 % (comme avec la saxagliptine non reprise dans cette méta-analyse). Cette réduction, assez bien reproductible d'un essai à l'autre, est un peu moins importante que celle rapportée avec les deux médicaments injectables par voie sous-cutanée, l'exénatide et le liraglutide (environ 0,8 - 1,2 %).

#### TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

La saxagliptine a été généralement bien tolérée durant les essais cliniques contrôlés, notamment ceux portant sur son ajout à la metformine. Son profil de tolérance s'est révélé comparable à celui du placebo pour ce qui a trait à la fréquence globale et la nature des effets indésirables. Même si un doute existait quant à une éventuelle augmentation de la sensibilité aux infections virales (suite à la présence de la DPP-4 sur les lymphocytes et à l'observation d'une très légère diminution du taux de lymphocytes dans

certaines essais), les données cliniques sont rassurantes à cet égard. La tolérance digestive de la saxagliptine, comme des autres inhibiteurs de la DPP-4 d'ailleurs, est excellente et bien meilleure que celle observée avec les incrétinomimétiques injectables (exénatide, liraglutide) avec lesquels des nausées et vomissements peuvent être observés surtout en début de traitement (9, 10).

La fréquence et la gravité des hypoglycémies ne sont pas différentes lorsque la saxagliptine ou le placebo sont ajoutés à un traitement de base par metformine (seule indication remboursée en Belgique actuellement; voir plus loin). Ceci représente un avantage appréciable par rapport aux sulfamides, avec lesquels la survenue d'une hypoglycémie grave représente le risque le plus redouté, et s'explique par le mécanisme d'action différent en ce qui concerne la stimulation de l'insulinosécrétion, comme discuté précédemment. Lorsque la saxagliptine est ajoutée à un sulfamide, la fréquence globale des hypoglycémies s'avère plus élevée par rapport à l'ajout d'un placebo, mais les hypoglycémies confirmées sont assez rares et les hypoglycémies sévères exceptionnelles. Cette observation peut amener à proposer un contrôle de la glycémie et une réduction éventuelle de la dose du sulfamide en cas d'ajout de saxagliptine (indication non remboursée en Belgique; voir plus loin).

Comme les autres inhibiteurs de la DPP-4, la saxagliptine n'entraîne pas de prise pondérale et peut même être associée à une faible perte de poids, moins marquée cependant que celle habituellement observée avec les incrétinomimétiques injectables que sont l'exénatide (9) ou le liraglutide (10). Cette neutralité pondérale caractérisant les inhibiteurs de la DPP-4, malgré l'amélioration du contrôle glycémique, contraste avec la prise de poids généralement observée avec les sulfamides, les glitazones ou encore l'insuline.

Enfin, comme pour tout nouvel antidiabétique oral, la sécurité cardio-vasculaire de la saxagliptine a été particulièrement examinée dans le programme de développement du produit. En analysant les essais cliniques de phase II-III, l'incidence d'événements cardio-vasculaires (1,1 *versus* 1,8 %) et de décès d'origine cardio-vasculaire (0,7 *versus* 1,4 %) a été légèrement plus basse dans les groupes saxagliptine que dans les groupes comparateurs (placebo ou produit actif) (23). L'hypothèse d'une éventuelle protection cardio-vasculaire exercée par la saxagliptine sera évaluée spécifiquement dans une grande étude prospective, l'essai SAVOR-TIMI 53 («Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mel-

litus»), qui comportera environ 12.000 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire suivis pendant 5 années.

#### INDICATIONS, CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET CONTRE-INDICATIONS

Onglyza® est présenté sous forme de comprimés non sécables de 5 mg, à prendre à jeun ou avec le repas, si possible au même moment de la journée. La dose recommandée est de un comprimé par jour, sans titration. Il n'est pas nécessaire de combiner ce traitement avec une autosurveillance glycémique en raison de l'absence de risque hypoglycémique intrinsèquement lié à cette molécule.

