

Le liraglutide diminue la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique : une analyse de l'étude LEADER – N°P059

Auteurs : [Michel Marre](#)¹, [Neil Poulter](#)², [Johannes Mann](#)³, [Vivian Fonseca](#)⁴, [Ofri Mosenzon](#)⁵, [Itamar Raz](#)⁵, [Helle Frimer-Larsen](#)⁶, [Bernt Johan von Scholten](#)⁶, and [Thomas Idorn](#)⁶ on behalf of the LEADER Trial Steering Committee and Investigators

¹*CHU Bichat, Paris, France;* ²*Imperial College London, London, Royaume Uni;* ³*KfH Kidney Center, Munich, Allemagne;* ⁴*Tulane University Health Sciences Center, School of Medicine, New Orleans, LA, Etats-Unis;* ⁵*Diabetes Unit, Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israël;* ⁶*Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark*

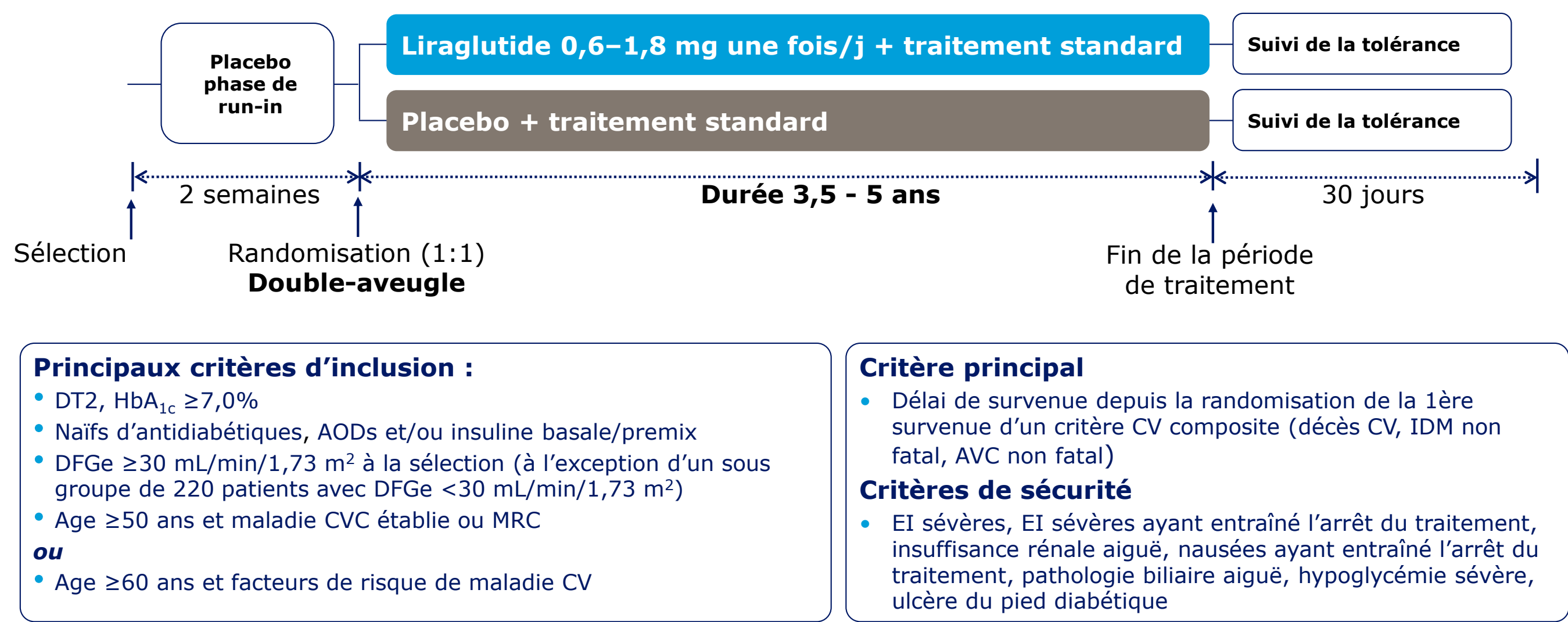
Introduction – objectifs de l'étude

- La maladie rénale chronique (MRC) diabétique est la cause la plus fréquente de MRC et concerne environ 40 % des diabétiques de type 2 (DT2)¹.
- Les patients diabétiques avec une MRC sont à risque élevé d'évènements cardiovasculaires (CV)².
- L'étude de phase IIb LEADER a montré que le liraglutide diminuait, versus placebo, le risque de survenue d'évènements CV chez les patients DT2 et à haut risque cardiovasculaire³.
- Il a également été démontré dans LEADER que le liraglutide réduisait, versus placebo, le risque de survenue ou d'aggravation de la néphropathie diabétique⁴.
- Cette analyse complémentaire de l'étude LEADER a évalué l'effet du liraglutide sur la survenue d'évènements CV versus placebo chez le patient DT2 présentant une insuffisance rénale (IR).

