

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le lixisénatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le lixisénatide (Lyxumia®) est un nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) proposé dans le traitement du diabète de type 2, en une seule injection sous-cutanée quotidienne de 20 µg. Il exerce un effet incrétine en stimulant la sécrétion d'insuline après un repas, tout en inhibant la sécrétion de glucagon et ce, de façon gluco-dépendante, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, il ralentit la vidange gastrique après un repas, ce qui contribue à un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale, notamment après le petit déjeuner. Le lixisénatide est actuellement remboursé en Belgique après échec et en complément d'une bithérapie orale metformine-sulfamide, mais aussi, de manière intéressante, en association avec une insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux). Cette dernière combinaison doit permettre de cibler la glycémie à jeun avec l'insuline basale (après titration posologique appropriée) et de limiter l'hyperglycémie postprandiale avec l'agoniste des récepteurs du GLP-1, de manière complémentaire. Le résultat final est une amélioration du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), variant de 0,3 à 0,9% dans les différentes études *versus* un placebo. Comme les autres médicaments de cette classe, le lixisénatide entraîne une légère perte pondérale, qui contraste avec la prise de poids généralement observée avec les autres traitements qui améliorent le contrôle glycémique (dont l'insuline). Des études supplémentaires devront montrer les effets du lixisénatide sur les complications vasculaires et le pronostic des patients avec un diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Incrétine - Lixisénatide - Insuline basale

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe caractérisée par un déficit de l'insulinosécrétion et par une insulino-résistance. Plus récemment, un déficit du système incrétine a été mis en évidence dans la physiopathologie de cette maladie et de nouvelles approches pharmacologiques ciblant notamment le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ont été développées et commercialisées (1). Outre les gliptines qui inhibent l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) impliquée dans la dégradation du GLP-1 (mais aussi du GIP ou Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide), les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont disponibles depuis

LIXISENATIDE (LYXUMIA®), A NEW AGONIST OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTORS WITH A PREDOMINANT POSTPRANDIAL ACTION
SUMMARY : Lixisenatide (Lyxumia®) is a new agonist of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptors that is indicated in the treatment of type 2 diabetes, in one single subcutaneous daily injection of 20 µg. It exerts an incretin effect by stimulating insulin secretion after a meal while inhibiting glucagon secretion, both in a glucose-dependent manner, which limits the risk of hypoglycaemia. In addition, it slows down gastric emptying after a meal, which contributes to reduce postprandial hyperglycaemia, especially after breakfast. Lixisenatide is currently reimbursed in Belgium after failure of a dual therapy with metformin and a sulfonylurea but also in combination with a basal insulin (with or without oral antidiabetic drugs). The latter interesting combination should tackle fasting glycaemia with basal insulin (after appropriate dose titration) and postprandial hyperglycaemia with the GLP-1 receptor agonist in a complementary manner. The consequence is a further improvement of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) varying between 0.3 and 0.9 % in various studies comparing lixisenatide *versus* placebo. As other compounds of the class, lixisenatide induces a small weight reduction, which contrasts with the weight gain commonly observed with other antidiabetic medications (including insulin). Further studies should demonstrate the effects of lixisenatide on vascular complications and overall prognosis of patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : Basal insulin - Glucagon-like peptide-1 - GLP-1 receptor agonist - Incretin - Lixisenatide - Type 2 diabetes

quelques années, en injection sous-cutanée, pour traiter le DT2 (2). Nous avons déjà présenté, dans cette revue, les caractéristiques de l'exénatide (Byetta®) (3) et du liraglutide (Victoza®) (4). Ces deux médicaments sont déjà proposés en 2^{ème} ligne, après échec d'une monothérapie par metformine, et davantage encore en 3^{ème} ligne, après échec d'une bithérapie orale, dans la prise en charge du DT2 (5). En Belgique, la seule indication actuellement remboursée pour ces deux agonistes des récepteurs du GLP-1 est celle après un échec d'une bithérapie orale par metformine et sulfamide hypoglycémiant (3, 4).