Selon l'avis officiel de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et au vu des résultats des essais cliniques contrôlés réalisés en phase 3 (Tableau I), Onglyza® est indiqué chez les patients adultes diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie,

- en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée,

- en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

Pour des raisons essentiellement budgétaires, le positionnement de la saxagliptine a été restreint en Belgique et soumis aux mêmes conditions de remboursement que celles précédemment décrites pour la sitagliptine (Januvia®) (5) ou la vildagliptine (Galvus®) (6). La saxagliptine est remboursée en catégorie A si elle est administrée chez des patients âgés de plus de 18 ans, atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine et si un traitement préalable avec la metformine, utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins trois mois, n'a pas suffi à amener le taux d'HbA<sub>1c</sub> en dessous de 7 % (cible thérapeutique). Ceci doit être attesté dans la demande spécifique introduite par

le médecin traitant au médecin conseil. L'autorisation de remboursement peut être renouvelée annuellement sur base d'un formulaire de demande; celui-ci atteste, notamment, que le taux d'HbA<sub>1c</sub> sous traitement par metformine plus saxagliptine ne dépasse pas le niveau correspondant à 150 % de la valeur normale supérieure du laboratoire (soit 9 % depuis la standardisation des dosages de l'HbA<sub>1c</sub> qui donne des valeurs normales entre 4 et 6 %). En effet, dans ce cas, le passage à l'insuline s'impose généralement, condition dans laquelle la saxagliptine n'est plus remboursée. La saxagliptine n'est donc pas remboursée actuellement en association avec un sulfamide et/ou une thiazolidinedione et/ou un incrétinomimétique (exénatide/liraglutide) et/ou l'insuline, quelle que soit la modalité d'administration.

La saxagliptine n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 1 ni dans le traitement du diabète de type 2 chez les sujets de moins de 18 ans. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitant. Compte tenu d'une expérience trop limitée, la saxagliptine ne peut être actuellement recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée et est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Il en est de même pour les patients présentant une insuffisance rénale. L'emploi de la saxagliptine est actuellement déconseillé chez les patients avec une clairance inférieure à 50 ml/min. Chez les patients avec une clairance comprise entre 50 et 80 ml/min, la posologie journalière peut être maintenue à 5 mg/jour malgré l'élimination rénale de la molécule mère et de son métabolite actif, comme rapporté plus haut.

#### CONCLUSION

La saxagliptine (Onglyza®) est un inhibiteur spécifique et réversible de la DPP-4, à longue durée d'action. Une dose de 5 mg par jour permet une inhibition de l'enzyme pendant 24 heures. Ce médicament s'est montré efficace chez le patient diabétique de type 2 recevant différents traitements hypoglycémiant. L'amélioration moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> atteint 0,6-0,8 %, sans augmentation du risque hypoglycémique et sans prise pondérale, et avec un bon profil de tolérance générale. L'indication privilégiée (et la seule actuellement remboursée en Belgique) est le traitement de patients insuffisamment contrôlés par la metformine, médicament actuellement recommandé en première intention dans le traitement du diabète de type 2 (7).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Diab DL, D'Alessio DA.— The contribution of enteroinsular hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2010, **10**, 192-198.
2. 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.
3. 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.
4. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 2010, **30**, 463-484.
5. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiateur indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Vildagliptine (Galvus®) et combinaison fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®), dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 161-167.
7. Scheen AJ, Radermecker RP.— Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet*, 2010, **375**, 1410-1412.
8. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, Aug 13 [Epub ahead of print].
9. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exénatide (Byetta®). Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
10. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®). Analogue du glucagon-like peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 464-470.
11. Dhillon S, Weber J.— Saxagliptin. *Drugs*, 2009, **69**, 2103-2114.
12. Borja-Hart NL, Whalen KL.— Saxagliptin : a new dipeptidyl peptidase 4 inhibitor for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2010, **44**, 1046-1053.
13. Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
14. Scheen AJ.— Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (glip-tins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokin*, 2010, **49**, 573-588.
15. Rosenstock J, Sankoh S, List JF.— Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**, 376-386.
16. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al.— Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 2401-2411.
17. DeFronzo RA, Hissa M, Garber AJ, et al.— The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin alone. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1649-1655.
18. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al.— Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes : a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2009, **63**, 1395-1406.
19. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R, for the CV181-013 investigators.— Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 4810-4819.
20. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, et al.— Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy : a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 611-622.
21. Scheen AJ, Charpentier G, Östgren CJ, et al.— Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, in press (DOI : 10.1002/dmrr.1114).
22. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D.— A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*, 2010, **86**, 44-57.
23. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al.— A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*, 2010, **122**, 16-27.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.