

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Bydureon® : premier agoniste des récepteurs du GLP-1 en une injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le Bydureon® est une nouvelle forme galénique, à libération prolongée, de l'exénatide, premier agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) à avoir été commercialisé pour le traitement du diabète de type 2. La technologie des microsphères permet une résorption prolongée de l'exénatide, autorisant une injection sous-cutanée hebdomadaire au lieu de deux injections par jour pour la formulation initiale (Byetta®). Le programme de développement clinique DURATION a montré que la forme hebdomadaire (2 mg/semaine) réduit de façon plus marquée le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), avec un même effet sur la perte de poids, tout en offrant un meilleur profil de tolérance digestive (moins de nausées et de vomissements à l'instauration du traitement), par rapport à la forme d'exénatide 10 µg en injections bi-quotidiennes. En comparaison à d'autres agents hypoglycémifiants, l'exénatide en injection hebdomadaire est plus efficace que la sitagliptine, la pioglitazone ou l'insuline basale (glargine ou détemir), avec l'avantage de provoquer une perte de poids et d'abaisser la pression artérielle. Il n'induit pas d'hypoglycémie et n'impose pas nécessairement d'autosurveillance glycémique, deux avantages par rapport à l'insulinothérapie. Le Bydureon® n'est actuellement remboursé en Belgique qu'après échec et en complément d'une bithérapie orale metformine-sulfamide.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Exénatide - Glucagon-Like Peptide-1 - Injection hebdomadaire

BYDUREON® : FIRST ONCE WEEKLY GLP-1 RECEPTOR AGONIST (EXENATIDE LAR)

Summary : Bydureon® is a new galenic formulation (long-acting release) of exenatide, the first agonist of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptors having been commercialized for the management of type 2 diabetes. The microsphere technology permits a prolonged absorption of exenatide from the subcutaneous depot, which allows one injection per week instead of two injections per day with the initial formulation of exenatide (Byetta®). The clinical development programme DURATION showed that exenatide 2 mg once weekly more markedly reduces glycated haemoglobin (HbA_{1c}), with a similar weight loss but a better digestive tolerance profile (less nausea and vomiting after treatment initiation), compared with the twice daily 10 µg exenatide. When compared to other glucose-lowering agents, once weekly exenatide is more efficacious than sitagliptin, pioglitazone or basal insulin (glargine or detemir), with the advantage of producing weight loss and lowering arterial blood pressure. It does not induce hypoglycaemia and does not necessarily require home blood glucose monitoring, two advantages compared with insulin therapy. Bydureon® is currently only reimbursed in Belgium after failure of and in addition to metformin-sulfonylurea combination.

KEYWORDS : Exenatide - Glucagon-Like Peptide-1 - GLP-1 receptor agonist - Once weekly - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Un défaut de sécrétion des hormones à action incrétine joue un rôle, de mieux en mieux reconnu, dans la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) (1, 2). Dès lors, les agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) occupent une place croissante dans le traitement du DT2, après échec et en complément du traitement oral. Nous avons déjà présenté, dans cette revue, les caractéristiques de l'exénatide (Byetta®) (3), du liraglutide (Victoza®) (4) et, tout récemment, du lixisénatide (Lyxumia®) (5).

L'exénatide a été le pionnier de cette nouvelle approche incrétinomimétique dans le traitement du DT2 (3). Les résultats d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique belge ont été rapportés dans la revue (6). Ils montraient

une amélioration du contrôle glycémique, associée à une perte de poids, sous exénatide chez des patients DT2, en échec d'un traitement combinant metformine-sulfamide, suivis pendant 6 à 9 mois. L'exénatide (Byetta®) a, cependant, le désavantage de devoir être injecté deux fois par jour pour couvrir la période de 24 heures (3), alors que d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 plus récents, comme le liraglutide (4) et le lixisénatide (5), ne doivent être injectés qu'une seule fois par jour.

Cet article présente une nouvelle forme galénique originale de l'exénatide qui permet une seule injection par semaine, le Bydureon®, commercialisée par AstraZeneca (7, 8). Nous décrivons ses caractéristiques sur le plan pharmacocinétique, les principaux résultats d'efficacité et de tolérance rapportés dans les essais cliniques contrôlés ainsi que son positionnement en pratique clinique, avec les différentes modalités de remboursement actuellement admises en Belgique.

