



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 17 novembre 2016

# L'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2



**Rapport du jury**  
Texte court

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* G. HANS

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président :* GUY HANS

*Secrétaire :* HERMAN BEYERS (INAMI)

*Experts :* CHANTAL MATHIEU, MARTIN BUYSSCHAERT

*Représentant du groupe bibliographique :* BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER

*Président du jury :* IVAN LEUNCKENS

*Membres CEM :* FRANCIS HELLER, KRIS VAN HAECHT

*INAMI:* PIERRE CHEVALIER

## Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : G. GOESAERT, N. MORTIER, P. VAN CROMBRUGGE, M. VANHAEVERBEEK)

## Experts (orateurs)

M. BUYSSCHAERT, I. COLIN, G. GODERIS, C. MATHIEU, F. NOBELS, A. SCHEEN, M. VAN DE CASTEELE, L. VAN GAAL

## Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

17 novembre 2016

## L'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2

### Rapport du jury Texte court

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par *vzw Farmaka asbl*), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus : <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx> ).  
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président

Thibault Richard (spécialiste) Vice-président

Jos Tits (spécialiste)

Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

Ann Verhaegen (spécialiste)

Catherine Veys (médecin généraliste)

## Représentants des organismes assureurs

Bernard Debbaut

Anne Vergison

## Représentants des pharmaciens

Daniel Duh

Magali Van Steenkiste

## Représentants des paramédicaux

Dominique Antoine

Nadine Van Campenhout

## Représentants du public

Stijn Deceukelier

Nicole Pirotte

## Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table de matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	4
i.2. GRADE.....	5
i.3. Aperçu des spécialités .....	6
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>7</b>
1. Quels sont les objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et quelles approches sont-elles à prendre en compte ?.....	7
1.1. <i>Quels objectifs ?</i> .....	7
1.2. <i>Comment atteindre les objectifs ?</i> .....	9
2. Les objectifs thérapeutiques métaboliques (HbA1c, poids, pression artérielle, profil lipidique) doivent-ils être modulés selon les caractéristiques du patient individuel .....	11
notamment en fonction de .....	11
2.1. <i>L'objectif thérapeutique métabolique HbA1c doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel</i> .....	11
2.2.1. Généralités .....	11
2.2.2. HbA <sub>1c</sub> .....	11
2.2. <i>L'objectif thérapeutique métabolique poids doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel</i> .....	13
2.3. <i>L'objectif thérapeutique métabolique pression artérielle doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel</i> .....	13
2.4. <i>L'objectif thérapeutique métabolique profil lipidique doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel</i> .....	13
3. Agonistes du récepteur du GLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exénatide, exénatide à libération prolongée, liraglutide, lixisépatide).....	15
3.1. <i>Quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines),</i> .....	15
- <i>son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?</i> .....	15
- <i>son effet sur le poids corporel ?</i> .....	15
- <i>son effet sur la pression artérielle ?</i> .....	15
- <i>son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?</i> .....	15
- <i>sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?</i> .....	15
3.1.1. Albiglutide .....	15
3.1.1.1. Albiglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?.....	15
3.1.1.2. Albiglutide : son effet sur le poids corporel ? .....	16
3.1.1.3. Albiglutide : son effet sur la pression artérielle ? .....	16
3.1.1.4. Albiglutide : son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?.....	16
3.1.1.5. Albiglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	16
3.1.2. Dulaglutide .....	16
3.1.2.1. Dulaglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? .....	16
3.1.2.2. Dulaglutide : son effet sur le poids corporel ? .....	16
3.1.2.3. Dulaglutide : son effet sur la pression artérielle ? .....	16
3.1.2.4. Dulaglutide : son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? .....	17
3.1.2.5. Dulaglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	17
3.1.3. Exénatide (2x/jour).....	17
3.1.3.1. Exénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? .....	17
3.1.3.2. Exénatide (2x/jour) : son effet sur le poids corporel ?.....	17

3.1.3.3.	Exenatide (2x/jour) : son effet sur la pression artérielle ? .....	17
3.1.3.4.	Exénatide (2x/jour) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? .....	17
3.1.3.5.	Exenatide (2x/jour) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	17
3.1.4.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) .....	18
3.1.4.1.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? .....	18
3.1.4.2.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur le poids corporel ? .....	18
3.1.4.3.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur la pression artérielle ? .....	18
3.1.4.4.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? .....	18
3.1.4.5.	Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	18
3.1.5.	Liraglutide .....	18
3.1.5.1.	Liraglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? .....	18
3.1.5.2.	Liraglutide : son effet sur le poids corporel ? .....	19
3.1.5.3.	Liraglutide : son effet sur la pression artérielle ? .....	19
3.1.5.4.	Liraglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? .....	19
3.1.5.5.	Liraglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	19
3.1.6.	Lixisénatide .....	19
3.1.6.1.	Lixisénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? .....	19
3.1.6.2.	Lixisénatide : son effet sur le poids corporel ? .....	19
3.1.6.3.	Lixisénatide : son effet sur la pression artérielle ? .....	19
3.1.6.4.	Lixisénatide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? .....	20
3.1.6.5.	Lixisénatide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? .....	20
3.1.7.	Conclusion générale concernant l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur l'HbA <sub>1c</sub> , le poids, la pression artérielle, les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) et la sécurité .....	20
3.1.7.1.	Conclusion générale concernant l'effet sur l'HbA <sub>1c</sub> .....	20
3.1.7.2.	Conclusion générale concernant l'effet sur la perte de poids .....	20
3.1.7.3.	Conclusion générale concernant l'effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ..	20
3.1.7.4.	Conclusion générale du jury concernant l'effet sur la pression artérielle .....	21
3.1.7.5.	Conclusion générale concernant la sécurité .....	22
3.2.	<i>Quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ?</i> .....	22
3.3.	<i>Quelle est la population cible ?</i> .....	24
3.4.	<i>Comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ?</i> .....	24
4.	Quelle est la place des différents agonistes du récepteur du GLP-1 dans une stratégie rationnelle de prise en charge du diabète de type 2 ? .....	25
4.1.	<i>Généralités</i> .....	25
4.2.	<i>Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement</i> .....	26
4.2.1.	Monothérapie .....	26
4.2.2.	Bithérapie .....	26
4.2.3.	Trithérapie .....	27
4.2.4.	En combinaison avec de l'insuline basale .....	27
4.2.5.	Association chez les patients avec insuline bolus-basale ou prémix .....	27
4.2.6.	Remarques du jury à propos de l'algorithme thérapeutique .....	27
4.2.7.	Remarques complémentaires du jury .....	28

# Liste des abréviations utilisées

AD	Antidiabétique
AVC	Accident cérébrovasculaire
BID	Deux fois par jour
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CT	Cholestérol total
CV	Cardiovasculaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé (Estimated glomerular filtration rate - eGFR)
dL	Décilitre
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicines Agency
EXE	Exénatide
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gramme
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GPC	Guide de pratique clinique
HbA <sub>1c</sub>	Hémoglobine glyquée
HDL	High density lipoproteins (lipoprotéines de densité haute)
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
kg	Kilogramme
L	Litre
LDL	Low density lipoproteins (lipoprotéines de basse densité)
m <sup>2</sup>	Mètre carré
mg	Milligramme (10 <sup>-3</sup> g)
mL	Millilitre (10 <sup>-3</sup> L)
mmHg	Millimètre de mercure
mmol	Millimole
μmol	Micromole
NNT	Number needed to treat (=Nombre de Sujets à Traiter)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Pression artérielle
QW	Une fois par semaine
RCT	Randomized Controlled Trial (Essais Contrôlés Randomisés)
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter 2

# Introduction

Le jeudi 17 novembre 2016, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2.

