

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

C. DE BLOCK (1), N. PAQUOT (2), N. DAOUDI (3), D. BALLAUX (4), L.F. VAN GAAL (5), A.J. SCHEEN (6)

RÉSUMÉ : Nous présentons les résultats d'une analyse rétrospective des dossiers médicaux de 4 centres de diabétologie belges réalisée sur 3 cohortes de patients diabétiques de type 2. Les données cliniques et biologiques ont été récoltées, respectivement, 3 mois (n=163 patients exposés), 6 mois (n=77) et 9 mois (n=28) après l'initiation d'un nouveau traitement par exénatide. Le présent travail se focalise principalement sur les deux cohortes les plus importantes, suivies à 3 et 6 mois. Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion atteint 9% et diminue de -1,3% et -1,4% à 3 et 6 mois, respectivement (-1,5% à 9 mois). Ni la durée du diabète ni le poids initial n'influencent la réponse métabolique. La réduction du taux d'HbA_{1c} à 6 mois est d'autant plus grande que la valeur initiale est élevée : -0,5% pour une valeur de base <8%, -1,4% pour un taux de 8-10% et -2,4% pour une valeur >10%. A 6 mois, le critère composite d'une réduction du taux d'HbA_{1c} >1% ou d'une valeur finale <7% est atteint par 69% des patients. Le poids corporel diminue de façon continue sur la durée du suivi, avec une réduction moyenne de -2,1 kg à 3 mois et de -3,0 kg à 6 mois (-4,9 kg à 9 mois). Plus le poids initial est élevé, plus la perte pondérale est grande lors de l'évaluation finale. Des nausées et, plus rarement, des vomissements ont été observés, essentiellement durant les premiers mois du traitement par exénatide. Au vu de ces résultats obtenus dans des conditions routinières de pratique clinique, l'exénatide peut être considéré comme une alternative valable à l'insuline pour l'intensification du traitement des patients diabétiques de type 2 après l'échec d'un traitement combiné par antidiabétiques oraux, indépendamment du taux d'HbA_{1c} initial, du poids corporel et de la durée du diabète.

MOTS-CLÉS : *Contrôle glycémique - Diabète de type 2 - Etude observationnelle - Exénatide - Incrétine - Poids corporel*

IMPROVED GLUCOSE CONTROL AND WEIGHT LOSS WITH EXENATIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES : RESULTS OF A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTRE BELGIAN STUDY

SUMMARY : This is a retrospective analysis of medical records in 4 Belgian diabetes centres of 3 cohorts of patients with type 2 diabetes, with data available, respectively, after 3 months (=163 patients exposed), 6 months (n=77) and 9 months (n=28) with exenatide therapy. This analysis mainly focuses on the 3 and 6 month cohorts. The mean HbA_{1c} level at baseline averaged 9% and decreased by -1.3% and -1.4% at 3 and 6 months, respectively (-1.5% at 9 months). Neither the duration of diabetes nor initial body weight did influence the metabolic response. The decrease in HbA_{1c} at 6 months was greater in patients with higher baseline HbA_{1c} : -0.5%, -1.4% and -2.4% for a baseline HbA_{1c} level <8%, 8-10% and >10%, respectively. At 6 months, the composite criterion of a reduction of HbA_{1c} by >1% or a final level <7% was reached by 69% of the cohort. Body weight decreased continuously over time, with a mean reduction of -2.1 kg at 3 months and -3.0 kg at 6 months (-4.9 kg at 9 months). The greater the baseline body weight, the greater the weight loss at final evaluation. Minor nausea and more rarely vomiting were observed, essentially during the first months of exenatide treatment. According to this observational study in routine practice, exenatide may be a valuable alternative to insulin for intensification of treatment of patients with type 2 diabetes after failure of oral drug combination, independently of baseline HbA_{1c}, body weight and duration of diabetes.

KEYWORDS : *Body weight - Exenatide - Glucose control - Incretin - Observational study - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le système incrétine, dont fait partie l'hormone intestinale glucagon-like peptide-1 (GLP-1), offre, depuis peu, de nouvelles opportunités pour le traitement du diabète de type 2 (1). L'exénatide (Byetta®) est le premier agoniste du récepteur au GLP-1 commercialisé en Belgique. Cet incrétinomimétique, injectable par voie

sous-cutanée, a déjà fait l'objet d'une présentation détaillée dans la rubrique «Le Médicament du mois» début 2008, au moment de sa mise sur le marché (2). L'exénatide se lie au récepteur du GLP-1 avec la même affinité que le GLP-1 humain mais, à la différence de ce dernier, il résiste à l'action de l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 (1, 2). Ses actions sont multiples, parmi lesquelles une potentialisation, glucose-dépendante, de la sécrétion d'insuline, une diminution de la sécrétion de glucagon, un retardement de la vidange gastrique et une augmentation de la satiété (1-5). Ces différents effets combinés aboutissent à une diminution des concentrations plasmatiques du glucose, à jeun et en post-prandial, une réduction des apports caloriques et un amaigrissement (1-5).