Le but de cet article est de présenter un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, le lixisénatide (Lyxumia®) commercialisé par Sanofi (6, 7). Nous décrirons ses caractéristiques principales sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique, en insistant sur les différences par rapport aux deux autres molécules de la classe : un effet plus long que l'exéna-

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

tide, permettant une seule injection sous-cutanée par jour, et un effet plus important sur la vidange gastrique que le liraglutide, entraînant un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale (8). Nous rapporterons ensuite les résultats des principales études cliniques publiées récemment, dont celles en association avec une insuline basale (9). Nous avons déjà développé, dans un article récent, le rationnel en faveur d'une combinaison «insuline-incrétine» dans la prise en charge du DT2 devenu insulino-requérant (10). Enfin, nous concluons en mentionnant les indications reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et, plus particulièrement, les conditions de remboursement actuellement acceptées en Belgique, dont la combinaison à l'insuline basale, le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 à être valorisé dans cette indication spécifique.

STRUCTURE DU LIXISÉNATIDE

Comme l'exénatide (3), le lixisénatide est un dérivé synthétique de l'exendine-4 (8). Il diffère de cette dernière par le fait que deux acides aminés de l'extrémité C-terminale ont été remplacés par 7 acides aminés différents. Comme l'exendine-4 et l'exénatide, le lixisénatide est protégé contre l'action de l'enzyme DPP-4 grâce à une substitution de l'acide aminé en position 2 de l'extrémité N-terminale. Cette modification protège la molécule de l'inactivation par la DPP-4 et augmente, de ce fait, sa demi-vie sur le plan pharmacocinétique et sa durée d'action sur le plan pharmacodynamique, en comparaison avec le GLP-1 naturel qui est rapidement dégradé par la DPP-4 (6, 7).

PHARMACOCINÉTIQUE DU LIXISÉNATIDE

Après administration sous-cutanée chez des patients présentant un DT2, la vitesse d'absorption du lixisénatide est rapide (t_{\max} médian de 1 à 3,5 heures) et n'est pas influencée par la dose administrée ni par le site d'injection (abdomen, cuisse, bras). La liaison du lixisénatide aux protéines humaines est modérée (55 %) et le volume de distribution apparent du produit est d'environ 100 litres. En tant que peptide, le lixisénatide est éliminé par filtration glomérulaire puis par réabsorption tubulaire et dégradation métabolique ultérieure. Après administration de doses multiples à des patients présentant un DT2, la demi-vie terminale moyenne a été d'environ 3 heures et la clairance apparente moyenne d'environ 35 litres/heure. Ces paramètres phar-

macocinétiques ne sont pas influencés par le sexe, la race, l'âge ou le poids corporel.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en ce qui concerne l'exposition au lixisénatide entre les sujets présentant une fonction rénale normale et les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine – ClCr – calculée selon la formule de Cockcroft-Gault de 50-80 ml/min). Par contre, l'exposition au lixisénatide a été augmentée de 24 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 ml/min) et de 46 % chez ceux avec une insuffisance rénale sévère (ClCr : 15-30 ml/min). Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques du produit décrites ci-dessus, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier l'exposition au lixisénatide (mais aucune étude n'est disponible, cependant).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En l'absence de métabolisme hépatique du lixisénatide, les seules interactions médicamenteuses susceptibles d'avoir des répercussions cliniques résultent de l'effet de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 sur la vidange gastrique. En effet, le ralentissement de la vidange gastrique est susceptible de réduire la vitesse de l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit ou nécessitant une surveillance clinique attentive doivent être étroitement suivis, en particulier lors de l'initiation du traitement par le lixisénatide. Si ces médicaments doivent être administrés avec des aliments, il est recommandé de les prendre, lorsque cela est possible, avec un repas au cours duquel le lixisénatide n'est pas administré. Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend principalement des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, ou encore les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation dans l'estomac, doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'injection de lixisénatide et il est recommandé d'en informer les patients.

