

Titre: Safety of GLP-1 receptor agonists and other second line antidiabetics in early pregnancy

Auteurs: Cesta CE et coll

Source: JAMA Inter Med 2024;184(2) 144-152

Type d'étude : Rétrospective, banques de données, 2009 à 2021

Pays: internationale: pays scandinaves, États-Unis, Israël

Buts : Évaluer le risque de malformation majeure fœtale des antidiabétiques (AnDB) de 2^{ème} ligne.

Méthodologie: Banques : banque des naissances des pays scandinaves, MarketScan research database, Maccabi Health services. Étude incluant le metformin (MTF), l'insuline (I), les sulfonyles (SU), les inhibiteurs de la DPP-4 (I DPP-4), les agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR GLP-1) et les inhibiteurs du SGLT2 (I SGLT2).

Exposition: de 90j avant la grossesse ad fin du 1^{er} trimestre. **Issues primaires :** malformations fœtale majeure et cardiaques avec suivi de 90j à 1 an après l'accouchement selon la banque. Groupe comparateur : toute la cohorte et femmes sous Insuline. HbA1c non considérée car non disponible pour toutes.

Inclusions : DB type 2 défini avec un algorithme compliqué mais standard

Exclusions : femmes exposées à des médicaments tératogènes connus, anomalie chromosomique du BB, grossesse multiple (banque des pays scandinaves et d'Israël uniquement)

Statistiques : Ajustement pour 1) pays, âge maternel, année de la grossesse, obésité pour la banque des pays scandinaves et 2) année de grossesse et obésité pour la banque américaine.

Résultats: Parmi 3 514 865 femmes, 51 826 avec DB2 : 36 678 sans médication et parmi les autres 50% sous MTF, 34% sous I, 9% sous SU, 4,5% sous I DPP-4, 6,2% sous AR GLP-1 et 2,2% sous I SGLT2.

Exposition médicamenteuse surtout aux États-Unis et augmentation avec le temps de tous les AnDB de 2^{ème} ligne sauf les sulfonyles. Comme attendu, les femmes obèses reçoivent surtout des AR GLP-1.

HbA1c connue chez 972 femmes/51 826 : plus élevée chez celles sous médication.

Comparé à l'ensemble de la cohorte, augmentation statistiquement significative du taux de malformation fœtale chez les DB2 (5,3% vs 3,7%) **sauf** celles sous MTF et celles non exposées aux médicaments.

Comparé aux femmes sous insuline, pas de différence statistiquement significative du risque de toute malformation majeure et de malformation cardiaque.

Sous-étude sur les prescriptions faites à T1 : idem mais n=2 112 femmes

Discussion des auteurs : Forces : étude limitée aux DB2 pour ne pas introduire un biais d'indication; 1^{ère} étude communiquant des informations de ce type.

Limitations : Biais d'indication (obésité, atteinte cardiaque ou rénale); pas d'ajustement pour le contrôle du DB, mais ceci est sous-entendu car HbA1c plus élevée chez les femmes sous AnDB de 2^{ème} ligne; passage d'un médicament à l'insuline en début de grossesse peut sous-estimer les risques; pas d'inclusion des mortinaissances, des avortements spontanés ou provoqués; n petit pour les nouveaux médicaments.

Conclusion des auteurs : les AnDB de 2^{ème} ligne semblent être sécuritaires mais d'autres études doivent être entreprises pour confirmer ces observations.

Discussion du groupe : Étude très intéressante car question d'actualité et qui touche beaucoup de cliniciens. La cohorte provient en majorité des pays scandinaves, mais la majorité des données sur les AnDB provient de la banque américaine: biais ?? Taux de malformation de la cohorte peut-être un peu plus élevé qu'attendu, compte tenu des exclusions : effet résiduel de Chernobyl ?? Nous aurions aimé avoir des données claires du contrôle du DB. Autres commentaires: une prescription n'est pas une consommation; prise ds les 90j avant grossesse n'est pas une preuve de prise pd l'embryogénèse; pas d'ajustement pour l'histoire familiale de malformation ni pour la prise de plusieurs AnDB, d'acide folique ou multivitamines; les AnDB de 2^{ème} ligne ne semblent pas associés à un meilleur contrôle du DB. Validités interne et externe élevées à modérées.

Conclusions : Cette étude est rassurante mais doit être validée. Elle souligne, de manière indirecte, l'importance du contrôle du DB.