

# Discussions pratiques pour les médecins de famille

Présentateur : D<sup>r</sup> Nicolas Dugré

Animateur : D<sup>r</sup> Jeff Sisler

*Le 11 juin 2020*

## Divulcation de soutien financier

Ce programme ne bénéficie pas de soutien financier ou en nature d'autres organisations.



# Les grands et les petits moments de 2019

Nicolas Dugré, Pharm D, M Sc

11 juin 2020



# Présentation

- Pharmacien à la Clinique Universitaire de Médecine Familiale Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Professeur adjoint de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
- Membre du groupe PEER
- animateur des baladodiffusions Pharmascope

# Divulgence de l'enseignant/du présentateur

- **Enseignant** : Nicolas Dugré
- **Salaire**: CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Université de Montréal
- **Liens avec des commanditaires**:
  - **Subventions/soutien à la recherche**: Cercle du doyen Faculté de pharmacie UdeM
  - **Bureau des conférenciers/honoraires**: FMOQ, APES, OPQ, EnsembleIQ, Familiprix, Uniprix, Accès Pharma, Association des pharmaciens du Saguenay-Lac-St-Jean, CMDP Capitale-Nationale, Pharmascope, VigilanceSanté
  - **Brevet** : Malheureusement aucun
- **Autres**: J'ai volé du matériel à Mike Allan

PS. Les prix des médicaments proviennent des données québécoises



# Objectifs d'apprentissage

*À la fin de cette session, les participants pourront:*

- Expliquer les risques et les bénéfices associés à certains nouveaux médicaments
- Critiquer certaines publications scientifiques d'intérêt publiées en 2019
- Intégrer les résultats de certaines publications scientifiques d'intérêt à sa pratique



# Sémaglutide: analogue du GLP-1 oral

## Étude PIONEER-6

- Patients DB  $\geq 50$  ans avec MCAS ou IRC ou  $\geq 60$  ans avec facteur de risque CV supplémentaire randomisés à sémaglutide 14mg Die ou placebo
- 3183 patients randomisés à sémaglutide ou placebo durant  $\approx 15$  mois
  - Âge  $\approx 66$  ans, 69% hommes, HbA1c  $\approx 8,2\%$

## Résultats

- Issue composite mortalité cardiovasculaire/IM/AVC
  - 3,8% avec sémaglutide vs 4,8% avec placebo (HR 0,79; IC95% 0,57-1,11)
- Mortalité toute cause
  - 1,4% avec sémaglutide vs 2,8% avec placebo (HR 0,51; IC 0,31-0,84)
  - NNT à 15 mois = 72

# Sémaglutide: analogue du GLP-1 oral

## Résultats

- HbA1c → 0,7% plus basse avec sémaglutide
- Poids → 3,4kg de moins avec sémaglutide
- Effets indésirables sérieux
  - 18,9% sémaglutide vs 22,5% placebo (NSS)
- Abandon pour effet indésirable
  - 11,6% sémaglutide vs 6,5% placebo, surtout GI (NNH=20)

## Conclusion

- Résultats cardiovasculaires similaires aux analogues du GLP-1 injectables
- Nouvelle option orale mais ≈230\$/mois et prise AM à jeun



# Les inhibiteurs SGLT-2 en insuffisance cardiaque

## Étude DAPA-HF

- Patients  $\geq 18$  ans avec FeVG  $\leq 40\%$  et classe NYHA II-IV avec ou sans DB randomisés à dapagliflozine 10mg Die ou placebo
- 4744 patients randomisés à dapagliflozine ou placebo durant  $\approx 18$  mois
  - Âge  $\approx 66$  ans, 76% hommes

## Résultats

- Issue composite de mortalité CV + visite urgence/hospitalisation pour IC
  - 16,3% dapa vs 21,2% placebo (HR 0,74; IC95% 0,65-0,85; NNT=21)
  - Aucune différence selon présence de diabète

# Les inhibiteurs SGLT-2 en insuffisance cardiaque

## Résultats

- Issue composite rénale
  - 1,2% dapa vs 1,6% placebo (HR 0,71; IC95% 0,44-1,16; NNT = 250)
- Mortalité toute cause
  - 11,6% dapa vs 13,9% placebo (HR 0,83; IC95% 0,71-0,97; NNT = 44)
- Effets indésirables
  - Pas de différence pour effets indésirables sérieux ou abandons
- Acidocétose diabétique
  - 3 cas avec dapagliflozine vs 0 avec placebo

# Les inhibiteurs SGLT-2 en insuffisance cardiaque

## Conclusion

- Résultats impressionnants en insuffisance cardiaque
- Études avec canagliflozine et empagliflozine en cours
- En espérant que ce ne soit pas seulement l'effet diurétique...\$\$\$



# Baqsimi<sup>MC</sup>: glucagon intranasal

## Glucagon intranasal

- Traitement de l'hypoglycémie sévère chez le patient diabétique insulino-traité de 4 ans et plus

## Efficacité

- Deux études randomisées contre glucagon IM chez environ 160 patients avec hypoglycémies moyennes d'environ 2,5-3,0mmol/L
  - Pratiquement 100% d'efficacité

## Effets indésirables

- Larmoiement, inconfort nasal
- \*Effet ne serait pas affecté par congestion nasale!

