

Description des infarctus du myocarde et des sous-types dans l'étude LEADER

Auteurs : Michel Marre,¹ Michael A. Nauck,² John B. Buse,³ Tea Monk-Hansen,⁴ Søren Rasmussen,⁴ Marianne Bach Treppendahl,⁴ Steven P. Marso;⁵ on behalf of the LEADER Trial Steering Committee and Investigators. – Poster N° P324

¹ CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, France; ²Division of Diabetology, St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Allemagne; ³Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, Etats-Unis; ⁴Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁵Research Medical Center, Kansas City, MO, Etats-Unis.

Objectif de l'étude

- Le liraglutide, un analogue du GLP-1 humain, est indiqué dans le traitement des diabétiques de type 2 (DT2) adultes¹.
- Les effets à long terme du liraglutide ont été évalués dans l'étude de phase IIIb LEADER (NCT01179048), étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée versus placebo². Le critère principal était un critère composite : 1^{ère} occurrence d'un décès de cause cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) non fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal.
- L'objectif de cette analyse était de caractériser les IDM survenus en cours d'étude dans chaque bras de traitement : incidence, type, évolution et niveaux de troponine.

Méthodes

- Le schéma de l'étude LEADER et les résultats sur le critère principal ont déjà été publiés². En résumé, 9 340 patients DT2 à haut risque CV ont été randomisés pour recevoir liraglutide 1,8 mg (ou la dose maximale tolérée)/jour (n=4 668) ou un placebo (n=4 672), tous deux en association à un traitement standard avec une période de suivi d'une durée de 3,5 à 5 ans².
- Les IDM ont été adjudiqués et classifiés en aveugle par un comité d'adjudication externe, indépendant et composé de cardiologues expérimentés.
- Dans cette analyse *post-hoc*, les différences entre les bras de traitement ont été analysées selon un modèle de régression de Poisson ajusté sur le temps d'observation individuel dans l'étude (taux observés pour tous les IDM), un test du Chi² (antécédents CV à l'inclusion) et un test exact de Fisher (sous types d'IDM symptomatiques et niveaux de troponine).

