

# Prévention du diabète type 2 chez le patient prédiabétique par le liraglutide ?

## Référence

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17) 30069-7

## Analyse de

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi et Laboratoire de Médecine factuelle, ULB

## Question clinique

Quelle est l'efficacité à 3 ans du liraglutide 3 mg versus placebo pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez des patients prédiabétiques ?

## Contexte

L'obésité et le prédiabète sont des facteurs de risque de développer un diabète de type 2 ainsi que les complications qui y sont liées (1). Dans une étude publiée en 2015, le liraglutide (un agoniste des récepteurs du GLP1) a montré une efficacité en termes de réduction du poids et d'amélioration de l'équilibre glycémique, à 56 semaines (2). La présente étude prolonge jusqu'à 160 semaines le suivi des patients prédiabétiques randomisés lors de cet essai.

## Résumé

### Population étudiée

- inclusion dans 191 centres spécialisés de 27 pays des adultes (plus de 18 ans) avec un BMI d'au moins 30 (ou au moins 27 si présence de comorbidités : dyslipidémie, hypertension artérielle ou les deux) et un prédiabète ; le prédiabète est défini de 3 manières différentes, selon les critères de l'American Diabetes Association : soit HbA1c de 5,7 à 6,4%, soit glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L ou de 100 à 125 mg/dL, soit glycémie 2 heures après une charge glucosée de 7,8 à 11 mmol/L ou de 140 à 199 mg/dL ; chaque mesure faite deux fois
- exclusion des patients qui présentent un diabète (type 1 ou 2), présence de médicaments influençant significativement le poids, ou une contre-indication à l'utilisation d'un agoniste du récepteur du GLP1 (à savoir : chirurgie bariatrique, antécédent de pancréatite, dépression, troubles psychiatriques sévères, histoire familiale de néoplasie endocrinienne ou thyroïdienne)
- 4992 patients ont été testés pour leur éligibilité, et 2254 patients ont été inclus
- les caractéristiques des patients sont bien équilibrées pour les deux bras ; plus de 75% des patients sont des femmes, d'un âge moyen de 47,5 ans (ET 11,7) ; les patients sont de race blanche à 84%, le BMI moyen est de 38,8 (ET 6,4) ; 33% des patients sont étiquetés dyslipidémiques, 42% hypertendus et 21% les deux (chiffres du bras liraglutide).

### Protocole d'étude

- étude randomisée 2 : 1, liraglutide SC (3 mg en escalade de 0,6 mg en 4 semaines (n = 1505 patients) versus placebo (n = 749 patients), en double aveugle
- tous les patients reçoivent des instructions claires et répétées pour augmenter leur activité physique (150 min par semaine) et diminuer leur prise calorique (500 kcal en-dessous des besoins énergétiques) avec évaluation une fois tous les deux mois de la prise alimentaire
- étude réalisée entre juin 2011 et mars 2015
- suivi jusqu'à la semaine 160, soit 104 semaines (ou 2 ans) après l'étude initiale.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire principal : mesure de l'incidence cumulée de diabète de type 2 à la semaine 160, et du temps moyen d'apparition du diabète à partir de l'inclusion
- co-critères de jugement primaires déjà évalués à la semaine 56 dans l'étude initiale : perte de poids, proportion de patients ayant perdus au moins 5% de poids, et ceux ayant perdus > 10%
- critères de jugement secondaires : mesures liées au poids, à la glycémie, paramètres de risque cardio-vasculaire ainsi que 4 questionnaires de qualité de vie à la semaine 160
- les effets indésirables
- le testing est fait par un modèle prenant en compte les **censures**
- les résultats sont calculés sur les données globales, la dernière donnée disponible étant considérée comme la donnée finale (procédure **LOCF** – « last observation carried forward » (3)).

## Résultats

- 47% des patients du bras liraglutide versus 55% du bras placebo n'ont pas terminé l'étude
- critère de jugement primaire : à 160 semaines, 26 (2%) patients sur 1472 sous liraglutide versus 46 (6%) sur 738 avec placebo ont un diagnostic observé de diabète de type 2 (DT2) ; le temps moyen de diagnostic du DT2 est respectivement de 99 (ET 47) vs 87 (ET 47) semaines ; ces résultats sont significatifs (RR de 0,21 avec IC à 95% de 0,13 à 0,34 ;  $p < 0,0001$ )
- critères de jugement secondaires :
  - perte de poids significativement supérieure sous liraglutide vs placebo : de -6,1% (ET 7,3) vs -1,9% (ET 6,3), la glycémie à jeun est diminuée de -0,41 mmol/L (avec IC à 95% de -0,46 à -0,36)
  - de manière significative, la résistance à l'insuline (HOMA-R) est diminuée de 17% (-21 à -12) et la fonction de la cellule  $\beta$  (HOMA-B) est augmentée de 15% (avec IC à 95% de 9 à 20)
  - 2 questionnaires de qualité de vie sur 4 sont significativement améliorés
- effets indésirables : les plus fréquents sont les problèmes gastro-intestinaux avec 2,9 événements liés au système vésiculaire par 100 **patients/année d'observation** dans le groupe liraglutide versus 1,2 dans le groupe placebo ; on observe 10 néoplasies (7 cancers, 3 nodules « précancéreux ») du sein dans le groupe liraglutide (chez 9 patientes), dont 7 cancers incidents la première année, et pas de cancer du sein dans le groupe placebo ; tendance suicidaire supérieure dans le groupe liraglutide.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement de 3 ans par 3 mg de liraglutide, associé à une augmentation de l'activité physique et à une restriction calorique diminue le risque d'apparition d'un diabète de type 2 chez les patients prédiabétiques en excès pondéral avec au moins un facteur de risque, ou obèses. Il pourrait donc y avoir un bénéfice en termes de santé pour ce type de patients. Les patients qui ont quitté l'étude n'ont pas été suivis, ce qui constitue une limitation.