Méthodes

- L'étude LEADER est une étude randomisée, multicentrique en double-aveugle de sécurité cardiovasculaire (figure 1). Au total, 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 ans³.
- 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.
- Le critère principal étendu y ajoutait la nécessité de revascularisation coronaire et les hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque.
- Dans cette analyse *post-hoc*, les évènements CV ont été évalués chez les patients stratifiés en fonction du DFGe (<60 et ≥ 60 mL / min / 1,73 m²) et de l'albuminurie (≥ 30 mg/g : micro/macroalbuminurie et <30 mg/g : normoalbuminurie)(figure 2).

Figure 1 : schéma de l'étude LEADER



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

Figure 2 : sous-groupes d'atteinte rénale dans l'étude LEADER

DFGe	< 60 mL/min/1.73 m² (n=2,158) ≥ 60 mL/min/1.73 m² (n=7,182)
OU	
Albuminurie	- Micro/macroalbuminurie, albuminurie ≥30 mg/g (n=3,422) - Normoalbuminurie, albuminurie <30 mg/g (n=5,715)

Résultats

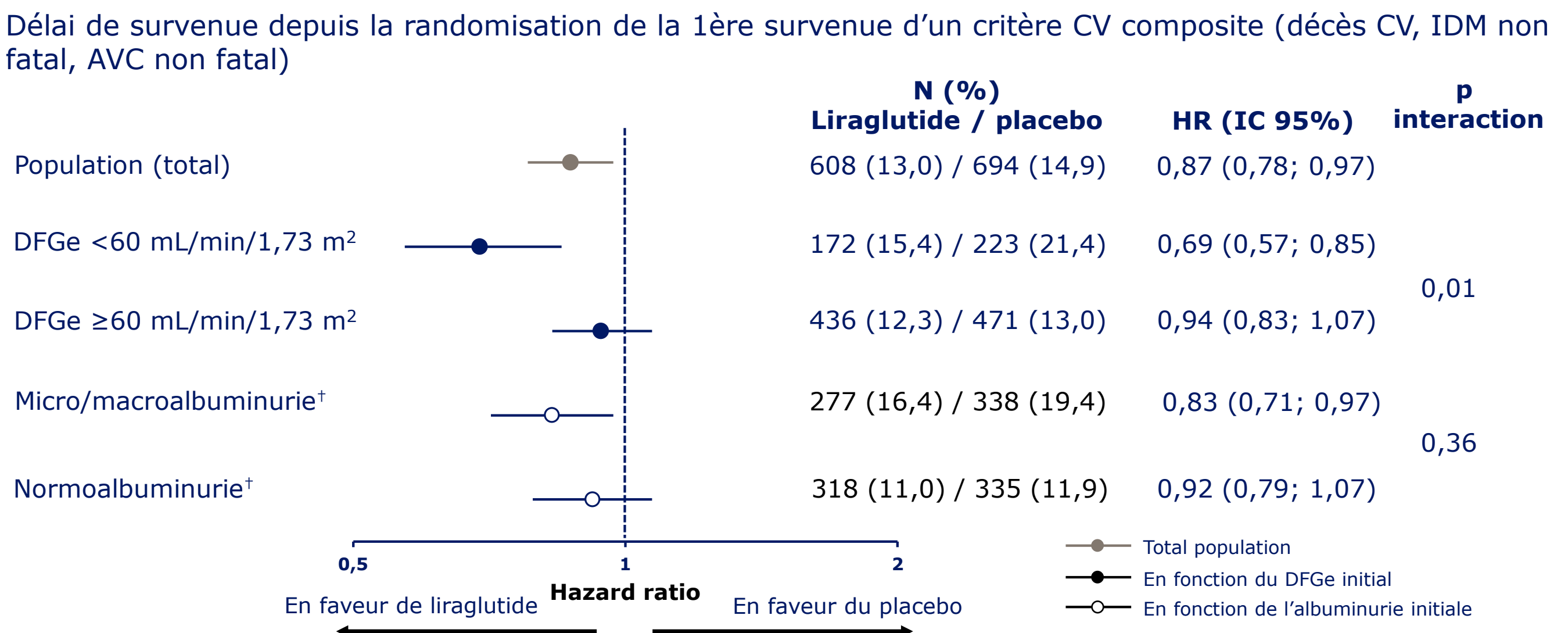
- Les principales caractéristiques à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 1^{3,4}.
- Le DFGe moyen chez les patients avec un DFGe < 60 (n=2 158) et ≥ 60 mL/min/1,73 m² (n=7 182) était, respectivement, de 45,7 ± 10,9 et 90,8 ± 21,6 mL/min/1,73 m².
- Versus placebo, le liraglutide réduit le risque de survenue du critère principal (1^{ère} survenue de décès CV, d'IDM non fatal ou d'AVC non fatal) : HR 0,69 (IC 95 % = 0,57-0,85) pour le sous-groupe < 60 mL/min/1,73 m² et 0,94 (IC 95 % = 0,83-1,07) pour le sous-groupe ≥ 60 mL/min/1,73 m² (figures 3 et 4).
- Le bénéfice du liraglutide versus placebo sur le critère principal est également observé en cas de micro/macroalbuminurie (HR 0,83; IC 95 % = 0,71-0,97)(figure 5).