L'exénatide est actuellement remboursé en Belgique en association à une combinaison de

(1) Professeur associé, (5) Professeur, Diensthoofd Afdeling Diabetologie-Endocrinologie en Metabole Ziekten, UA, Anvers.

(2) Professeur de Clinique, (6) Professeur ordinaire, Chef du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(3) Endocrino-diabétologue, Service de Diabétologie-Endocrinologie, Hôpital civil, Charleroi.

(4) Endocrino-diabétologue, Afdeling Endocrinologie-Diabetologie, AZ Nikolaas, Sint-Niklaas.

metformine et d'une sulfonilurée - association toujours considérée comme la mieux validée (6, 7) - chez des patients diabétiques de type 2 gardant un contrôle glycémique insuffisant malgré le traitement oral, ainsi qu'en témoigne un taux élevé d'hémoglobine glyquée ($HbA_{1c} > 7,5\%$). La prolongation du traitement après 12 mois est conditionnée par le fait que la trithérapie metformine+ sulfamide+ exénatide se soit montrée efficace. Cette efficacité doit être attestée par une valeur d' HbA_{1c} diminuée $< 7\%$ ou par une diminution du taux d' $HbA_{1c} > 1\%$ par rapport à la situation clinique du patient avant l'initiation du traitement par exénatide.

Dans 6 essais cliniques contrôlés, l'exénatide, en combinaison avec la metformine (8) et/ou un sulfamide (9, 10), a fait preuve, en termes de réduction du taux d' HbA_{1c} , d'une plus grande efficacité que le placebo et d'une non-infériorité *versus* l'insuline glargine (11, 12) ou une insuline biphasique prémixée (13). Par rapport à l'insuline, l'exénatide entraîne une diminution (au lieu d'une augmentation) du poids corporel et pratiquement pas d'épisodes hypoglycémiques. Les manifestations indésirables les plus communément rapportées ont été des nausées et des vomissements, à mettre en relation avec certains des mécanismes d'action de la molécule cités ci-dessus (1-5).

Ainsi, l'exénatide a été bien étudié dans des études cliniques contrôlées dans des groupes de patients bien sélectionnés, mais peu de données sont disponibles lors d'un suivi dans des conditions de routine clinique. Il était donc intéressant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'exénatide en pratique clinique en Belgique lors d'un traitement instauré par des spécialistes diabétologues au moment de la commercialisation de ce nouveau médicament. Nous avons collecté, de façon rétrospective, diverses données dans les dossiers cliniques de patients diabétiques de type 2 chez lesquels un traitement par exénatide avait été instauré et nous avons analysé les effets sur les paramètres du contrôle glycémique et sur le poids corporel ainsi que des informations concernant le profil de tolérance.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée chez des patients qui ont bénéficié d'un nouveau traitement par exénatide depuis janvier 2008. Au total, 4 centres de diabétologie ont participé à l'étude, sélectionnés parce qu'ils avaient l'expérience d'au moins 20 patients traités et qu'ils étaient disposés à collecter les données indispensables pour l'analyse. Ces données

concernent des caractéristiques démographiques (âge, sexe, durée du diabète, poids corporel, indice de masse corporelle ou IMC), des paramètres évaluant le contrôle glycémique (HbA_{1c} et glycémie à jeun) et des informations concernant la tolérance. Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude observationnelle, toutes les données n'ont pas été disponibles chez tous les patients à tous les moments d'évaluation.

Trois cohortes de patients ont été analysées pour ce qui concerne les paramètres d'efficacité, en particulier le taux d' HbA_{1c} et le poids corporel, chacune analysée à une durée de suivi différente: la première cohorte avec des données de suivi à 3 mois comporte 138 patients, la deuxième avec des données à 6 mois comporte 71 patients et la troisième avec des données à 9 mois comporte 26 patients. Pour l'analyse de tolérance et sécurité, le nombre total de patients dans les 3 cohortes est de 163, 77 et 28, respectivement. Comme peu de patients ont été suivis pendant 9 mois, il est difficile de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne la réponse au traitement à long terme. Aussi, dans le cadre de cette première évaluation, nous limiterons l'évaluation aux résultats d'efficacité et de tolérance obtenus à 3 mois et 6 mois, et nous ne mentionnerons que brièvement quelques données confirmatoires à 9 mois.

L'immense majorité des patients ont reçu l'exénatide en combinaison avec un sulfamide et la metformine. Dans tous les centres, le traitement par exénatide a été initié avec une dose de 5 μg deux fois par jour pendant le premier mois, selon les recommandations de prescription, avec augmentation à 10 μg deux fois par jour par la suite. Très peu de patients étaient toujours avec la posologie de 2 x 5 μg lors de l'évaluation à 3 mois.