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

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'EXÉNATIDE ENCAPSULÉ DANS DES MICROSPHÈRES

L'exénatide est un dérivé synthétique de l'exendine-4 qui possède une analogie de structure (53% d'homologie) avec le GLP-1 humain (3). Il est protégé contre l'action de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), qui dégrade rapidement le GLP-1 naturel, grâce à une substitution de l'acide aminé en position 2 de l'extrémité N-terminale.

La nouvelle formulation galénique fait appel à la technologie d'encapsulation de l'exénatide dans des microsphères biodégradables de polymère poly (D,L-lactide-co-glycolide) - [PLGA] (PLA25GA50 selon la nomenclature IUPAC) de 60 µm de diamètre (9). La libération progressive de l'exénatide, après injection dans le tissu sous-cutané, se fait en 3 phases successives (fig. 1) :

- 1) phase initiale de libération : via l'hydratation des microsphères, les molécules d'exénatide proches de la surface des microsphères sont libérées;
- 2) phase de libération prolongée : hydrolyse interne du PLGA avec augmentation de la porosité interne, permettant ainsi la libération des molécules d'exénatide vers la circulation sanguine;
- 3) phase de biodégradation : hydrolyse complète de la matrice de PLGA en CO₂ et eau, libérant ainsi les dernières molécules d'exénatide. Cette technologie permet une libération progressive et constante de l'exénatide sur une semaine après injection sous-cutanée. Une fois absorbé dans la circulation, l'exénatide est distribué et éliminé conformément à ses propriétés systémiques pharmacocinétiques connues et déjà rapportées (3).

Après administration hebdomadaire de 2 mg de Bydureon®, les concentrations d'exénatide dépassent les concentrations moyennes efficaces (~ 50 pg/ml) en 2 semaines, avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique moyenne d'exénatide pendant plus de 6 à 7 semaines. Par la suite, des concentrations d'exénatide d'approximativement 300 pg/ml sont maintenues, indiquant que l'état d'équilibre est atteint. Celui-ci est maintenu pendant l'intervalle d'une semaine entre les doses, avec une fluctuation minimale en pics et en creux à partir de cette concentration thérapeutique moyenne.

L'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Une analyse pharmacocinétique d'une population de patients ayant une insuffisance rénale indique qu'il peut y avoir une augmentation de l'exposition d'approximativement 74 % et 23 %, respectivement, chez les patients avec une insuffisance rénale modé-

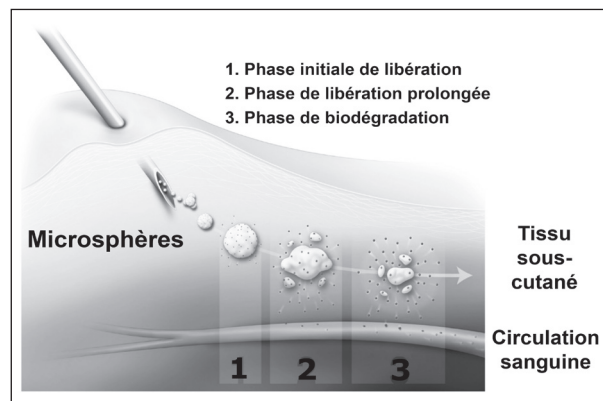


Figure 1. La technologie des microsphères appliquée à l'exénatide permettant une libération prolongée en 3 phases successives et, *in fine*, une injection hebdomadaire garantissant des taux constants dans la circulation sanguine.

rée et légère, en comparaison aux patients ayant une fonction rénale normale.

ETUDES CLINIQUES AVEC LE BYDUREON®

L'exénatide en une seule injection hebdomadaire a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique, appelé DURATION (10). Nous limiterons surtout notre analyse aux études réalisées chez des patients en échec d'un traitement par antidiabétiques oraux et chez lesquels l'exénatide hebdomadaire a été comparé à d'autres agents hypoglycémifiants (tableau I). Dans ces différentes études, la réduction du taux d'HbA_{1c} obtenue sous exénatide 2 mg une fois par semaine varie de 1,3 à 1,9 %, partant d'une valeur moyenne de 8,3-8,6 % à l'inclusion dans les essais. Par ailleurs, à l'échelle individuelle, plus le taux d'HbA_{1c} est élevé, plus la diminution d'HbA_{1c} est généralement importante, avec des patients présentant une baisse du taux d'HbA_{1c} de plus de 2 %.

