Sécurité du liraglutide versus placebo chez les diabétiques de type 2 insuffisants rénaux dans l'étude LEADER – N°P066

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

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

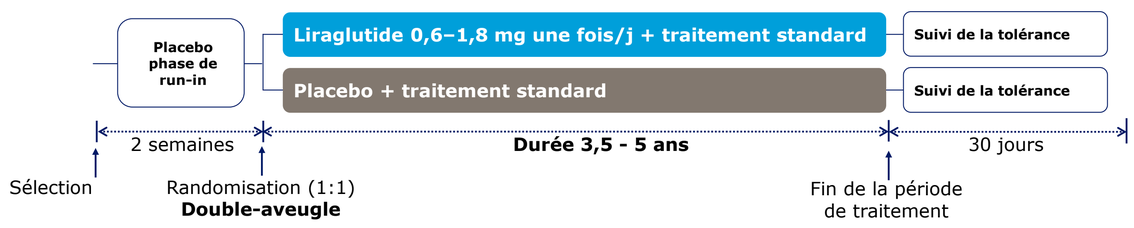
Introduction – objectifs de l'étude

- Beaucoup d'hypoglycémiants ne peuvent pas être utilisés chez des patients à un stade avancé d'insuffisance rénale et leur utilisation peut potentiellement être à l'origine de la survenue d'évènements indésirables graves.
- Le liraglutide est un AR-GLP-1 utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Il est lié à l'albumine et non excrété par voie rénale[1], à la différence des AR-GLP-1 basés sur l'exendine-4. Par conséquent, son métabolisme et son excrétion ne sont pas affectés par la diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)[2].
- Dans l'étude LEADER, le liraglutide a diminué, versus placebo, le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et de survenue ou d'aggravation de la néphropathie diabétique[3,4].
- L'objectif de cette analyse *post-hoc* de l'étude LEADER était d'évaluer la sécurité du liraglutide chez des diabétiques de type 2 insuffisants rénaux.

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 ans[3].
- Le critère principal était un critère composite : 1ère occurrence d'un décès de cause cardio-vasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM) non fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal[3].
- Les patients ont été inclus dans l'étude quel que soit leur degré d'insuffisance rénale (excepté ceux sous dialyse) dont 1 934 patients avec une insuffisance rénale modérée (30–59 mL/min/1,73 m²) et 224 avec une insuffisance rénale sévère (<30 mL/min/1,73 m²) à l'inclusion[3].

Figure 1 : schéma de l'étude LEADER et critères d'évaluation[3]



Principaux critères d'inclusion :
- DT2, HbA_{1c} ≥7,0%
- Naïfs d'antidiabétiques, AODs et/ou insuline basale/premix
- DFGe ≥30 mL/min/1,73 m² à la sélection (à l'exception d'un sous groupe de 220 patients avec DFGe <30 mL/min/1,73 m²)
- Age ≥50 ans et maladie CVC établie ou MRC

ou
- Age ≥60 ans et facteurs de risque de maladie CV

Critère principal
- Délai de survenue depuis la randomisation de la 1ère survenue d'un critère CV composite (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal)

Critères de sécurité
- EI sévères, EI sévères ayant entraîné l'arrêt du traitement, insuffisance rénale aiguë, nausées ayant entraîné l'arrêt du traitement, pathologie biliaire aiguë, hypoglycémie sévère, ulcère du pied diabétique

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

Analyses statistiques

- Dans cette analyse *post-hoc*, les évènements CV ont été évalués chez les patients avec une stratification fonction du DFGe à l'inclusion :
  - <60 mL / min / 1,73 m² (avec insuffisance rénale);
  - ≥ 60 mL / min / 1,73 m² (sans insuffisance rénale).
- Les EI sévères ayant entraîné l'arrêt de l'administration du traitement de l'étude, les insuffisance rénales aiguës, les nausées ayant entraîné l'arrêt de l'administration du traitement, les pathologies biliaires aiguës et les ulcères de pied diabétique ont été analysés en fonction du degré d'atteinte rénale.
- Les analyses du temps jusqu'à survenue de l'événement ont été réalisées selon un modèle proportionnel de Cox avec le traitement et les groupes de DFGe à l'inclusion comme facteurs.