Les dossiers cliniques ont été analysés en ayant recours à des statistiques descriptives. Le taux d' HbA_{1c} , la glycémie et le poids corporel sont décrits par la moyenne et la déviation standard. Les variables catégorielles sont décrites par la fréquence de distribution, consistant en nombres absolus et pourcentages. L'évolution du taux d' HbA_{1c} et du poids corporel a été étudiée dans différents sous-groupes de patients séparés en fonction de la concentration d' HbA_{1c} de base ou du poids corporel initial dans les cohortes suivies à 3 et 6 mois qui comportaient un nombre suffisant de sujets. La corrélation entre les variations d' HbA_{1c} et de poids corporel a été analysée par le test de Pearson.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES BASALES

Les principales caractéristiques des deux cohortes suivies à 3 et 6 mois avec des paramètres d'efficacité disponibles dans les dossiers cliniques sont résumées dans le tableau I. Il n'y a pas de différence entre les deux cohortes en ce qui concerne le sexe ratio, l'âge moyen (environ 58 ans), la durée connue du diabète (environ 8 années), le poids corporel (environ 96 kg) et le taux basal d'HbA_{1c} (environ 9%). La glycémie à jeun à l'entrée dans l'étude n'était disponible dans les dossiers médicaux que dans une proportion plus faible de patients : elle était de 218 mg/dl dans la cohorte évaluée à 3 mois (n=73) et 204 mg/dl dans celle évaluée à 6 mois (n=24). De même, les IMC n'ont pu être calculés que sur un nombre limité de patients : il était de 33,1±5,0 kg/m² dans la cohorte 3 mois (n=83) et de 32,8±4,0 kg/m² dans la cohorte 6 mois (n=33). Il est à noter que, dans ces deux cohortes, les pourcentages de sujets obèses, à savoir avec un IMC>30 kg/m², étaient de 73,5% et 78,8%, respectivement, avant de débiter le traitement par exénatide.

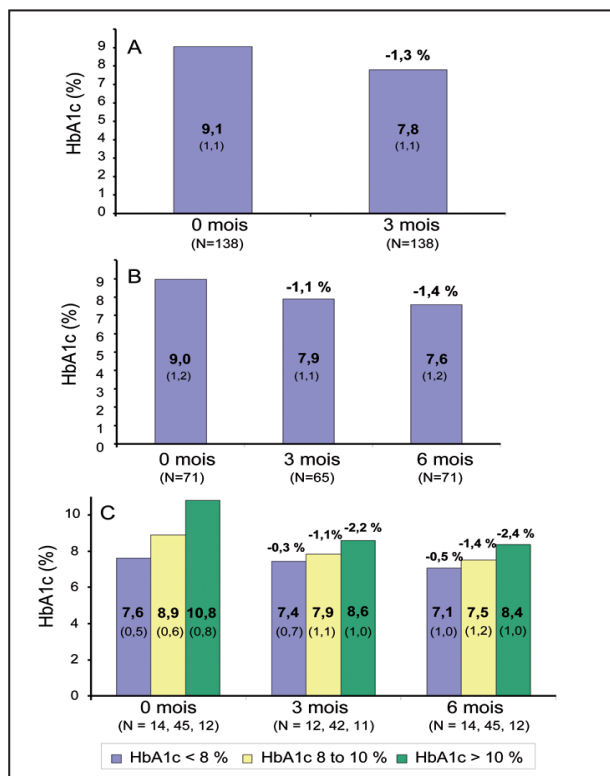


Figure 1. Evolution des taux d'HbA_{1c} dans les deux cohortes évaluées à 3 mois (A) et 6 mois (B). Les valeurs chiffrées correspondent aux moyennes (déviations standard) d'HbA_{1c} et aux moyennes des diminutions observées. La partie inférieure (C) illustre les diminutions du taux d'HbA_{1c} (%) dans la cohorte 6 mois analysées par sous-groupes en fonction de la valeur basale d'HbA_{1c}. N : nombre de patients avec des données disponibles.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 FAISANT PARTIE DES COHORTES 3 MOIS ET 6 MOIS, ANALYSÉES POUR CE QUI CONCERNE L'EFFICACITÉ DE L'EXÉNATIDE. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE ± DÉVIATION STANDARD

Caractéristiques	Cohorte 3 mois	Cohorte 6 mois
N (analysés pour efficacité)	138	71
Hommes/femmes	76/62	38/33
Age (années)	58,6±10,9	58,0±10,1
Durée du diabète (années)	8,9±5,5	8,2±5,1
Poids corporel (kg)	96,0±19,2	96,1±20,3
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	33,1±5,0	32,8±4,0
HbA _{1c} (%)	9,1±1,1	9,0±1,2
Glycémie à jeun (mg/dl)	218±57	204±58

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE L'EXÉNATIDE EN TERMES DE RÉDUCTION D'HbA_{1c}, CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 FAISANT PARTIE DES COHORTES 3 MOIS ET 6 MOIS. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE ± DÉVIATION STANDARD

