

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le dulaglutide (Trulicity®) :

Nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 en injection hebdomadaire pour traiter le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le dulaglutide (Trulicity®) est un nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) proposé, en injection sous-cutanée hebdomadaire, dans le traitement du diabète de type 2. Les études cliniques du programme de phase III AWARD ont démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi du dulaglutide chez des patients diabétiques de type 2 traités par régime et exercice, par metformine, par une combinaison metformine-sulfamide ou metformine-pioglitazone ou encore par des suppléments d'insuline prandiale. Dans le programme AWARD, le dulaglutide (0,75 ou 1,5 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine) exerce un effet anti-hyperglycémiant plus puissant que la metformine, la sitagliptine, l'exénatide ou l'insuline glargine et s'avère non inférieur au liraglutide 1,8 mg une fois par jour. Présenté sous forme d'un stylo pré-rempli pour injection, Trulicity® est actuellement remboursé en Belgique après échec d'une bithérapie orale metformine-sulfamide ou metformine-pioglitazone et en association avec celle-ci.

MOTS-CLÉS : Administration hebdomadaire – Bithérapie orale – Dulaglutide – Diabète de type 2 – Glucagon-like peptide-1 – Incretine

DULAGLUTIDE (TRULICITY®), A NEW ONCE-WEEKLY AGONIST OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTORS FOR TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Dulaglutide (Trulicity®) is a new once-weekly agonist of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptors indicated in the treatment of type 2 diabetes. Phase III clinical trials in AWARD programme demonstrated the efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes treated by diet and exercise, metformin, a combination of metformin and a sulfonylurea or metformin and pioglitazone or even by supplements of prandial insulin. In the AWARD programme, dulaglutide (subcutaneous 0.75 or 1.5 mg once weekly) exerted a greater glucose-lowering activity than metformin, sitagliptin, exenatide or insulin glargine, and was non-inferior to liraglutide 1.8 mg once daily. Dulaglutide is currently reimbursed in Belgium after failure of and in combination with a dual oral therapy with metformin and a sulfonylurea or metformin and pioglitazone.

KEYWORDS : Dual oral therapy – Dulaglutide – Glucagon-like peptide-1 – Incretin – Once-weekly administration – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Dans les dernières recommandations internationales, ils sont positionnés en bithérapie après échec de la metformine seule et en trithérapie après échec d'une bithérapie orale, mais aussi en association avec une insuline basale (1). Les premiers agonistes des récepteurs du GLP-1 commercialisés devaient être administrés par voie sous-cutanée en deux injections par jour (exénatide, Byetta®) (2), puis en une injection par jour [liraglutide (Victoza®) (3), lixisénatide (Lyxumia®) (4)]. Une formulation à libération retardée de l'exénatide, permettant une injection sous-cutanée une fois par semaine, a été développée et est disponible sous le nom de Bydureon® (5).

Un autre agoniste des récepteurs du GLP-1 à injection hebdomadaire a été commercialisé en 2015, l'albiglutide (Eperzan®) et, comme les médicaments précédentes de cette classe, il a été présenté dans la rubrique «Le Médicament du mois» de la revue (6).

Le but de cet article est de présenter un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, dont l'action prolongée autorise une injection hebdomadaire. Il s'agit du dulaglutide (Trulicity®) commercialisé par la firme Eli Lilly (7-9). Par rapport aux deux autres agonistes des récepteurs du GLP-1 à injection hebdomadaire déjà disponibles, des comparaisons indirectes *versus* le liraglutide 1,8 mg une fois par jour suggèrent que le dulaglutide est plus puissant que l'exénatide à action retardée et que l'albiglutide (10, 11). Nous décrivons les caractéristiques principales du dulaglutide sur le plan de sa structure chimique originale, de sa pharmacocinétique et de sa pharmacodynamie. Nous rapporterons ensuite les résultats des principales études cliniques publiées récemment, notamment celles faisant partie du programme de phase III AWARD. Nous mentionnerons aussi les indications reconnues par l'Agence Européenne du

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

Médicament (EMA) et, plus particulièrement, les conditions de remboursement actuellement acceptées en Belgique. Enfin, nous rappellerons quelques modalités d'utilisation essentielles pour la pratique clinique.

