

Bénéfice du liraglutide dans la réduction des complications podologiques des patients diabétiques de type 2 : analyses secondaires de l’étude LEADER - Poster N°P051

Auteurs : Michel Marre¹, Ketan Dhatariya², Stephen C. Bain³, Richard E. Pratley⁴, John B. Buse⁵, Richard Simpson⁶, Lise Tarnow⁷, Michael Stellfeld⁸, Margit Staum Kaltoft⁸, Karen Tornøe⁸

¹CHU Bichat, Paris, France ; ²Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk & Norwich University Hospital NHS Trust Norwich, Royaume-Uni ; ³Abertawe Bro Morgannwg University NHS Trust Swansea, Royaume Uni ; ⁴Florida Hospital, Orlando, FL, Etats-Unis ; ⁵University of North Carolina School of Medicine Chapel Hill, NC, Etats-Unis ; ⁶Monash University and Eastern Health, Victoria, Australie ; ⁷Nordsøllands Hospital, Hillerød, Danemark ; ⁸Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark

Introduction

- Le syndrome du pied diabétique, dont les ulcères du pied diabétique (UPD), est une cause fréquente d’hospitalisation parmi les complications potentielles du patient diabétique de type 2 (DT2)^{1,2}, avec plus de 10 % de ces patients pouvant au final nécessiter une amputation³. Les taux de mortalité dans les 5 ans suivant une amputation s’établissent entre 39 % et 68 %¹.
- Globalement, il existe peu de publications sur l’impact à long terme des traitements par AR-GLP-1 sur l’évolution des ces UPD.
- Les amputations représentent une complication tardive observée dans la population incluse dans le programme *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* : l’étude LEADER est une occasion unique pour évaluer de façon précise leur prévalence.
- L’étude LEADER a rapporté une réduction du risque cardio-vasculaire (CV) avec le liraglutide en comparaison au placebo (les deux en association avec un traitement standard) chez des patients DT2 à haut risque CV : HR à 0,87; IC 95 % = 0,78; 0,97: p=0,01 pour la supériorité) avec une durée de suivi qui allait jusqu’à 5 ans⁴. Les UPD étaient un des critères secondaires pré-spécifiés de l’étude.
- L’objectif de cette analyse était d’évaluer l’incidence de survenue des UPD et des complications associées chez les patients traités par liraglutide en comparaison au placebo dans l’étude LEADER.

Méthodes

Schéma de l’étude et surveillance

- L’étude LEADER est une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo dans laquelle des patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir du liraglutide ou un placebo, les deux en association à un traitement standard. La disposition et les caractéristiques à l’inclusion des participants à l’étude ont déjà été publiés⁴.
 - Les informations sur les complications du diabète et les facteurs de risque d’UPD ont été collectées à l’inclusion.
- Dans l’étude LEADER, une approche sélective et ciblée pour le recueil des données de sécurité a été utilisée et leur rapport n’était nécessaire que pour les événements correspondants à la définition d’effets indésirables sérieux ou d’évènements médicaux pré-spécifiés d’intérêt spécial (MESI : Medical Event of Special Interest). L’UPD était un MESI et défini comme une plaie cutanée du pied. Les complications de ces UPD ont été documentées sur un formulaire MESI spécifique.
 - Une revue en aveugle de ces évènements rapportés a été réalisée afin d’établir la nature de ces UPD et leur complications associées (par exemple : infections, atteinte des tissus sous-cutanés, amputations, nécessité de revascularisation périphérique).

Analyse statistique

- Les statistiques de résultats ont été calculées à partir des valeurs à l’inclusion.
- L’HR du délai jusqu’à survenue du premier évènement d’UPD a été calculé selon un modèle de régression de Cox avec le traitement comme facteur fixe, et l’incidence cumulée estimée selon la méthode d’Aalen-Johansen avec le décès comme risque concurrent.
- Les nombres de patients ayant présenté des complications ont été comparés entre les bras liraglutide et placebo en utilisant le test du Chi-square.
- En raison de la nature exploratoire de ces analyses *post-hoc*, il n’a pas été effectué de corrections pour test multiple.