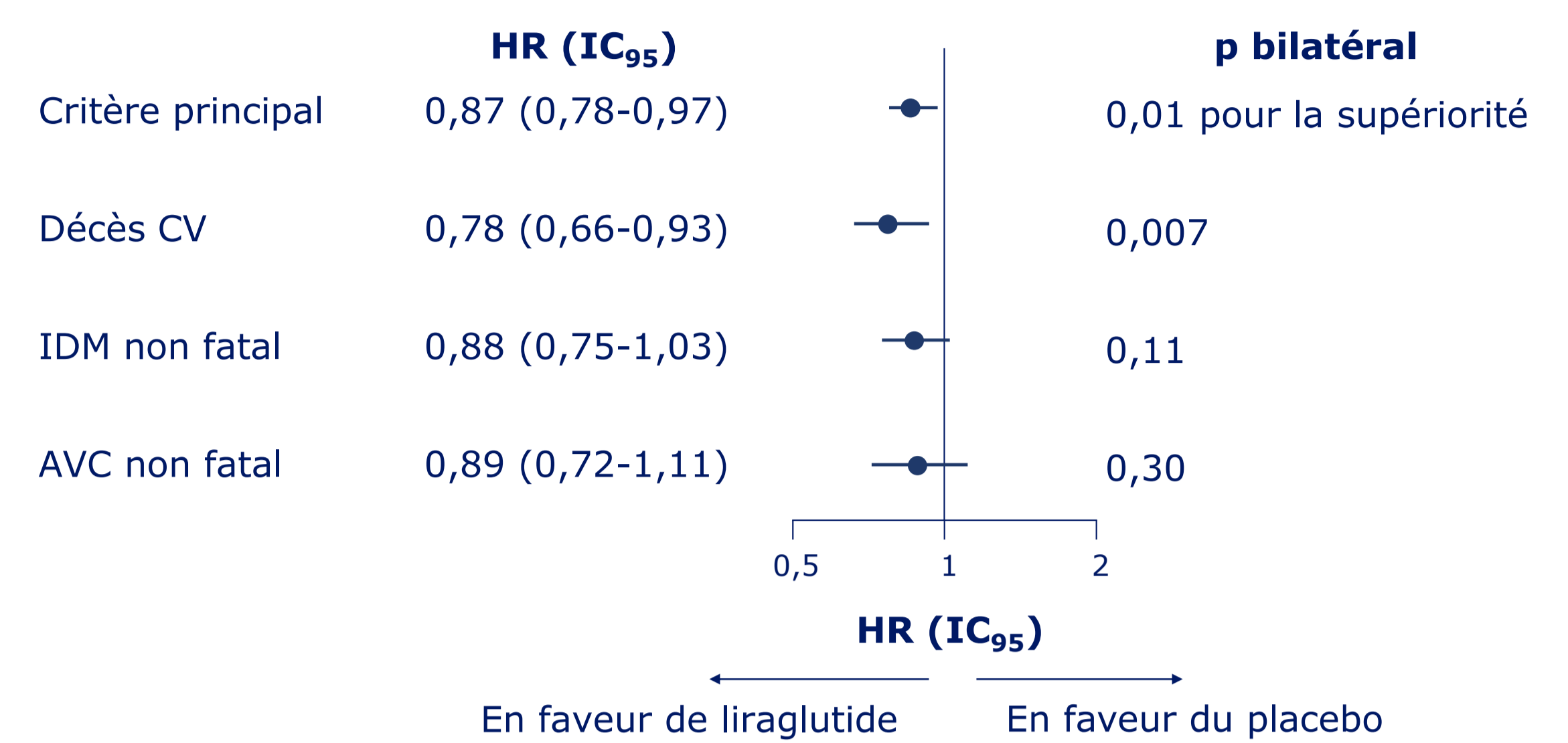
Résultats

- Ainsi qu'il l'a déjà été rapporté, le liraglutide réduit le risque de survenue du critère principal composite (1^{ère} occurrence de décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal) versus placebo². Ce résultat s'explique par la réduction du risque observée pour les 3 composants du critère principal composite (analyses pré-spécifiées; figure 1)².
- Au total, 780 IDM (de novo ou récursive) ont été observés au cours de l'étude : 359 (liraglutide) et 421 (placebo) (p=0,02), dont 17,8 % d'IDM silencieux (tableau 1).
- Parmi les IDM symptomatiques observés (figure 2), 86,6 % ne présentaient pas d'élévation du segment ST (NSTEMI) et 13,4 % étaient ST+ (STEMI).
- L'incidence des IDM de type 1 symptomatiques (spontanés) était plus élevée que celles des autres IDM symptomatiques (types 2-5) dans les deux bras de traitement (figure 2).
- A l'inclusion, davantage de patients du groupe liraglutide avec IDM présentaient des antécédents de pontages coronariens (30,8 % versus 21,5 %; p<0,01) et d'angioplasties percutanées (47,6 % versus 40,4 %; p=0,07), alors qu'ils présentaient moins d'antécédents de dysfonction ventriculaire gauche (13,4 % versus 18,9 %; p=0,06), d'AOMI (9,9 % versus 17,7 %; p<0,01) ou de sténoses supérieures à 50 % des coronaires, carotides ou autres artères (33,2 % versus 41,0 %; p<0,05).
 - En raison du nombre relativement faible de patients présentant tel ou tel type de complication CV à l'inclusion et des multiples comparaisons effectuées, ces résultats sur les antécédents CV doivent être interprétés avec précaution.
- L'incidence de survenue de l'ensemble des IDM (de novo et récursives combinés) est significativement plus faible chez les patients traités par liraglutide en comparaison au placebo (tableau 1).
- Numériquement moins d'IDM fatals ont été rapportés sous liraglutide versus placebo (n=17 versus 28, respectivement).
- Pour les patients avec IDM symptomatique, le nombre présentant des niveaux de troponine > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) est moindre dans le bras liraglutide versus placebo (139 versus 189)(figure 2).

Références bibliographiques :

- Liraglutide Summary of Product Characteristics. September 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf (Accessed 7 August 2017)
- Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22
- Hallén. *Cardiology* 2012;121:204-12