Tableau 1 : caractéristiques à l'inclusion

	Liraglutide (N=4,668)	Placebo (N=4,672)
Hommes, n (%)	3011 (64,5)	2992 (64,0)
Age, années	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Durée du diabète, années	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
HbA _{1c} , %	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
IMC, kg/m ²	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
Fonction rénale		
DFGe <60 mL/min/1,73 m ² , n	1116 (23,9)	1042 (22,3)
DFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² , n	3552 (76,1)	3630 (77,7)
Albuminurie*		
Micro/macroalbuminurie, n	1684 (36,8)	1738 (38,1)
Normoalbuminurie, n	2894 (63,2)	2821(61,9)

Les données sont des moyennes +/- DS ou des nombres de patients (%) dans les bras liraglutide et placebo). * seuls les patients avec des mesures de l'albuminurie à l'inclusion ont été inclus (n=9137). DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé.

Figure 3 : critère principal CV - stratification sur le degré d'atteinte rénale



[†]seuls les patients avec des mesures de l'albuminurie à l'inclusion ont été inclus dans le sous groupe albuminurie (n=9137). N (%), nombre de patients ayant présenté un évènement (pourcentage de la totalité de l'échantillon analysable pour la tolérance).

Références bibliographiques

- Nasri. *J Renal Inj Prev* 2013;2:31–2;
- Pálsson *et al. Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:273–80;
- Marso *et al. N Engl J Med* 2016;375:311–22;
- Mann *et al. N Eng J Med* 2017;377:839–48

Société Francophone d'Endocrinologie, 12-15 septembre 2018, Nancy, France – N°P059