PHARMACODYNAMIE DU LIXISÉNATIDE

Le lixisénatide est un agoniste sélectif du récepteur du GLP-1 (7). Le GLP-1 est une hormone incrétine endogène, sécrétée par les cellules iléales en réponse au repas, qui potentialise, de façon glucose-dépendante, la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas

(1). Il stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente, mais pas lorsque la glycémie est normale, ce qui limite le risque d'hypoglycémie. En parallèle, la sécrétion de glucagon est inhibée, à jeun et en période post-prandiale. En cas d'hypoglycémie, le mécanisme de secours que constitue la sécrétion de glucagon (première ligne de défense) est cependant préservé.

Un autre mécanisme important concerne les effets sur l'estomac. Le lixisénatide ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi la vitesse à laquelle le glucose provenant des repas apparaît dans la circulation sanguine. Cet effet contribue, de façon non négligeable, à la réduction de l'hyperglycémie en réponse au repas comme cela été bien démontré dans différentes études dans lesquelles la baisse de l'amplitude de l'hyperglycémie suivant un repas test chez le patient DT2 est corrélée à la diminution de la vitesse de la vidange gastrique observée avec le lixisénatide (11, 12). Cet effet a été confirmé dans une étude de 4 semaines montrant une action plus marquée du lixisénatide 20 µg administré une fois le matin sur l'hyperglycémie suivant le petit déjeuner par comparaison au liraglutide 1,8 mg (13). Par contre, la glycémie à jeun était significativement plus basse avec le liraglutide, confirmant le profil d'action différent selon l'agoniste des récepteurs du GLP-1 considéré (8).

ETUDES CLINIQUES AVEC LE LIXISÉNATIDE

Le lixisénatide a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique appelé GetGoal (6, 7). Nous limiterons surtout notre analyse aux patients traités par une combinaison metformine-sulfamide (ou, à défaut, par metformine seule) ou par une insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux), les deux situations cliniques admises au remboursement en Belgique actuellement (voir plus loin).

LIXISÉNATIDE EN COMPLÈMENT D'UNE BITHÉRAPIE ORALE

Le traitement après un échec d'une bithérapie orale metformine-sulfamide peut actuellement comprendre soit l'ajout d'une troisième médication orale – une thiazolidinedione (pioglitazone), un inhibiteur des alpha-glucosidases (acarbose) ou un inhibiteur de la DPP-4 (glipatine) (trithérapie orale) –, soit le recours à un médicament antidiabétique injectable, généralement une insuline basale ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (5). Les modalités de la prise en charge du diabète, à ce stade d'évolu-

tion, ont été décrites en détail dans une vignette thérapeutique antérieure (14).

Dans les combinaisons avec un traitement oral, le lixisénatide a surtout été testé chez des patients imparfaitement contrôlés par une monothérapie par metformine, tout d'abord dans une étude de phase 2 de 13 semaines comparant les effets de plusieurs doses de liraglutide administrées en 1 ou 2 injections par jour (15) puis dans plusieurs études de phase 3 d'une durée de 24 semaines, chaque fois avec le lixisénatide à la dose de 20 µg en une seule injection quotidienne : une étude comparant une injection administrée avant le repas du matin ou le repas du soir (GetGoal-M) (16), une comparant une injection administrée avant le repas du matin ou le repas principal de la journée (17) et une comparant une titration posologique initiale du lixisénatide en une ou deux étapes (GetGoal-F1) (18). Enfin, un essai contrôlé intéressant a comparé le lixisénatide 20 µg une fois par jour avec l'exénatide 10 µg deux fois par jour (GetGoal-X) (19) (tableau I). Par rapport au placebo, le lixisénatide 20 µg une fois par jour améliore significativement le taux d'HbA_{1c}, la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale, sans induire d'hypoglycémie et en favorisant une légère perte de poids. L'effet est un peu plus favorable lorsque le lixisénatide est administré avant le repas du matin plutôt qu'avant le repas du soir (16), avec une action marquée sur la glycémie suivant le petit déjeuner, confirmant en cela les résultats d'une autre étude (13). Un autre essai clinique a montré que l'efficacité et la tolérance du lixisénatide sont aussi bonnes, que le produit soit injecté avant le petit déjeuner ou avant le repas principal de la journée, ce qui offre une flexibilité dans le traitement (17). De même, dans une autre étude, les résultats ont été comparables avec une titration initiale en une seule ou deux étapes, de sorte qu'une seule étape de titration est suffisante et recommandée (voir plus loin) (18). Enfin, par comparaison à l'exénatide 10 µg en 2 injections par jour, la réduction du taux d'HbA_{1c} était non inférieure sous lixisénatide 20 µg une fois par jour, avec une perte de poids un peu plus faible mais moins d'effets indésirables digestifs et moins d'hypoglycémies (19) (tableau I). Signalons ici que l'indication de l'ajout du lixisénatide à une monothérapie par metformine, reconnue par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), n'est pas remboursée actuellement en Belgique, comme nous le discuterons à la fin de cet article. Il est cependant vraisemblable que les observations faites lorsque le lixisénatide est ajouté à