Résultats

- Les principales caractéristiques à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 1.
- Le DFGe moyen chez les patients avec un DFGe < 60 (n=2 158) et ≥ 60 mL/min/1,73 m² (n=7 158) était, respectivement, de 45,7 ± 10,9 et 90,8 ± 21,6 mL/min/1,73 m².
- En comparaison aux patients ne présentant pas d'insuffisance rénale, les insuffisants rénaux étaient généralement plus âgés, les femmes étaient plus représentées, la durée d'évolution du diabète était plus longue et le ratio UACR (albumine/créatinine urinaires) plus élevé à l'inclusion.
- Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'EI sévères ou EI sévères avec arrêt du traitement sous liraglutide versus placebo que les patients soient ou non insuffisants rénaux (figure 2).En comparaison au placebo, moins de patients sous liraglutide ont présenté des EI sévères avec arrêt du traitement (statistiquement significatif pour ceux avec une insuffisance rénale).
- Le risque d'insuffisance rénale aiguë n'est pas augmenté chez les insuffisants rénaux (HR=0,82; IC 95 % = 0,61-1,10) ou chez ceux présentant une fonction rénale normale (HR=1,26; IC 95 % = 0,88-1,79)(figure 3).
- En comparaison au placebo, le risque de nausées ayant entrainé l'arrêt du traitement ou de pathologies biliaires aigües apparaît augmenté sous liraglutide mais il n'a pas été constaté de différence que les patients soient insuffisants rénaux ou qu'ils présentent une fonction rénale normale (tableau 2).
- Le risque d'hypoglycémie sévère est significativement réduit de 37 % sous liraglutide chez les insuffisants rénaux (HR=0,63; IC 95 % = 0,43-0,91) et réduit de façon non significative en cas de fonction rénale normale (HR=0,81; IC 95 % = 0,59-1,12)(tableau 2).
- Enfin, le risque d'ulcère du pied diabétique n'apparait pas non plus augmenté quelle que soit la fonction rénale (tableau 2).

Références bibliographiques

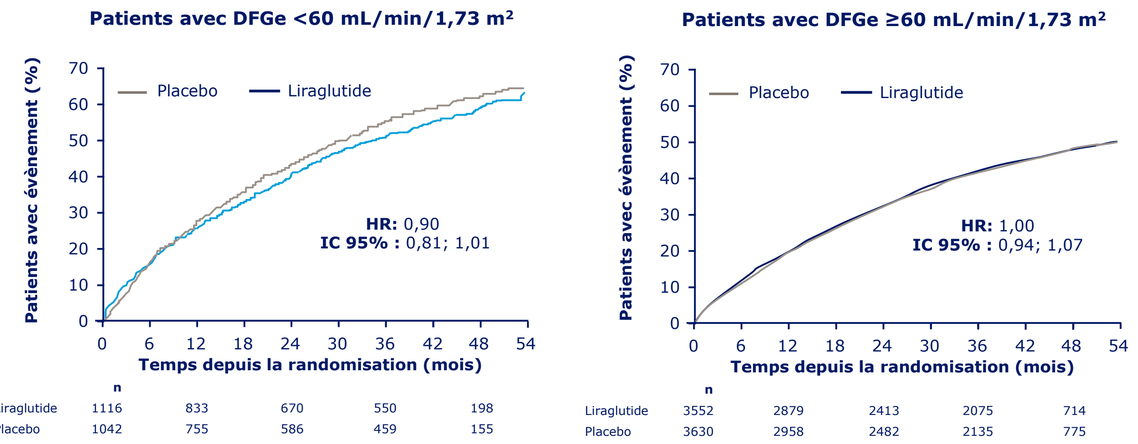
1. Malm-Erjefalt *et al. Drug Metab Dispos* 2010;38:1944–53;
2. Jacobsen *et al. Br J Clin Pharmacol* 2009;68:898–905;
3. Marso *et al. N Engl J Med* 2016;375:311–22;
4. Mann *et al. N Engl J Med* 2017;377:839–48