La présente réunion de consensus est la 36<sup>e</sup> de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné le traitement du diabète de type 2 : la réunion du 29 mai 2008 concernait « L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète » et celle du 29 novembre 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins ». Cette conférence de consensus du 17 novembre 2016 ne reprendra pas ces sujets mais tentera d'établir la place rationnelle de ces nouveaux médicaments destinés à traiter le diabète que sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

Après un rappel des objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et des approches à prendre en compte, nous (ré)préciserons les données actuelles concernant les objectifs thérapeutiques métaboliques, particulièrement en matière de contrôle glycémique. Nous détaillerons, dans le cadre d'un algorithme d'un traitement hypoglycémiant, les modulations nécessaires selon les caractéristiques du patient (son âge, sa fragilité, la durée de son diabète, la présence de comorbidités, l'altération de sa fonction rénale, son surpoids).

Nous présenterons ensuite les différents médicaments agonistes du récepteur du GLP-1 actuellement disponibles sur le marché belge, en précisant les différences éventuelles pour leurs conditions de remboursement. Nous discuterons ensuite les données concernant leur efficacité et leur sécurité/tolérance versus autres traitements pour mieux déterminer leur place potentielle dans une stratégie thérapeutique rationnelle du diabète de type 2.

Nous terminerons par une synthèse ouverte sur les perspectives futures.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les diabétologues, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).



Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le texte complet (long) des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@inami.fgov.be](mailto:consensus@inami.fgov.be)).

## i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé). <http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 17 novembre 2016. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## i.2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT – Essais/Études Contrôlé(e)s Randomisé(e)s) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### Niveaux de recommandation

#### 1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### 2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



## i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

**Tableau 1.** Agonistes du récepteur du GLP-1 disponibles en Belgique à la date du 2 mai 2016, qui sont comparés à un placebo ou à d'autres médicaments antidiabétiques par le groupe bibliographique

▪ Agoniste du récepteur du GLP-1
▪ Albiglutide
▪ Dulaglutide
▪ Exénatide
▪ Exénatide extended release
▪ Lixisénatide
▪ Liraglutide

**Tableau 2.** Médicaments antidiabétiques à inclure dans la revue de la littérature du groupe bibliographique

▪ Comparateurs	
▪ Placebo	
▪ Autres médicaments antidiabétiques	
• Metformine	
• Sulfamidés hypoglycémisants	Glibenclamide Gliclazide Glimépiride Glipizide Gliquidone
• Thiazolidinediones	Pioglitazone
• Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
• D'autres analogues du GLP-1	(comparaison entre eux)
• Inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines)	Canagliflozine Empagliflozine
• Insuline	Insuline basale (insuline NPH, glargine, détémir) ou insuline basale-bolus ou 2-3x/jour insuline prémélangée



# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 17 novembre 2016, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Quels sont les objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et quelles approches sont-elles à prendre en compte ?

### 1.1. Quels objectifs ?

Le diabète de type 2 est une affection complexe qui se caractérise par une pathogénie beaucoup plus complexe que ce que l'on pensait dans le modèle classique d'insulinorésistance/défaillance des cellules bêta. Comme mécanisme central, on trouve, plus que ce que l'on ne le pensait précédemment, la régression progressive de l'activité des cellules bêta, entraînant une dégradation progressive du contrôle métabolique et généralement la nécessité d'une intensification progressive du traitement.

Le mécanisme pathogène complexe et les nombreuses comorbidités et complications font de ce traitement du diabète de type 2 un enjeu complexe.

Tous les GPC déclarent qu'un traitement efficace du diabète de type 2 doit être recherché. À cet égard, il convient non seulement de tenir compte des objectifs glycémiques mais aussi avec des objectifs qui touchent au domaine de la pression artérielle, des lipides et d'un mode de vie sain, y compris de la perte de poids. L'étude STENO 2 suggère qu'une approche multifactorielle des patients diabétiques du type 2 (avec microalbuminurie) donne une réduction effective tant des critères de jugement cardiovasculaires forts que de la mortalité.

L'objectif glycémique visé se fonde en premier lieu sur la détermination du taux de HbA<sub>1c</sub> pourvu qu'il puisse être déterminé de manière fiable. Si ce n'est pas possible, par exemple en cas d'insuffisance rénale, d'anémie, etc., nous utilisons les valeurs cibles pour la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun. Ces dernières sont également utilisées pour une adaptation du traitement en cas de variabilité importante de la glycémie et/ou en cas de fréquence trop importante d'hypoglycémies.

La diversité de l'état clinique des patients atteints de diabète de type 2 est telle qu'elle nécessite une individualisation des valeurs cibles. Les critères d'individualisation seront discutés plus loin.

Le jury recommande, dans le cadre du suivi de la plupart des textes de consensus et textes d'opinion :

- De viser pour cible générale une valeur d'HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 %.
- En cas de valeur cible plus stricte, on choisit une valeur inférieure à 6,5 %



- et, en cas valeur cible moins stricte, on vise une valeur jusqu'à 8 % (*GRADE B, forte recommandation*).

Pour les valeurs cibles de pression artérielle, le jury s'appuie sur la littérature et sur la décision du jury de la réunion de consensus « L'utilisation rationnelle de médicaments en cas d'hypertension artérielle, réunion du 11/05/2015 » : valeur cible de la pression artérielle < 140/90 mmHg (*GRADE C, recommandation forte*). En cas de complications microvasculaires, particulièrement de microalbuminurie, ou en cas de risque cérébrovasculaire élevé et/ou d'antécédents cardiovasculaires, une pression diastolique de 85 mmHg est recherchée (*faible recommandation*).

Concernant les lipides, le jury reprend le texte du consensus sur les lipides (Réunion de consensus du 22 mai 2014 - L'utilisation rationnelle des médicaments hypolipidémisants) : le jury ne recommande pas de détermination périodique de paramètres biologiques (CT, LDL-C,...) en vue d'atteindre une valeur cible mais cette option peut être mise œuvre pour évaluer l'observance thérapeutique du patient et l'améliorer dans le cadre de la relation médecin-patient. (*Faible recommandation*).

Le jury recommande de considérer comme des patients à risque élevé à très élevé de complications cardiovasculaires tous les patients atteints de diabète de type 2 et tous les patients atteints de diabète de type 1 qui présentent des signes de microangiopathie ou un facteur de risque majeur associé.

Les valeurs cibles pour le cholestérol qui sont préconisées dans la littérature sont données à titre indicatif et fondées sur un consensus.

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans le cadre du contrôle du diabète, mais aussi dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires en général : ces mesures doivent être discutées à chaque consultation.

Objectifs de poids :

- Chez des patients ayant un IMC initial > 25 kg/m<sup>2</sup>, on vise une réduction de poids de 5-10 %.
- Chez des patients ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, on vise une stabilisation du poids.

Objectifs de style de vie :

- L'arrêt du tabagisme doit être visé chez tout patient diabétique.
- Activité physique : viser une activité physique modérée, au minimum 150 minutes par semaine

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : uniquement chez des personnes atteintes d'une pathologie cardiovasculaire.

**Tableau 3.** En résumé : valeurs cibles générales

Paramètre	Cible
HBA <sub>1c</sub>	7 %
Glycémie à jeun	70-130 mg/dL
Glycémie postprandiale	<180 mg/dL
Pression artérielle	140/90 mmHg 140/85 mmHg en cas de complications microvasculaires et/ou de risque cérébrovasculaire élevé
Adaptations du mode de vie	Réduction de poids de 5-10 % si IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> Activité physique : 150 minutes/semaine Arrêt de tabagisme
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire	Seulement en cas de maladie cardiovasculaire



## 1.2. Comment atteindre les objectifs ?

**1.2.1.** En premier lieu, le jury tient à souligner la nécessité d'une approche multifactorielle.

Vu la complexité de l'affection et du traitement afférent, une implication du patient dans son traitement s'impose. Un travail d'éducation du patient et des conseils diététiques doivent être intégrés dès le début du traitement ; il convient également d'insister à chaque consultation sur l'importance d'effectuer suffisamment d'exercices physiques.

