

Risque d'événements cardio-vasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 avec ou sans antécédents d'événements cardio-vasculaires : une analyse de l'étude LEADER

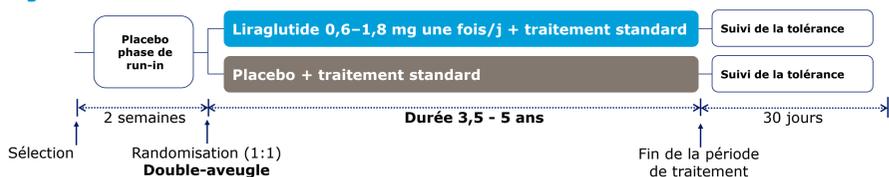
Auteurs : **Michel Marre**,¹ Neil Poulter,² Stephen C. Bain,³ John Buse,⁴ Tea Monk-Hansen,⁵ Michael Nauck,⁶ Søren Rasmussen,⁵ Richard Pratley,⁷ Bernard Zinman,⁸ David Ørsted,⁵ Steven P. Marso;⁹ on behalf of the LEADER Trial Steering Committee and Investigators. – Poster N° P316

¹CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, France; ²Imperial College London, London, Royaume-Uni; ³Institute of Life Science, Swansea University, Swansea, Royaume-Uni; ⁴Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, Etats-Unis; ⁵Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁶St. Josef-Hospital Clinic, University Hospitals of the Ruhr-University of Bochum, Bochum, Allemagne; ⁷Florida Hospital Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes, Orlando, Florida, Etats-Unis; ⁸Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Research Medical Center, Kansas City, Missouri, Etats-Unis

Objectifs 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 placebo ayant inclus 9 340 diabétiques de type 2 (figure 1)². Le critère principal était un critère composite : 1^{ère} occurrence d'un décès de cause cardio-vasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) non fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal.
- Les résultats de l'étude LEADER ont été publiés en 2016² : réduction significative de 13 % du critère principal (figure 2). Ce résultat s'explique par la réduction du risque observée pour les 3 composants du critère principal composite (analyses pré-spécifiées; tableau 1)².
- L'objectif de cette analyse *post hoc* de l'étude LEADER était d'évaluer le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs selon que les patients diabétiques de type 2 traités par liraglutide présentaient ou non des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) à leur inclusion dans l'étude.
- L'analyse a été réalisée selon un modèle proportionnel de régression de Cox.

Figure 1 : schéma de l'étude LEADER



Caractéristiques à l'inclusion (n = 9 340) :

- Âge moyen : 64 ans
- Durée moyenne du diabète : 12,8 ans
- HbA_{1c} moyen : 8,7 % (72 mmol/mol)
- Maladie cardio-vasculaire/rénale établie (âge ≥ 50 ans) : 81 %
- Facteurs de risque CV (âge ≥ 60 ans) : 19 %
- Traitement par insuline : 45 %

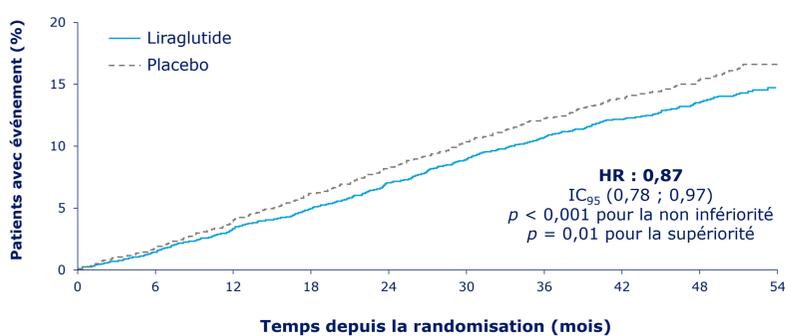
Critère principal

- Délai de survenue depuis la randomisation de la 1^{ère} survenue d'un critère CV composite (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal)
- Autres principaux critères**
- Décès toutes causes
 - Hypoglycémie

LEADER, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results;

Figure 2 : critère principal

Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal



Critère principal composite – analyse délai jusqu'à événement : 1^{ère} survenue de décès de cause CV, IDM non fatal ou AVC non fatal. Incidences cumulées estimées selon la méthode de Kaplan-Meier, et les hazard-ratios (HR) selon le modèle proportionnel de régression de Cox. Evaluation arrêtée à 54 mois car une période d'observation > 54 mois n'était disponible que pour moins de 10 % des patients.

Tableau 1 : critère principal composite et composants de ce critère²

Critère	Liraglutide			Placebo			p bilatéral
	N	%	R	N	%	R	
Critère principal	4 668	100,0	-	4 672	100,0	-	0,01 pour la supériorité
Décès CV	608	13,0	3,4	694	14,9	3,9	0,007
IDM non fatal	281	6,0	1,6	317	6,8	1,8	0,11
AVC non fatal	156	3,4	0,9	177	3,8	1,0	0,30

HR (IC₉₅) : Critère principal 0,87 (0,78-0,97); Décès CV 0,78 (0,66-0,93); IDM non fatal 0,88 (0,75-1,03); AVC non fatal 0,89 (0,72-1,11). En faveur de liraglutide (à gauche) / En faveur du placebo (à droite).

Les HR et les valeurs de p bilatérales ont été estimés grâce à un modèle proportionnel de Cox avec le traitement comme covariable. R : taux d'incidence pour 100 patients-année d'observation.

Résultats de l'analyse post-hoc

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les deux sous-groupes (antécédents ou non d'IDM/AVC) sont détaillées dans le tableau 2.
- Pour le sous-groupe de patients avec antécédents d'IDM ou d'AVC (n=3 692), la réduction du risque du critère primaire composite (décès cardio-vasculaire, IDM ou AVC non fatals) est de 16 % (HR : 0,84; IC 95 % = 0,72;0,97) dans le bras liraglutide en comparaison au placebo (figure 3).
- Pour les patients sans antécédents, cette réduction du risque est de 11 % (HR : 0,89; IC 95 % = 0,76;1,05)(figure 3).
- Le risque de décès cardio-vasculaire avec le liraglutide est diminué dans les deux sous-groupes : de 20 % (HR : 0,80; IC 95 % = 0,63;1,01) pour les patients avec antécédents et de 24 % (HR : 0,76 ; IC 95 % = 0,58;0,99) en l'absence d'antécédents (figure 4).

Tableau 2 : caractéristiques à l'inclusion

Patients avec/sans antécédents d'IDM ou AVC

	Antécédents d'IDM/AVC N = 3 692	Absence d'antécédents d'IDM/AVC N = 5 648
Âge, années	63,4 (5,5)	64,9 (7,0)
Sexe, % F/H	27,1/72,9	41,4/58,6
IMC, kg/m ²	32,0 (5,9)	32,8 (6,5)
PAS, mmHg	134,7 (17,7)	136,7 (17,7)
PAD, mmHg	77,0 (10,2)	77,1 (10,3)
Cholestérol total, mmol/L	4,3 (1,1)	4,5 (1,2)
Durée du diabète, années	12,6 (8,1)	13,0 (7,9)
HbA _{1c} , %	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
DFGe, mL/min/1,73 m ² , MDRD	81,5 (27,6)	79,6 (27,2)

Données : valeurs moyennes ± DS excepté mention contraire

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

Figure 3 : critère principal

Décès CV, IDM non fatal ou AVC non fatal chez les patients présentant ou non des antécédents d'IDM/AVC

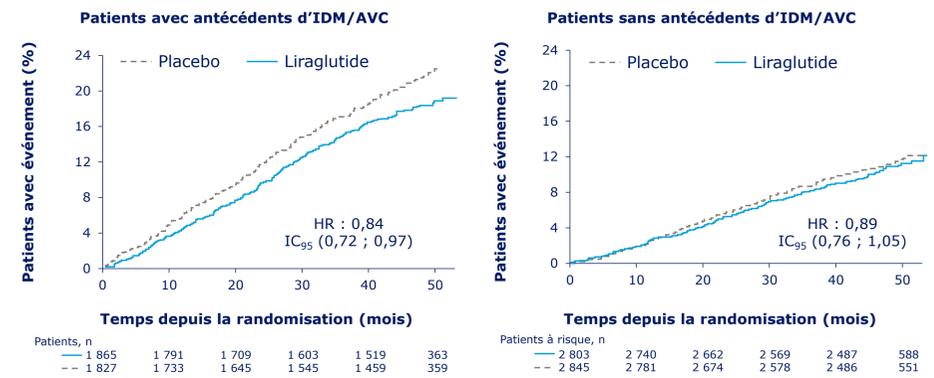
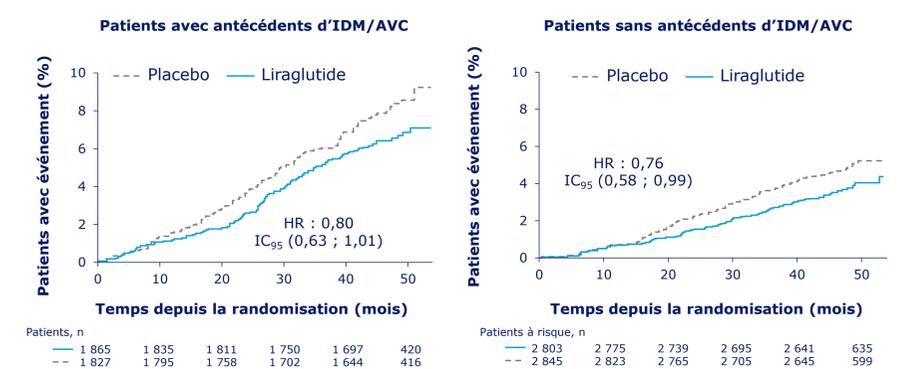


Figure 4 : décès cardio-vasculaires chez les patients présentant ou non des antécédents d'IDM/AVC



- Les effets protecteurs du liraglutide sont retrouvés pour les autres composants du critère principal (IDM, AVC) avec une réduction du risque d'AVC de 20 % (HR : 0,80; IC 95 % = 0,60;1,08) pour les patients sans antécédents (figure 5).
- Des résultats comparables sont observés pour le critère principal et le critère principal étendu (prenant en compte l'ensemble des événements et non plus seulement le 1^{er}), la nécessité de revascularisation coronaire ou d'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque (figure 6).
- Le liraglutide a diminué la mortalité toutes causes sur l'ensemble de la population de l'étude LEADER et que les patients présentant ou non des antécédents d'IDM/AVC.

Figure 5 : critère principal composite et composants de ce critère chez les patients présentant ou non des antécédents d'IDM/AVC

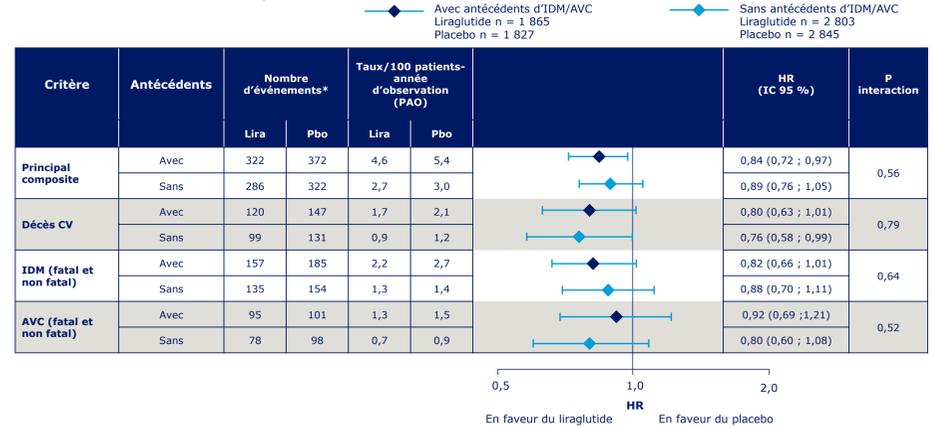
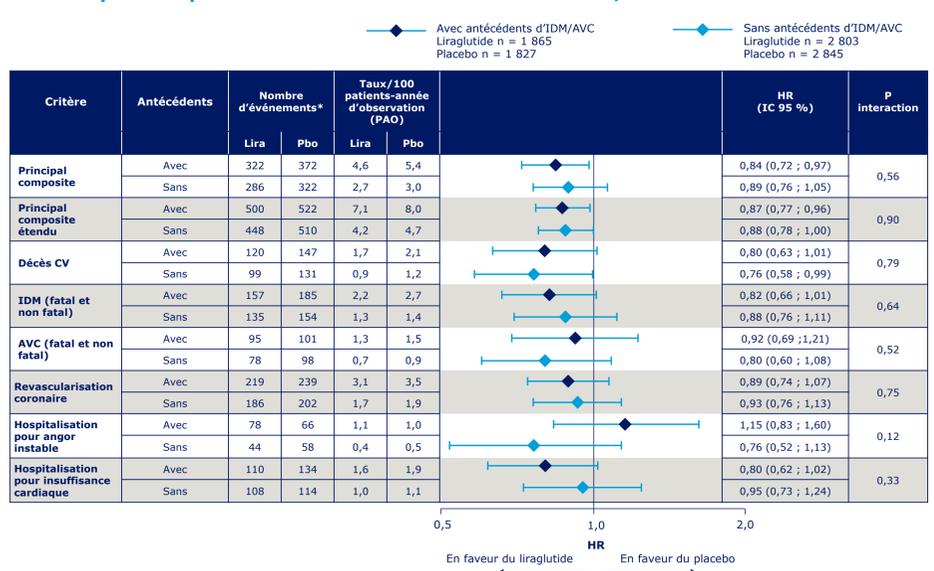


Figure 6 : critère principal composite, critère principal composite étendu, revascularisation coronaire, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque chez les patients présentant ou non des antécédents d'IDM/AVC



Conclusions :

- Le liraglutide réduit le risque de survenue du critère principal composite d'évaluation (décès CV, IDM et AVC non fatals) et des autres événements cardiaques majeurs chez les diabétiques à haut risque cardio-vasculaire.
- Une réduction significative de 16 % du risque de survenue du critère principal est observée chez les patients avec antécédents d'IDM ou d'AVC (HR : 0,84; IC 95 % = 0,72;0,97).
- Pour les patients sans antécédents, l'amplitude de cette réduction du risque est du même ordre, bien que non significative : 11 % (HR : 0,89; IC 95 % = 0,76;1,05).
- Ces données sont en faveur de l'efficacité du liraglutide à la fois en prévention primaire et secondaire.