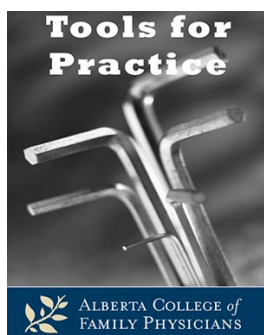


**Tools for Practice** est fièrement soutenu par l'Alberta College of Family Physicians (ACFP), un organisme professionnel bénévole qui représente en Alberta plus de 4 500 médecins de famille, résidents en médecine familiale et étudiants en médecine. Établi il y a plus de soixante ans, l'ACFP s'efforce d'atteindre l'excellence en médecine familiale grâce à des activités de sensibilisation, à la formation médicale continue et à la recherche en soins primaires. [www.acfp.ca](http://www.acfp.ca)

6 février 2017



## Les analogues des GLP-1 pour traiter le diabète : du bonbon?

**Question clinique : Les analogues des GLP-1 (peptides ressemblant au glucagon) améliorent-ils l'état des patients traités pour le diabète de type 2?**

**Conclusion : Comparativement à un placebo, le sémaglutide et le liraglutide, mais pas le lixisénatide, pris sur une période de deux à quatre ans, réduisent la maladie cardiovasculaire chez environ une personne diabétique sur 50 ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, peu importe les objectifs d'A1c visés (environ 7,5 %). Ces médicaments entraînent des pertes de poids de 0,7 à 4,3 kg. Cependant, environ un patient sur 25 de plus que ceux qui prennent un placebo cessent de les prendre en raison d'effets gastrointestinaux. Le risque de développer une tumeur demeure incertain.**

### Données probantes

Trois essais cliniques randomisés (ECR) ont été menés auprès de personnes diabétiques depuis 9 à 14 ans, âgées en moyenne entre 60 et 65 ans, et dont plus de 80 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. Tous les analogues des GLP-1 ont été administrés en injections sous-cutanées, par opposition au placebo. Les résultats statistiquement significatifs sont les suivants :

- Liraglutide (1,8 mg par jour) – 9 340 patients suivis pendant 3,8 ans<sup>1</sup> :
  - Diminution du taux d'A1c de 8,7 % à environ 7,7 % chez les patients traités au liraglutide, comparativement à 8,0 % chez les patients ayant reçu un placebo.
  - Maladie cardiovasculaire : 13 % contre 14 %; le nombre de sujets à traiter (NST) est de 53.
  - Mortalité : NST=72.
  - Effets nocifs : maladie de la vésicule biliaire; le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif (NNN) est de 83.
- Sémaglutide (0,5 ou 1 mg par semaine; résultats groupés) – 3 297 patients suivis pendant 2,1 ans<sup>2</sup> :

- Diminution du taux d'A1c de 8,7 % à 7,3 à 7,6 % chez les patients traités au sémaglutide, comparativement à 8,3 % chez les patients ayant reçu un placebo.
- Maladie cardiovasculaire : 6,6 % contre 8,9 %; NST=44.
- Mortalité : aucune différence.
- Effets nocifs : rétinopathie; NNN=83.
- Lixisénatide (20 mcg par jour) – 6 068 patients suivis pendant 2,1 ans<sup>3</sup> :
  - Variation du taux d'A1c de 7,6 % à environ 7,3 % chez les patients traités au lixisénatide, comparativement à environ 7,6 % chez les patients ayant reçu un placebo.
  - Maladie cardiovasculaire ou mortalité : aucune différence.
- Autres constatations : perte de poids (de 0,7 à 4,3 kg), diminution de la néphropathie (NST=67-98; non applicable au lixisénatide), aucune différence dans l'hypoglycémie, ou hypoglycémie plus faible [hypoglycémie moins prononcée chez les patients ayant pris du liraglutide (NST=112)], abandon du traitement par un plus grand nombre de patients que ceux qui prennent un placebo en raison d'irritation gastrointestinale (NNN=16-33).
- Le nombre de tumeurs (bénignes et malignes) a été plus élevé avec les agonistes des GLP-1 dans chaque étude<sup>1-3</sup>.
  - Selon les méta-analyses (absence de données dans les ECR susmentionnés sur le liraglutide et le sémaglutide) : aucun risque de cancer<sup>4, 5</sup>.
    - Sauf dans le cas des ECR de haut niveau ayant porté sur le liraglutide, le rapport des cotes est de 2,60 (de 1,08 à 6,27)<sup>5</sup>.
  - L'auteur de l'étude du BMJ se demande si la sécurité a été bien évaluée<sup>6</sup>.
  - Comme suite à une revue effectuée en 2014, la FDA et l'EMA « n'en sont pas venus à une conclusion définitive » quant au rapport de cause à effet entre les incrétines et (plus précisément) le cancer du pancréas, mentionnant que leurs préoccupations ne concordent pas avec les données probantes<sup>7</sup>.