Etant donné les atteintes multi-systémiques causées par le diabète et l'importance d'une prise en charge adaptée précoce pour prévenir les complications, la prise en charge doit être multidisciplinaire et la responsabilité du traitement partagée entre les prestataires de soins avec une implication fondamentale du patient dans son traitement. Le trajet de soins vise à optimiser cette prise en charge multidisciplinaire.

NB : Les trajets de soins interviennent tardivement dans la prise en charge du patient diabétique étant donné qu'ils ne concernent que le patient sous insuline ou qui passe à l'insuline parce que insuffisamment contrôlé sous traitement oral.

Voir : <http://www.trajetdesoins.be/FR/Patients/Diabete/default.asp>

**1.2.2.** Ce que demande concrètement cette approche

### 1.2.2.1. Mesures générales

- a. Arrêt du tabagisme, avec un accompagnement de l'arrêt tabagique à recommander
- b. Alimentation
  - Une alimentation équilibrée ayant pour objectif d'atteindre une réduction pondérale de 5 à 10% du poids du corps en cas d'IMC >25
  - Quel régime alimentaire appliquer : on ne trouve dans la littérature aucune recommandation spécifique concernant le type de régime alimentaire qui doit être suivi
    - Pour assurer une réduction du risque cardiovasculaire, il faut recommander :
      - une réduction de l'apport en graisses saturées et un apport accru en graisses insaturées
      - une réduction générale de l'absorption de matières grasses
  - chaque patient doit être guidé, au moins une fois, par un diététicien/une diététicienne
- c. Activité physique :
  - Au moins 150 minutes d'activité physique par semaine
  - Activité physique modérée à intensive
  - Préférence donnée à la durée et aux exercices de musculation (consensus hypertension<sup>2</sup>)
  - Chez les patients très sédentaires, les patients obèses et/ou les patients présentant d'importantes comorbidités, un accompagnement professionnel doit être recommandé
- d. Une éducation patient par une infirmière référente en diabétologie doit être intégré dans le traitement du diabète de type 2 au moment du diagnostic en accordant une attention particulière à l'autonomisation et à l'engagement du patient dans son traitement
- e. Tous les patients qui présentent des pathologies ou des antécédents cardiovasculaires doivent se voir administrer des antiagrégants plaquettaires.

<sup>2</sup> Réunion de consensus du 5.11.2015 "L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle": L'exercice physique est recommandé pour abaisser la pression artérielle de jour. Cependant la littérature est hétérogène et les données pour la fréquence, l'intensité et le type d'exercice ne sont pas précises et relèvent avant tout d'avis d'experts. A l'heure actuelle basée sur certains RCTs, la prescription minimale semble correspondre à un niveau d'exercice qui oscille entre 40-60% de la consommation maximale d'oxygène, avec une fréquence d'au moins deux séances par semaine et d'une durée d'au moins 30 minutes. (GRADE B, forte recommandation)



1.2.2.2. Pour atteindre et maintenir les objectifs glycémiques, un titrage progressif des médicaments est nécessaire, en commençant par une monothérapie avec une préférence donnée à la metformine, évoluant ensuite vers une bithérapie et une trithérapie pour ensuite s'intensifier vers des schémas insuliniques complexes.

Une réévaluation des valeurs cibles glycémiques et générales doit se faire sur une base régulière afin d'ajuster le traitement. Un contrôle régulier du taux de HbA<sub>1c</sub> et une réévaluation du traitement en fonction de l'objectif individuel visé pour ce patient permet de prévenir l'inertie thérapeutique.

En général, le jury propose une réévaluation du taux de HbA<sub>1c</sub> tous les 3 mois. Lorsque des cibles moins strictes sont recherchées, ce délai peut être étendu à 6 mois, de même lorsqu'un patient a atteint ses valeurs cibles durant une période plus prolongée. Autrement dit, en cas de peu d'évolution du tableau clinique et/ou de la glycémie/HbA<sub>1c</sub>, l'intervalle des contrôles peut être adapté à une fréquence de deux à trois fois par an.

Pour le titrage, le jury se base en principe sur le schéma de l'ADA. Il est conscient que les possibilités de choix sur une base individuelle ne se fondent pas sur des critères stricts et/ou scientifiques.

1.2.2.3. Pour ce qui concerne l'approche médicamenteuse de la pression artérielle et des lipides, le jury renvoie aux réunions de consensus qui ont traité ces questions.



## 2. Les objectifs thérapeutiques métaboliques (HbA<sub>1c</sub>, poids, pression artérielle, profil lipidique) doivent-ils être modulés selon les caractéristiques du patient individuel

notamment en fonction de

- son âge et/ou sa fragilité
- la durée de son diabète (fonction de la cellule bêta)
- la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, ...)
- l'altération de la fonction rénale
- la présence d'un surpoids ?

*Note*

*L'objectif précis selon le médicament sera précisé dans une autre question (plus précisément la question 3).*

### 2.1. L'objectif thérapeutique métabolique HbA<sub>1c</sub> doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

#### 2.2.1. Généralités

Les objectifs thérapeutiques doivent être adaptés en fonction des critères mentionnés, notamment l'âge, la durée du diabète, la présence de comorbidités et d'une insuffisance rénale.

En ce qui concerne l'obésité/le surpoids, il n'existe pas de preuve scientifique, de sorte que le jury n'émet aucune recommandation quant à l'ajustement des valeurs cibles en fonction du poids en attendant que des données scientifiques soient éventuellement disponibles. Sur la base des données apportées par un expert, le jury conseille en revanche d'utiliser de préférence des médicaments qui induisent potentiellement moins d'hypoglycémies chez des patients présentant un surpoids/une obésité, compte tenu de l'association décrite entre un gain de poids et l'apparition d'hypoglycémies.

#### 2.2.2. HbA<sub>1c</sub>

a) Valeur cible standard de 7%, valeur cible stricte <6,5% et valeur cible moins stricte <8% (*GRADE C, forte recommandation*).

b) Adaptations en fonction de :



- L'âge
  - Chez des personnes âgées présentant une comorbidité, une valeur cible moins stricte peut être visée (*GRADE C, forte recommandation*).
  - Chez les personnes âgées sans comorbidité, il ne faut pas tenir compte de la durée du diabète pour déterminer les objectifs cibles et la cible de référence peut être maintenue. (*Avis d'experts, forte recommandation*).
- La durée du diabète
  - Chez les patients jeunes, il ne faut pas tenir compte de la durée du diabète pour déterminer la valeur cible du taux de HbA<sub>1c</sub>. (*Avis d'expert, forte recommandation*).
  - Chez les patients âgés de >65 ans présentant déjà des comorbidités et ayant une durée de diabète plus longue, une valeur cible plus basse du taux de HbA<sub>1c</sub> entre 7 et 8% peut être visée. (*Avis d'expert, faible recommandation*).