Figure 4 : critère principal CV - stratification sur le DFGe

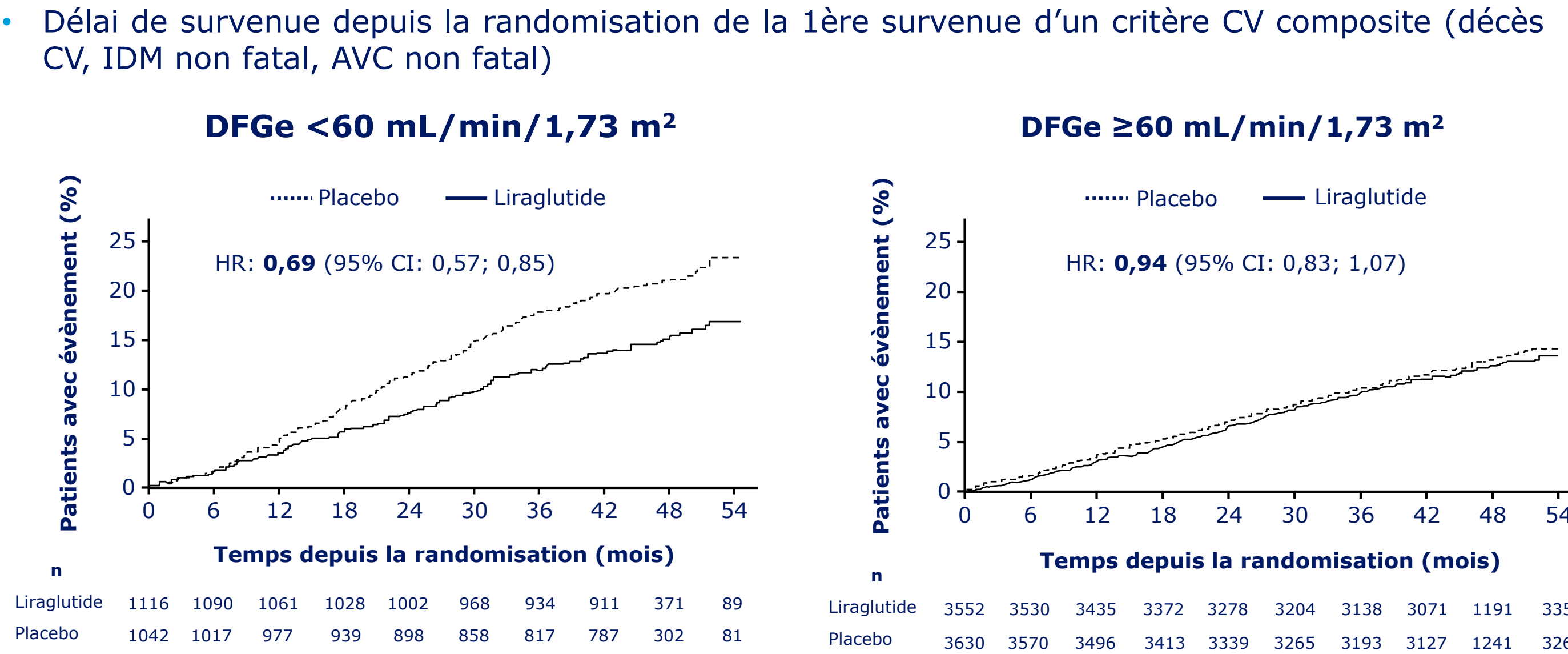
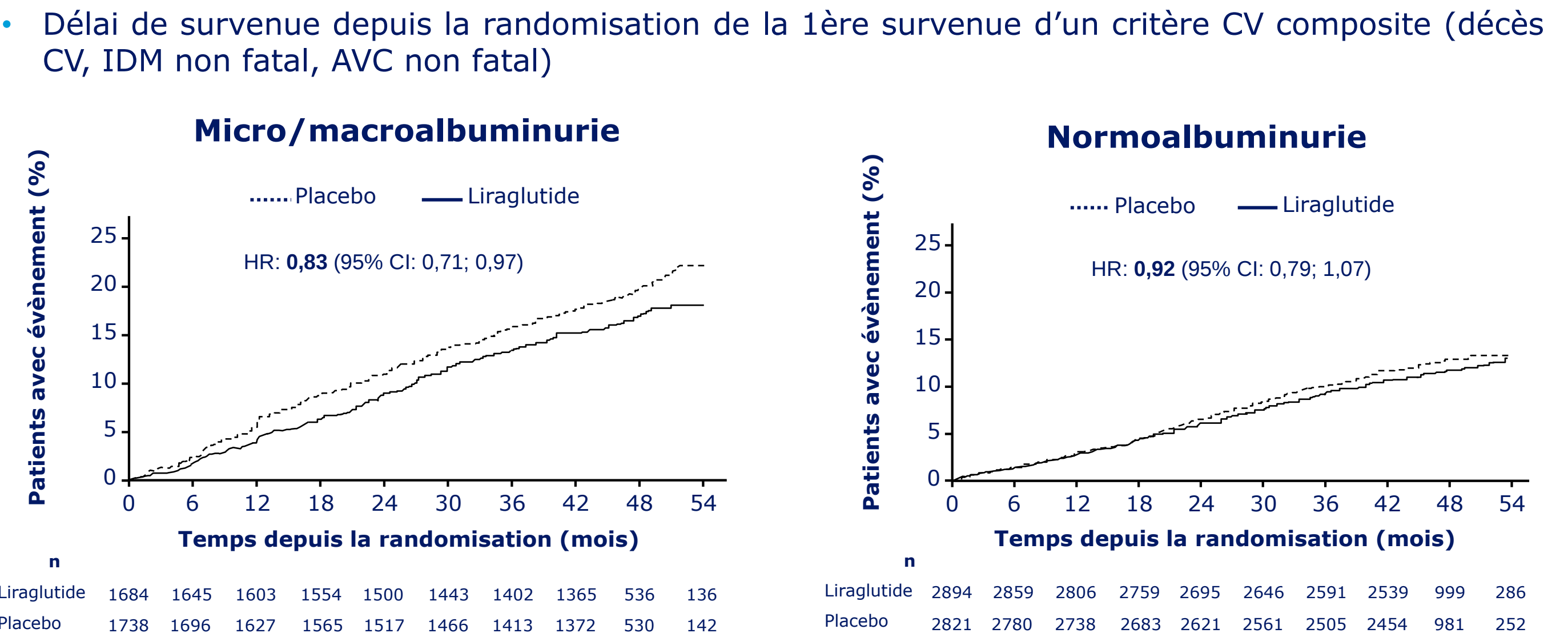


