

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Exénatide (BYETTA®)

Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux

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

RÉSUMÉ : L'exénatide (Byetta®) est un dérivé synthétique de l'exendine-4, molécule agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), résistant à l'inactivation rapide par la dipeptidyl-peptidase-4 et agissant comme incrétinomimétique. Il stimule la sécrétion d'insuline par la cellule B de manière gluco-dépendante et diminue aussi la sécrétion de glucagon. L'exénatide améliore surtout les glycémies post-prandiales et abaisse le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), sans être directement responsable d'hypoglycémies ni donc nécessiter d'auto-surveillance glycémique. Par ailleurs, il ralentit la vidange gastrique et entraîne une perte de poids significative soutenue, indépendante des nausées que le produit peut entraîner à l'instauration du traitement. L'exénatide est indiqué et remboursé en Belgique dans le traitement du diabète de type 2, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces médicaments oraux. Il est présenté sous forme de stylos pré-remplis pour injection sous-cutanée. La posologie initiale recommandée est de 5 µg matin et soir, avant les repas, à augmenter à 2 fois 10 µg. L'exénatide représente une alternative intéressante à l'insulinothérapie, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 avec une surcharge pondérale ou une obésité et non disposés à réaliser une autosurveillance glycémique régulière.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Exénatide - Incréatine - Insulinosécrétion

EXENATIDE (BYETTA®) : INCRETINOMIMETIC IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES AFTER FAILURE AND AS ADD-ON THERAPY TO ORAL AGENTS

SUMMARY : Exenatide (Byetta®) is a synthetic derivative of exendin-4 and an agonist of receptors of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). It is resistant to the rapid inactivation by dipeptidylpeptidase-4 and acts as an incretin mimetic. It stimulates insulin secretion by the B cell in a glucose-dependent manner whereas it inhibits glucagon secretion. Exenatide improves mainly postprandial glucose concentrations and lowers glycated haemoglobin (HbA_{1c}) levels, without being directly responsible for hypoglycaemia or requiring mandatory home blood glucose monitoring. Furthermore, it slows down gastric emptying and promotes sustained body weight reduction, even in absence of frequently reported nausea following treatment initiation. Exenatide is recommended and reimbursed in Belgium for the treatment of type 2 diabetes, in combination with metformin and a sulfonylurea, in patients not adequately controlled with maximal tolerated doses of these oral glucose-lowering agents. Exenatide is presented as pre-filled pens for subcutaneous injection. The recommended initial dose is 5 µg before morning and evening meals, to be up titrated to 10 µg twice daily. Exenatide may represent a valuable alternative to insulin therapy, especially in overweight or obese patients with type 2 diabetes and not ready to perform home blood glucose monitoring.

KEYWORDS : Exenatide - Glucagon-like peptide-1 - Incretin - Insulin secretion - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie complexe en ce qui concerne son étiopathogénie (effets combinés de la prédisposition génétique et de l'environnement) et sa physiopathologie (bipolarité avec déficit insulinosécrétoire et insulino-résistance) (1). Par ailleurs, il s'agit d'une maladie dynamique qui s'aggrave progressivement au cours du temps, ce qui requiert des ajustements thérapeutiques successifs. Le traitement pharmacologique comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit des médicaments insulinosensibilisateurs, soit généralement dans un second temps une combinaison

des deux (classiquement, metformine + un sulfamide hypoglycémiant) (2, 3). En cas d'échec du traitement antidiabétique oral optimisé, associé aux mesures hygiéno-diététiques, la seule solution, jusqu'à présent, était d'envisager le passage à l'insuline, seule ou en combinaison avec des hypoglycémiantes oraux (4, 5). Certes, l'insulinothérapie est capable d'améliorer le contrôle glycémique (5), mais elle expose à diverses contraintes, notamment les injections (pluri)-quotidiennes, la pratique d'une autosurveillance glycémique, l'ajustement des doses d'insuline aux résultats glycémiques, la survenue possible d'accidents hypoglycémiques (6). De plus, l'insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2 favorise une prise pondérale, d'autant plus marquée que le patient est mal équilibré lors du passage à l'insuline et qu'il n'adhère pas bien aux conseils diététiques prescrits (7). Cette prise de poids est particulièrement délétère chez des patients qui, dans près de 80 %