**Tableau 4. Objectifs du traitement en fonction de l'âge, de la durée du diabète et des complications**

Table 2. Proposed Approximate HbA <sub>1c</sub> Targets Determined by Clinical Characteristics (in the Absence of Severe Hypoglycemia)*					
Age	Duration of Diabetes Mellitus	Complications			Treatment Intensity (HbA <sub>1c</sub> Target)†
		Macrovascular		Microvascular	
<45 y	Any	None	and	None or early	Most intensive (≤6.5%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Less intensive (~7.0%)
45–65 y	Short‡	None	and	None or early	Intensive (6.5%–7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Not intensive (7.0%–8.0%)
>65 y	Short‡	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Not intensive (7.0%–8.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Moderated (~8.0%)
>75 y or infirm at any age	Any	Any	and/or	Any	Moderated (~8.0%)

- Comorbidités
  - En l'absence, dans le dossier fourni, d'informations en rapport avec le type de comorbidités, le jury ne peut se prononcer.
- Une insuffisance rénale
  - La valeur cible pour le taux de HbA<sub>1c</sub> est habituellement de 7,0% (53 mmol/mol) (*GRADE B, forte recommandation*).
  - La valeur cible pour le taux de HbA<sub>1c</sub> est supérieure à 7,0% (53 mmol/mol) chez les patients présentant une comorbidité importante ou chez les patients ayant une espérance de vie limitée et un risque d'hypoglycémie (*GRADE C, forte recommandation*).
- Une hypoglycémie sévère
  - Chez les patients présentant une hypoglycémie fréquente et/ou une forte augmentation du risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée, un DFGe <60 mL/minute, une neuropathie diabétique connue, une précédente hypoglycémie sévère), on visera une valeur cible moins stricte (*GRADE C, forte recommandation*).



## 2.2. L'objectif thérapeutique métabolique poids doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

Une réduction du poids de 5 à 10% doit être visée en présence de surpoids/obésité. (*GRADE C, forte recommandation*).

En cas d'IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, on recherchera une stabilisation du poids. (*GRADE C, forte recommandation*).

Il n'existe pas d'arguments scientifiques suffisants pour adapter les objectifs de poids en fonction des critères mentionnés.

## 2.3. L'objectif thérapeutique métabolique pression artérielle doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

- a. Chez les personnes âgées en bonne santé, une valeur seuil de 150 mmHg de pression artérielle systolique peut être prise en compte. (*GRADE C*).  
Dans la plupart des guides de pratique clinique, on mentionne que pour les personnes très âgées (80 ans ou plus) non fragiles (ou en bonne santé), l'objectif du traitement vise une pression artérielle systolique <150 mmHg. La plupart des guides de pratique clinique et des avis d'experts mentionnent que, lors de la prise d'une décision sur les objectifs de traitement de personnes très âgées, il faut tenir compte de l'état de santé général, du degré de fragilité et de la tolérance au traitement. Le jury adhère à cette position (*GRADE C, forte recommandation*). Chez les personnes âgées fragiles, il est conseillé de ne pas faire baisser la pression sanguine systolique sous 130 mmHg (*GRADE C, forte recommandation*).
- b. Chez les patients diabétiques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé à <45 mL/minute : dans cette population, la valeur cible recommandée est la même que pour la population diabétique en général (*GRADE C, forte recommandation*).
- c. En cas de microalbuminurie et/ou de risque fortement accru d'affections cérébrovasculaires : valeur cible plus stricte <140/85 mmHg.
- d. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les valeurs cibles de pression artérielle en fonction de la durée du diabète ou chez des personnes obèses.

## 2.4. L'objectif thérapeutique métabolique profil lipidique doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

Le jury souscrit aux décisions de la réunion de consensus du 22 mai 2014 « L'utilisation rationnelle des médicaments hypolipémiants »

([http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_korte\\_tekst\\_20140522.pdf](http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20140522.pdf)):



- Nous ne recommandons pas de dosage systématique des paramètres biologiques (CT, LDL...) en vue d'atteindre une valeur cible, mais il peut être réalisé pour évaluer et améliorer l'observance du patient dans le cadre de la relation médecin-patient.
- Le jury recommande de considérer tous les patients atteints de diabète de type 2 comme des patients à risque très élevé de complications cardiovasculaires.
- Les valeurs cibles pour le cholestérol proposées dans la littérature sont provisoires et basées sur un consensus.
- On recommande de continuer le traitement en cas de diabète de type 2 nouvellement apparu sous une thérapie aux statines (*GRADE B, forte recommandation*).
- Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidités...) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être abordés correctement.
- Un traitement par statine est recommandé pour tous les patients avec antécédent cardiovasculaire (excepté un AVC hémorragique). Une statine est également recommandée pour les patients sans antécédent cardiovasculaire mais à risque élevé. Il est important que le médecin traitant détermine un risque individuel et l'explique à son patient en termes de nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement. (*Recommandation forte*)

Le jury estime que les valeurs cibles restent les mêmes, indépendamment de la fonction rénale, mais suit l'avis d'un guide de pratique clinique qui mentionne qu'en cas de diabète et de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <45 mL/minute, la dose des hypolipémiants doit être adaptée à la fonction rénale et non aux valeurs lipidiques cibles.



## 3. Agonistes du récepteur du GLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exénatide, exénatide à libération prolongée, liraglutide, lixisénatide)

### 3.1. Quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines),

- son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?
- son effet sur le poids corporel ?
- son effet sur la pression artérielle ?
- son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?
- sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

Remarque du jury : Le jury fait remarquer que l'expert cite aussi un effet différent du traitement sur la fréquence cardiaque :

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, une augmentation de 1,86 battements/minute versus placebo et de 1,90 battements/minute versus comparateur est rapportée dans une méta-analyse ayant inclus les études relatives au liraglutide, à l'exénatide-BID et -QW.

Les études "head-to-head" ont montré que l'augmentation de la fréquence cardiaque est moindre avec l'exénatide-BID versus liraglutide et exénatide-QW. Le dulaglutide semble aussi provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque à l'instar du liraglutide. L'albiglutide et le lixisénatide ne sont pas associés à une majoration de la fréquence cardiaque. L'augmentation très modérée de la fréquence cardiaque serait due à un mécanisme réflexe en réponse à la diminution de la PA et à la vasodilatation induite par certains agonistes du récepteur du GLP-1.

Les présents documents ne permettent pas d'établir avec certitude dans quelle mesure cet effet a une incidence sur l'apparition d'événements cardiovasculaires.

#### 3.1.1. Albiglutide

##### 3.1.1.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

L'albiglutide produit une réduction avérée du taux de HbA<sub>1c</sub> (baisse de HbA<sub>1c</sub> de 0,84-1,04) (GRADE B).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du taux de HbA<sub>1c</sub> est du même ordre de grandeur. (GRADE C).



### 3.1.1.2. Son effet sur le poids corporel ?

L'albiglutide, versus placebo, ne produit pas de réduction pondérale avérée (*GRADE C*).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus les molécules suivantes : les sulfamidés hypoglycémiants, la pioglitazone, l'insuline dans un ordre de grandeur de 2 à 5 kg (*GRADE C*).

### 3.1.1.3. Son effet sur la pression artérielle ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle.  
L'objectif thérapeutique est décrit en question 2.

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale donnée au point 3.1.7.

### 3.1.1.4. Son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

Vu le manque de données, le jury ne peut prendre de décision ici.

### 3.1.1.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale donnée au point 3.1.7.

## 3.1.2. Dulaglutide

### 3.1.2.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

Le dulaglutide permet une baisse avérée du taux de HbA<sub>1c</sub> (baisse de HbA<sub>1c</sub> de 0,84 - 1,3) (*GRADE C*).  
Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du taux de HbA<sub>1c</sub> est du même ordre de grandeur (*GRADE C*) sauf pour la sitagliptine 100 mg, qui produit une baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> inférieure à celle produite par le dulaglutide 1,5 mg (*GRADE C-B*).

### 3.1.2.2. Son effet sur le poids corporel ?

Le dulaglutide, contre placebo, produit une baisse pondérale avérée de 1,3 kg maximum (*GRADE B*).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus molécules suivantes : les inhibiteurs de la DPP4 (sitagliptine) et l'insuline, dans un ordre de grandeur de 1 à 3 kg. (*GRADE C*).