TABLEAU I. ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS *VERSUS* PLACEBO AYANT ÉTUDIÉ LES EFFETS DE L'AJOUT DU LIXISÉNATIDE (LIXI : 20 µg EN UNE INJECTION PAR JOUR) CHEZ DES PATIENTS DT2 INSUFFISAMMENT ÉQUILIBRÉS PAR UNE MONOTHÉRAPIE PAR METFORMINE OU PAR UNE COMBINAISON METFORMINE-SULFAMIDE. TOUTES LES ÉTUDES ONT DURÉ 24 SEMAINES SAUF CELLE DE RATNER ET AL DONT LA DURÉE A ÉTÉ DE 13 SEMAINES.

Δ : DIFFÉRENCE PAR RAPPORT À LA VALEUR AU MOMENT DE LA RANDOMISATION. GAJ : GLYCÉMIE À JEUN. GPP : GLYCÉMIE POST-PRANDIALE (2 HEURES APRÈS UN PETIT DÉJEUNER TEST). ND : NON DISPONIBLE.

Références	Patients n	HbA _{1c} %	ΔHbA _{1c} %	HbA _{1c} < 7% % patients	ΔGAJ mg/dl	Δ GPP mg/dl	ΔPoids kg
AJOUT A METFORMINE							
Ratner et al 2010 (15)							
• Lixi 20 µg	55	7,5	- 0,69	68	- 14	- 66	- 3,0
• Placebo	109	7,5	- 0,18	32	- 4	- 7	- 1,9
Ahren et al 2013 (16)							
• Lixi matin	255	8,0	- 0,9	43	- 22	- 106	- 2,0
• Placebo	85	8,1	- 0,4	22	- 5	- 25	- 1,6
• Lixi soir	255	8,1	- 0,8	41	- 14	ND	- 2,0
• Placebo	85	8,1	- 0,4	22	- 5	ND	- 1,6
Ahren et al 2013 (17)							
• Lixi matin	451/2	ND	- 0,74	43	ND	ND	- 2,8
• Lixi repas principal	451/2	ND	- 0,65	44	ND	ND	- 2,6
Bolli et al 2013 (18)							
• Lixi (1 titration)	161	8,0	- 0,9	47	- 9	ND	- 2,6
• Lixi (2 titrations)	161	8,1	- 0,8	42	- 11	ND	- 2,7
• Placebo	160	8,0	- 0,4	24	+ 2	ND	- 1,6
Rosenstock et al 2013 (19)							
• Lixi	318	8,03	- 0,79	48	- 22	ND	- 3,0
• Exénatide	316	8,02	- 0,96	50	- 26	ND	- 4,0
AJOUT A SULFAMIDE + METFORMINE							
Rosenstock et al 2014 (20)							
• Lixi	574	8,3	- 0,85	36	- 18	- 111	- 1,8
• Placebo	285	8,2	- 0,10	13	- 6	- 4	- 0,9

la metformine (notamment en ce qui concerne le moment d'administration durant la journée et la modalité de la titration initiale) puissent être appliquées également en cas d'ajout à une bithérapie metformine-sulfamide.