Caractéristiques	Cohorte 3 mois	Cohorte 6 mois
Tous les patients		
HbA _{1c} initiale (%)	9,1±1,1	9,0±1,2
HbA _{1c} finale (%)	7,8±1,1	7,6±1,2
Delta HbA _{1c} (%)	-1,3±1,2	-1,4±1,3
Patients avec HbA_{1c} < 9 %		
HbA _{1c} initiale (%)	8,3±0,4	8,2±0,6
HbA _{1c} finale (%)	7,5±0,9	7,2±0,9
Delta HbA _{1c} (%)	-0,8±0,9	-1,0±0,9
Patients avec HbA_{1c} > 9 %		
HbA _{1c} initiale (%)	10,1±0,9	10,1±0,8
HbA _{1c} finale (%)	8,2±1,2	8,1±1,3
Delta HbA _{1c} (%)	-1,8±1,2	-2,0±1,5
Taux de succès global (% patients)		
% avec HbA _{1c} < 7%	21,7	25,3
% avec ↓HbA _{1c} > 1%	62,3	67,6
% avec un des deux critères	63,8	69,0

EVOLUTION DU TAUX D'HbA_{1c}

Les taux d'HbA_{1c} diminuent progressivement, et de façon consistante, avec le temps après la prescription d'exénatide. La réduction moyenne atteinte -1,3±1,2% à 3 mois et -1,4±1,3 à 6 mois, de telle sorte que les valeurs atteintes à ces deux moments sont de 7,8±1,1% et 7,6±1,2%, respectivement (Fig. 1, Tableau II). Pour information, signalons que la diminution était de -1,5±0,7% dans la cohorte limitée ayant bénéficié d'un suivi de 9 mois, avec un taux d'HbA_{1c} à ce moment de 7,4±1,0%.

Les modifications des taux d'HbA_{1c} ont été analysées dans les cohortes 3 et 6 mois en fonction du taux d'HbA_{1c} avant traitement par exénatide. D'une façon générale, une diminution significative a été observée dans toutes

les catégories, mais la réduction a été d'autant plus importante que le taux initial d'HbA_{1c} était élevé. A 3 mois, la diminution a été de -0,4% (valeur finale =7,3%; n=21) lorsque l'HbA_{1c} basale était < 8%, de -1,2% (valeur finale =7,7%; n=91) lorsque l'HbA_{1c} basale était de 8-10% et de -2,2% (valeur finale =8,6%; n=26) lorsque l'HbA_{1c} basale était >10%. A 6 mois, les résultats étaient concordants avec ceux observés à 3 mois : diminution de 7,6 à 7,1% dans le premier sous-groupe (n=14), de 8,9% à 7,5% dans le deuxième (n=45), et de 10,8 à 8,4% dans le troisième (n=12) (Fig. 1, partie inférieure).

Des résultats similaires sont observés si l'on sépare la population en seulement 2 catégories en fonction d'un taux d'HbA_{1c} basal ≤9% versus >9% : à 3 mois, les réductions sont, respectivement, de -0,8% versus -1,8% avec des valeurs finales correspondantes de 7,5% (n=78) et de 8,2% (n=60); à 6 mois, les réductions sont, respectivement, de -1,0% versus -2,0%, avec des valeurs finales correspondantes de 7,2% (n=41) et 8,1% (n=30) (Tableau II).

Il n'y a pas d'influence évidente du sexe, de la durée du diabète et du poids corporel de départ sur la réponse en HbA_{1c} sous exénatide dans les cohortes étudiées à 3 et 6 mois.

La proportion de patients atteignant un taux cible d'HbA_{1c} <7% a été de 21,7% (n=30 sur un total de 138) dans la cohorte à 3 mois et de 25,3% (n=18 sur un total de 71) dans la cohorte à 6 mois (Tableau II). A noter qu'à 9 mois, cette valeur s'élève à 38,5%, soit 10 parmi 26 sujets.

Une réduction d'au moins 1% du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de base a été observée dans 62,3% des cas (n=86 sur un total de 138) dans la cohorte 3 mois et dans 67,6% (n=48 sur un total de 71) dans la cohorte 6 mois (à 9 mois, cette valeur est encore plus élevée, 76,9% soit 20 parmi 26 sujets). Enfin, le critère composite d'une réduction d'au moins 1% ou d'une valeur d'HbA_{1c} abaissée <7% (critère pour obtenir le remboursement de la prolongation du traitement par exénatide) a été atteint dans 63,8% des patients de la cohorte à 3 mois et dans 69,0% à 6 mois (Tableau II) (et 76,9% à 9 mois, sous réserve d'un effectif limité). Il est intéressant de noter qu'un relativement petit nombre de patients ne présentent pas de diminution du taux d'HbA_{1c} dans les 3 premiers mois, mais bien entre 3 et 6 mois. Cette étude rétrospective ne permet pas de fournir d'explication évidente quant à ce phénomène d'efficacité retardée de l'exénatide chez certains patients.