### 3.1.2.3. Son effet sur la pression artérielle ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.



### **3.1.2.4. Son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?**

Etant donné le manque de données, le jury ne peut prendre aucune décision ici.

### **3.1.2.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?**

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

## **3.1.3. Exénatide (2x/jour)**

### **3.1.3.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?**

L'exénatide permet une réduction du taux de HbA<sub>1c</sub>-avérée (baisse de HbA<sub>1c</sub> de 0,5- 0,7). (*GRADE B*)

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> est toutefois du même ordre, à chaque fois non statistiquement significativement. (*GRADE C*)

### **3.1.3.2. Son effet sur le poids corporel ?**

L'exénatide permet, versus placebo, une baisse de poids avérée de 0,7 - 2,8 kg. (*GRADE C-B*).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction pondérale n'est significative que versus molécules suivantes : sulfamidé hypoglycémiant et insuline dans un ordre de grandeur de 3 – 6 kg (*GRADE C*).

### **3.1.3.3. Son effet sur la pression artérielle ?**

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

### **3.1.3.4. Son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?**

Compte tenu du manque de données, le jury ne peut prendre de décision dans ce domaine.

### **3.1.3.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?**

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.



### 3.1.4. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine)

#### 3.1.4.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

La baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> produite par l'exénatide à libération prolongée est du même ordre de grandeur que celle produite par toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, (*GRADE C-B*) sauf pour la sitagliptine 100 mg, qui produit une baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> inférieure à celle produite par l'exénatide à libération prolongée à 2 mg (*GRADE B*).

#### 3.1.4.2. Son effet sur le poids corporel ?

On ne dispose d'aucune information sur l'exénatide à libération prolongée, versus placebo, pour la perte de poids.

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du poids n'est significative que par rapport aux molécules suivantes : la pioglitazone, la sitagliptine et l'insuline dans un ordre de grandeur de 1,5 à 5,1 kg. (*GRADE C-B*).

#### 3.1.4.3. Son effet sur la pression artérielle ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit dans la question 2.

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

#### 3.1.4.4. Son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

Vu le manque de données, le jury ne peut prendre de décision ici.

#### 3.1.4.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

### 3.1.5. Liraglutide

#### 3.1.5.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

Le liraglutide permet de faire baisser le taux de HbA<sub>1c</sub> (baisse du taux de HbA<sub>1c</sub>- de 0,6- 1,4). (*GRADE C-B*).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du taux de HbA<sub>1c</sub> est du même ordre de grandeur (*GRADE C-B*) sauf pour la sitagliptine 100 mg, qui induit une baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> inférieure à celle produite par le liraglutide 1,8 mg (*GRADE C-B*).



### 3.1.5.2. Son effet sur le poids corporel ?

Le liraglutide permet, versus placebo, une réduction de poids avérée de 0,3 -3,8 kg. (GRADE C-B).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus molécules suivantes : les sulfonylurées, la DPP4 (sitagliptine) et l'insuline, dans un ordre de grandeur de 1,62 à 4,9 kg. (GRADE C-B).

### 3.1.5.3. Son effet sur la pression artérielle ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

### 3.1.5.4. Son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

### 3.1.5.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

## 3.1.6. Lixisénatide

### 3.1.6.1. Son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

Le lixisénatide permet une réduction du taux de HbA<sub>1c</sub> (baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> de 0,27 - 0,74) (GRADE C-B).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> est du même ordre de grandeur (GRADE C).

### 3.1.6.2. Son effet sur le poids corporel ?

Le lixisénatide permet, versus placebo, une réduction de poids avérée d'un maximum de 1,3 kg. (GRADE C-B).

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse de poids n'est étudiée et prouvée que versus molécules suivantes : l'insuline dans un ordre de grandeur de 0,9 à 2 kg (GRADE C).

### 3.1.6.3. Son effet sur la pression artérielle ?

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.



### **3.1.6.4. Son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?**

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

### **3.1.6.5. Sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?**

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

## **3.1.7. Conclusion générale concernant l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur l'HbA<sub>1c</sub>, le poids, la pression artérielle, les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) et la sécurité**

### **3.1.7.1. Conclusion générale concernant l'effet sur l'HbA<sub>1c</sub>**

En ce qui concerne l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur le taux de HbA<sub>1c</sub>, le jury conclut que la diminution du taux de HbA<sub>1c</sub> obtenue est comparable à celle obtenue avec tous les autres agents antidiabétiques, sauf versus sitagliptine 100 mg, comparaison dans laquelle le dulaglutide, le liraglutide et l'exénatide à libération prolongée sont plus efficaces (*GRADE C*).

### **3.1.7.2. Conclusion générale concernant l'effet sur la perte de poids**

En ce qui concerne le poids corporel, le jury constate que la perte de poids est limitée en chiffres absolus. On ne peut en conclure que la perte de poids obtenue a également un effet positif sur les critères de jugement forts.

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse de poids est démontrée par rapport aux molécules suivantes : les sulfonylurées, la glitazone, la DPP4 (sitagliptine) et l'insuline dans un ordre de grandeur de 0,9 à 6 kg (*GRADE C*).

### **3.1.7.3. Conclusion générale concernant l'effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres)**

Pour l'ensemble des agonistes du récepteur du GLP-1, seules 2 études ont évalué des critères de jugements forts cliniquement pertinents. Ces études ont été conçues pour répondre aux exigences de la FDA par rapport à la sécurité cardiovasculaire des médicaments antidiabétiques. Elles ont donc cherché à démontrer que ces molécules n'augmentaient pas les évènements cardiovasculaires et la méthodologie a été choisie pour cela. L'étude ELIXA (lixisénatide) dans laquelle n'ont été inclus que des patients avec antécédents d'incident coronarien aigu (prévention tertiaire) et l'étude LEADER (liraglutide) qui a inclus une majorité de patients avec antécédents CV (prévention tertiaire) et 20% de patients avec prévention secondaire ou peut-être primaire ont satisfait au critère de non infériorité (marge supérieure de l'IC = 1,3, ce qui signifie que l'on accepte 30% de risque



supplémentaire). En outre, selon une seconde analyse prévue par son protocole expérimental, l'étude LEADER a démontré une supériorité sur le critère de jugement primaire composite HR 0,87 (IC 95% 0,78 à 0,97), NNT 67 (IC 95% 39-285) et sur des critères de jugement secondaires de mortalité cardiovasculaire (HR 0,78 (IC 95% 0,66-0,93) ; NNT 95 (IC 95% 61-298)) et mortalité totale HR 0,85 (IC 95% 0,74-0,97), NNT sur 3 ans de 89 (IC 95% 51-444). (GRADE B) Il faut préciser pour cette étude que les analyses de sous-groupes montrent un risque différent selon qu'il y avait ou non un antécédent de maladie cardio-vasculaire (et qu'il s'agissait donc de prévention tertiaire): antécédent cardio-vasculaire et âge  $\geq 50$  ans : HR 0,83 (IC 95% 0,74-0,93) et à risque de maladie cardiovasculaire (prévention secondaire/primaire) et âge  $\geq 60$  ans : HR = 1,20 (IC 95% 0,86 – 1,67). Avec un p pour l'interaction entre les deux groupes = 0,04. De même selon la fonction rénale  $< 60$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou  $\geq 60$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, le risque était respectivement de HR = 0,69 (IC 95% 0,57 – 0,85) et HR = 0,94 (IC 95% 0,83 - 1,07) avec un p pour l'interaction entre les deux groupes de 0,01.

On peut donc conclure que seul le liraglutide semble réduire les accidents cardiovasculaires uniquement dans une sous population de patients qui sont en prévention tertiaire. Cependant, Il n'est pas clair si le bénéfice observé dans le groupe liraglutide est attribuable au liraglutide (et à un possible effet protecteur), ou s'il est (en partie) la conséquence de l'emploi d'autres AD oraux dans le groupe placebo, médicaments qui peuvent avoir augmenté le risque cardiovasculaire par exemple par le biais d'hypoglycémies, ou encore si cet effet est la conséquence du meilleur contrôle de la glycémie et de la perte de poids observé dans le groupe liraglutide.