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

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

des cas, sont déjà en surpoids et présentent un syndrome métabolique aggravé par l'adiposité abdominale, responsable d'un risque élevé de maladies cardio-vasculaires (8, 9). L'idéal serait donc de disposer d'un médicament qui améliore le contrôle glycémique, sans entraîner un risque exagéré d'hypoglycémie, tout en favorisant une perte pondérale. Le rimonabant (Acomplia®), un antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, apporte une première réponse en agissant sur l'obésité abdominale et est donc intéressant chez les patients diabétiques de type 2 obèses ou en surcharge pondérale. Cependant, le rimonabant n'est pas encore considéré comme un médicament antidiabétique à proprement parler et n'est pas remboursé (10). De plus, il est contre-indiqué en cas de dépression.

Parmi les stratégies thérapeutiques novatrices envisagées, celles fondées sur le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) paraissent particulièrement prometteuses (11, 12). Nous avons déjà décrit dans la revue les différents effets physiologiques du GLP-1, une hormone sécrétée physiologiquement par les cellules L de l'iléon, et les conséquences de son déficit de sécrétion chez le patient diabétique de type 2 (13). On appelle «effet incrétine» l'incrément de réponse insulini-que observé lorsque l'hyperglycémie est induite par une charge orale de glucose, en comparaison à une perfusion intraveineuse de glucose, pour un même niveau hyperglycémique. Cet effet incrétine est principalement dû à la potentiation de l'insulinosécrétion, de façon gluco-dépendante, exercée par deux hormones entériques, le GLP-1 et le GIP («Gastric Inhibitory Peptide») (11, 12). Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon, une hormone pancréatique hyperglycémiant. 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 (qui doivent encore être confirmées chez l'homme) 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, ce qui correspond à un objectif thérapeutique majeur en pratique diabétologique pour éviter la progression de la maladie (14).

Le patient diabétique de type 2 a une sécrétion réduite de GLP-1 et, au vu des divers effets favorables de cette hormone, il paraît logique de tenter de corriger cette anomalie (11, 12). Le problème principal du GLP-1 est que ce peptide a une demi-vie très brève car il est rapidement métabolisé par une enzyme appelée la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Les deux seu-

les possibilités pour accroître l'effet du GLP-1, déficitaire chez le patient diabétique de type 2, sont d'inhiber de façon spécifique l'enzyme intervenant dans sa dégradation rapide ou d'administrer une substance apparentée au GLP-1 mais résistante à l'action de cette DPP-4 (11, 12). La première stratégie a été présentée dans un article récent consacré à la sitagliptine (Januvia®), médicament dit incrétinopotentiateur indiqué et remboursé en Belgique après échec d'une monothérapie par metformine (15). La seconde sera présentée dans le présent article consacré à l'exénatide (Byetta®, Eli Lilly), une molécule dite incrétinomimétique indiquée et remboursée depuis peu dans notre pays après échec d'un traitement oral combinant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (Tableau I).

ORIGINE ET STRUCTURE

L'exendine-4 est un peptide naturel de 39 acides aminés qui a été isolé de la salive d'un lézard connu sous le nom de «gila monster» (*Heterodermasuspectum*), natif de la rivière Gila dans l'Arizona et le Nouveau-Mexique. Il est apparu que l'exendine-4 partage une similitude structurale avec le GLP-1 humain, lui permettant de se fixer sur le même récepteur, avec la même affinité, et d'exercer des activités glucorégulatrices comparables. Le nom «exendine» a d'ailleurs été choisi en raison du fait qu'une molécule «EXogène» est capable d'exercer des effets «ENDocrINEines». L'exénatide (Byetta®, Eli Lilly) est une forme synthétique de l'exendine-4 (16, 17). Il ne peut être considéré comme un analogue strict du GLP-1 humain puisqu'il ne partage que 53 % de sa séquence d'acides aminés. Grâce à une substitution de la glycine pour l'alanine en position 2, l'exénatide est résistant à l'action de l'enzyme DPP-4, ce qui donne une demi-vie 20 à 30 fois plus longue que celle du GLP-1 natif et des concentrations plasmatiques détectables jusque 10 h après injection sous-cutanée.