COMPARAISON À L'AJOUT D'UN AUTRE ANTIDIABÉTIQUE ORAL

Dans une étude de 26 semaines en double aveugle (DURATION-2), l'exénatide (2 mg 1 fois par semaine) a été comparé aux doses maximales quotidiennes de sitagliptine (100 mg) ou de pioglitazone (45 mg) chez des sujets traités également par metformine (11). L'exénatide hebdomadaire a démontré une supériorité par rapport à la sitagliptine ou à la pioglitazone sur la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale. Par ailleurs, il a entraîné des réductions du poids significativement plus importantes en comparaison avec la sitagliptine, alors que les patients traités par pioglitazone ont pris du poids, comme cela est communément observé (tableau I).

TABLEAU I. ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS AYANT COMPARÉ LES EFFETS DE L'AJOUT DE L'EXÉNATIDE HEBDOMADAIRE 2 MG À CEUX D'UN COMPARETEUR ACTIF CHEZ DES PATIENTS DT2 INSUFFISAMMENT ÉQUILIBRÉS SOUS ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (METFORMINE ± SULFAMIDE).
 Δ : DIFFÉRENCE PAR RAPPORT À LA VALEUR AU MOMENT DE LA RANDOMISATION

Données générales			Δ HbA _{1c} (%)			Δ Poids (kg)		
Références	Durée semaines	Compareteur actif	Exénatide 2 mg/semaine	Compareteur actif	P	Exénatide 2 mg/semaine	Compareteur actif	P
Bergental et al 2010 (11)	26	Sitagliptine 100 mg/jour	-1,5	-0,9	<0,0001	-2,3	-0,8	0,0002
Bergental et al 2010 (11)	26	Pioglitazone 45 mg/jour	-1,5	-1,2	0,0165	-2,3	+2,8	<0,0001
Drucker et al 2008 (12)	30	Exénatide 2 x 10 µg/jour	-1,9	-1,5	0,0023	-3,7	-3,6	0,89
Blevins et al 2011 (13)	24	Exénatide 2 x 10 µg/jour	-1,6	-0,9	<0,0001	-2,3	-1,4	NS
Buse et al 2013 (15)	26	Liraglutide 1,8 mg/jour	-1,28	-1,48	0,02	-2,68	-3,57	<0,01
Diamant et al 2010 (16)	26	Glargine (titrée jusqu'à 31 UI / jour)*	-1,5	-1,3	0,017	-2,6	+1,4	<0,0001
Davies et al 2013 (18)	26	Détémir (titrée jusqu'à 50 UI / jour)*	-1,3	-0,88	<0,0001	-2,7	+0,8	<0,0001

* : dose moyenne à la fin des 26 semaines de l'étude

COMPARAISON AVEC UN AUTRE AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Dans deux études, l'une d'une durée de 30 semaines (DURATION-1) (12) et l'autre de 24 semaines (DURATION-5) (13), l'exénatide 2 mg hebdomadaire a été comparé à l'exénatide 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines suivi d'exénatide 10 µg deux fois par jour. Les baisses d'HbA_{1c} ont été significativement plus importantes avec l'exénatide hebdomadaire qu'avec l'exénatide deux fois par jour (tableau I). Les deux formulations ont des effets différents sur le profil glycémique, avec un effet plus marqué de l'exénatide hebdomadaire sur la glycémie à jeun contrastant avec un effet plus important de l'exénatide en injections bi-quotidiennes sur la glycémie post-prandiale (via un ralentissement de la vidange gastrique), en accord avec la pharmacocinétique et le profil d'action des deux préparations. Les effets sur la perte de poids ont été comparables avec les deux formulations (tableau I). La supériorité de la présentation hebdomadaire par rapport à la formation classique sur la diminution du taux d'HbA_{1c} et le nombre de patients arrivant à la valeur cible (< 7%) a été confirmée lors d'un

suivi en ouvert sur une période de deux années (14).