Tableau 1 : caractéristiques à l'inclusion

	DFGe <60 mL/min/1,73 m²		DFGe ≥60 mL/min/1,73 m²	
	Liraglutide	**Placebo**	**Liraglutide**	**Placebo**
N	**1116**	**1042**	**3552**	**3630**
Age, années (DS)	67,3 (7,5)	67,3 (7,5)	63,2 (6,9)	63,5 (6,9)
Sexe, hommes %	61,9	60,6	65,3	65,0
Durée d'évolution du diabète, années (DS)	15,4 (8,7)	14,9 (8,5)	12,0 (7,5)	12,3 (7,8)
Antécédents d'AVC/IDM, N (%)	437 (39,2)	424 (40,7)	1566 (44,1)	1567 (43,2)
Antécédents d'IDM	325 (29,1)	294 (28,2)	1139 (32,1)	1106 (30,5)
Antécédents d'AVC	177 (15,9)	183 (17,6)	553 (15,6)	594 (16,4)
Hypertension, N (%)	1067 (95,6)	998 (95,8)	3194 (89,9)	3252 (89,6)
Poids, kg (DS)	91,3 (21,1)	91,5 (21,8)	92,1 (21,2)	91,6 (20,4)
IMC, kg/m² (DS)	32,6 (6,4)	32,7 (6,6)	32,5 (6,3)	32,4 (6,2)
HbA_{1c}, % (DS)	8,7 (1,6)	8,6 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
UACR*, mg/g (IQR)	47,3 (229,0)	51,8 (297,9)	15,7 (40,4)	16,5 (44,2)
PAS, mmHg (DS)	136,0 (19,5)	136,8 (19,5)	135,9 (17,2)	135,7 (17,1)
PAD, mmHg (DS)	74,7 (10,5)	75,5 (10,6)	78,0 (10,1)	77,4 (10,0)
LDL cholestérol, mmol/L (DS)	2,3 (1,0)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)
Fréquence cardiaque, bpm (DS)	71,6 (11,6)	71,7 (11,8)	73,0 (11,2)	72,8 (11,3)
DFGe, mL/min/1,73 m² (DS)	45,5 (10,9)	45,8 (10,8)	91,1 (21,5)	90,5 (21,8)

Les données sont des moyennes +/- DS ou des nombres de patients (n, % dans les bras <60 mL / min / 1,73 m² et ≥ 60 mL / min / 1,73 m²).* moyenne géométrique. DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; PAS = pression artérielle systolique; PAD = pression artérielle diastolique; UACR = urine albumin-to-creatinin ratio.

Figure 2 : EI sévères (tous) selon la fonction rénale à l'inclusion



Temps jusqu'à la survenue du 1er EI sévère depuis la randomisation

Figure 3 : survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon la fonction rénale à l'inclusion