TABEAU III. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE L'EXÉNATIDE EN TERMES DE RÉDUCTION PONDÉRALE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 FAISANT PARTIE DES COHORTES 3 MOIS ET 6 MOIS. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE ± DÉVIATION STANDARD

Caractéristiques	Cohorte 3 mois	Cohorte 6 mois
Tous les patients		
Poids initial (kg)	96,0±19,3	96,1±20,3
Poids final (kg)	93,9±18,9	92,7±20,3
Delta poids (kg)	- 2,1±4,3	- 3,1±3,8
Perte > 5 % poids initial		
% patients	22,6	30,0
Perte de poids + diminution HbA_{1c}		
% patients	61,0	66,0

EVOLUTION DE LA GLYCÉMIE À JEUN

Les concentrations plasmatiques de glucose à jeun ont diminué de -44±77 mg/dl (valeurs finales =172±63 mg/dl; n=60) après 3 mois de traitement par exénatide; cette amélioration persistait dans la cohorte évaluée à 6 mois (n=34), avec une diminution de -39±60 mg/dl, aboutissant à une glycémie à jeun de 164±42 mg/dl.

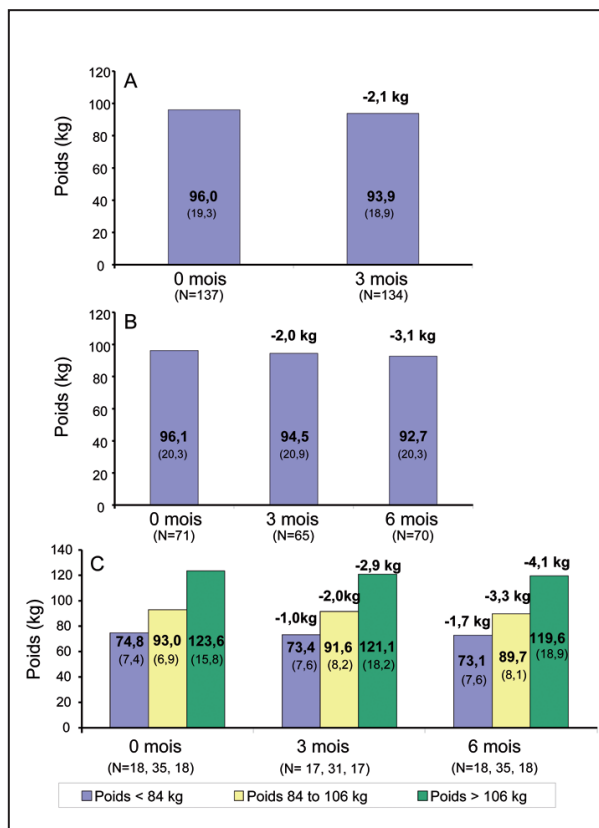


Figure 2. Evolution du poids corporel dans les deux cohortes évaluées à 3 mois (A) et 6 mois (B). Les valeurs chiffrées correspondent aux moyennes (déviations standards) des poids mesurés et aux moyennes des diminutions observées. La partie inférieure (C) illustre les diminutions de poids dans la cohorte 6 mois analysées par sous-groupes en fonction du poids corporel à l'inclusion. N: nombre de patients avec des données disponibles.

EVOLUTION DU POIDS CORPOREL

Le poids corporel diminue de façon soutenue tout au long du suivi, avec une perte de $-2,1 \pm 4,3$ kg à 3 mois, de $-3,0 \pm 3,8$ kg à 6 mois (et de $-4,9 \pm 6,3$ kg à 9 mois sur l'effectif limité disponible) (Fig. 2, Tableau III).

L'analyse par sous-groupes, en fonction du poids initial, montre que la perte pondérale est d'autant plus importante que le poids corporel initial est élevé (Fig. 2, partie inférieure pour les données à 6 mois). Il n'y a pas d'influence systématique du sexe (amaigrissement plus important chez les femmes à 3 mois, mais non confirmé à 6 mois), ni du taux initial d'HbA_{1c}.

Une perte $\geq 5\%$ du poids corporel initial a été observée chez 22,6% des patients à 3 mois (n=30 sur un total de 133) et 30% à 6 mois (n=21 sur un total de 70) (et 40% à 9 mois, soit 10 parmi 25 sujets, avec 12% des patients obtenant une perte pondérale $\geq 10\%$ à ce moment) (Tableau III).

CORRÉLATION ENTRE LES DIMINUTIONS DU TAUX D'HbA_{1c} ET DU POIDS

La majorité des patients obtiennent à la fois une perte de poids et une amélioration du taux d'HbA_{1c} : respectivement 61% et 66% à 3 et 6 mois (et même 76% à 9 mois sous réserve d'un effectif limité). La corrélation entre la perte de poids et la diminution du taux d'HbA_{1c} n'atteint pas le seuil de la signification statistique ($r=0,15$; $p=0,080$ pour la cohorte à 3 mois; $r=0,22$; $p=0,072$ pour la cohorte à 6 mois). Cette corrélation devient significative à 9 mois, mais avec la réserve d'un effectif limité de patients ($r=0,54$: $p=0,006$).

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés lors du traitement par exénatide sont de nature gastro-intestinale. Dans la cohorte 3 mois, il y a eu 9 cas de nausées (5,5%) durant le premier mois de traitement avec 5 µg d'exénatide deux fois par jour, et 18 cas (11,0%) durant les deux mois suivants avec une posologie de 10 µg deux fois par jour. Dans la cohorte 6 mois, les notifications de cas de nausées diminuent avec le temps, passant de 8 cas (10,5%) durant les 3 premiers mois à 3 cas (3,9%) entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois. Il y a eu 5 cas (3%) de vomissements dans la cohorte 3 mois.