Une seule étude, mais d'envergure, a testé l'effet du lixisénatide en ajout à une combinaison metformine plus sulfamide (20). Les 859 patients DT2 recrutés pour cette étude GetGoal-S (dont 16 % étaient sous sulfamide seul) avaient un âge moyen de 57 ans, une durée connue de diabète de 9 années, un indice de masse corporelle de 30 kg/m² et un taux d'HbA_{1c} sous traitement oral de 8,3 %. Ils ont été traités, de façon aléatoire, par une injection par jour de lixisénatide 20 µg (n = 574) ou une injection d'un placebo (n = 285). Le lixisénatide a réduit, de façon significativement plus marquée que le placebo (p < 0,0001), le taux d'HbA_{1c}, la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale ainsi que le poids corporel (tableau I). Il triple pratiquement le pourcentage de patients DT2 atteignant l'objectif d'un taux d'HbA_{1c} < 7 % (36,4 *versus* 13,5 %, p < 0,0001), tout

en diminuant d'un facteur 3 à 4 le pourcentage de patients qui ont dû bénéficier d'une thérapie de secours en raison d'un contrôle glycémique insuffisant (4,0 % *versus* 12,6 %, p < 0,0001). Il y a eu plus de troubles digestifs dans le groupe lixisénatide que dans celui traité par placebo, en particulier des nausées (25,3 % *versus* 7,0 %) et des vomissements (8,7 % *versus* 3,5 %), parfois responsables d'arrêt en début de traitement, mais sans différence dans l'incidence des effets secondaires sérieux. Malgré l'amélioration du contrôle métabolique, et la réduction significative du taux d'HbA_{1c}, le lixisénatide n'a pas augmenté significativement l'incidence des hypoglycémies symptomatiques (15,3 % *versus* 12,3 %), avec une seule hypoglycémie sévère dans le bras lixisénatide.

LIXISÉNATIDE EN COMBINAISON AVEC UNE INSULINE BASALE

Comme discuté dans un article précédent (10), la combinaison thérapeutique d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 avec une insu-

line basale a déjà été testée avec succès dans plusieurs essais cliniques contrôlés, en particulier avec le lixisénatide (9). Une première étude avec le lixisénatide, d'une durée de 24 semaines, a été réalisée dans une population asiatique, démontrant l'efficacité et la sécurité de cette association (60 % des patients sous insuline glargine, 27 % sous détémir et 13 % sous NPH) (tableau II) (21). Ensuite, le lixisénatide a été évalué dans deux protocoles complémentaires réalisés au niveau international, soit en addition à l'insuline basale (insuline glargine) selon un protocole classique contrôlé *versus* placebo (22), soit après une première période de titration avec l'insuline glargine seule (23). L'ajout du lixisénatide, à la dose de 20 µg par jour en une injection, entraîne une réduction significative du taux d'HbA_{1c} (de 0,31 à 0,88 % par rapport au groupe placebo), grâce à une diminution marquée de la glycémie post-prandiale mais sans effet notable sur la glycémie à jeun (tableau II). Une légère perte pondérale a également été observée après les 24 semaines de traitement (de 0,5 à 1,3 kg par rapport au groupe placebo). On relève une augmentation modérée des épisodes d'hypoglycémie symptomatique confirmée (< 60 mg/dl), variable cependant dans les 3 études disponibles (augmentation de près de 20% des patients dans l'étude asiatique, mais seulement de 5 à 8% dans les deux autres études). Cette situation a pu amener le médecin à réduire quelque peu la dose d'insuline basale dans le groupe lixisénatide (- 1,3 à 3,7 U/jour par rapport au groupe placebo).