Résultats

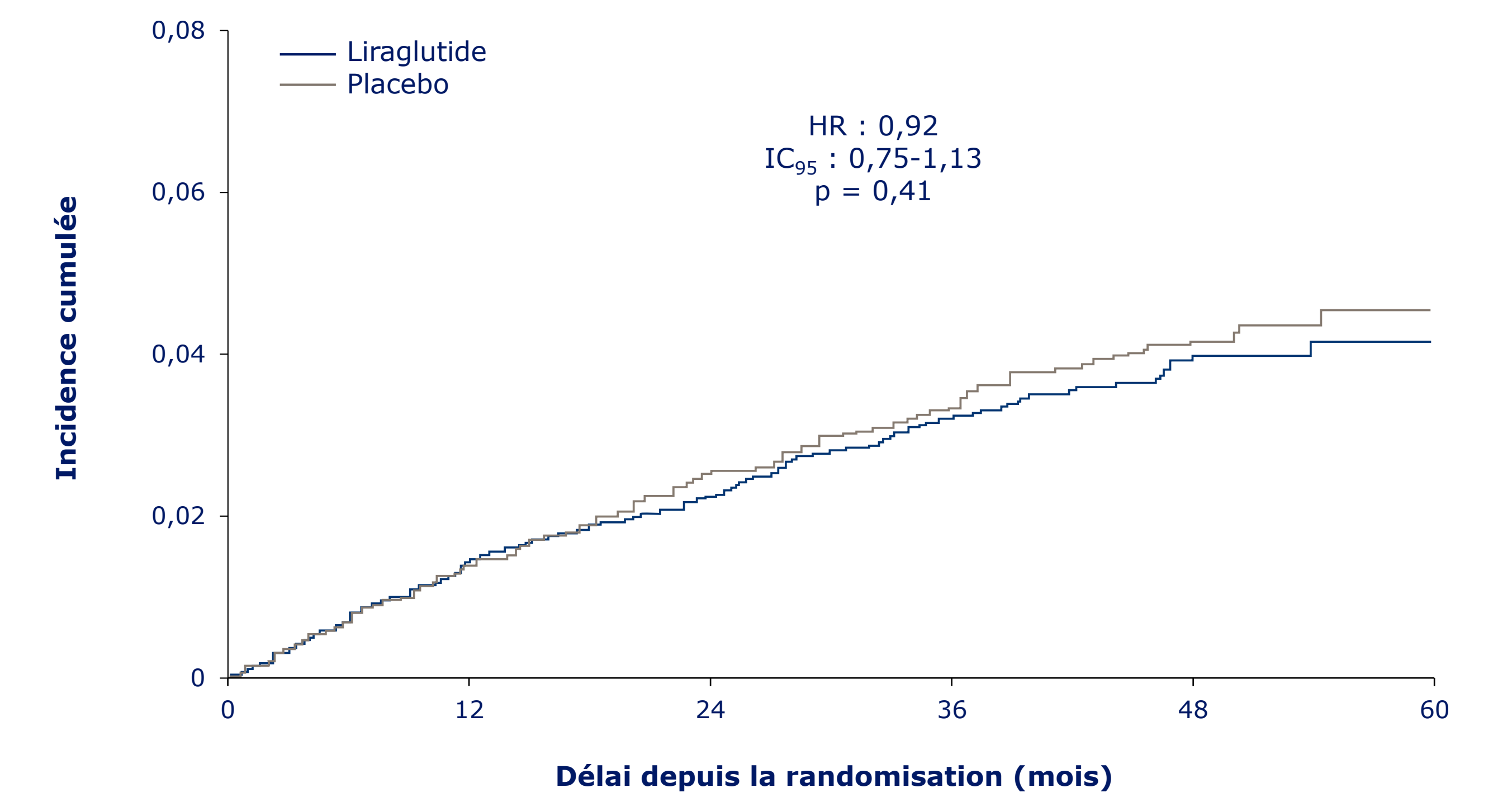
- Dans LEADER, 9 340 patients ont été randomisés (totalité de l’échantillon : 4 668 dans le bras liraglutide et 4 672 dans le bras placebo) avec un suivi médian de 3,8 ans⁴.
- A l’inclusion, 4,5 % des patients (bras liraglutide) et 4,2 % (bras placebo) présentaient des antécédents d’UPD : des UPD étaient présents à l’inclusion chez 1,5 % (liraglutide) et 1,3 % (placebo) des patients.
- En comparaison avec la totalité de l’échantillon, les patients ayant présenté un épisode d’UPD au cours de l’étude sont plus fréquemment des hommes, avec une durée plus longue d’évolution du diabète et un moins bon contrôle glycémique, un recours plus fréquent à l’insuline et des antécédents d’UPD à l’inclusion. Dans ce groupe de patients ayant rapporté au moins 1 épisode d’UPD, les caractéristiques à l’inclusion étaient globalement comparables entre les deux bras de traitement liraglutide et placebo (tableau 1).
- Le pourcentage de patients ayant présenté un épisode d’UPD au cours de l’étude est de 3,8 % dans le bras liraglutide (n=176) et de 4,1 % dans le bras placebo (n=191).
- L’HR du délai jusqu’à survenue du 1^{er} évènement d’UPD est de 0,92 (IC 95 % = 0,75-1,13; p=0,41)(figure 1).
- Le nombre moyen d’évènements d’UPD pour 100 patients est plus faible sous liraglutide en comparaison au placebo et ce, à partir du 18^{ème} mois de l’étude (figure 2) et une tendance comparable a été observée pour le délai jusqu’à survenue du 1^{er} évènement d’UPD (figure 1).
- L’analyse des complications liées à l’UPD montre que (tableau 2) :
 - Le pourcentage de patients ayant présenté une infection en rapport avec l’UPD, une atteinte en profondeur des tissus et une nécessité de revascularisation périphérique est comparable entre les bras liraglutide et placebo:
 - Un bénéfice est observé en faveur du bras liraglutide pour les nécessités d’amputations (25,0 % [44/176] versus 35,1 % [67/191], p=0,04). Pas de différence significative quand les amputations mineures et majeures sont prise de façon séparée.