## Financement de l'étude

Novo Nordisk Danemark, firme productrice du liraglutide.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Tous les auteurs sont liés à Novo Nordisk (2 sont employés par la firme) ; la firme a participé à toutes les phases de l'étude : elle a récolté les données, analysé les résultats, interprété et écrit conjointement avec les auteurs.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Des réserves sont à émettre quant aux définitions. Prédiabète et diabète sont définis par 3 critères qui n'ont pas la même sensibilité et spécificité (4), les fréquences observées sont donc des sommes d'éléments de définitions différentes.

Pour la randomisation et l'insu, aucune justification n'est apportée au déséquilibre 2 : 1 (5). Pour le calcul de la puissance, le taux d'attrition observé est inférieur au taux estimé. Les caractéristiques des patients sont bien équilibrées pour les deux bras mais absence d'informations sur le tabagisme. Les résultats pour le critère de jugement primaire principal sont exprimés en **ITT modifiée**. Ils ont pris en compte les patients randomisés qui ont reçu au moins un traitement et au moins une mesure d'un paramètre prévu au protocole. Le NNT calculé pour le critère de jugement primaire est présenté dans les suppléments (calculé à 14 sur le modèle de Weibull préspecifié) ; une analyse de sensibilité pour le ratio des temps d'incidence est faite et montre sa robustesse.

L'analyse des résultats pour les critères de jugement secondaires est faite sur les données globales (*ITT modifié, cf plus haut*), avec un taux d'attrition très élevé. La procédure LOCF est discutable s'il y a des raisons de penser qu'il y a un déséquilibre absolu entre les taux d'attrition (ici 53% vs 45%), ou un déséquilibre entre les causes d'attrition (ici 13% vs 6% pour effets indésirables) (3). Certains effets indésirables sont comptabilisés sur 172 semaines (pancréatites et néoplasies).

### Interprétation des résultats

Il faut louer l'exhaustivité de l'information fournie par cette RCT.

- Il y a de très importantes difficultés pour l'interprétation du critère de jugement primaire pour ce travail. Par rapport à la population incluse : les patients sont-ils volontaires ? Ont-ils essayé diverses méthodes préalables pour perdre du poids ? Sont-ils en situation d'échec ? Pourquoi ne pas avoir prévu une période d'essai ? Ceci limite considérablement la validité externe de ce travail. Le contrôle diététique et l'activité physique sont essentiels dans le diabète de type 2 ; sont-ils optimaux ici ?

Comparons les résultats du bras placebo à un an dans la présente étude avec les résultats de 2 études plus anciennes (6,7) :

Etude	Tuomilehto (6)	Diab Prev Pro RG (7)	Etude actuelle
BMI moyen (incl)	31,3	33,9	39
Perte de poids (Kg)	- 4,2	- 7	- 3,2

Nous pouvons émettre deux hypothèses : soit les patients sont très différents au plan de l'histoire du poids, et cela nous ramène à la question précédente, soit l'intervention de base n'a pas la même intensité, avec une moins bonne efficacité dans les deux bras de l'étude actuelle, favorisant ainsi indirectement le bras « liraglutide ». Dans l'histoire évolutive complexe du diabète (8), le critère de jugement primaire est un **critère « substitut »**. Quelle est la pertinence clinique de retarder de quelques semaines le « diagnostic » de diabète de type 2 ? De plus, un problème important pour le niveau de preuve de cette étude est la logique de l'essai : administrer un hypoglycémiant connu à des patients prédiabétiques va normaliser fréquemment la glycémie à jeun (et cela dès le début de l'étude, ce qui est effectivement observé), et donc retarder mécaniquement la conversion en diabète de type 2, dont une des définitions choisies est précisément la glycémie à jeun ? Notons que 12 semaines après la fin de l'étude, on observe 5 nouveaux cas de diabète dans le bras liraglutide, et un seul dans le bras placebo, avec retour de la glycémie à jeun à la moyenne de départ : ceci est un argument fort en faveur de cette interrogation logique.

La relation poids-diabète de type 2 est importante. Des études randomisées comparant la chirurgie bariatrique au traitement médical intensif dans le diabète sont publiées (9). Une étude comme celle-ci devrait apporter des arguments de bon niveau de preuve en faveur d'une intervention médicale efficace via le contrôle du poids, mais aucun argument n'est apporté, en particulier liant HOMA-R et B au poids... alors qu'une simple inférence statistique liant les données aurait pu être faite.