Comme discuté précédemment (10), les agonistes des récepteurs du GLP-1 se distinguent par une durée d'action différente et par un impact plus ou moins prononcé sur la vidange gastrique et donc, sur le contrôle de l'hypergly-

cémie post-prandiale. L'exénatide dans sa formulation classique (deux injections par jour) (3) et le lixisénatide (une injection par jour) (11, 12) paraissent avoir la meilleure action de contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale, notamment par un effet plus marqué sur le ralentissement de la vidange gastrique. Ces agonistes des récepteurs du GLP-1 paraissent donc avoir un profil d'action adapté pour être combinés avantageusement avec une insuline basale, en visant une action complémentaire sur le contrôle glycémique, respectivement durant les phases post-prandiales et à distance des repas (période nocturne) (10). Dans une analyse rétrospective récente comparant les résultats de 2 essais avec insuline glargine + lixisénatide et 3 essais avec insuline glargine plus insuline rapide glulisine, la combinaison avec l'agoniste des récepteurs du GLP-1 arrivait à plus que doubler un taux de succès évalué par un critère composite combinant l'obtention d'une HbA_{1c} < 7 %, sans gain de poids et sans hypoglycémie symptomatique (odds ratio = 2,58; intervalle de confiance à 95 % : 1,23, 5,40; P=0,0119) (24).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Plus de 2.600 patients ont reçu le lixisénatide, seul ou en association, dans le cadre de 8 grandes études de phase III, contrôlées par placebo ou par comparateur actif, d'une durée de 24 semaines, avec parfois une extension jusqu'à 76 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (26,1 % *versus* 6,2 % sous placebo), les vomissements (10,5 % *versus* 1,8 % sous placebo) et les diarrhées. Les nausées et les vomissements ont été, pour la plupart, légers et transitoires. Ils sont survenus pendant les 3 premières

TABLEAU II. ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS *VERSUS* PLACEBO AYANT ÉTUDIÉ, PENDANT 24 SEMAINES, LES EFFETS DE L'AJOUT DU LIXISÉNATIDE (20 µG EN UNE INJECTION PAR JOUR) CHEZ DES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR INSULINE BASALE (+/- METFORMINE). LES DOSES D'INSULINE ÉTAIENT MAINTENUES CONSTANTES SAUF EN CAS D'HYPOLYCYCÉMIE OÙ ELLES POUVAIENT ÊTRE RÉDUITES. Δ : DIFFÉRENCE PAR RAPPORT À LA VALEUR AU MOMENT DE LA RANDOMISATION. GAJ : GLYCÉMIE À JEUN. GPP : GLYCÉMIE POST-PRANDIALE (2 HEURES APRÈS UN PETIT DÉJEUNER TEST).

Références	Patients n	HbA _{1c} %	ΔHbA _{1c} %	HbA _{1c} < 7% % patients	ΔGAJ mg/dl	Δ GPP mg/dl	ΔPoids kg
Seino et al 2012 (21)							
• Lixisénatide	154	8,54	- 0,77	35,6	- 8	- 143	- 0,38
• Placebo	157	8,52	+ 0,11	5,2	+ 4	- 3	+ 0,06
Riddle et al 2013 (22)							
• Lixisénatide	166	8,4	- 0,7	28,3	- 11	- 99	- 1,8
• Placebo	327	8,4	- 0,4	12,0	- 11	- 31	- 0,5
Riddle et al 2013 (23)							
• Lixisénatide	223	7,6	- 0,7	56	+ 5	- 56	+ 0,3
• Placebo	223	7,6	- 0,4	39	+ 9	+ 2	+ 1,2

semaines suivant l'instauration du traitement, pour ensuite progressivement diminuer durant les semaines qui ont suivi. Ils représentent, néanmoins, les causes d'arrêt du traitement les plus fréquentes dans le groupe du lixisénatide (nausées : 3,1 %; vomissements : 1,2 %).