Figure 1 : critère principal composite et ses composants²



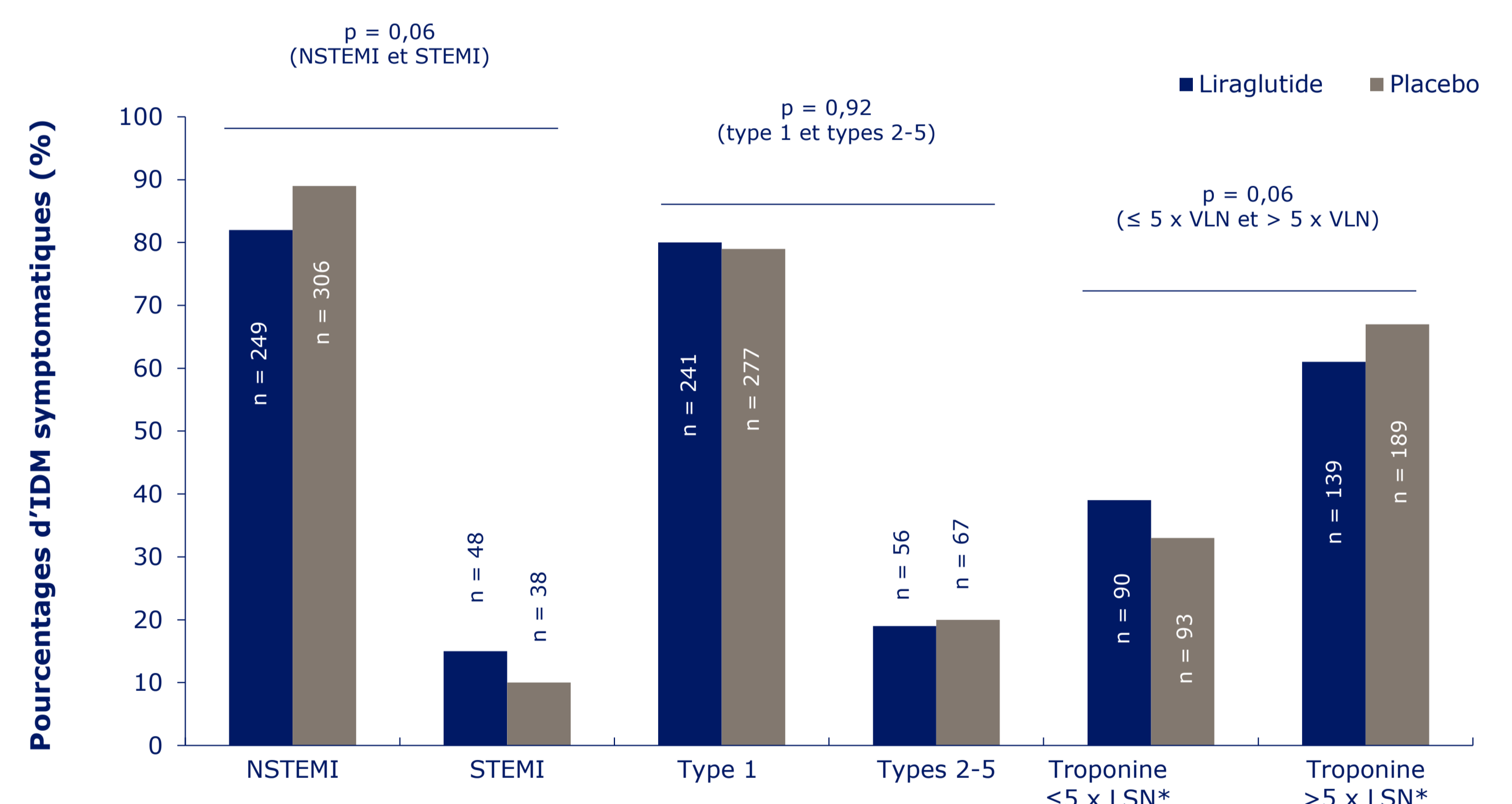
Les HR et les valeurs de p bilatérales ont été estimés grâce à un modèle proportionnel de Cox avec le traitement comme covariable

Tableau 1 : classification de l'ensemble des IDM

	Liraglutide, événements (%)	Placebo, événements (%)
Tous IDM*	359 (100,0)	421 (100,0)
IDM de novo ou récursive		
De novo	292 (81,3)	339 (80,5)
Récursive	67 (18,7)	82 (19,5)
IDM symptomatique ou silencieux		
Symptomatique	297 (82,7)	344 (81,7)
Silencieux	67 (17,3)	77 (18,3)
Evolution†		
Non-fatal	342 (95,3)	393 (93,3)
Fatal	17 (4,7)	28 (6,7)

*p=0,02 pour liraglutide vs. placebo (modèle de régression de Poisson ajusté sur le temps individuel d'observation dans l'étude)
†p=0,28 pour liraglutide vs. placebo (test exact de Fisher; IDM non fatal et fatal)
Le 1^{er} IDM était défini comme étant le 1^{er} événement survenant chez un patient après la randomisation. Les épisodes ultérieurs survenus chez un même patient ont été définis comme des récursives
N = nombre d'événements

Figure 2 : différents sous-types d'IDM symptomatiques



Test exact de Fisher * patients avec dosages de troponine disponibles
Type 1 : IDM spontané; type 2 : IDM secondaire à une ischémie en rapport avec un déséquilibre entre les apports et la demande en oxygène; type 3 : décès subit d'origine cardiaque en rapport avec un IDM suspecté; type 4a : IDM associé avec une angioplastie percutanée; type 4b : IDM associé avec une thrombose de stent;
type 5 : IDM associé à un pontage coronarien
N = nombre d'événements
VLN = Limite supérieure de la normale

Conclusions :

- Au total, le liraglutide diminue le nombre d'événements cardio-vasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 à haut risque CV et pourrait avoir un impact favorable sur l'évolution des IDM.
- L'incidence de l'ensemble des IDM (de novo et récursives combinés) est significativement plus faible chez les patients traités par liraglutide en comparaison au placebo.
- Les IDM symptomatiques - dans les deux bras - étaient principalement NSTEMI et de type 1 (spontanés).
- Chez les patients traités par liraglutide, une tendance en faveur d'un pourcentage plus faible d'IDM fatal et d'un moindre pourcentage de patients avec des niveaux de troponine > 5 x la valeur limite de la normale (IDM symptomatiques) suggère une moindre sévérité de l'IDM et de sa taille en comparaison au placebo³.