

Effet du liraglutide sur les événements cardiovasculaires chez les patients âgés dans l'étude LEADER - Poster N°P061

Auteurs : Michel Marre¹, Matthew P Gilbert², Stephen C. Bain³, Edward Franek⁴, Esteban Jodar-Gimeno⁵, Michael Nauck⁶, Richard Pratley⁷, Rosângela Réa⁸, José Saraiva⁹, Søren Rasmussen¹⁰, Karen Tornøe¹⁰, Bernt Johan von Scholten¹⁰ et John Buse¹¹

¹CHU Bichat, Paris, France ; ²Department of Medicine, The Robert Larner, M.D. College of Medicine at The University of Vermont Burlington, VT, Etats-Unis ; ³Institute of Life Science, Swansea University, Swansea, Royaume Uni ; ⁴ Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Varsovie, Pologne ; ⁵ Quirónsalud Madrid University Hospital, Madrid, Espagne ; ⁶ Diabetes Center Bochum-Hattingen, Medical Department I, St. Josef-Hospital, Ruhr-University of Bochum, Bochum, Allemagne ; ⁷ Florida Hospital, Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes, Orlando, FL, Etats-Unis ; ⁸ Clinical Hospital of the Federal University of Parana (SEMPR), Curitiba, Brésil ; ⁹ Pontificia Universidade Católica de Campinas, Campinas, Brésil ; ¹⁰ Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; ¹¹ Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, Etats-Unis

Introduction

- Il existe une forte association entre la prévalence du diabète et l'avancée en âge¹.
- Parmi de nombreuses complications, le diabète est associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (CV)² et d'atteinte rénale³.
- Les complications du diabète sont à la fois plus fréquentes et de survenue plus rapide chez les sujets âgés, en raison de la présence de facteurs de risque et de comorbidités associées, ce qui rend la prise en charge thérapeutique plus compliquée dans cette population.
- Il est nécessaire de disposer de plus d'études cliniques sur la prise en charge thérapeutique dans cette tranche d'âge et les agences de régulation recommandent la collecte de données chez les diabétiques âgés (tout particulièrement les ≥ 75 ans)^{4,5}.
- Le liraglutide, un agoniste du récepteur au GLP-1, est une option de traitement chez les diabétiques de type 2 (DT2).
- L'étude LEADER a évalué – entre autres – des critères de sécurité cardio-vasculaire en comparant le liraglutide versus placebo chez des patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire, y compris chez les patients âgés (≥ 75 ans)⁶.
- Dans cette analyse *post-hoc*, la fréquence de survenue d'événements CV et la mortalité toutes causes dans le bras liraglutide versus placebo ont été analysées selon que les patients étaient âgés (≥ 75 ans) ou < 75 ans à l'inclusion.

Méthodes

- Dans l'étude LEADER, 9 340 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir liraglutide (1,8 mg/jour) ou un placebo (plus traitement standard) et suivis pendant 3,5 à 5 ans⁶.
- Le critère principal était le délai depuis la randomisation et la 1^{ère} occurrence d'un critère composite (MACE) comprenant décès d'origine CV, IDM non fatal et AVC non fatal.
- De plus, certains critères secondaires étaient pré-spécifiés dont : un critère composite élargi (MACE élargi) y ajoutant la nécessité de revascularisation coronaire, l'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque; chaque composant du critère principal pris de façon individuelle et la mortalité toutes causes.
- Les événements dans LEADER correspondant à la définition d'événements indésirables sévères ou d'événements médicaux d'intérêt spécial devaient également être rapportés selon le protocole de l'étude.
- L'analyse de sécurité était basée sur les événements confirmés par un comité externe d'adjudication et, pour ceux ne nécessitant pas une adjudication, par une recherche MedDRA version 18.0.
- Pour le délai jusqu'à survenue d'événements, les HR et les p ont été calculés à partir d'un modèle proportionnel de Cox avec le traitement, la tranche d'âge (< 75 ans versus ≥ 75 ans) et l'interaction entre les deux.
- Les variations pour les critères secondaires entre l'inclusion et 36 mois ont été analysés selon un modèle mixte de mesures répétées, avec une matrice de covariance non structurée.
- Aucun ajustement des valeurs de p pour la multiplicité n'a été réalisé.