# Baqsimi<sup>MC</sup>: glucagon intranasal

## Conclusion

- Nouvelle option intéressante probablement plus facile à administrer
- Environ 140\$ par dose
- Ça nous rappelle aussi l'importance du glucagon!



# Faire fondre son diabète?

## Étude DiRECT

- Patients de 20-65 ans avec DBII < 6 ans et IMC 27-45 sans insuline
  - 298 patients randomisés
  - Âge ≈55 ans, ≈ 60% hommes, IMC ≈35kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 7,6%

## Intervention

- Cessation des antidiabétiques et des antihypertenseurs
- Diète 850 calories/jour x 3-5 mois puis programme d'activité physique avec podomètre
- Reprise de la diète X 2-4 semaines si reprise de >2kg

# Faire fondre son diabète?

## Résultats

- Perte de poids moyenne à 2 ans
  - Intervention 8kg vs traitement usuel 2kg
- Rémission du diabète à 2 ans
  - Intervention 36% vs traitement usuel 3% (NNT = 4)

## Conclusion

- Bouger plus, manger moins, ça fait perdre du poids
- Perdre du poids améliore le contrôle du diabète!



# Les inhibiteurs SGLT-2 en néphropathie

## Étude **CREDESCENCE**

- Patients  $\geq 30$  ans avec DBII avec HbA1c 6,5-12,0% et néphropathie randomisés à canagliflozine 100mg Die ou placebo
  - Néphropathie définie par DFGe 30-90mL/min et RAC  $>30$ mg/mmol
- 4401 patients randomisés à canagliflozine ou placebo durant  $\approx 2,6$  ans
  - Âge  $\approx 63$  ans, 76% hommes,  $\approx 50\%$  avec antécédent CV

# Les inhibiteurs SGLT-2 en néphropathie

## Résultats

- Issue composite rénale
  - 11% canagliflozine vs 15% placebo (RR 0,72; IC95% 0,62-0,84; NNT = 24)
- Issue composite mortalité CV/IM/AVC
  - 10% canagliflozine vs 12% placebo (RR 0,81; IC95% 0,68-0,95; NNT = 42)
- Mortalité toute cause
  - 8% canagliflozine vs 9% placebo (non significatif)
- Effets indésirables sérieux
  - 3,3% canagliflozine vs 3,7% placebo (RR 0,91; IC95% 0,84-0,99)
  - Pas de différence sur amputations, fractures, hyperkaliémies, insuffisances rénales aiguës
  - Acidocétose 11/2200 vs 1/1197

# Les inhibiteurs SGLT-2 en néphropathie

## Conclusion

- Canagliflozine bénéfique et sécuritaire en insuffisance rénale au moins jusqu'à 30mL/min
- Bénéfices qui semblent toujours indépendants du sucre (mini différence de 0,25% sur l'HbA1c)
- Bref, c'est une très bonne nouvelle!

# Des nouvelles données pour les IPP

## Étude **COMPASS**

- Étude randomisée contrôlée de 27 395 patients évaluant aspirine vs rivaroxaban vs combinaison en MCAS/MAP
  - 17 598 patients sans indication d'IPP randomisés à pantoprazole 40mg Die vs placebo x 3 ans
  - Âge moyen 68 ans, ≈80% homme, ATCD IM 61%, DB 38%, ClCr<60mL/min 23%
  - Critère d'exclusion: haut risque de saignement

# Des nouvelles données pour les IPP

## Résultats

- Saignements, ulcère, érosion, perforation, obstruction GI

Sous-groupe	Pantoprazole	Placebo	NNT
Aspirine 100mg Die	0,8%	1,4%	≈175
Rivaroxaban 5mg BID	1,2%	1,3%	NSS
Rivaroxaban 2,5mg BID + aspirine 100mg Die	1,5%	1,3%	NSS

# Des nouvelles données pour les IPP

## Résultats

Effet indésirable	Pantoprazole	Placebo	NNH
Infections à C. Difficile	0,1%	<0,1%	NSS
Autres infections entériques	1,4%	1%	≈300
Insuffisance rénale chronique	2,1%	1,8%	NSS
Démence	0,6%	0,5%	NSS
Pneumonies	3,6%	3,6%	NSS
Fractures	2,3%	2,4%	NSS