Une étude (DURATION-6) de non-infériorité a comparé les effets de l'exénatide hebdomadaire 2 mg avec ceux du liraglutide à la dose maximale de 1,8 mg une fois par jour (15). La réduction du taux d'HbA_{1c} s'est révélée légèrement, mais statistiquement, supérieure avec le liraglutide qu'avec l'exénatide hebdomadaire, sans différence évidente concernant la perte pondérale (tableau I). Par contre, le profil de tolérance digestive a été un peu meilleur avec l'exénatide hebdomadaire (voir plus loin).

COMPARAISON AVEC L'INSULINE

Une étude d'une durée de 26 semaines a comparé l'ajout d'exénatide hebdomadaire 2 mg à l'ajout d'une dose d'insuline glargine une fois par jour, titrée pour normaliser la glycémie à jeun (DURATION-3), chez des patients DT2 en échec d'un traitement oral (16). Outre le fait que la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus forte sous exénatide que sous insuline glargine, le traitement par l'agoniste des récepteurs du GLP-1 a diminué significativement le poids corporel moyen, contrairement à l'insuline

basale. Ces résultats ont été vérifiés lors d'un suivi de 84 semaines (17).

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude de 26 semaines du même type comparant l'ajout d'exénatide hebdomadaire 2 mg ou d'insuline détémir (en une ou deux injections par jour) chez des patients DT2 traités par metformine avec ou sans sulfamides, que ce soit en ce qui concerne la réduction du taux d'HbA_{1c} ou l'évolution pondérale (18) (tableau I). Par ailleurs, dans les deux études, il y a eu davantage d'épisodes hypoglycémiques dans les groupes traités par insuline que dans les groupes traités par exénatide hebdomadaire.

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Comme avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1 et en accord avec le mode d'action de la molécule (1), l'effet indésirable rapporté le plus fréquemment est représenté par des nausées et, plus rarement, des vomissements. D'une façon générale, ces manifestations indésirables surviennent moins fréquemment avec l'exénatide hebdomadaire qu'avec l'exénatide classique (12) ou le liraglutide (15). Ainsi, 20 % des patients traités avec Bydureon® ont présenté au moins un épisode de nausées comparés à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la majorité des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, leur fréquence a diminué avec la poursuite du traitement.

Des réactions au site d'injection (érythème, prurit) ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'exénatide hebdomadaire comparés aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont, généralement, été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines.

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, et comme déjà rapporté avec l'exénatide classique (3), les patients traités par exénatide hebdoma-

daire peuvent développer des anticorps anti-exénatide dont le taux, dans la plupart des cas, diminue au cours du temps. La présence de ces anticorps ne prédit pas le contrôle glycémique pour un patient donné, mais les patients avec anticorps anti-exénatide élevés ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection, à avoir une moindre réduction du taux d'HbA_{1c}, mais pas davantage de manifestations indésirables.

Le risque intrinsèque d'hypoglycémie associée à l'exénatide hebdomadaire est faible et l'incidence des hypoglycémies (dans l'immense majorité des cas, d'intensité mineure) n'est augmentée qu'en association avec un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % *versus* 2,2 %), ce qui peut justifier des ajustements posologiques (voir plus loin). Par contre, l'exénatide hebdomadaire est associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %) (16).

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés sous exénatide, comme sous d'autres médicaments à effet incrétine dont les agonistes des récepteurs du GLP-1, mais la relation causale reste controversée (19). Le dernier rapport conjoint de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), publié tout récemment, est rassurant à cet égard (20).