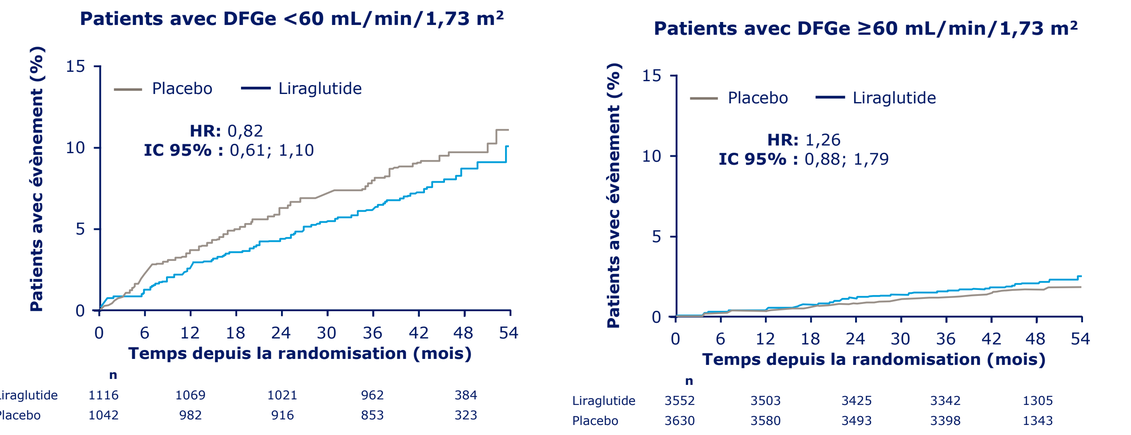


Tableau 2 : risque d'EI selon la fonction rénale à l'inclusion

EI	n (%) Liraglutide	n (%) Placebo	Hazard ratio (95% CI)	p interaction
EI sévères	**2320 (49,7)**	**2345 (50,4)**	**0,98 (0,93; 1,04)**	
Avec insuffisance rénale	653 (58,5)	648 (62,2)	0,90 (0,81; 1,01)	0,11
Sans insuffisance rénale	1667 (46,9)	1706 (47,0)	1,00 (0,94; 1,07)	
EI sévères avec arrêt du traitement	**194 (4,2)**	**246 (5,3)**	**0,78 (0,65; 0,94)**	
Avec insuffisance rénale	73 (6,5)	103 (9,9)	0,65 (0,48; 0,87)	0,15
Sans insuffisance rénale	121 (3,4)	143 (3,9)	0,86 (0,67; 1,10)	
Insuffisance rénale aiguë	**156 (3,3)**	**152 (3,3)**	**1,02 (0,82; 1,27)**	
Avec insuffisance rénale	87 (7,8)	96 (9,2)	0,82 (0,61; 1,10)	0,07
Sans insuffisance rénale	69 (1,9)	56 (1,5)	1,26 (0,88; 1,79)	
Nausées avec arrêt du traitement	**77 (1,6)**	**18 (0,4)**	**4,31 (2,58; 7,19)**	
Avec insuffisance rénale	19 (1,7)	6 (0,6)	2,97 (1,18; 7,43)	0,36
Sans insuffisance rénale	58 (1,6)	12 (0,3)	4,97 (2,67; 9,25)	
Pathologie biliaire aiguë	**145 (3,1)**	**90 (1,9)**	**1,61 (1,24; 2,10)**	
Avec insuffisance rénale	44 (3,9)	23 (2,2)	1,78 (1,07; 2,94)	0,64
Sans insuffisance rénale	101 (2,8)	67 (1,8)	1,54 (1,13; 2,10)	
Hypoglycémies sévères	**114 (2,4)**	**153 (3,3)**	**0,74 (0,58; 0,95)**	
Avec insuffisance rénale	48 (4,3)	70 (6,7)	0,63 (0,43; 0,91)	0,30
Sans insuffisance rénale	66 (1,9)	83 (2,3)	0,81 (0,59; 1,12)	
Ulcères du pied diabétique*	**181 (3,9)**	**198 (4,2)**	**0,91 (0,74; 1,11)**	
Avec insuffisance rénale	68 (6,1)	63 (6,0)	0,99 (0,70; 1,40)	0,48
Sans insuffisance rénale	113 (3,2)	135 (3,7)	0,85 (0,66; 1,09)	

*nouveaux évènements ou aggravation d'une pathologie pré-existante. n (%), nombre de patients (% du nombre total de patients dans chaque sous-groupe)

Conclusions :

- Le profil de tolérance du liraglutide est comparable que les patients présentent ou non une insuffisance rénale et il peut être utilisé, sans nécessité d'ajustement de doses et avec un faible risque d'effets indésirables, chez les patients avec un DFGe.
- En comparaison au placebo et tous deux en association à un traitement standard optimisé, le risque d'hypoglycémie sévère est significativement réduit sous liraglutide chez les insuffisants rénaux et diminué de façon non significative en cas de fonction rénale normale.
- Le traitement par liraglutide ne n'est pas accompagné d'un risque significativement augmenté d'EI sévères, d'EI sévères ayant entraîné l'arrêt de l'administration du traitement, d'insuffisance rénale aiguë ou d'ulcère du pied diabétique et ce, que les patients présentent ou non une insuffisance rénale à l'inclusion.

Société Francophone d'Endocrinologie, 12-15 septembre 2018, Nancy, France – N°P066

Cette étude était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT01179048