STRUCTURE DU DULAGLUTIDE

Le dulaglutide est une protéine de fusion recombinante consistant en deux structures identiques, reliées entre elles par des ponts disulfides; chaque structure contient une séquence analogue au GLP-1 humain liée, de façon covalente via un petit peptide, à un fragment de chaîne lourde (Fc) d'une immunoglobuline humaine modifiée (IgG4) (Figure 1). La conformité de cette structure complexe injectée sous la peau lui confère une résorption prolongée, garantissant des propriétés pharmacocinétiques intéressantes et une activité biologique durant une semaine (9). La portion analogue du GLP-1 du dulaglutide présente une homologie de structure d'environ 90 % avec le GLP-1 humain natif. Quelques substitutions d'acides aminés ont été opérées de façon à optimiser le profil d'activité clinique, notamment pour améliorer la solubilité du peptide, assurer une protection vis-à-vis de l'inactivation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et garantir une faible immunogénicité. La présence du fragment IgG-Fc augmente la taille de la molécule, ce qui permet de ralentir son absorption et sa clairance, en limitant fortement son potentiel d'excrétion rénale. Les modifications structurales des portions GLP 1 et IgG4 de la molé-

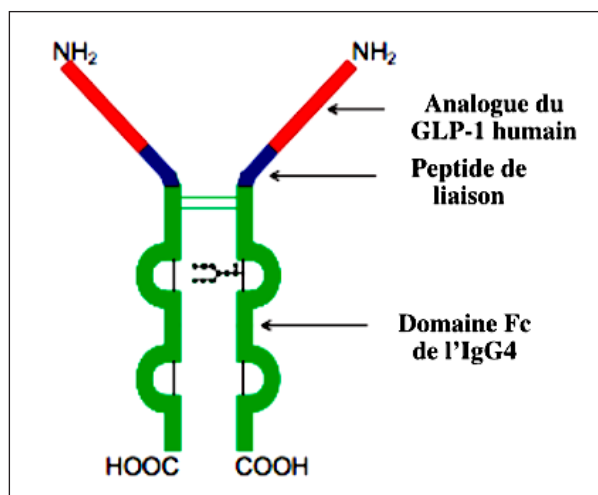


Figure 1. Illustration de la structure du dulaglutide (Trulicity®), une protéine de fusion complexe combinant deux molécules d'un analogue du GLP-1 humain et deux fragments de chaîne lourde d'une immunoglobuline IgG4.

cule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP 1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire (formation d'anticorps) contre le dulaglutide (9). La séquence similaire au GLP1 humain diminue le risque de formation d'anticorps (seulement 1,6 % des patients) par rapport aux molécules dérivées de l'exendine, comme l'exénatide et le lixiséna-

PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration unique par voie sous-cutanée chez des patients DT2, le dulaglutide a atteint les concentrations plasmatiques maximales au bout de 48 heures. La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été, respectivement, de 47 et 65 %. Les expositions après administration sous-cutanée de doses uniques de dulaglutide (1,5 mg) dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras ont été comparables.

Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteints 2 à 4 semaines après l'administration hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg). Après administration sous-cutanée de dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg chez des patients DT2, les volumes moyens de distribution à l'état d'équilibre ont été de 19,2 l et 17,4 l, respectivement; la clairance apparente moyenne du dulaglutide a été de 0,111 l/h et de 0,107 l/h, avec une demi-vie d'élimination de 4,5 et 4,7 jours, respectivement (12). Ces données pharmacocinétiques cautionnent l'utilisation du dulaglutide en une injection sous-cutanée par semaine.

L'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide. S'il existe une relation inverse statistiquement significative entre le poids corporel (ou l'indice de masse corporelle) et l'exposition au dulaglutide, les différences observées n'ont pas eu d'impact cliniquement significatif sur le contrôle de la glycémie.

Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines. Les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide ont été généralement similaires chez les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est donc recommandé en présence d'une insuffi-

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DE PROGRAMME DE PHASE III AWARD RÉALISÉ AVEC LE DULAGLUTIDE UNE FOIS PAR SEMAINE. PAR SOUCI DE CONCISION, SEULS LES RÉSULTATS (EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE) AVEC LA DOSE DE 1,5 MG OBTENUS APRÈS 24-26 SEMAINES DE TRAITEMENT SERONT PRÉSENTÉS (SAUF POUR AWARD-2, RÉSULTATS À 52 SEMAINES CAR PAS DE RÉSULTATS CHIFFRÉS DISPONIBLES À 26 SEMAINES)

Etudes	Traitement de base	Comparateur	Nombre Dulaglutide/comparateur	Delta HbA _{1c} (%) Dulaglutide vs comparateur	Différence delta HbA _{1c} (%; IC 95 %) Dulaglutide vs comparateur	P
AWARD-1 (25)	Metformine + pioglitazone	Placebo Exénatide	279/141 279/276	-1,51 vs -0,46 -1,51 vs -0,99	-1,05 (-1,22 à -0,88) -0,52 (-0,66 à -0,39)	< 0,001 < 0,001
AWARD-2 (23)	Metformine + glimépiride	Insuline glargine	273/262	-1,08 vs -0,63	-0,45 (-0,60 à -0,29)	< 0,001
AWARD-3 (16)	Régime/exercice	Metformine	269/268	-0,78 vs -0,56	-0,22 (-0,36 à -0,08)	= 0,002
AWARD-4 (27)	Insuline lispro	Insuline glargine	295/296	-1,64 vs -1,41	-0,22 (-0,38 à -0,07)	= 0,005
AWARD-5 (19)	Metformine	Placebo Sitagliptine	304/177 304/315	-1,22 vs +0,03 -1,22 vs -0,61	-1,26 (ND) -0,61 (ND) (*)	< 0,001 < 0,001
AWARD-6 (21)	Metformine	Liraglutide	299/300	-1,42 vs -1,36	-0,06 (-0,19 à 0,07)	NS
AWARD-8 (22)	Glimépiride	Placebo	240/60	-1,4 vs -0,1	-1,3 (-1,6 à -1,1)	< 0,001

ND : non disponible. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

(*) A 52 semaines : -0,71 (-0,87 à -0,55). NS : non significatif (non-infériorité *versus* liraglutide 1,8 mg démontrée)

L'étude AWARD-7, dans un protocole analogue à celui de AWARD-4, concerne des patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée à sévère et n'a pas encore été publiée (en attente pour 2016).

L'étude AWARD-9, actuellement en cours, compare le dulaglutide au placebo chez des patients DT2 traités par une insuline basale, l'insuline glargine ± metformine.

sance rénale. Les sujets atteints d'insuffisance hépatique ont présenté des baisses statistiquement significatives de l'exposition au dulaglutide, pouvant atteindre 30 % à 33 % par rapport aux témoins contrôles. Cependant, ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

Il faut noter que le dulaglutide, comme les autres agonistes des récepteurs du GLP-1, peut retarder la vidange gastrique. A ce titre, il peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale, même si les éventuelles conséquences cliniques sont probablement faibles et restent à démontrer.

PHARMACODYNAMIE

Le dulaglutide reproduit les effets du GLP-1 dont on connaît les effets positifs dans l'homéostasie glycémique et la régulation de l'appétit (13). Le dulaglutide augmente la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante en se fixant sur des récepteurs du GLP-1 présents sur les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas. Il rétablit la première phase d'insulinosécrétion et améliore la seconde phase de sécrétion insulinaire en réponse à un bolus

intraveineux de glucose, tout en augmentant la sécrétion maximale d'insuline chez les patients DT2. Comme le GLP-1 et les autres analogues, il diminue également la sécrétion de glucagon. Ces deux effets hormonaux conjugués entraînent une diminution de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale. Ces effets chez le patient DT2 apparaissent dès la première administration du médicament et se maintiennent pendant tout l'intervalle de l'injection hebdomadaire. Il en résulte une diminution dose-dépendante des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), comme démontré dans les études cliniques contrôlées (9).