## Conclusion

- Prudence avec les études observationnelles



# Les malédictions existent-elles?

## Étude Q Fever

- Équipe de microbiologistes au Royaume-Uni
- Randomisés à dire "Ça va être une journée tranquille" ou à ne pas dire le mot "tranquille"  
x 2 mois

## Conclusion

- Ça ne change rien sur la charge de travail ou le nombre de consultations 😞



# Omega-3 en prévention cardiovasculaire

## Contexte

- Revue systématique de 10 ERC et 77917 patients comparant omega-3 vs placebo >1 an → Aucune différence sur rien!
- Étude **ASCEND**
  - ERC de 15480 patients DB sans ATCD CV randomisés à omega-3 1g vs placebo durant suivi médian de 7,4 ans → Aucun impact clinique
- Étude **VITAL**
  - ERC de 25871 patients sans ATCD CV randomisés à omega-3 1g vs placebo durant suivi médian de 5,3 ans → Aucun impact clinique

[JAMA Cardiol.](#) 2018;3(3):225-234.

[N Engl J Med.](#) 2018;18;379(16):1540-1550.

[N Engl J Med.](#) 2019;380(1):23-32.



# Omega-3 en prévention cardiovasculaire

- EPA purifiée approuvée sous le nom commercial de Vascepa<sup>MD</sup> en décembre 2019

## Étude REDUCE-IT

- 8179 patients sous statine avec maladie CV établie ou diabète et autres facteurs de risque ET TG >1,51 randomisés à EPA ou placebo
- Résultats (suivi médian ≈ 4,9 ans)
  - Issue composée de mortalité CV, IM, AVC
    - EPA 11,2% vs placebo 14,8% (HR 0,74; IC95% 0,65-0,83; NNT=28)
  - Effets indésirables
    - ↑ risque fibrillation auriculaire (EPA 3% vs placebo 2%; NNH=100)

# Omega-3 en prévention cardiovasculaire

## Conclusion

- Résultats intéressants
  - Semblent indépendants des TG
  - $\approx 3600\$$  par année ( $\approx 500\,000\$$  pour sauver un événement CV)
- Une seule étude positive publiée pour le moment
  - Étude **STRENGTH** en cours, prévue fin 2020



# Colchicine en prévention cardiovasculaire

## Étude COLCOT

- Patients avec IM et angioplastie dans les 30 derniers jours
  - Randomisés à colchicine 0,5mg Die ou placebo
- Exclus: IC, AVC <3 mois, pontage, IM type 2, IRC, IH, ATCD cancer, MII, diarrhée chronique, trouble hématologique, corticostéroïdes chroniques, etc.
- 4745 patients randomisés à colchicine ou placebo durant médiane de 22 mois
  - Âge ≈61 ans, 81% hommes

## Résultats

- Composite de mortalité CV, IM, AVC, angine nécessitant revascularisation
  - 5,5% colchicine vs 7,1% placebo (HR 0,77; IC95% 0,61-0,96; NNT = 63)
  - Surtout influencés par revascularisation et AVC
- Pas de différence sur IM, mortalité, effets indésirables



# Colchicine en prévention cardiovasculaire

## Conclusion

- Résultats semblent intéressants mais impact clinique discutable
  - NNT 63 pour les événements CV sur 2 ans surtout influencé par le risque d'angine
  - Patients inclus semblent jeunes et pas trop malades
  - Produit abordable
  - Bien toléré à faible dose
  - Une seule étude

# Chronopharmaco en hypertension

## Étude HYGIA

- 19 084 patients HTA randomisés à tous les antihypertenseurs le matin vs  $\geq 1$  anti-HTA au coucher (Âge  $\approx 61$  ans, 56% hommes)

## Résultats (suivi médian $\approx 6,3$ ans)

- Anti-HTA totaux: 1,8 groupe AM vs 1,7 groupe HS
- 50% vs 37% de «non-dippers»
- $\downarrow$  événements CV (RR 0,57; IC95% 0,53-0,62; NNT $\approx 15$ )
- $\downarrow$  mortalité (RR 0,55; IC95% 0,48-0,63; NNT $\approx 35$ )

## Conclusion

- C'est louche, mais c'est facile et gratuit!