En ce qui concerne les hypoglycémies, 4 cas (2,5%) ont été rapportés dans la cohorte 3 mois, tous chez des patients recevant également un sulfamide. Aucun cas d'hypoglycémie n'a été

notifié après les 3 premiers mois de traitement par exénatide. Dans certains cas, la dose du sulfamide a dû être réduite en conséquence.

RAISONS D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT

Parmi les 163 patients de la cohorte 3 mois analysée pour la sécurité, il y a eu 22 patients (13,5%) chez lesquels une interruption du traitement a été documentée. Parmi ceux-ci, 11 patients (50%) ont arrêté le traitement suite à une efficacité insuffisante, 1 patient (5%) à la fois pour un problème d'efficacité et de tolérance, et 9 patients (41%) pour des manifestations indésirables digestives. Chez 1 patient (5%), l'exénatide a été interrompu pour une raison indéterminée.

Les taux moyens d'HbA_{1c} de base sont plus élevés chez les patients ayant interrompu le traitement pour un manque d'efficacité (HbA_{1c} basale = 10,6%) que dans la cohorte qui a poursuivi le traitement et a pu être analysée quant à la réponse métabolique (HbA_{1c} basale = 9%).

DISCUSSION

Ce travail présente une analyse rétrospective des données cliniques et biologiques concernant les premiers patients traités par exénatide en Belgique après la mise sur le marché de ce nouveau médicament en janvier 2008. Trois cohortes ont été analysées avec un suivi de 3 mois, 6 mois et 9 mois, respectivement.

De la cohorte 3 mois, 86,5% des patients ont continué le traitement et 13,5% l'ont arrêté : ces arrêts ont été motivés dans 55% des cas pour manque d'efficacité, en général chez les patients les plus hyperglycémiques au départ, et dans 41% des cas pour manifestations indésirables. Celles-ci consistaient, principalement, en nausées. Ces effets secondaires digestifs surviennent surtout en début de traitement, raison pour laquelle une titration progressive est recommandée. Dans notre série, elles ont été rapportées chez 17% des patients de la cohorte 6 mois. Dans cette cohorte, 11% des patients se sont plaints de nausées pendant les 3 premiers mois, mais cette proportion a diminué à 4% entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois. Cette incidence de nausées dans notre étude observationnelle apparaît plus basse que celle rapportée dans les essais cliniques contrôlés (8-13). Cette différence pourrait éventuellement résulter d'une notification imparfaite dans une étude rétrospective comme la nôtre. Cependant, elle pourrait aussi s'expliquer par les conseils appropriés donnés aux patients, de façon préventive, de manger moins (arrêter de

manger dès que la sensation de plénitude est présente) et plus lentement.

Les résultats concernant les critères d'efficacité, à savoir la diminution du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel, sont consistants entre les 3 cohortes étudiées. En fait, les données à 9 mois, certes obtenues sur un effectif limité, confirment et renforcent les résultats déjà obtenus à 3 et 6 mois.

Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion était d'environ 9%. Cette valeur élevée indique que les patients référés par les médecins généralistes pour intensifier la prise en charge après échec des antidiabétiques oraux, le sont assez tardivement. Ainsi, il existe, en Belgique comme ailleurs, une certaine inertie thérapeutique. Celle-ci, aux raisons multiples, pourrait être combattue par une meilleure organisation des soins et une collaboration mieux structurée entre médecins généralistes et spécialistes diabétologues selon un modèle de «shared care», comme suggéré par deux enquêtes réalisées, à Liège (14) et, plus récemment, à Louvain (15).

La diminution du taux d'HbA_{1c} est assez rapide, puisqu'elle atteint déjà -1,3% à 3 mois, valeur confirmée à 6 mois (-1,4%) et à 9 mois (-1,5%). Compte tenu du nombre limité de patients ayant bénéficié d'un suivi à 9 mois dans notre étude, il est difficile de juger de l'efficacité à long terme de l'exénatide sur la base de nos seules données. Cependant, une phase d'extension portant sur un suivi prolongé après un essai clinique contrôlé a montré le maintien de la diminution de la valeur d'HbA_{1c} sur une période de 3 ans (16).