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients avec UPD en comparaison à la totalité de l’échantillon

	Patients avec UPD*		Totalité de l’échantillon	
	Liraglutide (n = 176)	Placebo (n = 191)	Liraglutide (n = 4468)	Placebo (n = 4672)
Âge, années	64,7 ± 7,0	64,6 ± 7,8	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Hommes, n (%)	130 (73,9)	140 (73,3)	3011 (64,5)	2992 (64,0)
Durée du diabète, années	15,6 ± 7,2	16,4 ± 8,4	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
HbA _{1c} , %	9,2 ± 1,9	9,1 ± 1,7	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
Poids, kg	98,0 ± 27,1	97,4 ± 23,6	91,9 ± 21,2	91,6 ± 20,8
IMC, kg/m ²	33,2 ± 7,8	32,9 ± 6,8	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
PAS, mmHg	138,2 ± 22,6	135,9 ± 20,6	135,9 ± 17,8	135,9 ± 17,7
PAD, mmHg	76,1 ± 11,8	76,2 ± 10,7	77,2 ± 10,3	77,0 ± 10,1
LDL-c, mmol/L	2,4 ± 0,9	2,4 ± 1,1	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9
Tabac, n (%)				
Fumeur actif	28 (15,9)	27 (14,1)	567 (12,1)	563 (12,1)
Ancien fumeur	66 (37,5)	66 (34,6)	1950 (41,8)	1920 (41,1)
Jamais	82 (46,6)	98 (51,3)	2151 (46,1)	2189 (46,9)
Antécédents d’UPD, n (%)	71 (40,3)	69 (36,1)	208 (4,5)	196 (4,2)
Traitement antidiabétique, n (%)				
1 ADO	28 (15,9)	20 (10,5)	916 (19,6)	894 (19,1)
> 1 ADOs	40 (22,7)	50 (26,2)	1520 (32,6)	1481 (31,4)
Insuline avec ADO(s)	71 (40,3)	89 (46,6)	1677 (35,9)	1754 (37,5)
Insuline sans ADO(s)	29 (16,5)	27 (14,1)	361 (7,7)	377 (8,1)
Aucun	8 (4,5)	5 (2,6)	194 (4,2)	166 (3,6)
Traitement antihypertenseur, n (%)	160 (90,9)	169 (88,5)	4329 (92,7)	4302 (92,1)
Statines, n (%)	124 (70,5)	137 (71,7)	3405 (72,9)	3336 (71,4)