MÉCANISME D'ACTION

Les mécanismes d'action de l'exénatide conduisant à une diminution de la glycémie post-prandiale et, dans une moindre mesure, de la glycémie à jeun, miment ceux de l'hormone naturelle GLP-1 (11) et ont été particulièrement bien étudiés (Fig.1) (18, 19). L'exénatide agit principalement en tant qu'insulinosécrétagogue, augmentant la première et la seconde phase insulinosécrétoire en réponse à l'administration de glucose (19). Cette augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de

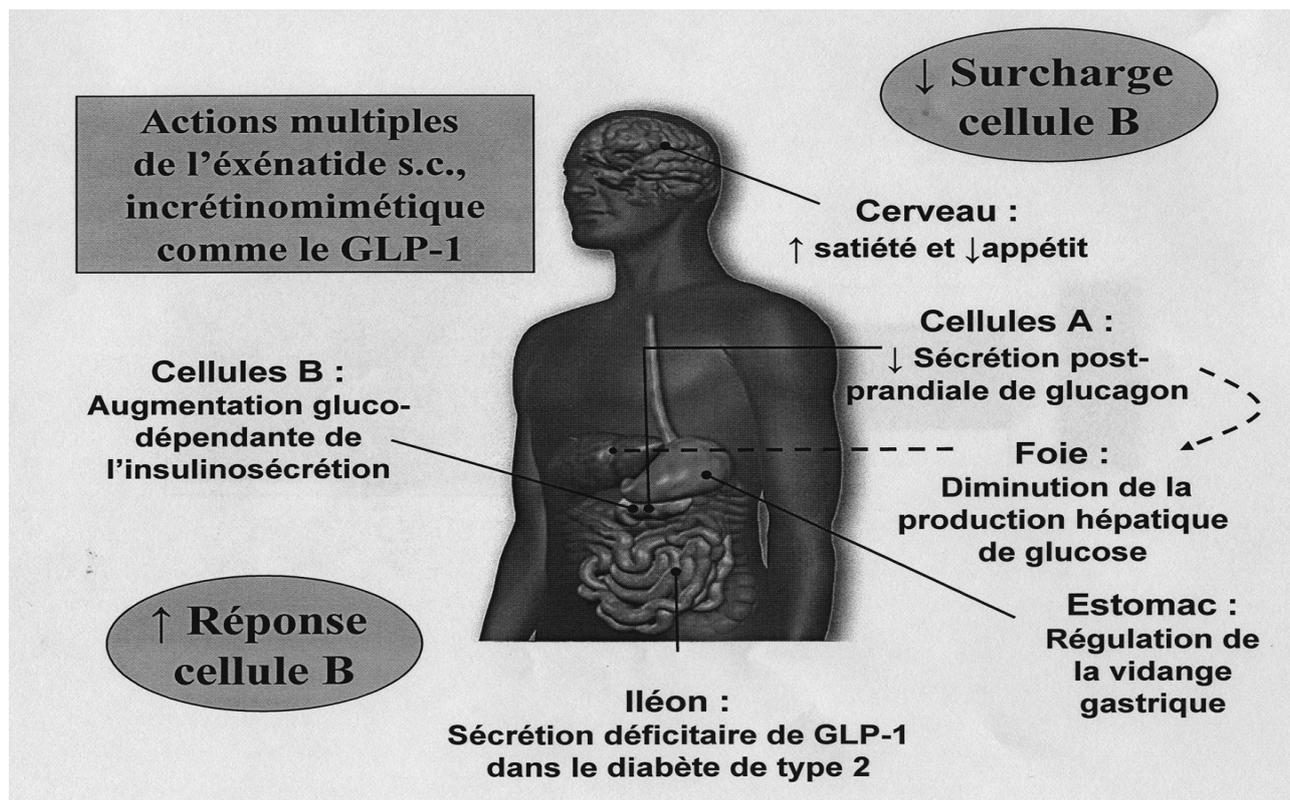


Figure 1. Principaux organes-cible et mécanismes d'action de l'exénatide impliqués dans son activité glucorégulatrice.

TABLEAU I. COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DES DEUX NOUVEAUX MÉDICAMENTS À ACTION INCRÉTINE VIA LE GLP-1

Caractéristiques	Sitagliptine	Exénatide
Nom commercial	Januvia®	Byetta®
Mécanisme	Inhibiteur DDP-4	Agoniste récepteur GLP-1
Mode d'action	Incrétinopotentiateur	Incrétinomimétique
Mode d'administration	Oral	Sous-cutané
Posologie	100 mg/jour	2 x 5-10 µg/jour
Restauration insulinosécrétion	Oui	Oui (1 ^{ère} et 2 ^{ème} phases)
Inhibition du glucagon	Faible	Oui
Vidange gastrique	Ralentissement marginal	Ralentissement dose-dépendant
Réduction HbA _{1c}	0,5-0,7 %	0,8-1,1 %
Diminution du poids	0-1 kg	1-3 kg (*)
Hypoglycémies	Non (**)	Non (**)
Protection cellules B	Hypothétique	A démontrer chez l'homme
Effets indésirables	Nausées (rares)	Nausées (transitoires)
Positionnement principal	«Add-on» à metformine	«Add-on» à metformine + sulfamide
Remboursement en Belgique	Si HbA _{1c} > 7%	Si HbA _{1c} > 7,5 %
Prolongation	Si HbA _{1c} < 9 %	Si HbA _{1c} < 7,0 % ou ↓ > 1 %
Alternative à autre traitement	Sulfamide	Insuline
Coût journalier (prix public)	1,50 €/j (100 mg/jour)	3,55 €/j (2 x 5 ou 10 µg/jour)

(*) 5,3 kg lors d'un suivi de 3 années en ouvert

(**) Uniquement si en association avec un sulfamide (dont la dose doit être ajustée si nécessaire)

Langerhans du pancréas se fait de façon glucodépendante (20). Lorsque la glycémie diminue, l'effet de stimulation de la sécrétion d'insuline s'atténue, ce qui explique l'absence d'hypoglycémie induite par l'exénatide seul ou en association avec la metformine. Par ailleurs, l'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2, à jeun et en phase post-prandiale, et responsable d'une augmentation de la production hépatique du glucose (18). L'exénatide offre donc une réponse pharmacologique appropriée à la physiopathologie bihormonale (insuline insuffisante/ glucagon excessif) du diabète de type 2. Lors d'une hypoglycémie, l'exénatide n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon ni celle des autres hormones de la contre-régulation (20). Enfin, l'exénatide ralentit la vidange gastrique, ce qui retarde l'absorption intestinale du glucose (et donc contribue aussi à réduire l'hyperglycémie post-prandiale) et favorise un effet satiétogène (ce qui peut contribuer à limiter les apports alimentaires et induire un amaigrissement significatif : voir plus loin).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration sous-cutanée d'exénatide chez des patients avec un diabète de type 2, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures. Il atteint 210 pg/ml après une dose sous-cutanée unique de 10 µg d'exénatide, soit une valeur nettement plus élevée que le taux plasmatique de GLP-1 qui peut être atteint en post-prandial chez un patient diabétique de type 2 traité par la sitagliptine (15). Ceci peut expliquer la plus grande efficacité, mais aussi la moins bonne tolérance, de l'exénatide par rapport à la sitagliptine. L'exposition à l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg et est comparable selon que le produit est injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. L'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Dans les études cliniques, la demi-vie terminale moyenne de l'exénatide est de 2,4 heures, quelle que soit la dose (17). Une forme retard a été développée combinant des microsphères composées d'exénatide et une matrice polymérique biodégradable. La libération d'exénatide se fait de façon progressive par diffusion et érosion, ce qui donne des taux plasmatiques plus soutenus et plus stables, permettant une seule injection sous-cutanée par semaine; cette formulation prometteuse est toujours en développement clinique (21).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) à modérée (30 à 50 ml/min), la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée par rapport à celle observée chez des sujets ayant une fonction rénale normale, respectivement de 13 % et de 36 %. Chez les patients avec insuffisance rénale modérée, l'augmentation de la dose d'exénatide de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence. Chez les patients présentant une maladie rénale terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et dialysés, la clairance est significativement diminuée de 84 % de sorte que le médicament n'est pas recommandé dans ces conditions (22).

L'exénatide étant principalement éliminé par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier ses concentrations sanguines et aucun ajustement posologique n'est conseillé. Le sexe et la race n'ont aucune influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'exénatide. Les données chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans (pas de données disponibles au-delà de cet âge), il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide (16).

EFFICACITÉ CLINIQUE

Dans le programme de phase 3 AMIGO, trois études contrôlées *versus* placebo ont montré que l'exénatide, administré en deux injections sous-cutanées par jour de 5 µg ou 10 µg, diminuait significativement le taux d'HbA_{1c} et le poids corporel, de façon dose-dépendante, après 30 semaines, en association avec la metformine (23), un sulfamide hypoglycémiant (24) ou une association des deux (25) (Fig. 2). Ces diminutions étaient généralement observées dès 12

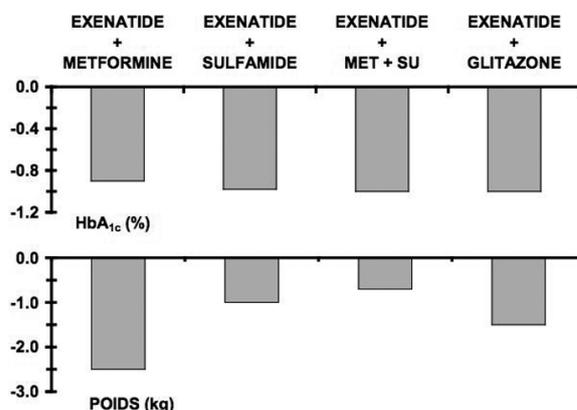


Figure 2. Réduction des taux d'HbA_{1c} et du poids corporel induits par l'exénatide 2 x 10 µg par jour dans quatre études contrôlées réalisées chez des patients diabétiques de type 2 recevant différents types de traitement de base. Les résultats sont exprimés par les différences obtenues versus placebo.

semaines après le début du traitement et étaient maintenues jusqu'à la fin des différentes études. Des résultats similaires ont été observés plus récemment après 16 semaines de traitement par exénatide en association avec une thiazolidinedione (glitazone) (26). Une méta-analyse récente a conclu qu'un traitement par exénatide donnait, par rapport à un placebo, 4,2 plus de chance d'atteindre un taux d'HbA_{1c} < 7 %, une diminution de la glycémie à jeun de 1,5 mmol/l (27 mg/dl) et une réduction du poids de 1,4 kg (27).

Les patients du programme AMIGO ont été suivis en ouvert au-delà des 30 semaines initiales et les résultats observationnels ont été rapportés après deux (28) et trois (29) années de suivi. Les données disponibles confirment que la diminution du taux d'HbA_{1c} observées à 30 semaines se maintient au long cours (-1,0 %, $p < 0,0001$ à 3 ans) et que la perte pondérale observée initialement se poursuit de façon soutenue, avec une perte de 5,3 kg à 3 ans ($p < 0,0001$). Ces résultats sur le poids corporel paraissent meilleurs que ceux habituellement rapportés avec les médicaments indiqués dans le traitement de l'obésité où une stagnation de la perte de poids est généralement observée après 9 à 12 mois (10). La réduction d'HbA_{1c} était plus importante (2,1 *versus* 0,6 %) dans la cohorte avec une HbA_{1c} \geq 9% (moyenne 9,7) que dans celle avec une HbA_{1c} < 9% (moyenne 7,8 %). La diminution était semblable que le patient soit obèse ou pas et qu'il aie plus ou moins de 65 ans. Ces améliorations conjointes concernant le contrôle glycémique et le poids sont accompagnées d'effets favorables sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (paramètres lipidiques, pression artérielle, indice d'insulinorésistance) et des tests hépatiques de stéatose (28, 29). Il faut cependant noter que ces données au long cours ne concernent qu'un sous-groupe de patients qui ont pu être suivis de façon prospective jusqu'à 3 ans. Des études complémentaires sont nécessaires, notamment pour démontrer l'effet protecteur potentiel de ce traitement sur la cellule B (14), effet qui pourrait garantir une meilleure durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant que celui rapporté avec les approches thérapeutiques classiques (11, 30).

Comme l'exénatide représente une alternative à un traitement insuliniq, il est important de comparer les effets des deux types de traitement chez des patients de type 2 imparfaitement contrôlés par des antidiabétiques oraux (30). Trois études ont comparé les deux approches, deux testant l'exénatide (2x10 µg par jour) *versus* une injection d'insuline glargine (31, 32), la dernière évaluant l'exénatide *versus* deux

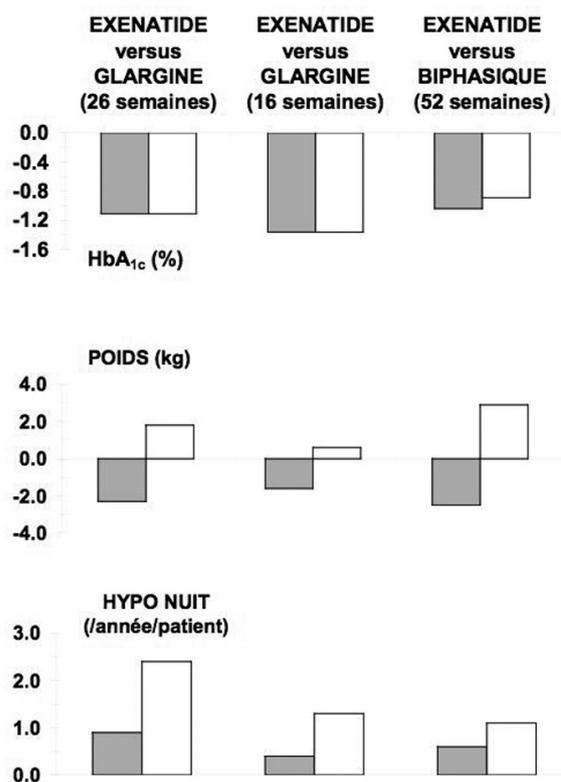


Figure 3. Effets de l'exénatide 2 x 10 µg par jour sur le taux d'HbA_{1c} (histogrammes grisés), sur le poids corporel et sur l'incidence des épisodes hypoglycémiques nocturnes par comparaison à un traitement par insuline (histogrammes clairs) dans trois études réalisées chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par antidiabétiques oraux.

injections d'insuline biphasique aspart (33). Les résultats, analysés après un suivi de 26, 16 et 52 semaines respectivement, sont comparables avec une réduction similaire du taux d'HbA_{1c} avec l'exénatide par rapport à l'insuline, un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale avec l'exénatide (alors que la glycémie à jeun est mieux contrôlée par l'insuline glargine), une perte de poids sous exénatide contrastant avec un gain de poids sous insuline (différence de 5,4 kg après 52 semaines) (33) et un moindre risque d'épisodes hypoglycémiques nocturnes avec l'exénatide que sous insuline (Fig. 3). Une analyse post-hoc des deux essais cliniques de plus longue durée (31,33) a confirmé que l'exénatide avait un effet favorable sur le poids corporel, contrairement au traitement par analogues de l'insuline (34). Il n'y a pas d'études publiées comparant un traitement par exénatide et un schéma insuliniq basal-bolus (30).

Une étude pilote de substitution a récemment testé la possibilité de remplacer un traitement insuliniq par un traitement par exénatide (35). Un déséquilibre glycémique a été observé chez certains patients, surtout ceux avec une plus

longue durée connue de diabète ou recevant une plus haute dose d'insuline exogène, reflétant probablement une moins bonne insulinosécrétion résiduelle. Cette stratégie de substitution de l'insuline pour l'exénatide ne doit donc pas être recommandée en routine clinique.

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Chez les patients traités par exénatide, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées (4 % des patients) et des vomissements (1 %) (16, 23-26). L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 40 à 50 % des patients traités avec 5 µg ou 10 µg d'exénatide ont présenté au moins un épisode de nausées (27). La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et étaient dose-dépendants. Ces manifestations indésirables peuvent être réduites par une titration progressive, 2 x 5 µg pendant un mois puis 2 x 10 µg. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence et la sévérité des nausées ont diminué avec la poursuite du traitement (28, 29). Les nausées ne semblent pas être corrélées avec la perte pondérale objectivée dans les essais cliniques avec ce médicament.

Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës (30). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës notamment une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique. Si une pancréatite est suspectée, l'exénatide doit immédiatement être arrêté.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5 % des patients recevant l'exénatide dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus) (16). Ces réactions ont été le plus souvent d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement. Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par exénatide peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps (1/3 environ des patients), le taux d'anticorps a diminué au cours du temps et est resté faible pendant 82 semaines (28, 29). La présence de ces anticorps semble sans conséquence clinique que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

Les études réalisées chez des patients traités par exénatide et un sulfamide hypoglycémiant

(avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo et semblait dépendre à la fois des doses d'exénatide et de celles du sulfamide hypoglycémiant (24, 25). L'insuffisance rénale, même légère, est également un facteur de risque. La plupart des épisodes d'hypoglycémie étaient d'intensité légère à modérée.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Les recommandations internationales (4) concernant la prise en charge du patient diabétique de type 2 doivent être actualisées pour prendre en compte l'arrivée des incrétinomimétiques comme l'exénatide, ainsi que, d'ailleurs, des incrétinopotentiateurs (sitagliptine) (15).

L'exénatide (Byetta®) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux (36). Son utilisation est particulièrement attractive chez les patients avec un surpoids ou une obésité ou encore craignant de prendre du poids et/ou chez ceux qui éprouvent des difficultés à adhérer aux mesures diététiques (repas limités en calories et en glucides à index glycémique élevé) et/ou chez ceux qui ne sont pas prêts à pratiquer une autosurveillance glycémique régulière (30). L'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 2 et nécessitant une insulinothérapie, en raison du non-fonctionnement des cellules bêta. De ce point de vue, l'exénatide ne doit pas constituer un frein au recours à l'insuline lorsque celui-ci s'avère indispensable (35). *A fortiori*, l'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Comme le risque potentiel chez la femme n'est pas connu, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée. Aucune donnée n'existe sur l'excrétion d'exénatide dans le lait humain si bien que ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

L'exénatide est remboursé en Belgique en catégorie A s'il est administré chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés avec la combinaison de metformine

et d'un sulfamide hypoglycémiant. Ceci doit être attesté dans la demande introduite par le médecin traitant au médecin conseil par un taux d'HbA_{1c} > 7,5 %. L'autorisation de remboursement peut être prolongée par périodes de 12 mois maximum sur base d'un rapport motivé attestant un contrôle suffisant après 12 mois (< 7 %) ou une diminution de l'HbA_{1c} ≥ 1 % à partir de la valeur initiale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Byetta® est disponible en stylo prérempli contenant 5 µg ou 10 µg/dose. L'injection d'une dose se fera par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. L'injection intraveineuse ou intramusculaire n'est pas recommandée. Afin d'améliorer la tolérance (diminuer le risque de nausées), le traitement doit débuter pendant au moins un mois à la dose de 5 µg d'exénatide, deux fois par jour. La dose peut ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour (posologie maximale) afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Le médicament peut être administré à n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le repas du soir (ou précédant les 2 principaux repas de la journée, les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus). Le médicament ne peut être administré après le repas.

La dose quotidienne d'exénatide n'a pas à être adaptée en fonction des résultats de l'auto-surveillance glycémique. Cette dernière peut cependant s'avérer utile afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant. En effet, quand l'exénatide est associé à un traitement par sulfonylurée (avec ou sans metformine), une diminution de la posologie du sulfamide doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, surtout si le taux d'HbA_{1c} de départ est inférieur à 8 %.