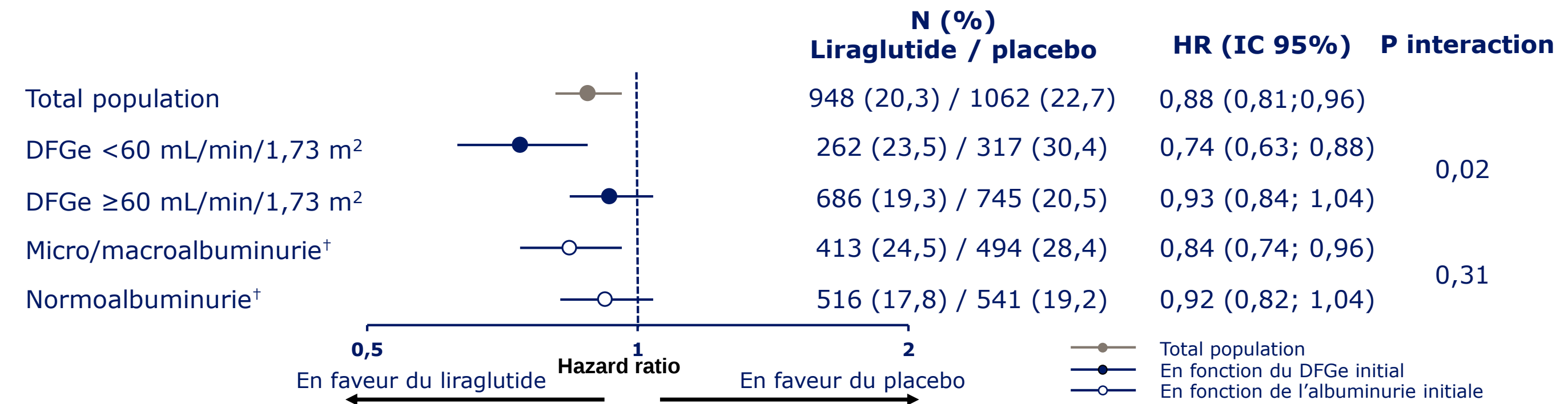
Figure 5 : critère principal CV - stratification sur l'albuminurie



- Des réductions comparables ont été observées avec le liraglutide pour le critère principal élargi (revascularisation coronaire, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque) : HR respectivement à 0,74 (IC 95 % = 0,63-0,88) et 0,93 (IC 95 % = 0,84-1,04)(figure 6).
- Dans le sous-groupe DFGe < 60 mL/min/1,73 m², le liraglutide réduit significativement le risque de décès CV (HR 0,67; IC 95 % = 0,50-0,90), d'AVC non fatal (HR 0,51; IC 95 % = 0,33-0,80) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,72; IC 95 % = 0,54-0,96).
- Le risque de survenue du critère principal composite (HR 0,83; IC 95 % = 0,71-0,97)(figure 5), de ce critère composite élargi (HR 0,84; IC 95 % = 0,74-0,96)(figure 6) et de décès CV (0,72; IC 95 % = 0,57-0,92) est également réduit sous liraglutide dans le sous-groupe micro/macroalbuminurie versus placebo.
- Concernant les critères secondaires à 36 mois, le bénéfice du liraglutide versus placebo sur l'HbA_{1c} et le poids sont observés quel que soit le degré d'atteinte rénale (figure 7).