Les patients obèses avec antécédents d'incident coronarien pourraient-ils donc bénéficier plus d'un traitement par liraglutide que d'autres sous-groupes ? On attend la confirmation d'un éventuel effet cardioprotecteur de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 ou du liraglutide par d'autres études conçues pour répondre spécifiquement à cette question.

A noter, l'étude récente concernant le sémaglutide, à laquelle il a été fait allusion dans la présentation des experts, qui est également une étude de non-infériorité, dessinée pour établir la sécurité cardiovasculaire, mais avec une borne de non infériorité fixée à 1,8, ce qui signifie qu'on accepte 80% de risque supplémentaire. Cette étude a effectivement rassuré quant à l'absence de risque cardiovasculaire (qui n'est pas supérieur à la borne fixée), mais elle ne permet pas de conclure à un effet cardio protecteur du sémaglutide.

Vu ces données, le jury estime qu'il est trop tôt pour émettre une recommandation précise.

### 3.1.7.4. Conclusion générale du jury concernant l'effet sur la pression artérielle

Les études n'ont pas été initialement élaborées pour étudier l'effet sur la pression artérielle. Pour lira-exe (liraglutide 1 x par jour, exénatide 2 x par jour), il existe toutefois une méta-analyse qui montre un effet significatif avec une baisse de la pression artérielle systolique de 1,79 - 2,39 mmHg. (GRADE C).

Le jury estime que l'effet clinique de telles baisses de la pression artérielle n'est pas prouvé et veut donc en conclure que les agonistes du récepteur du GLP-1 ne doivent pas être choisis comme antihypertenseurs mais que chaque baisse de la pression artérielle peut contribuer à un meilleur état métabolique du patient diabétique (GRADE C).



### 3.1.7.5. Conclusion générale concernant la sécurité

Le jury souligne la mauvaise qualité des études qui rapportent les effets secondaires et le dessin qui n'est pas prévu pour évaluer les données de sécurité ce qui explique l'absence fréquente d'analyse statistique pour ces effets. En outre les études sont de durée courte et ne permettent pas d'évaluer des effets rares survenant des années après l'exposition au médicament

- Les agonistes du récepteur du GLP-1 semblent être des molécules relativement sûres, qui présentent principalement des **effets indésirables gastro-intestinaux** plus fréquents que les autres classes de médicaments antidiabétiques. Cet effet est probablement lié au retard de vidange gastrique et les molécules à courte durée d'action exénatide bid et lixisénatide y semblent plus fréquemment associées (avis d'expert). Ces effets s'améliorent avec le temps.
- Les **réactions au site d'injection** semblent peu sévères mais plus fréquentes avec les agonistes du récepteur du GLP-1 à longue durée d'action, excepté le dulaglutide. (avis d'expert). Les **hypoglycémies** ne semblent pas une préoccupation majeure avec cette classe de médicaments. Néanmoins au sein d'associations médicamenteuses comprenant de l'insuline ou un sulfamidé hypoglycémiant, ils augmentent le risque par rapport à de l'insuline ou à un sulfamidé hypoglycémiant pris seul. Il faut ajouter que l'évaluation du risque d'hypoglycémie médicamenteuse est fortement influencée par le type de patients recrutés, les objectifs thérapeutiques et le type de traitement comparateur utilisé
- Certains agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent entraîner **l'apparition d'anticorps neutralisants** qui pourraient en théorie limiter l'efficacité de ces molécules et causer un risque accru de réaction locale. Le jury n'a pas d'information sur les répercussions cliniques de cette constatation. Le jury estime qu'il n'y a pas de raison de doser ces anticorps mais qu'en cas de réponse clinique diminuée, le traitement doit être adapté.
- Pour **l'insuffisance cardiaque congestive**, les études ELIXA et LEADER ont fourni des données rassurantes quant à l'absence de risque supplémentaire (*GRADE C à B*).
- Plusieurs effets physiologiques de ces molécules comme une légère accélération du rythme cardiaque, une action trophique sur les cellules bêta pancréatiques et C thyroïdiennes, ainsi que des données de cancer chez l'animal ont soulevé des inquiétudes par rapport à un risque accru de pancréatite, de cancer du pancréas et de la thyroïde. Jusqu'à présent, avec un recul limité à quelques années, on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de ces pathologies chez les patients traités dans le cadre des études cliniques. En outre, les quelques études observationnelles réalisées et les surveillances (passives) des agences de médicaments n'ont pas mis en évidence de signal d'augmentation de ce type de pathologie chez les patients traités. Néanmoins, la prudence reste de mise parce qu'aucune étude n'a été conçue pour répondre à ces questions et l'EMA a bien précisé qu'à l'heure actuelle, on ne peut pas conclure formellement à l'absence d'un lien entre ces pathologies et l'administration de ces médicaments. (EMA Press release 26 juillet 2013)

## 3.2. Quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ?

Le jury suit tant les guides de pratique clinique que l'opinion de l'expert pour affirmer que toutes les combinaisons sont possibles sauf la combinaison de l'agoniste du récepteur du GLP-1 avec un DPP4 et de l'agoniste du récepteur du GLP-1 avec les inhibiteurs du SGLT2 parce qu'ils agissent via le même mécanisme et parce que nous ne disposons actuellement que d'une seule étude en la matière. A l'heure actuelle, aucun agrément de l'EMA n'a été délivré pour la combinaison SGLT2/agoniste du récepteur du GLP-1.