Une analyse importante consiste à détecter les marqueurs de bonne ou moins bonne réponse thérapeutique à l'exénatide. Nos résultats montrent que la réponse est indépendante du sexe et du poids initial. De même, la durée du diabète n'influence pas la réponse thérapeutique, ce qui suggère que l'exénatide peut même être initié chez des patients avec une longue durée connue de diabète de type 2, souvent caractérisés par une sécrétion résiduelle d'insuline largement déficitaire. Enfin, la valeur basale d'HbA_{1c} ne permet pas non plus de dire, *a priori*, si le patient ne bénéficiera pas de l'administration d'exénatide. En effet, des réponses spectaculaires ont été obtenues même chez des patients avec des valeurs hautes d'HbA_{1c} à l'inclusion, supérieures à 10%. En fait, l'analyse de nos résultats par sous-catégories montre que la diminution obtenue du taux d'HbA_{1c} est d'autant plus grande, en valeur absolue, que le niveau de départ est élevé. Ces observations sont en accord avec les résultats

rapportés dans les études cliniques contrôlées (9, 12, 16). Il s'agit là d'une règle assez générale en diabétologie puisque semblable relation a été observée avec d'autres médicaments anti-hyperglycémiant, comme souligné dans une méta-analyse (17). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} dépend d'une diminution de la glycémie à jeun, de l'ordre de 39-55 mg/dl dans notre travail, en accord avec les résultats obtenus dans les essais cliniques (8-13). Elle provient également d'une réduction de la glycémie post-prandiale, non spécifiquement étudiée dans notre travail, mais bien démontrée dans diverses études antérieures (8-13) et facilement expliquée par le mécanisme d'action de l'exénatide, agoniste des récepteurs du GLP-1 (1, 2).

La valeur cible recommandée chez les patients diabétiques de type 2 est un taux d'HbA_{1c} <7%, valeur confortée depuis les données récentes obtenues dans les études ADVANCE, ACCORD et VA-Diabetes commentées en 2008 dans la revue (18). Dans les 3 cohortes analysées dans ce travail, 22% des patients atteignent cet objectif à 3 mois, 25% à 6 mois et 38% à 9 mois. Si l'on prend en considération une diminution d'au moins 1% du taux d'HbA_{1c}, les proportions de patients bons répondeurs sont de 36%, 69% et 77%, respectivement dans les 3 cohortes analysées. Ces chiffres peuvent être comparés avec ceux obtenus chez les patients diabétiques de type 2 traités par au moins 2 injections d'insuline par jour et suivis dans les centres de convention en Belgique. En effet, dans le rapport IPQED/IKED de 2007, le taux moyen d'HbA_{1c} dans cette population était de 7,7%, avec 31% atteignant une valeur d'HbA_{1c} <7% (19). Il est également intéressant d'analyser nos résultats par rapport au critère pour obtenir le remboursement de la prolongation du traitement par exénatide dans notre pays. Dans la population de notre travail, le critère composite d'une réduction d'au moins 1% ou d'une valeur d'HbA_{1c} abaissée <7% a été atteint dans 69,0% des patients de la cohorte à 6 mois (et même plus de 3/4 des cas dans la cohorte à 9 mois, mais sous réserve d'un effectif limité).

Au contraire du gain pondéral qui est généralement observé lors du passage à l'insuline chez le patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous antidiabétiques oraux (11-13, 20), un amaigrissement progressif est observé tout au long du suivi sous exénatide. Les diminutions de poids observées (- 2,1 kg à 3 mois, - 3,0 kg à 6 mois et - 4,9 kg à 9 mois), sont d'amplitude comparable à celles rapportées dans les essais cliniques (8-13, 20). Les patients les plus obèses sont ceux qui enregistrent la perte pondérale

la plus forte. Cette observation confirme également les résultats des essais contrôlés et paraît intéressante pour la pratique clinique. Enfin, comme la perte pondérale se prolonge au-delà du 3^{ème} mois, moment où les nausées ont quasi disparu, l'amaigrissement ne peut être attribué à ce seul effet secondaire, mais résulte plutôt d'un mécanisme d'action plus complexe inhérent à cet agoniste du récepteur du GLP-1 (1-3).

La majorité des patients présentent à la fois une perte de poids et une diminution du taux d'HbA_{1c}. Cette observation est intéressante si l'on se réfère au fait que la plupart des médications antihyperglycémiantes (insuline, sulfonyles, glitazones) entraînent un gain de poids lorsqu'elles améliorent le contrôle glycémique, essentiellement en raison d'une réduction de la glucosurie et de la perte énergétique qui en résulte (6). Avec l'exénatide, la relation est toute différente puisqu'il existe une certaine corrélation (quoique non significative dans notre travail) entre la diminution d'HbA_{1c} et la réduction pondérale. Ces données suggèrent que la perte de poids résultant du traitement par exénatide contribue à l'amélioration glycémique, mais que d'autres facteurs doivent également intervenir; en l'occurrence, les effets hormonaux spécifiques, à savoir une potentialisation de l'insulinosécrétion et une réduction de la sécrétion de glucagon, jouent un rôle dans l'amélioration du contrôle glycémique (1-3).

Le dernier rapport de consensus de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes (7) recommande un traitement par exénatide lorsque l'hypoglycémie est particulièrement indésirable, lorsqu'une perte de poids est souhaitée et lorsque le taux d'HbA_{1c} n'est pas trop élevé (dans le consensus <8%). Nos résultats confirment que l'exénatide est capable de diminuer à la fois le poids et le taux d'HbA_{1c} et ce, sans induire d'hypoglycémie et sans nécessiter un autocontrôle glycémique, après échec d'un traitement combiné oral. Par ailleurs, ils montrent que les patients avec une valeur d'HbA_{1c} ≥8% peuvent également très bien répondre au traitement par exénatide puisque des diminutions allant jusqu'à 2,4% en moyenne ont été observées chez des patients avec un taux initial d'HbA_{1c} >10%.