# Le romosozumab en ostéoporose

Inhibiteur de la sclérostine approuvé depuis août 2019 au Canada sous le nom de Evenity<sup>MC</sup> pour traiter l'ostéoporose chez la femme ménopausée

- Dose de 210mg SC une fois par mois avec suppléments de calcium et vit D X 12 mois seulement

## Contre-indications

- Présence d'hypocalcémie
- Antécédent d'IM ou d'AVC

# Le romosozumab en ostéoporose

## Efficacité

- Étude **FRAME**: ERC comparant romosozumab au placebo chez 7180 patientes ostéoporotiques durant 1 an
  - Fractures cliniques 1,6% romosozumab vs 2,5% placebo  
(RR 0,64; IC95% 0,46-0,89; NNT=112)
- Étude **ARCH**: ERC comparant romosozumab à alendronate chez 4093 patients ostéoporotiques avec antécédent fracture durant 1 an
  - Fractures cliniques 3,9% romosozumab vs 5,4% alendronate  
(RR 0,72; IC95%0,54-0,96; NNT = 67)

# Le romosozumab en ostéoporose

## Effets indésirables

- Ostéonécrose de la mâchoire, fractures atypiques du fémur, hypocalcémie
  - 1 cas sur 1 000 patients-années
- Événements cardiovasculaires (2,5% vs 1,9% dans l'étude ARCH)
- Réactions au site d'injection ≈5%

## Conclusion

- Innovation qui présente une efficacité intéressante, mais couteuse
  - Environ 700\$ par mois (vs ≈10\$ pour alendronate)
  - Aucune donnée à long terme ou chez l'homme

# La vitamine D: un monde sans fin

## Étude **VITAL**: Prévention du cancer et cardiovasculaire

- 25 871 patients sans antécédent CV/cancer randomisés à vitamine D 2000 unités Die ou placebo X  $\approx$  5 ans

## Résultats

- Aucune différence significative sur le risque de cancers ou sur les issues cardiovasculaires
- Aucun impact du niveau de vitamine D de base

# La vitamine D: un monde sans fin

## Étude D2d: Prévention du diabète

- 2423 patients pré-diabétiques randomisés à vitamine D 4000 unités Die ou placebo X  $\approx$  2,5 ans

## Résultats

- Aucune différence significative sur le risque de diabète
- Différence chez les patients avec vitamine D  $<30\text{nmol/L}$ 
  - (HR 0,38; IC95% 0,18-0,80)
  - Aucun nombre absolu rapporté



# La vitamine D: un monde sans fin

## Santé osseuse

- 311 patients sans ostéoporose randomisés à vitamine D 400u Die vs 4000 u Die vs 10 000u Die x 3 ans
  - 54% hommes, âge ≈ 62, Vit D ≈ 79 nmol/L, DMO score T ≈ 0

## Résultats

	400 UI/jr	4,000 UI/jr	10,000 UI/jr
Niveau de vit D(nmol/L)	77	132	144
↓ masse osseuse radiale	-1.2 %	-2.4%	-3.5%
↓ masse osseuse tibiale	-0.4%	-1.0%	-1.7%

# La vitamine D: un monde sans fin

## Étude **PETAL**: la vitamine D aux soins intensifs

- 1078 patients aux SI avec déficience en vitamine D (<50nmol/L) randomisés à vitamine D 540 000u X 1 vs placebo
  - 43% femmes, âge ≈ 55, Vit D ≈ 25-30 nmol/L

## Résultats

- Mortalité à 90 jours
  - Vitamine D 23,5% vs placebo 20,6%



# La vitamine D: un monde sans fin

## Conclusion

- Une déficience en vitamine D est associée à une tonne de maladie
  - Encore faut-il définir une déficience?
- L'utilisation de suppléments de vitamine D ne semble toutefois pas corriger la situation dans la majorité des cas
  - Les populations et les doses étudiées sont-elles bien sélectionnées?



# 5 conseils pour optimiser les bienfaits de vos vitamines

- 1) Laissez vos vitamines chez un ami qui habite à 2-3 km de chez vous. Au moment de prendre votre dose, rendez vous chez lui en marchant pour les prendre.
- 2) Si vous croyez aux bienfaits des hautes doses de vitamines, laissez vos vitamines chez un ami à 5-10 km de chez vous.
  - \*Note: vous pouvez prendre la petite dose une fois rendue, ça va faire pareil
  - \*Note 2: vous pouvez aussi ne rien prendre et juste marcher
- 3) Avant de prendre vos vitamines, veuillez les déposer à coté d'une assiette d'aliments sains et délicieux. Si vous avez toujours envie de prendre les vitamines, prenez-les et goutez-y.
- 4) De nombreuses vitamines sont excrétées dans l'urine lorsque consommées en trop grande quantité. Ainsi, pour éviter de demander des efforts inutiles à vos reins, mettez les vitamines directement dans la toilette.
- 5) Finalement, si vous voulez vraiment que vos vitamines soient efficaces, envoyez les dans des endroits où les déficiences nutritionnelles sont un réel problème. Le sentiment d'altruisme associé pourrait s'avérer plus bénéfique pour votre santé



Questions ?