Comme l'effet de l'exénatide sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et la cinétique d'absorption des médicaments administrés par voie orale, les médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite doivent, si possible, être ingérés au cours d'un repas non précédé d'une injection d'exénatide. Cependant, aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou des sulfamides hypoglycémiant n'est attendu avec l'exénatide. Par conséquent, aucun horaire particulier concernant la prise de ces médicaments par rapport à l'injection d'exénatide n'est recommandé.

CONCLUSION

L'exénatide est un incrétinomimétique capable de stimuler l'insulinosécrétion en réponse au repas, de façon gluco-dépendante. Il est indiqué et remboursé en Belgique dans le traitement du diabète de type 2 imparfaitement équilibré avec les mesures hygiéno-diététiques et une combinaison de metformine et de sulfamide. Chez ces patients, l'exénatide peut donc représenter une alternative au passage à l'insuline, d'autant plus que le recours à l'exénatide permet de contourner les principales réticences vis-à-vis du passage à l'insuline dans le diabète de type 2. En effet, pour une même amélioration du taux d'HbA_{1c}, l'exénatide diminue (au lieu d'augmenter) le poids corporel, ne nécessite pas d'ajustement posologique compliqué, entraîne moins d'hypoglycémies (notamment nocturnes) et ne requiert pas impérativement une autosurveillance glycémique. La commercialisation de la formulation retard d'exénatide pouvant être injectée de façon hebdomadaire est attendue avec un intérêt évident puisqu'elle permettrait de simplifier encore davantage le traitement. Des études prolongées en ouvert semblent confirmer les effets favorables et la bonne tolérance de l'exénatide avec un recul de 3 années. Cependant, les effets sur les complications de micro- et macro-angiopathie ne sont pas encore connus, ni la sécurité à très long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
2. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, (numéro spécial), 40-46.
3. Van Gaal LF, De Leeuw I.— Rationale and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, **46** (Suppl 1), M44-M50.
4. 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 (Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*, 2008, **51**, 8-11).
5. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl 1), S12-54.
6. Scheen AJ.— L'indication de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, 2005, N° Hors série «Insuline lente», 2-5.
7. Kerr D, Cavan D.— Treating obese patients with poorly controlled diabetes : confessions of an insulin therapist. *Diabetes Metab Res Rev*, 1999, **15**, 219-225.

8. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
9. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
10. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Rimonabant (Acomplia®). Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 50-55.
11. 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.
12. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
13. 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.
14. Wajchenberg BL.— Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*, 2007, **28**, 187-218.
15. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
16. Eli Lilly Exenatide summary of product characteristics. 2007. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-en.pdf>. Accessed January 15, 2008.
17. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG.— Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept*, 2004, **117**, 77-88.
18. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al.— Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 3082-3089.
19. Fehse F, Trautman M, Holst JJ, et al.— Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 5991-5997.
20. Degen KB, Brock B, Juhl CB, et al.— Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes*, 2004, **53**, 2397-2403.
21. Kim D, MacConell LM, Zhuang D, et al.— Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1487-1493.
22. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al.— Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **64**, 317-327.
23. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, et al.— 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**, 1092-1100.
24. Buse JB, Henry RR, Han J, et al.— Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2628-2635.
25. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al.— 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**, 1083-1091.
26. Zinman B, Hoogwerf BJ, Garcia SD, et al.— The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, **146**, 477-485.
27. Amori RE, Lau J, Pittas AG, et al.— Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007, **298**, 194-206.
28. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al.— Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes : an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther*, 2007, **29**, 139-153.
29. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al.— 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**, 275-286.
30. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.— Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*, 2008, in press.
31. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.— Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005, **143**, 559-569.
32. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al.— Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea : a multinational, randomized, open-label, two-period crossover noninferiority trial. *Clin Ther*, 2007, **29**, 2333-2348.
33. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al.— 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**, 259-267.
34. Glass LC, Qu Y, Lenox S, et al.— Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 diabetes : a pooled post-hoc analysis. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 639-644.
35. Davis SN, Johns D, Maggs D, et al.— Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2767-2772.
36. Cvetkovic RS, Plosker GL.— Exenatide : a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs*, 2007, **67**, 935-954.

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.