ÉTUDES CLINIQUES

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été bien étudiées, notamment dans le programme AWARD (Tableau I). Les six premières études contrôlées et randomisées de phase III de ce programme ont inclus 5.171 patients atteints de DT2, dont 958 avaient 65 ans et plus. Elles ont inclus 3.136 patients traités par dulaglutide, dont 1.719 à la dose de 1,5 mg une fois par semaine et 1.417 à la dose de 0,75 mg une fois par semaine. Dans toutes les études, le dulaglutide a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique

et ce, quel que soit le traitement antidiabétique à l'inclusion dans les essais.

a) Monothérapie

L'efficacité du dulaglutide a été démontrée en monothérapie chez des patients traités par régime et exercice, dans deux études, l'une américaine (14) et l'autre japonaise (15), de 12 semaines *versus* un placebo. L'étude AWARD-3 a montré que le dulaglutide 0,75 mg ou 1,5 mg une fois par semaine exerce une réduction plus importante du taux d'HbA_{1c} que la metformine, sans induire davantage d'hypoglycémies et avec un profil de tolérance digestive assez comparable (Tableau I) (16). Par ailleurs, chez des patients DT2 japonais traités par régime et exercice (naïfs ou sevrés d'antidiabétiques oraux), le dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine s'est révélé non inférieur au liraglutide 0,9 mg une fois par jour (dose utilisée au Japon) après un suivi de 26 semaines (17) et de 52 semaines (18).

b) En ajout à une monothérapie

Chez des patients DT2 déjà traités par metformine, le dulaglutide, aux doses de 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine, s'est révélé plus efficace que la sitagliptine 100 mg par jour dans l'étude AWARD-5 au bout de 26 et 52 semaines (19) (Tableau I) et cette supériorité a été confirmée lors d'un suivi à deux ans (20). Par ailleurs, également chez des patients sous monothérapie par metformine, le dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine s'est montré non inférieur au liraglutide 1,8 mg par jour dans l'étude AWARD-6 (Tableau I) (21). Ces résultats confirment les données japonaises en monothérapie déjà mentionnées (17, 18). Il est intéressant de noter que ni l'exénatide à libération prolongée ni l'albiglutide n'avaient réussi à démontrer une telle non-infériorité *versus* le même comparateur actif (liraglutide 1,8 mg une fois par jour), comme discuté par ailleurs (10).

Chez des patients DT2 traités par sulfamide hypoglycémiant seul (glimépiride), le dulaglutide, 1,5 mg une fois par semaine, a fait preuve d'un rapport efficacité/sécurité favorable par rapport au placebo dans l'étude AWARD-8 récemment publiée, mais avec un risque accru d'hypoglycémies imputable au traitement sous-jacent par sulfamide (Tableau I) (22).

c) En complément d'une bithérapie orale

Après échec de la metformine en monothérapie, le traitement le plus classique comporte une combinaison metformine-sulfamide. L'étude AWARD-2 a comparé les effets du dulaglutide à ceux de l'insuline glargine chez des patients DT2 traités par metformine et glimépiride; dans des conditions où l'insuline glargine a été titrée par l'investigateur de manière non forcée (dose finale environ 30 U/jour), le dulaglutide se révèle plus efficace en termes de réduction du taux d'HbA_{1c}, tout en faisant perdre du poids et en donnant moins d'hypoglycémies (Tableau I) (23). Une étude japonaise ouverte de phase III a confirmé tous ces résultats avec, notamment, une diminution du taux d'HbA_{1c} plus importante avec le dulaglutide, 0,75 mg une fois par semaine, qu'avec une injection par jour d'une insuline glargine (-1,44 *versus* -0,90 %, $p < 0,001$), chez des patients DT2 traités par un sulfamide et/ou un biguanide (24).

D'autres bithérapies orales sont possibles, mais moins couramment utilisées. L'étude AWARD-1 a comparé le dulaglutide, 0,75 ou 1,5 mg une fois par semaine, à l'exénatide 2 x 10 µg/jour chez des patients DT2 traités par une bithérapie comprenant la metformine et la pioglitazone (25). Les deux doses de dulaglutide ont entraîné une diminution plus marquée du taux d'HbA_{1c} que l'exénatide, avec une incidence d'hypoglycémies moindre (Tableau I). La satisfaction des patients mesurée par l'échelle DTSQ était aussi plus grande avec le dulaglutide qu'avec l'exénatide (26).

d) En complément d'une insulinothérapie

Il existe un rationnel fort pour une combinaison d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 avec une insuline basale (27). Cette stratégie a été validée avec succès dans plusieurs essais cliniques contrôlés, en particulier avec le lixisénatide comme discuté dans un article précédent (4). La supériorité du dulaglutide 1,5 mg *versus* placebo sur la baisse de l'HbA_{1c} à 28 semaines, chez des patients DT2 traités par l'insuline glargine ± metformine, est actuellement testée dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle (AWARD-9) dont les résultats devraient être disponibles dans le courant de l'année 2016. Par contre, le dulaglutide une fois par semaine a déjà été évalué en complément de suppléments d'insuline prandiale dans l'étude AWARD-4 avec, comme comparateur actif, l'insuline glargine une fois par jour

(Tableau I) (28). Les deux doses de dulaglutide ont entraîné une diminution significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} que l'insuline glargine, avec une moindre prise de poids et moins d'hypoglycémies, mais avec davantage de troubles digestifs mineurs.

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Dans les études de phases II et III réalisées, 4.006 patients ont été exposés au dulaglutide, seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés, de nature gastro-intestinale, incluaient, cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines, nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %), avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine, respectivement. Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement, pour rapidement diminuer au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. La majorité de ces effets ont été rapportés durant les 2-3 jours après l'injection. L'incidence des pancréatites aiguës a été très faible dans les études cliniques de phases II et III, 0,07 % pour le dulaglutide *versus* 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. Ces données sont rassurantes et sensiblement comparables avec ce qui a déjà été rapporté avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1.

L'incidence des hypoglycémies est faible en monothérapie et en association avec la metformine, mais augmente en combinaison avec un sulfamide ou l'insuline. Ainsi, lorsque le dulaglutide a été utilisé en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou une association metformine-pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été, respectivement, de 5,9 % et 10,9 % aux doses de 0,75 mg et 1,5 mg, et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Par contre, ces incidences ont été augmentées jusqu'à environ 40 % en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) et jusqu'à environ 80 % en association avec de l'insuline prandiale.

De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute en moyenne ont été observées avec le dulaglutide,

tout comme avec le liraglutide (3). Des réactions au site d'injection, sans gravité, ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide, avec une incidence moins élevée en comparaison avec l'exénatide à longue durée d'action (5).

La fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide *versus* 3,7 % pour le placebo lors des études de 26 semaines. Pendant toute la durée de l'observation (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide, le plus souvent pour nausées (1,0 % et 1,9 %, respectivement), diarrhées (0,5 % et 0,6 %) et vomissements (0,4 % et 0,6 %), généralement au cours des 4 à 6 premières semaines.

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Les indications reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sont les suivantes : Trulicity[®] est indiqué dans le traitement du DT2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique :

- En monothérapie à la dose de 0,75 mg une fois par semaine : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.
- En association à la dose de 1,5 mg une fois par semaine : avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Ces indications sont sensiblement les mêmes que celles reprises pour les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le «position statement» actualisé en 2015, publié conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (1).

Il faut mentionner que le dulaglutide n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (gliptines) ni avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines).

En Belgique, le dulaglutide (Trulicity[®]) est remboursé avec des conditions plus restrictives que les indications officielles de l'EMA.

Trulicity® est remboursé, en catégorie A, chez les patients atteints de DT2 qui, au moment de la première demande, sont insuffisamment contrôlés ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) par un traitement oral hypoglycémiant pendant au moins 3 mois comprenant une combinaison de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant ou de metformine et de pioglitazone. Le remboursement est accordé pour une période de 12 mois. La prolongation du remboursement du traitement par dulaglutide 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 % à partir de la valeur initiale mesurée lors de l'instauration du traitement par dulaglutide.

Comme le dulaglutide n'a pas encore démontré son efficacité et sa sécurité en combinaison avec une insuline basale (étude actuellement en cours : AWARD-9), cette condition de remboursement n'est pas encore acceptée en Belgique pour le dulaglutide, alors que, comme décrit précédemment, c'est le cas pour le lixisénatide (4) et l'albiglutide (6).

