

L'étude LEADER avec le liraglutide

# Une bonne nouvelle dans le monde de la diabétologie

**Le diabète est associé à une morbidité et une mortalité majeures puisqu'on estime qu'en 2012, 1,5 millions de décès étaient directement dus au diabète. Les complications macrovasculaires sont la cause numéro une de mortalité, l'infarctus myocardique et l'accident vasculaire cérébral causant près de 80 % de tous les décès chez les patients diabétiques de type 2. Il est donc primordial que les médicaments antidiabétiques n'agissent pas seulement sur une réduction de la glycémie, mais puissent aussi avoir un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire.**

Le liraglutide est un agoniste du récepteur du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) qui s'administre 1x/j par une injection sous-cutanée. Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association avec d'autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfonylurées, thiazolidinediones) et/ou avec une insuline basale. Pour être pris en charge par les caisses maladie, il faut en Suisse avoir un index de masse corporelle  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  au moment de l'introduction du traitement. Le liraglutide vient de faire l'objet d'une étude de sécurité cardiovasculaire, publiée récem-

ment, l'étude LEADER (1). Cette étude en double aveugle a randomisé plus de 9000 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire pour recevoir soit du liraglutide à la dose de 1.8 mg/j, soit un placebo, en plus du traitement standard. Les critères d'inclusion étaient les suivants: âge de 50 ans ou plus avec au moins une comorbidité cardiovasculaire (maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire, insuffisance artérielle des membres inférieurs, insuffisance rénale de stade III ou plus, insuffisance cardiaque de stade NYHA

II ou III) (81 % de la population incluse), ou un âge de 60 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (19 % de la population incluse). L'hémoglobine glyquée de base était relativement élevée dans les 2 groupes, puisqu'elle était de 8,7 % en moyenne. Le critère d'évaluation principal était un composite de mortalité de cause cardiovasculaire, infarctus myocardique non fatal et AVC non fatal (fig. 1).

### Critère d'évaluation principal

Durant un suivi médian de 3,8 ans, le critère d'évaluation principal est survenu chez significativement moins de patients dans le groupe liraglutide (13 %) que dans le groupe placebo (14,9 %,  $p=0,01$  pour la supériorité). Moins de patients sont décédés de cause cardiovasculaire dans le groupe liraglutide (réduction du risque relatif de 22 %,  $p=0,007$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes liraglutide et placebo pour ce qui est des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Dans les analyses de sous-groupes, la réduction du critère d'évaluation principal était significativement plus importante pour les patients qui avaient une insuffisance rénale avec eGFR compris entre 30 et 60 ml/min, ainsi que pour les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée lors de leur inclusion dans l'étude. De manière intéressante, l'incidence de pancréatite aiguë était inférieure dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo, mais cela n'était pas significatif. L'étude EMPA-REG OUTCOME (2) avait montré en 2015 une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par empagliflozine par rapport au placebo, dans une population de diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire relati-

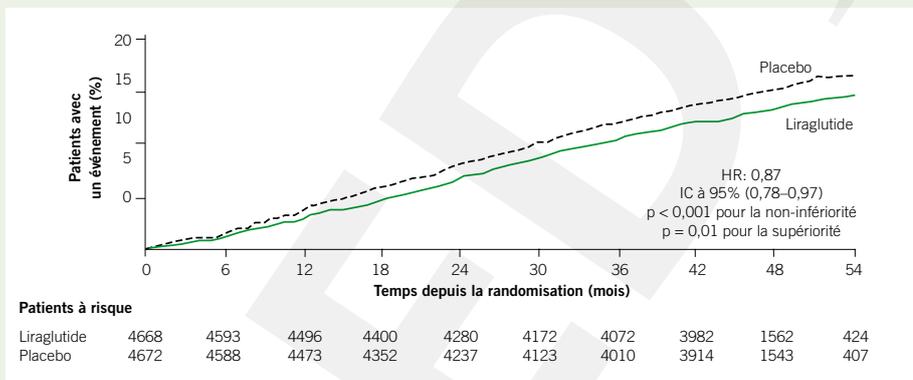


Fig. 1: Critère d'évaluation principal

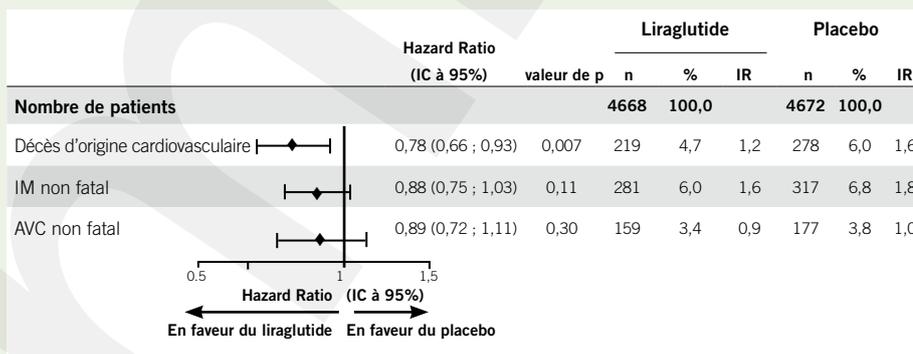
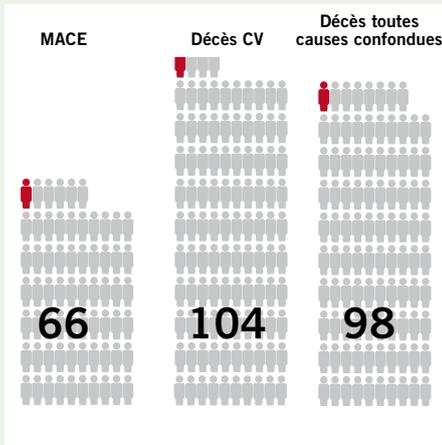