Des hypoglycémies ont été observées lorsque le lixisénatide a été utilisé en association avec une combinaison metformine-sulfamide ou une insuline basale (différence absolue de l'ordre de 3 % seulement par rapport à l'ajout d'un placebo). Par contre, le risque hypoglycémique était augmenté de façon plus marquée en cas d'ajout du lixisénatide à une combinaison insuline basale plus sulfamide (différence absolue d'environ 25 %) et, dès lors, cette association n'est pas recommandée.

Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant le lixisénatide (dont 0,2 % de réactions anaphylactiques). Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,9 % des patients recevant le lixisénatide contre 1,4 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. La majorité des réactions ont été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement. Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes d'un peptide comme le lixisénatide (voir la structure du produit en début d'article), les patients traités peuvent développer des anticorps anti-lixisénatide, mais, apparemment, sans influence notable sur l'efficacité clinique ni sur le profil de tolérance. Ce type de manifestations indésirables avait déjà été rapporté avec l'exénatide (3).

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Les indications reconnues par l'EMA sont les suivantes : «Lyxumia® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat». Le lixisénatide n'est donc pas indiqué chez le patient diabétique de type 1 ni chez les enfants ou adolescents avec diabète de type 2. Il n'est également pas indiqué en cas de désir de grossesse, pendant la gestation et dans le décours de l'allaitement, compte tenu de l'absence de données disponibles dans ces différentes situations cliniques.

En Belgique, le lixisénatide (Lyxumia®) est remboursé avec des conditions plus restric-

tives que les indications officielles de l'EMA, à savoir uniquement chez les patients adultes avec un DT2 qui remplissent une des deux conditions suivantes : soit un contrôle glycémique insuffisant ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) malgré une combinaison de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant depuis au moins 3 mois; soit un contrôle glycémique insuffisant ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) malgré un traitement par une insuline basale (associée ou non à des antidiabétiques oraux - en pratique, généralement la metformine) depuis au moins 3 mois (fig. 1).

Le remboursement est accordé à ces conditions pour une période de 12 mois. La prolongation du remboursement du traitement par lixisénatide 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.

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Le traitement est initié à la dose de 10 µg par jour de lixisénatide pendant 14 jours (une seule étape de titration est suffisante, comme déjà discuté), de façon à limiter les éventuelles manifestations digestives pouvant être

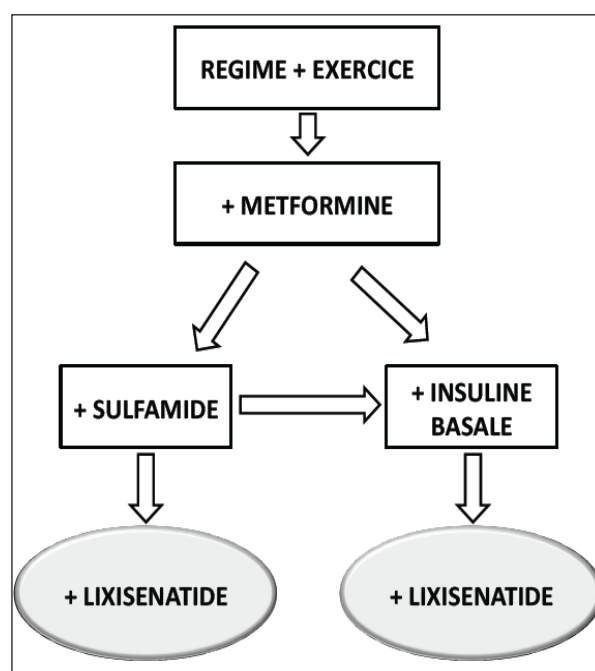


Figure 1. Positionnement du lixisénatide dans la prise en charge du diabète de type 2 (selon les modalités de remboursement actuellement en vigueur en Belgique).

observées avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 (nausées, vomissements) en début de traitement. Ensuite, la dose est augmentée à 20 µg par jour (dose fixe d'entretien). Le produit est administré une fois par jour dans l'heure qui précède le premier repas de la journée ou le repas du soir. En cas d'oubli, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant.