Résultats

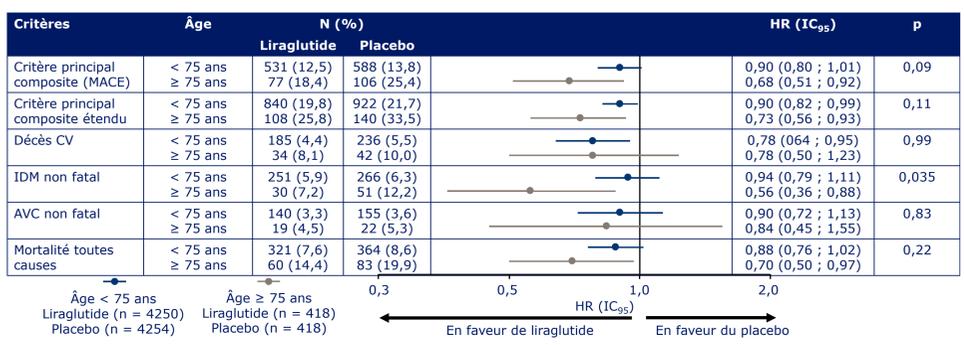
- Sur les 9 340 patients randomisés dans l'étude LEADER, 836 étaient âgés ≥ 75 ans (n=418 dans chaque bras de traitement) et 8 504 étaient âgés de moins de 75 ans.
- La comparaison des deux sous-groupes d'âge montre qu'à l'inclusion, chez les ≥ 75 ans, la durée du diabète était plus longue, l'IMC plus bas, de même que le niveau d'HbA_{1c}, la pression artérielle diastolique (PAD) et le DFG.
- Globalement, les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement randomisé (liraglutide et placebo) et ce, pour les deux sous-groupes d'âge (tableau 1).
- Le critère principal d'évaluation (MACE) a été observé plus fréquemment chez les ≥ 75 ans en comparaison avec les moins de 75 ans et ce, quel que soit le traitement reçu.
- Une réduction du risque de 31 % de la fréquence de survenue du critère principal a été observée dans le bras liraglutide versus placebo chez les ≥ 75 ans (HR=0,69; IC 95 % = 0,51;0,92). Pour les moins de 75 ans, l'HR est à 0,90 (IC 95 % = 0,80;1,01)(figures 1 et 2A).
- Le p d'interaction entre le traitement et l'âge n'est pas significatif (p=0,09) pour le critère principal d'évaluation.
- Au total, la fréquence de survenue d'événements CV est diminuée chez les patients randomisés dans le bras liraglutide pour la plupart des critères analysés et ce, quel que soit le groupe d'âge analysé (figure 1).
- Pour le critère principal étendu, le risque d'événements est significativement diminué sous liraglutide versus placebo et ce, dans les deux groupes d'âge.
 - Chez les ≥75 ans, la réduction du risque est de 27 % pour ceux traités par liraglutide en comparaison au placebo (HR=0,73; IC 95 % = 0,56; 0,93)(figures 1 et 2) avec un p d'interaction de 0,11 entre le traitement et le groupe d'âge pour le critère principal étendu.
- Une réduction du risque de mortalité toutes causes de 30 % a été observée dans le bras liraglutide versus placebo chez les ≥75 ans (HR=0,70; IC 95 % = 0,50;0,97).
- Le taux d'HbA_{1c} était diminué dans tous les groupes de traitement et les groupes d'âge. Les diminutions étaient significativement plus importantes sous liraglutide en comparaison au placebo et ce, quel que soit le groupe d'âge, avec une différence estimée entre les traitements (DET) de -0,40 % (IC 95 % = -0,46; -0,34) pour les <75 ans et de -0,35 % (IC 95 % = -0,55; -0,15) pour les ≥ 75 ans (p-interaction=0,60).
- Des tendances en faveur du liraglutide versus placebo ont également été observées pour la variation du poids, la PAS et le bilan lipidique (cholestérol total et LDL-c) entre l'inclusion et M36 et ce, pour les deux groupes d'âge.
 - Il n'a pas été observé d'interaction significative entre le traitement et les groupes d'âge pour ces différents paramètres.
- Au total, un pourcentage plus élevé d'effets indésirables sévères et d'événements médicaux d'intérêt spécial non sévères a été observé chez les ≥75 ans en comparaison aux moins de 75 ans (tableau 2).
- La fréquence de survenue des pathologies biliaires aiguës et des troubles gastro-intestinaux était plus élevée sous liraglutide en comparaison au placebo et ce, pour les deux sous-groupes d'âge (tableau 2).
- Le pourcentage de patients ayant présenté un épisode hypoglycémique confirmé (défini par une glycémie < 3,1 mmol/l) est comparable entre les bras liraglutide et placebo chez les moins de 75 ans (respectivement 43,4 et 45,6 %) et les ≥75 ans (respectivement 46,4 et 45,2 %).
 - Moins d'épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'intervention d'un tiers) ont été constatés sous liraglutide en comparaison au placebo chez les moins de 75 ans (RR estimé = 0,67; IC 95 % = 0,49;0,92) et les ≥75 ans (RR estimé = 0,79; IC 95 % = 0,32; 1,92)(p interaction = 0,74).