Fig. 2: Analyse des trois composants du critère d'évaluation principal



**Fig. 3: Nombre de sujets à traiter (Number Needed to Treat, NNT) pour empêcher un événement cardiovasculaire ou un décès pendant 3 ans**

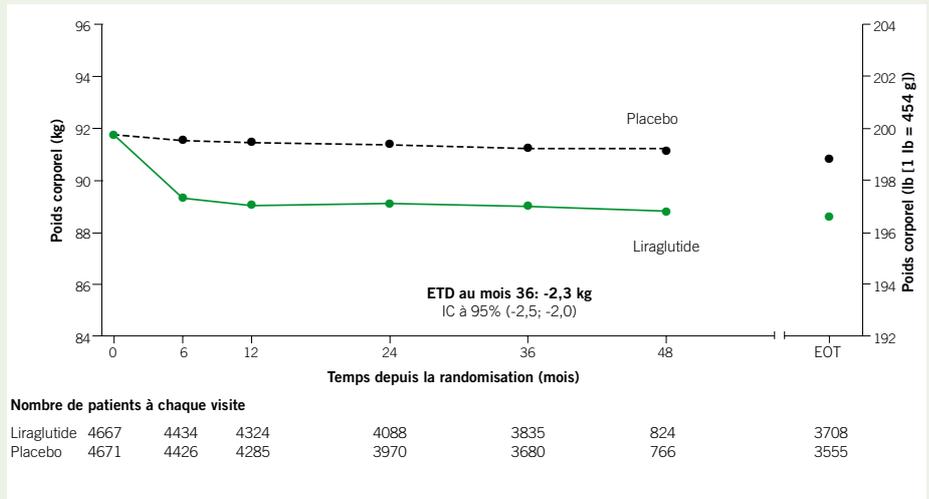
vement similaire à l'étude LEADER (mais avec une hémoglobine glyquée moyenne de base plus basse, à 8.1 %). L'étude LEADER serait donc la deuxième à montrer un bénéfice cardiovasculaire (fig.2). Selon cette étude, le number needed to treat (NNT) est de 66 patients durant 3 ans afin d'éviter un événement du critère d'évaluation principal (mortalité de cause cardiovasculaire, infarctus myocardique non fatal ou AVC non fatal) (fig.3).

### Effet de classe ou effet de la molécule?

On peut se demander si pour l'étude LEADER il s'agit d'un effet classe ou d'un effet molécule. Dans ce cas, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'un effet propre au liraglutide, puisque l'année dernière l'étude ELIXA (3), qui s'était intéressée à la sécurité cardiovasculaire du lirisénatide, un analogue du GLP-1 de plus courte durée d'action que le liraglutide et pas encore disponible sur le marché suisse, n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 avec syndrome coronarien aigu récent.

#### Références:

1. Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 311-322
2. Zinman B et al Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128



**Fig. 4: Diminution du poids sous liraglutide**

### Diminution du poids significative sous traitement avec le liraglutide

Le traitement par liraglutide est accompagné en plus d'une perte de poids soutenue (fig. 4). Cet effet en partie est dû à une activation du récepteur GLP-1 dans le centre de la satiété par le liraglutide.

En outre, les patients traités avec le liraglutide avaient moins d'hypoglycémies que les patients du groupe placebo, ce qui reflète le fait que ce dernier groupe avait souvent besoin de l'insuline pour atteindre la cible de l'HbA<sub>1c</sub> définie dans le protocole de l'étude.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, qui conduisaient à une sortie de l'étude, étaient des problèmes gastro-intestinaux. Les pancréatites ne survenaient pas plus fréquemment chez les patients traités avec le liraglutide, cependant les calculs biliaires étaient plus fréquents (3.1% vs. 1.9%, p<0.001). Alors que l'incidence de carcinomes du pancréas n'était pas significativement différente entre le groupe liraglutide et le groupe placebo.

### En conclusion

L'étude LEADER nous montre que le liraglutide à la dose de 1.8mg/j durant un suivi médian de 3.8 ans chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (la plupart en prévention secondaire) amène un bénéfice cardiovasculaire. Bien qu'on ne sache pas si ces résultats soient applicables à des patients avec un risque cardiovasculaire faible ou avec une hémoglobine glyquée de base plus basse, cette étude représente cependant un nouvel espoir dans le traitement du diabète de type 2.

### MENTIONS LÉGALES

**Compte-rendu:** PD Dr méd François R. Jornayvaz  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme,  
CHUV, 1011 Lausanne

**Rédaction:** Pr Walter F. Riesen

Avec la soutien de **Novo Nordisk Pharma AG**, Küsnacht  
© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach