

## LE DIABÈTE EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE : QUO VADIS?\*

M. Buyschaert, S. Sadikot<sup>(1)</sup>

### Diabetes in Belgium and worldwide: *quo vadis?*

Diabetes mellitus is a major health problem for at least two main reasons: the disease's epidemic evolution and the risk of chronic, hyperglycemia-related complications.

This article aims at emphasizing the worldwide health problem of (pre)diabetes, while presenting approaches in order to better control the disease and its consequences.

#### What is already known about the topic?

Diabetes mellitus is currently growing in an epidemic manner, and poorly controlled hyperglycemia is associated with chronic complications.

#### What does this article bring up for us?

This article provides updated data about the diabetes mellitus epidemic, suggesting paths for reflection and action able to better control this major public health concern.

#### KEY WORDS

Diabète, épidémie, complications, éducation, prévention

Le diabète sucré est un défi de santé sociétal à l'échelle universelle, devenu majeur. Deux raisons principales en rendent compte : son évolution épidémique et le risque de complications chroniques secondaires à l'hyperglycémie.

Le but de cet article est de mieux mettre en évidence le problème du (pré) diabète en 2016 et de suggérer des approches qui permettraient de mieux contrôler la maladie (prédiabète et diabète) et ses conséquences.

#### Que savons-nous à ce propos ?

On sait que le diabète sucré évolue sur le mode épidémique et qu'une hyperglycémie mal contrôlée est couplée au développement de complications chroniques.

#### Que nous apporte cet article ?

L'article actualise les données de l'épidémie et propose des pistes de réflexion et d'action pour mieux contrôler ce problème dominant de santé publique.

C'est un fait validé par la communauté scientifique internationale: le diabète sucré en 2016 est un problème – un défi – de santé publique à l'échelle du monde. Pour au moins deux raisons: il y a d'abord son augmentation de prévalence (fréquence) selon un mode pandémique; il y a ensuite le génie malin de la maladie à développer, potentiellement, à long terme, une palette de "complications" invalidantes, en particulier cardiovasculaires. Ces deux constats font le *consensus* des sociétés savantes dont l'*International Diabetes Federation* (IDF) et nous semblent justifier un "état des lieux" d'urgence, d'autant plus qu'ils ne sont plus aujourd'hui inexorables. Notre propos concernera le diabète dit de "type 2" (anciennement dit de la maturité). Survenant habituellement après l'âge de 40 ans, le diabète de type 2 regroupe plus de 80% des diabètes. Il fait essentiellement suite à "l'occidentalisation" du mode vie conduisant, *via* une alimentation débridée et/ou une sédentarité chronique, à l'obésité qui en est le "*primum movens*", en induisant une "résistance à l'insuline".

Analysons dans un premier temps la pandémie. Il y a, en 2015, 415 millions de diabétiques dans le monde (soit 8.8 % de la population) et les projections de l'IDF indiquent qu'ils seront 640 millions (10.4 %) dans 25 ans! À ces chiffres vertigineux, il convient d'ajouter plus de 310 millions de personnes "prédiabétiques" (à risque de le devenir) qui seront près de 500 millions en 2040. Cette croissance concerne principalement les pays émergents et, en leur sein de manière plus ciblée, les populations à faibles revenus. C'est en Afrique que l'augmentation de prévalence sera la plus marquée. Ceci étant, l'Europe n'est point à l'abri avec aujourd'hui 60 et demain (2040) 70 millions de sujets atteints. En Belgique, dans le groupe d'âge [20-79 ans], l'IDF identifie plus de 540 000 cas, soit 6.7 % de notre population, et encore autant de personnes prédiabétiques. Le diabète est aussi directement responsable, dans notre pays, de près de 4250 décès par an! Enfin, par-delà, son coût économique est proche de 6 000 \$/an par personne diabétique.

Dans un second temps, nous ne pouvons passer sous silence le cadastre des dégâts “collatéraux” du diabète (“complications”) qui peuvent se développer après quelques années d’insuffisance thérapeutique et de médiocrité glycémique. Il s’agit de lésions micro- ou macrovasculaires abîmant principalement les yeux, les reins ou les nerfs des membres inférieurs. Ce sont cependant les complications cardiovasculaires – 2 à 4 fois plus fréquentes chez le diabétique que chez la personne non diabétique – qui restent à l’avant plan, favorisées d’ailleurs par d’autres facteurs de risque comme l’obésité *per se*, l’hypertension artérielle, l’excès de cholestérol et/ou le tabac. L’ampleur du problème est aussi en partie la conséquence d’une évolution souvent silencieuse et sournoise de la maladie: parce qu’il n’y a pas (ou peu) de symptômes de l’hyperglycémie (excès de sucre sanguin), 30 à 50 % (en fonction des pays) des diabétiques de type 2 ignorent leur maladie qui peut ainsi progresser sans qu’il n’y ait aucune prise en charge médicale.

Alors ces deux constats sont-ils vraiment, dans le champ du diabète, prédication d’apocalypse?

La réponse pourrait heureusement être “non”, à condition qu’il y ait une prise de conscience universelle, en amont et en aval du diabète.

En amont, il y a la prévention et le dépistage. Il est possible d’éviter la maladie par de “simples” mesures hygiéno-diététiques intégrant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière qui gomment l’excès pondéral. Une telle politique de santé serait à même d’enrayer la pandémie! En parallèle, un dépistage structuré, en particulier chez les personnes à risque (en surcharge de poids et/ou aux antécédents familiaux de diabète) permettrait d’implémenter une intervention thérapeutique précoce, au stade du prédiabète, évitant ainsi l’évolution vers un diabète “vrai” et ses conséquences.