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients dans les deux bras randomisés de traitement et selon l'âge à l'inclusion

Caractéristiques	< 75 ans		≥ 75 ans	
	Liraglutide (n = 4250)	Placebo (n = 4254)	Liraglutide (n = 418)	Placebo (n = 418)
Hommes, n (%)	2743 (64,5)	2728 (64,1)	268 (64,1)	264 (63,2)
Âge, années	62,8 (6,0)	63,0 (6,0)	77,9 (2,9)	78,0 (3,1)
ICM, kg/m ²	32,7 (6,4)	32,7 (6,4)	30,7 (5,4)	30,5 (4,8)
Durée du diabète, années	12,4 (7,6)	12,6 (7,9)	17,0 (10,3)	15,8 (9,1)
HbA _{1c} , % (mmol/mol)	8,8 (2,2)	8,7 (2,1)	8,4 (68,7)	8,3 (67,3)
PAS, mmHg	135,8 (17,6)	135,7 (17,6)	136,5 (19,4)	138,3 (18,6)
PAS, mmHg	77,7 (10,2)	77,3 (10,1)	72,2 (10,4)	73,7 (10,3)
Fréquence cardiaque (bpm)	72,9 (11,3)	72,7 (11,3)	70,1 (11,4)	70,7 (12,2)
LDL-c, mmol/L	2,3 (1,0)	2,3 (0,9)	2,2 (0,9)	2,3 (0,9)
DFGe (MDRD), mL/min/1,73 m ²	81,9 (27,3)	82,1 (27,2)	62,9 (23,2)	65,0 (22,1)

Les données présentées sont des moyennes (DS), excepté indication contraire

Figure 1 : critère principal et principaux critères secondaires avec stratification selon l'âge à l'inclusion



N(%, nombre de patients avec un événement (analyse sur la totalité de l'échantillon))

Figure 2 : première occurrence du critère principal (MACE)(A) et mortalité toutes causes (B) - stratification selon l'âge à l'inclusion