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Les indications reconnues par l'EMA sont relativement larges. Bydureon® est indiqué dans le traitement du DT2 en association :

- à la metformine,
- aux sulfamides hypoglycémiant,
- aux thiazolidinediones,
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- à la metformine et une thiazolidinedione, chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

En Belgique, le Bydureon® est remboursé avec des conditions plus restrictives que les indications officielles de l'EMA, à savoir uniquement chez les patients adultes avec un DT2 qui remplissent la condition suivante : un contrôle glycémique insuffisant (HbA_{1c} > 7,5 %)

malgré une combinaison de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant depuis au moins 3 mois. Le remboursement est accordé pour une période de 12 mois. La prolongation du remboursement du traitement est accordée pour une nouvelle période de 12 mois à condition que le traitement se soit révélé efficace, comme en atteste l'obtention d'un taux d'HbA_{1c} < 7% ou une diminution du taux d'HbA_{1c} d'au moins 1 % par rapport à la situation clinique du patient avant l'initiation du traitement. Ces conditions de remboursement sont identiques à celles accordées à l'exénatide original (Byetta®) et au liraglutide (Victoza®). Le lixisénatide (Lyxumia®) a, en outre, le remboursement en combinaison avec une insuline basale, avec ou sans metformine (5). Les patients ayant obtenu le remboursement de l'exénatide 10 µg deux fois par jour (Byetta®) peuvent être transférés à l'exénatide 2 mg une fois par semaine (Bydureon®), avec les mêmes conditions, et ce pour des raisons de commodité pour le patient. Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent être utilisés dans le cadre des «trajets de soins».

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Bydureon® doit être injecté par le patient immédiatement après mise en suspension de la poudre dans le solvant. La technique de reconstitution doit être maîtrisée par le patient diabétique et doit faire l'objet d'une éducation spécifique. La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine, à injecter idéalement le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. Le médicament peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.

Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (Byetta®) à l'injection hebdomadaire, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie en raison de la pharmacocinétique du Bydureon® et du délai de quelques semaines, déjà discuté, pour atteindre l'état d'équilibre des taux d'exénatide. La situation s'améliore généralement après les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.

Quand l'exénatide hebdomadaire est associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine), une diminution de la posologie du sulfamide hypo-

glycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, en particulier si le taux d'HbA_{1c} au moment de l'initiation du traitement est inférieur à 8%.

L'utilisation de l'exénatide hebdomadaire (comme l'exénatide classique) n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min), compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques du produit et/ou du manque de données disponibles dans cette population (21).

CONCLUSION

Le Bydureon® est une nouvelle forme galénique de l'exénatide, permettant une seule injection par semaine, ce qui facilite le confort de vie du patient. Il s'avère plus efficace que l'exénatide classique en deux injections par jour, tout en étant mieux toléré sur le plan digestif. Il offre une nouvelle alternative au traitement du patient avec un DT2 en échec du traitement oral, en particulier en ajout à un traitement combiné metformine-sulfamide. Une grande étude de prévention cardiovasculaire (14.000 patients) est actuellement en cours avec cette nouvelle forme d'exénatide à injection hebdomadaire, l'étude EXSCEL («Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial»), dont les résultats sont attendus avec intérêt, mais vraisemblablement pas avant 2018.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 217-221.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incréline pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 562-568.
3. 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.
4. 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.
5. Scheen AJ.— Le lixisénatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 102-109.
6. De Block C, Paquot N, Daoudi N, et al.— Amélioration du contrôle glycémique et perte de poids sous exénatide chez des patients diabétiques de type 2: résultats d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique belge. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 488-495.

7. Scott LJ.— Exenatide extended-release : a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2012, **72**, 1679-1707.
8. Wysham C, Grimm M, Chen S.— Once weekly exenatide : efficacy, tolerability and place in therapy. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 871-881.
9. DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, et al.— Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2011, **13**, 1145-1154.
10. Grimm M, Han J, Weaver C, et al.— Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus : an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 47-57.
11. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al.— Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*, 2010, **376**, 431-439.
12. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al.— Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes : a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 2008, **372**, 1240-1250.
13. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al.— DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, **96**, 1301-1310.
14. Taylor K, Gurney K, Han J, et al.— Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycaemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocr Disord*, 2011, **11**, 9.
15. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al.— Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6) : a randomised, open-label study. *Lancet*, 2013, **381**, 117-124.
16. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al.— Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3) : an open-label randomised trial. *Lancet*, 2010, **375**, 2234-2243.
17. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al.— Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 683-689.
18. Davies M, Heller S, Sreenan S, et al.— Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 1368-1376.
19. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al.— Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, **103**, 269-275.
20. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.— Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 794-797.
21. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.

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