En aval du diabète, quand le diagnostic a été posé, un traitement rigoureux amenant une (quasi) normalisation glycémique dès le début de la maladie met à l’abri des

complications tardives. C’est un fait démontré dans la littérature scientifique. Ceci étant, moins de 50% des patients atteignent cet objectif d’excellence.

Pourtant il n’est plus en 2016 utopie: un ensemble de médicaments et de progrès technologiques permet actuellement de tendre chez chaque malade vers cette maîtrise de l’hyperglycémie.

L’heure n’est donc plus à tergiverser, mais à agir. Parmi les pistes pour combattre le (pré)diabète, l’IDF et les Fédérations locales comme l’Association Belge du Diabète, privilégient désormais l’information et la sensibilisation. Elles sont réponse concrète à une méconnaissance globale de la maladie – de sa prévention au traitement. Nous sommes convaincus qu’à l’échelle de la Belgique, comme dans d’autres pays, nantis ou déshérités, une meilleure connaissance du diabète et de son contexte environnemental pourrait mener à la mise en place par les Autorités de mesures de prévention “dès l’école” et à un plan de dépistage relayé “sur le terrain” par les acteurs de santé, conscientisés à la problématique. Nous sommes convaincus qu’une telle pédagogie d’information, couplée à une prise en charge holistique des facteurs de risque, permettrait aussi d’éviter chez les personnes diabétiques les lésions vasculaires ou neurologiques qui, trop souvent encore, sont la rançon de l’ignorance et/ou de l’indifférence.

Cette approche ambitieuse nécessite évidemment un investissement sociétal important qui implique non seulement malades et soignants, mais aussi, par-delà, les responsables politiques. Ils ne peuvent regarder, indifférents, la pandémie et les conséquences de la maladie. Il est vrai que cette stratégie plurielle – de la prévention à l’optimisation glycémique et à la maîtrise des facteurs de risque – est onéreuse. Mais ce coût économique – et humain – du diabète, aujourd’hui, est moindre que celui du traitement, demain, de ses dégâts collatéraux. Dans le champ du diabète de type 2, guérir c’est d’abord prévenir.

## RÉFÉRENCES

1. M. Buysschaert. Diabétologie clinique. Editions De Beock, 2012.
2. IDF Diabetes Atlas 7th Edition, 2015
3. Bergman M, Buysschaert M, Schwartz P, *et al.* Diabetes prevention: global health policy and perspectives from the ground. *Diabetes Manag* (Lond) 2012; 2: 309-321.
4. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and current controversies) of diabetes and prediabetes. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 8-13.

## AFFILIATIONS

- (1) Dr Shaukat Sadikot, Diabétologue, Mumbai, India, Président de l’International Diabetes Federation

\* Adapté de la Libre Belgique « Diabète : éviter l’apocalypse » (13/11/2015)

## Correspondance

Pr. MARTIN BUYSSCHAERT (Pr. Ém.)

Université catholique de Louvain, Bruxelles  
Président de l’Association Belge du Diabète  
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

Pour vos patients  
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

**2%** de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>  
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ\*<sup>1,2</sup>

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT p= 0.0023]

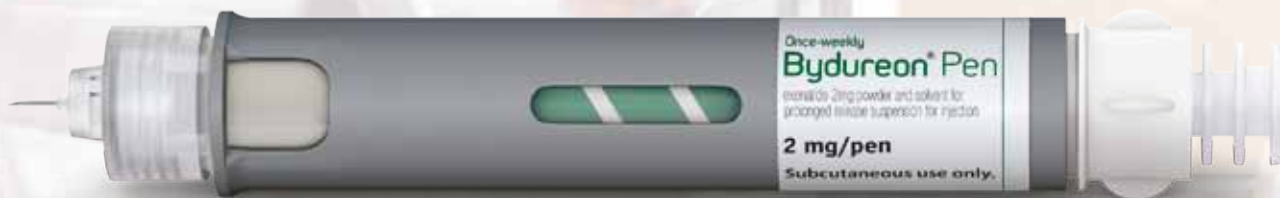
Bénéfice additionnel d'une perte de poids<sup>†2</sup>

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire<sup>2</sup>

Nouveau

1 Stylo simple et pratique<sup>2</sup>



Once-weekly 

**BYDUREON® Pen**

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

\* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT** BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.**Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Avant l'initiation de BYDUREON, il est fortement recommandé que les patients reçoivent un apprentissage par le professionnel de santé . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrasante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être administré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments.** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères ,par exemple une cholélitase.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables****Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source

comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.**Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées****Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent<sup>1</sup>), Diminution de l'appétit (Fréquent<sup>1-3</sup>), Déshydratation (Rare<sup>1</sup>) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent<sup>1-3</sup>), Dysgueusie (Peu fréquent<sup>4</sup>) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent<sup>4</sup>),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent<sup>1-3</sup>), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent<sup>1-3</sup>),Distension abdominale, Eructation (fréquent<sup>1</sup>),Constipation (Très fréquent<sup>1</sup>),Flatulence (fréquent<sup>1-3</sup>) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent<sup>1</sup>),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée), Abcès et cellulite au site d'injection ( Fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Hyperhidrose (Peu fréquent<sup>4</sup>),Alopécie (Peu fréquent<sup>4</sup>) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent<sup>1</sup>),Fatigue (fréquent<sup>1-3</sup>), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent<sup>1</sup>), Asthénie (Fréquent<sup>4</sup>),Nervosité (Rare<sup>4</sup>) **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare)<sup>1</sup> <sup>1</sup> Fréquence établie à partir de la base de données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) <sup>2</sup> Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.<sup>3</sup> La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.<sup>4</sup> Fréquence établie à partir des données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 3 111 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolu avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments , Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>