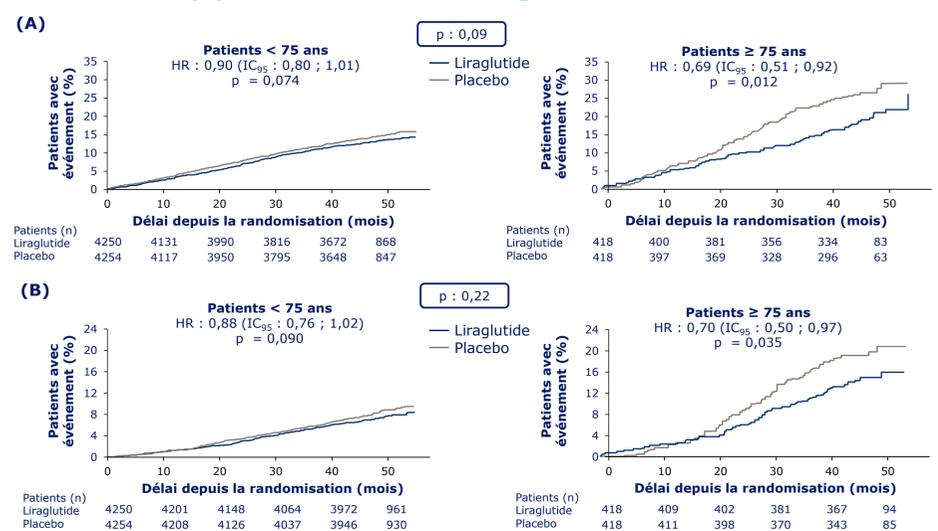


Tableau 2 : principaux effets indésirables et événements médicaux d'intérêt spécial rapportés au cours de l'étude

Caractéristiques	< 75 ans		≥ 75 ans	
	Liraglutide (n = 4250)	Placebo (n = 4254)	Liraglutide (n = 418)	Placebo (n = 418)
EI sérieux et événements médicaux d'intérêt spécial non sérieux				
Tous EI	61,1 %	59,4 %	74,9 %	74,9 %
EI sérieux	48,4 %	49,1 %	63,4 %	63,6 %
EI sévères	31,0 %	31,2 %	44,3 %	48,8 %
EI sérieux et événements médicaux d'intérêt spécial non sérieux				
Troubles gastro-intestinaux	14,3 %	9,0 %	19,6 %	15,3 %
Cancers	9,6 %	8,5 %	14,6 %	13,9 %
Néphropathies	5,8 %	7,3 %	5,5 %	6,0 %
Ulcères du pied diabétique	3,8 %	4,1 %	4,3 %	5,3 %
Pathologies biliaires aiguës	3,0 %	1,9 %	4,1 %	2,4 %
Rétinopathies††	2,4 %	2,1 %	1,4 %	0,5 %
Pancréatites †	0,4 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %

Les données sont exprimées en %

† Événements confirmés par le Comité d'adjudication. †† Défini par l'apparition d'une macroalbuminurie persistante, la persistance d'un doublement de la créatinine et un DFGe < 45 mL/min/1,73 m², la nécessité de mise sous dialyse ou un décès de cause rénale. Défini par la nécessité de photo-coagulation rétinienne, de traitement par agents intra-vitréens, d'hémorragie du vitré ou de cécité en rapport avec le diabète

Références bibliographiques

- IDF Diabetes Atlas 2017. 8th ed. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet 2010;375:2215–22.
- Tuttle et al. Diabetes Care 2014;37:2864–83.
- US Food and Drug Administration. 2012. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf>.
- European Medicines Agency. 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf.
- Marso et al. N Engl J Med 2016;375:311–22.

Conclusions :

- Cette analyse *post-hoc* de sous groupe montre que le liraglutide est efficace chez les ≥ 75 ans avec une réduction significative de la survenue d'événements cardiaques majeurs et de la mortalité toutes causes versus placebo.
- Ces résultats sont particulièrement rassurants pour les cliniciens quant il s'agit de décider d'une stratégie optimale de traitement chez les diabétiques de type 2 âgés.