Enfin, sur un plan pratique, la mise en route d'un traitement par exénatide pourrait faciliter et accélérer le passage à l'insuline, si nécessaire, après échec du traitement oral maximalisé. Dans un premier temps, le traitement par exénatide évite certaines des difficultés inhérentes au traitement insulinaire. Outre le gain pondéral et le risque hypoglycémique, déjà men-

tionnés, citons plus particulièrement le recours à l'autosurveillance glycémique et la titration des doses d'insuline à injecter sur la base des résultats glycémiques obtenus, deux facteurs qui peuvent rebuter à la fois le patient et le médecin et différer le passage à l'insuline (21-23). Lorsque le patient s'est familiarisé avec les injections d'exénatide et déjà tiré certains avantages cliniques de ce traitement, l'intensification avec passage à l'insuline, si nécessaire, devrait pouvoir se faire plus facilement. Ainsi, le recours à une thérapie fondée sur le système incrétine, comme l'utilisation de l'exénatide, devrait être considéré comme une nouvelle approche susceptible de contribuer à contrecarrer l'inertie thérapeutique généralement constatée dans la prise en charge du diabète de type 2, comme déjà mentionné ci-dessus (24).

CONCLUSIONS

Les résultats de cette analyse rétrospective d'une étude observationnelle réalisée en Belgique confirment les données obtenues dans les essais cliniques contrôlés et étendent les conclusions que l'on peut en tirer à la pratique clinique routinière. Le traitement par exénatide est associé à une diminution cliniquement significative à la fois du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel. De façon intéressante, pour les deux paramètres, les diminutions observées sont d'autant plus importantes que les valeurs sont élevées avant l'initiation du traitement. Le traitement par exénatide a été bien toléré chez une grande majorité de patients avec un taux assez faible de nausées et de vomissements (surtout présents en début de traitement), et pratiquement pas d'hypoglycémie.

Nos résultats suggèrent que l'exénatide peut être considéré comme une alternative valable à l'insulinothérapie en cas d'échec des antidiabétiques oraux dans toutes les catégories de patients diabétiques de type 2 analysées et ce, indépendamment du niveau d'HbA_{1c} initial, du poids corporel et de la durée du diabète. Au total, deux tiers à trois quarts des patients enrôlés ont atteint les objectifs requis pour bénéficier d'une prolongation du traitement après une période de suivi de 6-9 mois. Chez les patients dont la réponse est jugée insuffisante, l'initiation préalable du traitement par injections sous-cutanées d'exénatide devrait pouvoir faciliter le passage à deux injections d'insuline par jour, ou plus si nécessaire.

REMERCIEMENTS

Nous témoignons notre reconnaissance aux collègues qui nous ont aidés à récolter les données cliniques des patients inclus dans cette analyse, en particulier les Dr F. Peiffer (UA, Antwerpen), P. Coremans (AZ Nikolaas, Sint-Niklaas) et R. Radermecker (CHU Liège). Nous remercions également les infirmières d'éducation qui ont fait bénéficier les patients de leurs conseils avisés lors de l'initiation du traitement par exénatide. Nous exprimons aussi nos remerciements à Catherine Bertrand et à Marie-Paule Derde de Veeda Clinical Research, Brussels pour leur aide dans l'analyse statistique. L'analyse des données a bénéficié d'un support de la part d'Elis Lilly Benelux.

BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exenatide (Byetta®) incretinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
- 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.
- 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, **158**, 773-784.
- Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH.— Exenatide : incretin therapy for patients with Type 2 diabetes mellitus. *Exp Rev Endocrinol Metab*, 2008, **3**, 671-690.
- 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.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus : 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*, 2009, **52**, 17-30.
- DeFronzo 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.
- Goderis G, Borgermans L, Heyrman J, et al.— Type 2 diabetes in primary care in Belgium: need for structured shared care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, **117**, 367-372.
- 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.
- Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, et al.— Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy : a meta-regression analysis. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2137-2139.
- Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
- Debacker N, Krzentowski G, Mathieu C, et al.— Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète sucré IPQED/Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie bij Diabetes IKED : Rapport résultats/resultaten 2007.— <http://www.iph.fgov.be/reports.asp> : Consultation, 7 september 2009.
- 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.
- Korytkowski M.— When oral agents fail : practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26** (Suppl 3), S18-S24.
- Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, et al.— Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes : the scope of the problem. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 2543-2545.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al.— Resistance to insulin therapy among patients and providers : results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 2673-2679.
- Nicolucci A, Rossi MC.— Incretin-based therapies : a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed*, 2008, **79**, 184-191.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. De Block, Diabetologie-Endocrinologie en Metabole Ziekten, UA, Antwerpen.
Email : christophe.deblock@ua.ac.be