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Trulicity® est présenté dans un stylo facile d'utilisation, monodose, à usage unique, avec une aiguille incorporée non visible et auto-rétractable. Ce stylo contient 0,75 mg ou 1,5 mg d'une solution de dulaglutide prête à l'emploi. La facilité d'éducation et d'utilisation de ce stylo a été confirmée dans une étude sur 211 patients, avec un succès d'injection de près de 100 % et plus de 95 % des patients satisfaits et prêts à continuer à l'utiliser (29). En association avec des antidiabétiques oraux, la dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque le dulaglutide est ajouté à un traitement par metformine et pioglitazone, les doses de ces antidiabétiques oraux peuvent être conservées. Lorsqu'il est ajouté à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie, comme cela a été observé dans les études cliniques déjà décrites. Alors que l'utilisation du dulaglutide ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie, celle-ci

peut être utile pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant.

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, comme l'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale est très limitée, le dulaglutide n'est pas recommandé chez ces patients.

CONCLUSION

Les agonistes du GLP-1 en injection hebdomadaire offrent une nouvelle opportunité pour le traitement du DT2. Après échec d'une bithérapie, ils représentent une alternative élégante au recours à une triple thérapie orale ou au passage à une insulinothérapie, plus contraignante et moins efficace si une titration maximale n'est pas opérée. Le dulaglutide est un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, administré en une seule injection par semaine, à la dose usuelle de 1,5 mg en association à des antidiabétiques oraux. Il est actuellement remboursé, sous conditions, après échec d'une bithérapie orale metformine-sulfamide ou metformine-pioglitazone. Des comparaisons indirectes suggèrent que le dulaglutide, à la dose de 1,5 mg par semaine, est plus efficace sur l'amélioration du contrôle glycémique que d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 en injection hebdomadaire; il s'avère aussi efficace que le liraglutide 1,8 mg une fois par jour et des comparaisons directes démontrent une supériorité par rapport à l'insuline glargine. L'administration une fois par semaine est sensée améliorer l'acceptabilité du traitement injectable par le patient ainsi que son observance. Des études avec l'insuline glargine, actuellement en cours, devraient aboutir à un élargissement des conditions de remboursement, en association avec l'insuline basale ou prandiale, ultérieurement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
2. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exénatide (Byetta®). Incretinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 158-165.
3. 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 Liege*, 2010, **65**, 464-470.

4. Scheen AJ.— Le lixiséna-tide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 102-109.
5. Scheen AJ.— Bydureon® : premier agoniste des récepteurs du GLP-1 en une injection hebdomadaire (exéna-tide à libération prolongée). *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 214-219.
6. Scheen AJ.— L'albiglutide (Eperzan®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en injection hebdomadaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 207-214.
7. Sanford M.— Dulaglutide: first global approval. *Drugs*, 2014, **74**, 2097-2103.
8. Thompson AM, Trujillo JM.— Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2015, **49**, 351-359.
9. Scheen AJ.— Dulaglutide (LY-2189265) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, Feb 6:1-15. [Epub ahead of print].
10. Scheen AJ.— Which incretin-based therapy for type 2 diabetes ? *Lancet*, 2014, **384**, 1325-1327.
11. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et al.— Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2016, **164**, 102-113.
12. Geiser JS, Heathman MA, Cui X, et al.— Clinical pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. *Clin Pharmacokinet*, 2015, Oct 27. [Epub ahead of print].
13. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 217-221.
14. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al.— Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med*, 2012, **29**, 1260-1267.
15. Terauchi Y, Sato Y, Takeuchi M, et al.— Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Endocr J*, 2014, **61**, 949-959.
16. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, et al.— Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2168-2176.
17. Miyagawa JI, Odawara M, Takamura T, et al.— Once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomised phase 3 study. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 974-983.
18. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, et al.— Once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases HbA1c compared with once daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 249-257.
19. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al.— Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2149-2158.
20. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al.— Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 849-858.
21. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al.— Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, **384**, 1349-1357.
22. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al.— A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*, 2016, Jan 22. doi: 10.1111/dom.12634. [Epub ahead of print].
23. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al.— Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, 2015, **38**, 2241-2249.
24. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, et al.— Efficacy and safety of once weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 994-1002.
25. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al.— Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2159-2167.
26. Reaney M, Yu M, Lakshmanan M, et al.— Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 896-903.
27. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incréatine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 562-568.
28. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al.— Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*, 2015, **385**, 2057-2066.
29. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, et al.— Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, **21**, 1071-1079.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be