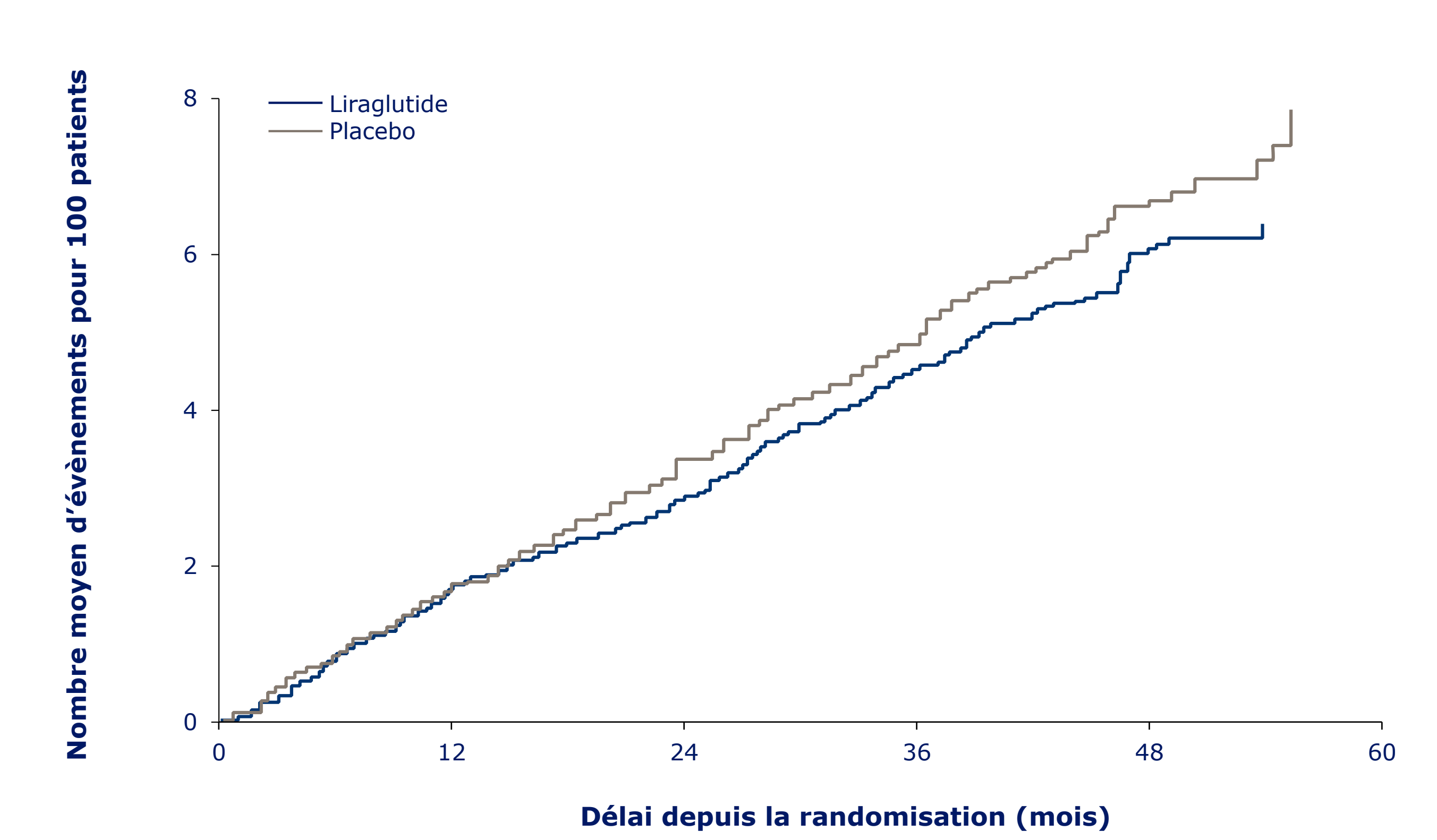
Les données présentées sont des moyennes (+/-DS) excepté mention contraire.
* Au total, 21 évènements rapportés chez 21 patients par la recherche MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), mais par la suite non imputés à un UPD ou correspondant à des complications liées à un UPD précédemment rapporté ont été exclus de l’analyse.