- En ce qui concerne l'interprétation des résultats pour les critères de jugement secondaires, il convient d'insister à nouveau sur la très importante perte d'information liée aux taux d'attrition, et aux limites de la procédure LOCF (3).
  - Pour les critères de jugement secondaires liés au poids à 3 ans : dans le bras contrôle, la perte de poids est de 2 kg (ET 7,3) comparée à 4,2 kg dans le bras comparable de l'étude (7) ; cela rejoint les remarques faites plus haut (intensité de l'intervention en faveur d'une perte de poids est-elle suffisante ?). Même remarque pour le tour de taille (-3,4 cm versus -4,4 cm).
  - Pour les critères de jugement secondaires liés à la glycémie : ces résultats doivent être interprétés dans le cadre de ce qui est connu du mode d'action du liraglutide au niveau de la cellule  $\beta$ . Il y a un effet stimulant direct, indépendamment de la perte de poids (10). A plus long terme, il faut réfléchir en termes de contrôle de la « glucotoxicité » (11). Les résultats observés n'apportent aucune information nouvelle.
  - Pour les critères de jugement secondaires de risque cardio-vasculaires : outre qu'il s'agit de critères intermédiaires, les résultats sont ténus et leur signification clinique est douteuse. Une méta-analyse publiée en 2018 confirme ce point de vue pour l'ensemble des interventions médicamenteuses pour perte de poids (12).
  - Pour les scores de qualité de vie : la fréquence d'administration des scores n'est pas clairement rapportée. On ne voit pas comment le LOCF a pu être appliqué à ces données. La différence entre la composante mentale et la composante physique du questionnaire SF-36 n'est pas étonnante (13).
- L'interprétation des résultats pour les effets indésirables. La présentation en chiffres globaux « embellit » la lecture ; ces patients ont présenté les effets indésirables attendus, dans le domaine digestif, du carrefour hépatobiliaire et dans le domaine thymique (excès de dépressions). Une méta-analyse publiée en 2016 compare les différentes interventions médicamenteuses possibles utilisées dans le cadre d'une obésité, classant le liraglutide avec l'OR le plus élevé pour l'abandon pour effets indésirables (14). Le nombre de cancers du sein dans le groupe liraglutide interpelle et demande une surveillance ultérieure.

Cependant, les auteurs n'ont pu convaincre qu'il existe une vraie valeur ajoutée de l'administration de 3 mg de liraglutide chez les patients prédiabétiques obèses, ou en surpoids avec facteurs de risques cardio-vasculaires, ceci en comparaison avec des mesures diététiques et une accentuation de l'exercice physique. Le retard d'incidence observé de DT2 peut être attribué à l'effet immédiat sur la glycémie à jeun et aucun argument fort liant la diminution observée du poids au critère de jugement primaire n'est apporté. Ce critère primaire est un critère « substitut » ; rien ne permet d'espérer une modification significative de l'histoire naturelle du DT2 chez ces patients. Compte tenu de la perte d'information liée aux défections en cours d'étude, l'analyse des critères de jugement secondaires doit être considérée comme purement indicative. Les effets indésirables sont ceux attendus d'un incrélinomimétique. L'excès observé de cancers du sein est à noter. Le liraglutide ne peut donc être considéré comme une solution à la prévention du diabète de type 2 chez l'obèse prédiabétique. Ceci rejoint l'opinion éditoriale exprimée dans le Lancet (15). Cette opinion est généralisable à l'ensemble de cette classe médicamenteuse (16).

## Conclusion de Minerva

Cette RCT, qui évalue le liraglutide en prévention du diabète type 2 chez le patient prédiabétique obèse ou en excès pondéral avec au moins un facteur de risque, montre qu'un traitement de 3 ans par 3 mg de liraglutide, associé à une augmentation de l'activité physique et à une restriction calorique, diminue le risque d'apparition d'un diabète de type 2. Le retard d'incidence observé peut être attribué à l'effet immédiat sur la glycémie à jeun et aucun argument fort liant la diminution observée du poids au critère de jugement primaire n'est apporté. Les effets indésirables sont nombreux et le nombre de cancers du sein observés interpelle.

## Pour la pratique

Les recommandations belges (SSMG) (17) pour la prévention du diabète de type 2 ne prévoient pas l'administration d'un incrétinomimétique. Le GPC de NICE publié en 2017 pour l'utilisation du liraglutide 3 mg dans le traitement de l'obésité prévoit explicitement l'arrêt de la médication après 12 semaines en cas d'échec de la perte de poids (18). UpToDate (19), dont l'analyse est qualitative sur ce point, souligne le manque de preuves pour l'utilisation de cette molécule dans l'indication préventive. Soulignons à nouveau l'idée que le risque cardiovasculaire du diabète de type 2 est multi-causal et peu lié à la glycémie moyenne, et qu'il convient de cibler particulièrement les autres facteurs de risque cardiovasculaire présents (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme) (8).

### Nom de marque

- liraglutide: Victoza®

**Références** voir site web