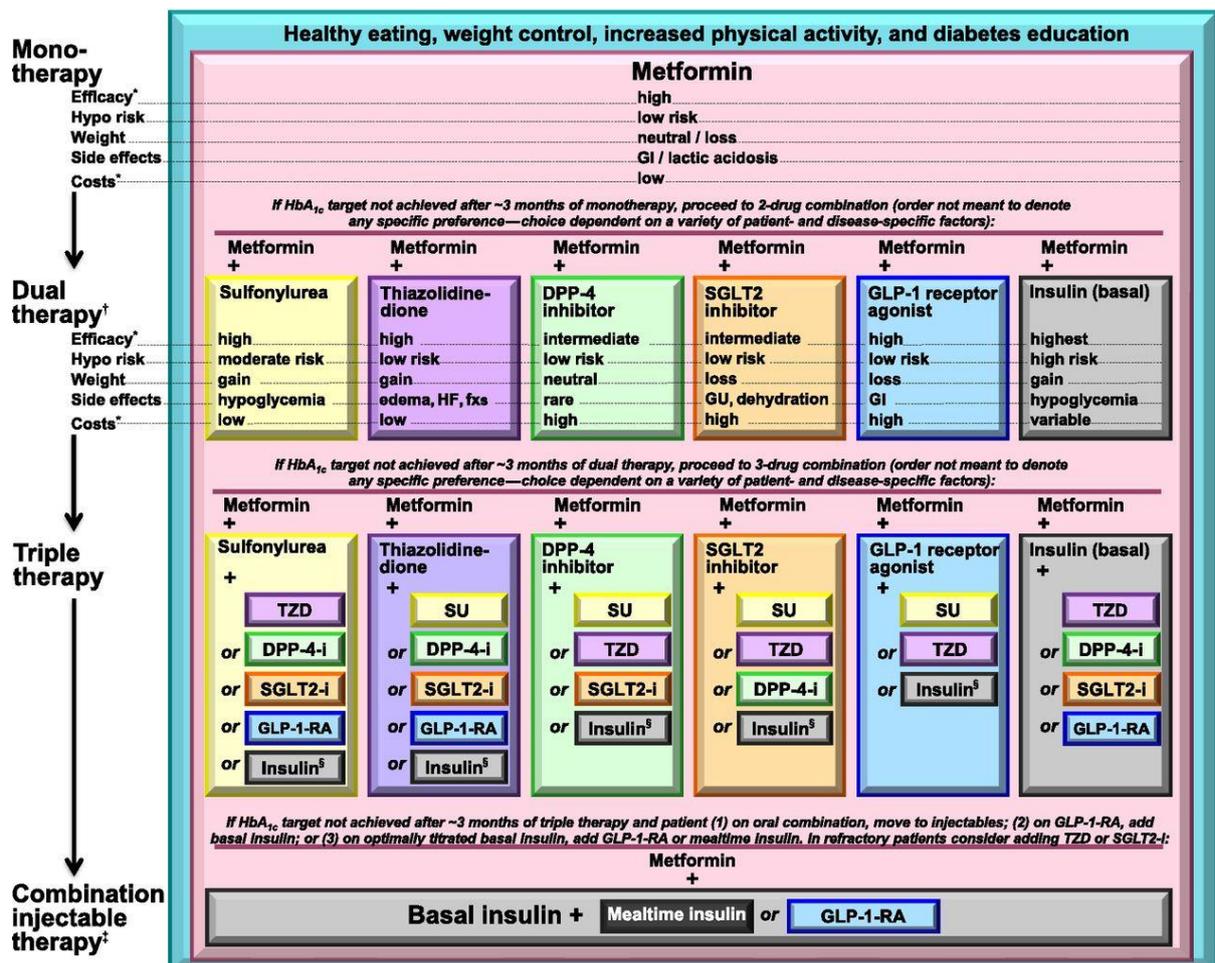
Comme il ressort du tableau de l'ADA-EASD, non seulement le message « DANS » le tableau est important mais le texte situé à gauche du tableau l'est tout autant (efficacy-hypo risk-weight-cost-side effects). Il y apparaît clairement que l'appréciation de la situation clinique individuelle est très importante pour s'assurer d'un choix rationnel.

Comme le diabète est une maladie évolutive avec épuisement progressif des cellules bêta, le jury tient à souligner qu'une combinaison rationnelle à un stade donné du traitement ne doit pas être définitive mais que d'autres combinaisons rationnelles sont également possibles au cours de l'évolution ultérieure de la maladie.

Le jury suit ici tant la littérature que les experts pour affirmer qu'il n'existe pas de combinaison rationnelle de premier choix qui se fonde sur des caractéristiques du produit (*forte recommandation*).

Des caractéristiques pharmaco-économiques et des caractéristiques individuelles du patient peuvent également dicter un bon choix.

Tableau 5. GPC ADA/EASD





### 3.3. Quelle est la population cible ?

Dans la littérature, on trouve très peu d'informations utiles concernant la population cible idéale pour les agonistes du récepteur du GLP-1 parce que les études sont réalisées sur une population pour laquelle des sous-groupes prédéfinis n'ont pas été spécifiés et aucune étude n'a inclus des sous-groupes homogènes de patients dans l'objectif de permettre de mieux définir des populations cibles.

C'est la raison pour laquelle les experts et les guides de pratique clinique suggèrent la nécessité d'évoluer vers une approche individuelle dans le traitement des patients diabétiques du type 2 (*GRADE C, faible recommandation*).

Ce qui est clair cependant, ce sont les effets et les effets indésirables décrits dans les études.

Le jury constate qu'aucune population cible spécifique ne peut être définie à partir des études.

Les patients présentant des contre-indications absolues aux agonistes du récepteur du GLP-1 sont exclus.

Les contre-indications sont les suivantes :

- Des antécédents de pancréatite.
- L'exénatide (2 x/jour et 1 x/semaine) et le lixisénatide ne peuvent pas être utilisés
  - o en cas d'insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute)
  - o en cas de troubles gastro-intestinaux graves (p. ex. gastroparésie)
- Le liraglutide, l'albiglutide, le dulaglutide et l'exénatide 1 x/semaine sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple.
- Le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

### 3.4. Comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ?

Le jury peut suivre les guides de pratique clinique dans leur suggestion de procéder, comme pour tous les antidiabétiques, à un suivi du taux de d'HbA<sub>1c</sub> tous les 3 mois. (*Avis d'experts, forte recommandation*). Si le taux de HbA<sub>1c</sub> est déjà depuis longtemps sous contrôle, un suivi 2-3 x/an peut être suffisant (*GRADE C, faible recommandation*).

Le jury suit également la recommandation de NICE déclarant que la recherche d'une baisse du taux de HbA<sub>1c</sub> de 1% après 6 mois constitue une bonne cible (*GRADE C, faible recommandation*).

Le jury souhaite ajouter que, pour éviter l'inertie thérapeutique, il est préférable de ne pas forcer le patient à s'en tenir à une thérapie (combinée) particulière si les objectifs ne sont pas atteints vu les nombreuses possibilités existantes (*GRADE C, faible recommandation*).



## 4. Quelle est la place des différents agonistes du récepteur du GLP-1 dans une stratégie rationnelle de prise en charge du diabète de type 2 ?

### 4.1. Généralités

- Le jury peut se conformer à l'avis des experts et déclare que l'étude de la littérature réalisée où les agonistes du récepteur du GLP-1 ont été étudiés est de qualité variable mais qu'elle démontre globalement qu'ils sont efficaces et sûrs et présentent comme tous les médicaments des avantages et des inconvénients.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 ont un effet bénéfique sur le taux de HbA<sub>1c</sub> versus placebo tant en monothérapie association avec les divers autres médicaments hypoglycémiants.
- L'effet sur le taux de HbA<sub>1c</sub> est, en outre, équivalent à celui de la metformine, des sulfamidés hypoglycémiants, de la pioglitazone, de l'insuline basale et de l'insuline prémixée. On constate une diminution supérieure limitée du taux de HbA<sub>1c</sub> par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4. Il n'existe pas d'études comparatives avec les inhibiteurs du SGLT2.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 n'ont pas d'effet négatif sur le poids, ni en monothérapie ni en thérapie combinée. Leur effet sur le poids est comparable à celui de la metformine et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Ils induisent par contre une perte de poids supérieure à celle obtenue avec les sulfamidés hypoglycémiants, la pioglitazone et l'insuline. On ne dispose pas non plus pour ce critère de données comparatives avec les inhibiteurs du SGLT2.
- Il n'apparaît pas clairement si la baisse de poids limitée et/ou l'absence d'une prise de poids en cas de prescription d'un autre médicament antidiabétique a également un effet sur les critères de jugement forts tels que la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 diminuent de façon limitée les chiffres de la pression artérielle tant en monothérapie qu'en thérapie combinée (pression artérielle systolique de 1-3 mmHg). Ici aussi, on ne peut dire clairement si cela contribue à une réduction du risque cardiovasculaire.
- Le risque d'hypoglycémie sévère est plus faible avec les agonistes du récepteur du GLP-1 qu'avec les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline. L'incidence d'hypoglycémies sévères est comparable à celle observée en cas d'utilisation de la metformine, des inhibiteurs de la DPP-4 et de la pioglitazone dans des études comparatives. Le risque d'hypoglycémie sévère augmente en thérapie combinée avec de l'insuline et des sulfamidés hypoglycémiants.
- Les contre-indications pour les agonistes du récepteur du GLP-1 sont les suivantes :
  - Un antécédent de pancréatite.
  - L'exénatide (2 x/jour et 1 x/semaine) et le lixénatide ne peuvent pas être utilisés
    - en cas d'insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute).
    - en cas de troubles gastro-intestinaux graves (p. ex. gastroparésie).
  - Le liraglutide, l'albiglutide, le dulaglutide et l'exénatide 1 x/semaine sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple.
  - Le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.