Figure 1 : incidence cumulée du délai jusqu’à survenue du 1^{er} évènement d’UPD chez les patients inclus dans l’étude LEADER



Méthode d’Aalen-Johansen avec le décès comme risque concurrent.
Cette figure rapporte les données concernant les premiers évènements d’UPD chez les 176 patients traités par liraglutide et les 191 patients traités par placebo

Figure 2 : nombre moyen d’UPD pour 100 patients au cours de l’étude LEADER



Cette figure rapporte les données concernant les 260 UPD survenus chez les 176 patients traités par liraglutide et les 291 UPD survenus chez les 191 patients traités par placebo

Tableau 2 : complications associées aux UPD

	Liraglutide (n = 4668) Patients-années observation = 17 822				Placebo (n = 4672) Patients-années observation = 17 741				p
	N	%	E	R	N	%	E	R	
Nombre de patients avec évènements d’UPD	176	100	260	1,46	191	100	291	1,64	
Infection	107	60,8	146	0,82	131	68,6	162	0,91	0,12
Atteinte des structures sous-jacentes	64	36,4	86	0,48	80	41,9	98	0,55	0,28
Amputation	44	25,0	60	0,34	67	35,1	78	0,44	0,04
Mineure	34	19,3	45	0,25	46	24,1	50	0,28	0,27
Majeure	11	6,3	13	0,07	22	11,5	24	0,14	0,08
Inconnue	1	0,6	2	0,01	4	2,1	4	0,02	-
Revascularisation périphérique	20	11,4	24	0,13	23	12,0	26	0,15	0,84

Basé sur la revue des cas rapportés. Les valeurs de p étaient calculées à l’aide du test du Chi-square pour le nombre de patients avec évènements.
Infection : présence de signes cliniques d’infection dont la rougeur, la chaleur, la douleur, les écoulements purulents ou la mise en décharge.
Atteinte des structures sous-jacentes : tendon, articulation ou os
Amputations mineures : orteil ou métatarse
Amputations majeures : toute résection au dessus du métatarse
Inconnue : cas où les informations apportées n’ont pas permis de classer en mineure ou majeure
E = nombre d’évènements
R = taux d’évènements pour 100 patients-années d’observation

Références bibliographiques
1. Volmer-Thole M, Lobmann R. *Int J Mol Sci* 2016;17:917.
2. NHS Digital. National Diabetes Inpatient Audit, England and Wales, 2016.
Available from: <http://www.content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB23539/nati-diab-inp-audi-16-rep.pdf>.
3. Stoekenbroek RM et al. *Diabetologia* 2017;60:1271–5.
4. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
5. International Working Group on the Diabetic Foot. Amputations in people with diabetes 2007. Available from: <http://iwgdf.org/consensus/amputations-in-people-with-diabetes>.

Conclusions :

- Au cours de l’étude LEADER, le pourcentage de patients ayant présenté un épisode d’UPD est comparable dans les bras liraglutide et placebo.
- Ces résultats suggèrent un risque diminué d’amputations avec le liraglutide chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.