### Contexte

- Les cliniciens devraient mettre l'accent sur les résultats axés sur le patient (p. ex. diminution de la maladie cardiovasculaire) plutôt que sur les sucres ou la microalbuminurie.
- Les méta-analyses de courts essais à petite échelle peuvent être trompeuses, comparativement à des ECR à grande échelle destinés à évaluer les résultats axés sur les patients.
  - Exemple : selon une méta-analyse antérieure ayant porté sur 53 essais de la DPP-4, il y aurait eu une diminution de la maladie cardiovasculaire<sup>8</sup>; or il est ressorti d'essais subséquents à grande échelle qu'il n'y avait eu aucun effet<sup>9</sup>.
- Le liraglutide est le seul agoniste des GLP-1 qui soit vendu au Canada et qui a fait l'objet d'un essai à grande échelle auprès de personnes souffrant de maladie cardiovasculaire (les autres agonistes sont le dulaglutide et l'exénatide); il coûte environ 185 \$ par mois et il n'est habituellement pas couvert par les régimes d'assurance.

### Auteurs

Adrienne J. Lindblad, B. Sc. (pharmacie), ACPR, D. Pharm., G. Michael Allan, M.D., CCMF

### Divulgateion

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.

### Références

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.*, N Engl J Med, 2016; 375:311-322.
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.*, N Engl J Med, 2016; 375(10):1834-1844.

3. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.*, N Engl J Med, 2015; 373:2247-2257.
4. Chen H, Zhou X, Chen T, *et al.*, Diabetes Ther, 2016; 7(4):725-742.
5. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF, Diabetes Res Clin Pract, 2012 Nov; 98(2):271-284.
6. Cohen D, BMJ, 2013; 346:f3680.
7. Egan AG, Blind E, Dunder K, *et al.*, New Engl J Med, 2014; 370:794-797.
8. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, *et al.*, Curr Med Res Opin, 2011; 27 Suppl 3:57-64.
9. Barry A, Allan GM, Tools for Practice, Internet : [https://www.acfp.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1447091011\\_tfp150dpp-4inhibitorfv2-fr.pdf](https://www.acfp.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1447091011_tfp150dpp-4inhibitorfv2-fr.pdf). Consulté le 18 janvier 2017.

**Tools for Practice** est un article bimensuel qui résume des données médicales probantes portant surtout sur des questions d'actualité et de l'information destinée à modifier la pratique. L'article est coordonné par G. Michael Allan, M.D., CCMF, et le contenu est rédigé par des médecins de famille praticiens auxquels se joint à l'occasion un professionnel de la santé d'une autre spécialité médicale ou d'une autre discipline de la santé. Chaque article est évalué par les pairs, ce qui garantit le respect de normes élevées de qualité, d'exactitude et d'intégrité scientifique. Si vous n'êtes pas membre de l'ACFP et que vous souhaitez recevoir les articles par courriel, veuillez vous abonner à la liste de distribution, à l'adresse <http://bit.ly/signupfortfp>. Vous pouvez consulter les articles archivés sur le site Web de l'ACFP.

Les opinions exprimées dans la présente communication sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue et la politique de l'Alberta College of Family Physicians.