## 4.2. Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement

### 4.2.1. Monothérapie

- Malgré le niveau de preuves limité, attestant sa supériorité cardiovasculaire, la metformine reste encore le premier choix pour initier un traitement médicamenteux du diabète de type 2 (*GRADE C, forte recommandation*).
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont efficaces en monothérapie pour réduire le taux de HbA<sub>1c</sub>. Le jury conclut cependant qu'il n'existe actuellement pas d'arguments suffisants pour proposer ces produits en monothérapie. A titre tout à fait exceptionnel, des agonistes du récepteur du GLP-1 à action prolongée pourraient être envisagés chez des patients qui, atteints d'une affection physique ou psychique, ne peuvent respecter suffisamment leur traitement (par exemple, certains problèmes ORL, des troubles sévères de la déglutition, des cas de psychose...). (*Avis d'experts*)

### 4.2.2. Bithérapie

Le jury suit ici tant la littérature que les experts pour dire qu'il n'existe pas d'association de premier choix rationnel sur la base des caractéristiques des produits.

D'un point de vue pharmaco-économique et selon les caractéristiques individuelles du patient, il est en revanche possible de faire un choix.

- L'initiation d'un traitement avec les agonistes du récepteur du GLP-1 peut être prise en considération en bithérapie après traitement à la metformine chez :
  - les patients qui présentent une obésité morbide (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>), chez lesquels une prise de poids supplémentaire n'est pas souhaitable.
  - lorsque d'autres antidiabétiques per os ne peuvent être envisagés en raison d'une contre-indication, d'allergie ou d'hypersensibilité, de haut risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée), d'insuffisance rénale chronique modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 mL/minute), de neuropathie diabétique connue, d'antécédent d'hypoglycémie sévère).
- Le maintien des agonistes du récepteur du GLP-1 en bithérapie après l'initiation d'une trithérapie sous sulfamidés hypoglycémifiants et metformine doit être possible lorsque l'administration de la sulfonylurée peut être arrêtée en raison d'un bon contrôle métabolique et/ou de l'apparition d'hypoglycémies.
- Si la metformine ne peut pas être utilisée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- Certaines réserves existent pour les combinaisons bithérapeutiques suivantes avec un agoniste du récepteur du GLP-1:
  - La combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 et d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) n'a pas de sens.
  - On ne dispose actuellement que de preuves scientifiques limitées sur la combinaison SGLT2 / agoniste du récepteur du GLP-1 (pas encore d'agrément de l'EMA actuellement).



### 4.2.3. Trithérapie

- L'initiation d'un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1 peut être envisagé chez des patients sous bithérapie de metformine/ sulfamidé hypoglycémiant, metformine/pioglitazone et metformine/insuline basale.
- Après deux ADO (metformine, sulfamidé hypoglycémiant) on peut soit ajouter un troisième médicament oral soit une insuline basale soit un agoniste du récepteur du GLP-1, en particulier chez les patients avec obésité morbide qui risquent de prendre du poids sous insuline
- Le traitement alternatif consiste en une triple combinaison de metformine, de sulfamidé hypoglycémiant et d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un inhibiteur du SGLT2 ou en une combinaison d'un ou de deux de ces agents avec de l'insuline basale.

### 4.2.4. En combinaison avec de l'insuline basale

- L'initiation d'un traitement avec les agonistes du récepteur du GLP-1 peut être envisagée chez des patients dont le contrôle métabolique est insuffisant sous trithérapie metformine/sulfamidé hypoglycémiant/insuline basale, combinée ou non avec un ou plusieurs médicaments oraux.
- Si un patient reçoit une trithérapie de metformin, d'une sulfamidé hypoglycémiant et d'un agoniste du récepteur du GLP-1, une insuline basale peut être ajoutée au traitement si le contrôle métabolique de ce patient est insuffisant.
- Comme il n'existe pas d'indication documentée en faveur de l'utilisation de la pioglitazone combinée à celle de l'insuline, l'adjonction d'une insuline basale ne peut être envisagée chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés sous combinaison de metformine/pioglitazone/agonistes du récepteur du GLP-1.
- L'insuline glargine est l'insuline basale testée dans les études. Une étude porte sur la combinaison de liraglutide et d'insuline détémir. La combinaison avec de l'insuline NPH comme insuline basale n'a pas encore été testée.

### 4.2.5. Association chez les patients avec insuline bolus-basale ou prémix

- Il n'existe actuellement qu'une preuve scientifique limitée (pour le liraglutide uniquement) qui permettrait d'envisager l'association d'un agoniste du récepteur du GLP-1 chez des patients traités avec un schéma d'insuline bolus-basale ou prémix particulièrement chez des patients présentant une obésité morbide, dans l'objectif de pouvoir arrêter ou de supprimer l'administration d'insuline à action rapide.
- Cependant, l'association d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec une insuline bolus ou prémix n'a pas encore été approuvée par l'EMA.

### 4.2.6. Remarques du jury à propos de l'algorithme thérapeutique

- Le diabète de type 2 est une affection complexe qui se caractérise par une pathogénie beaucoup plus complexe que ce que l'on pensait dans le modèle classique d'insulinorésistance/défaillance des cellules-bêta. Comme processus central, on trouve, plus que ce que l'on pensait précédemment, la régression progressive de l'activité des cellules-bêta, entraînant une



régression progressive du contrôle métabolique et généralement la nécessité d'une intensification progressive du traitement.

- Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans le cadre du contrôle du diabète, mais aussi dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires en général : ces mesures doivent être discutées à chaque consultation
- L'intensification du traitement doit se faire lorsque le patient n'atteint pas sa valeur cible individuelle ou lorsqu'il ne parvient pas à la maintenir au bout de trois mois.
- Le choix individuel entre les différents médicaments se base sur les caractéristiques du patient (voir la réponse à la question 2) et sur la présence de comorbidités éventuelles lorsque d'autres antidiabétiques oraux ne peuvent être envisagés en raison d'une contre-indication, d'allergie ou d'hypersensibilité, de haut risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée), de débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 mL/minute, de neuropathie diabétique connue, d'antécédent d'hypoglycémie sévère).

### 4.2.7. Remarques complémentaires du jury

- Il existe une grande hétérogénéité dans la réponse thérapeutique individuelle des patients aux médicaments. En général, l'effet réducteur sur le taux de HbA<sub>1c</sub> est le plus important lorsque le taux de départ initial de HbA<sub>1c</sub> est plus élevé. Du reste, ce phénomène s'observe pour tous les traitements antidiabétiques. La perte de poids varie fortement aussi d'une personne à l'autre sans qu'aucun facteur ne permette de la prédire. Il n'existe aucune corrélation entre la perte de poids et l'effet sur le taux de HbA<sub>1c</sub>.
- Les connaissances scientifiques concernant l'agoniste du récepteur du GLP-1 sont actuellement encore en plein développement. Les possibilités d'utilisation de certains agonistes du récepteur du GLP-1 doivent être adaptées en fonction de ces connaissances en évolution et des indications telles que définies par l'EMA.
- Les recommandations pour le traitement du diabète de type 2 doivent tenir compte des possibilités budgétaires de l'Assurance maladie belge. A cet égard, il faut tenir compte tant des coûts directs (médicaments mêmes) que des coûts indirects tels que l'éducation, l'hospitalisation pour le démarrage de l'insulinothérapie ou l'hypoglycémie, le coût et la fréquence de l'autocontrôle, le congé maladie pour hypoglycémie, la qualité de vie, etc.
- L'industrie doit également être encouragée à réduire les prix afin de permettre et de maintenir une large utilisation des nouveaux médicaments dans les indications toujours plus vastes.