Lorsque le lixisénatide est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale (avec ou sans metformine), deux conditions imposées actuellement pour le remboursement en Belgique, une diminution de la dose du sulfamide ou de l'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique pourra alors s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale. Comme déjà signalé, l'ajout du lixisénatide à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, insistons sur le fait que le lixisénatide ne peut être associé à des insulines prémixées ou à des combinaisons d'insuline basale et d'insuline rapide, en l'absence d'études cliniques effectuées avec ces divers schémas thérapeutiques.

Aucun ajustement de la dose de lixisénatide n'est nécessaire en fonction de l'âge, en particulier au-delà de 65 ans. Cependant, l'expérience clinique chez les patients de 75 ans ou plus est limitée. Au vu des données pharmacocinétiques discutées précédemment, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr : 50-80 ml/min). Par contre, compte tenu des propriétés pharmacocinétiques déjà discutées, le lixisénatide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 ml/min) (expérience clinique limitée) et ne devrait pas être administré chez ceux atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (pas d'expérience clinique à ce jour). *A priori*, aucun ajustement de la dose de lixisénatide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (mais aucune expérience clinique n'a été rapportée jusqu'à présent).

CONCLUSION

Le lixisénatide est un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, administré en une seule injection par jour à la dose usuelle de 20 µg, et caractérisé par une action marquée sur la glycémie post-prandiale, notamment grâce à un ralentissement de la vidange gastrique. Il est indiqué et remboursé, sous conditions, après échec d'une bithérapie orale metformine-sulfamide, comme les deux autres médicaments de cette classe déjà sur le marché (exénatide et liraglutide), représentant alors une alternative au passage à l'insuline. Il est également le seul agoniste des récepteurs du GLP-1 à être remboursé actuellement en combinaison avec une injection d'insuline basale (avec ou sans antidiabétiques oraux), lorsque l'insulinothérapie basale ne permet pas d'atteindre l'objectif thérapeutique. Il représente alors une alternative intéressante par rapport à une intensification du schéma insulinaire faisant appel à des insulines à action rapide, avec moins de prise de poids et moins d'hypoglycémies et avec un profil de tolérance digestive tout à fait acceptable.

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, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884, 1886-1888.
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, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
6. Bolli GB, Owens DR.— Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist: Efficacy, safety and clinical implications for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Dec 24. doi: 10.1111/dom.12253. [Epub ahead of print]
7. Forst T, Pfitzner A.— Pharmacological profile, efficacy and safety of lixisenatide in type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, **14**, 2281-2296.
8. Meier JJ.— GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, **8**, 728-742.
9. Aronson R.— Optimizing glycemic control : lixisenatide and basal insulin in combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2013, **6**, 603-612.

10. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incrétine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 562-568.
11. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL.— Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*, 2013, **30**, 81-101.
12. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinstrasser A, et al.— Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes - Relationship to postprandial glycemia. *Regul Pept*, 2013, **185C**, 1-8.
13. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al.— Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 642-649.
14. Scheen AJ, Paquot N.— Options thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous l'association metformine-sulfamide. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 215-221.
15. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G.— Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*, 2010, **27**, 1024-1032.
16. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, et al.— Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2543-2550.
17. Ahren B, Vorokhobina N, Souhami E, et al.— Flexibility in timing of lixisenatide administration prior to either the main meal of the day or the breakfast in T2DM patients. *Proceedings of the Congress of the International Diabetes Federation*, Melbourne, Australia, December 2013 (ABS OP-0454).
18. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, et al.— Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med*, 2013, Sep 30. doi: 10.1111/dme.12328. [Epub ahead of print].
19. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al.— Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2945-2951.
20. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, et al.— Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in Type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications*, 2014, in press,
21. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al.— Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 910-917.
22. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al.— Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2489-2496.
23. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al.— Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2497-2503.
24. Raccach D, Lin J, Wang E, et al.— Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications*, 2014, **28**, 40-44.

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