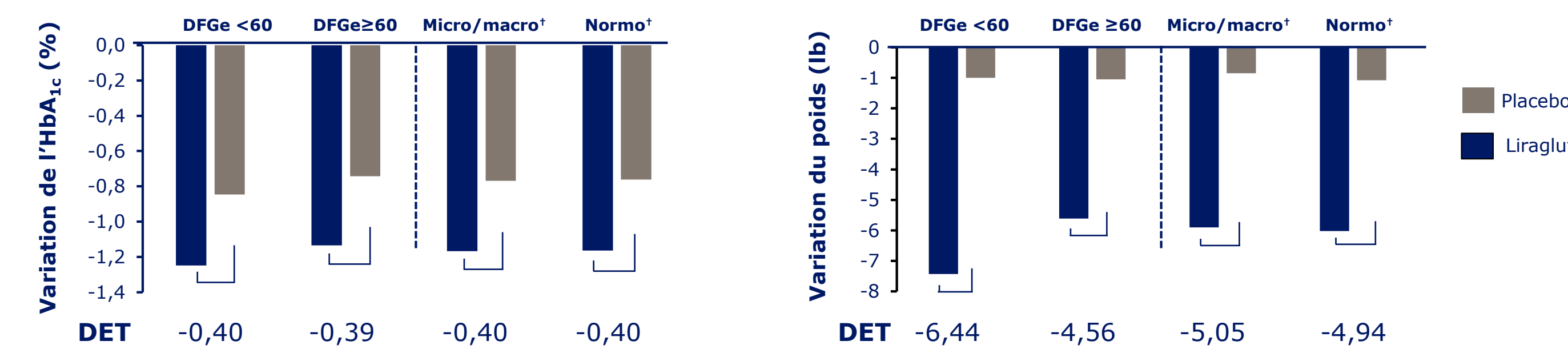
Figure 6 : critère principal CV élargi - stratification sur le degré d'atteinte rénale

- Délai de survenue depuis la randomisation de la 1^{ère} survenue d'un critère CV composite (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire, hospitalisation pour angor instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque



[†]seuls les patients avec des mesures de l'albuminurie à l'inclusion ont été inclus dans le sous groupe albuminurie (n=9137). N (%), nombre de patients ayant présenté un évènement (pourcentage de la totalité de l'échantillon analysable pour la tolérance).

Figure 7 : critères secondaires d'efficacité à 36 mois



[†]seuls les patients avec des mesures de l'albuminurie à l'inclusion ont été inclus dans le sous groupe albuminurie (n=9137). Les p d'interaction entre le traitement et le DFGe/albuminurie à l'inclusion étaient non significatifs excepté pour le DFGe et le poids. DET = différence estimée entre les traitements

Tolérance

- Les évènements indésirables (EI) sérieux et les épisodes hypoglycémiques étaient plus fréquents chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et une albuminurie.
- En comparaison avec le placebo, le liraglutide n'est pas associé à une augmentation du risque de survenue d'EI sérieux et ce, quel que soit le DFGe initial ou le degré d'albuminurie.
- Le risque d'épisodes hypoglycémiques sévères est réduit chez les patients traités par liraglutide en comparaison au placebo et ce, quel que soit le DFGe initial ou le degré d'albuminurie.
 - La différence est statistiquement significative en faveur du liraglutide pour les sous-groupes suivants :
 - DFGe <60 mL/min/1,73 m²: HR 0,63 [IC 95% 0,43; 0,91]
 - Micro/macroalbuminurie: HR 0,57 [IC 95% 0,40; 0,82]

Conclusions :

- Cette analyse de sous-groupe *post-hoc* montre que le liraglutide réduit significativement le risque de survenue des évènements cardiaques majeurs chez le diabétique de type 2 avec une maladie rénale chronique.
- En comparaison au placebo, le liraglutide est associé à une réduction significative du critère principal d'évaluation CV, aussi bien que pour le critère principal élargi chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une micro/macroalbuminurie.
- Chez les patients avec un DFGe > 60 mL/min/1,73 m² ou une normoalbuminurie, le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires est réduit sous liraglutide, mais la différence n'est pas statistiquement significative.
- Chez les patients avec une maladie rénale chronique, le risque d'EI sérieux ou d'hypoglycémie n'est pas augmenté sous liraglutide en comparaison au placebo.