



Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque: le point après l'étude TECOS

Rev Med Suisse 2015; 11: 1526-31

A. J. Scheen

Pr André J. Scheen
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
CHU Sart Tilman
4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Gliptins, cardiovascular safety and congestive heart failure: state of the art after TECOS

The cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) has been well studied. Favourable effects of these oral antidiabetic agents have been reported in meta-analyses of phase II-III randomised controlled trials. Three large prospective trials, which were specifically designed to investigate cardiovascular safety, showed non-inferiority of saxagliptin (SAVOR-TIMI 53), alogliptin (EXAMINE) and sitagliptin (TECOS) versus placebo as far as major cardiovascular events are concerned, including mortality. The suspected increase in the rate of hospitalisation due to congestive heart failure reported in SAVOR-TIMI 53 was neither found in EXAMINE nor recently confirmed in TECOS. Direct comparative trials, evaluating not only safety but also efficacy, with other oral antidiabetic medications would be of major interest.

La sécurité cardiovasculaire des gliptines a été bien étudiée. Des effets globalement favorables ont été rapportés dans les méta-analyses des essais cliniques contrôlés de phases II-III. Trois grands essais prospectifs, spécifiquement planifiés pour étudier la sécurité cardiovasculaire, ont montré une non-infériorité de la saxagliptine (SAVOR-TIMI 53), de l'alogliptine (EXAMINE) et de la sitagliptine (TECOS) par rapport à un placebo pour ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs, y compris la mortalité. La suspicion d'une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque rapportée dans SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmée dans EXAMINE ni dans TECOS. Des essais comparatifs directs, analysant la sécurité mais aussi l'efficacité, avec d'autres antidiabétiques oraux seraient particulièrement intéressants.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un risque cardiovasculaire (CV) important. Dès lors, l'objectif est de mettre tout en œuvre pour réduire l'incidence des complications CV chez

les personnes atteintes d'un DT2, notamment en favorisant une approche préventive globale, ciblant tous les facteurs de risque modifiables.¹ Les effets des médicaments antidiabétiques sur l'incidence des événements CV majeurs ont soulevé beaucoup de discussions au cours des dernières années.^{2,3} Le débat a, essentiellement, été suscité par la controverse concernant la rosiglitazone après la publication de la méta-analyse de Nissen et Wolski.⁴ Aussi, démontrer la sécurité CV des médicaments antihyperglycémiantes et, si possible, leur capacité à réduire les événements CV est devenu un objectif de première importance.⁵ En 2008, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a établi des nouvelles règles pour la commercialisation de tout nouvel antidiabétique, imposant de démontrer la bonne sécurité CV du médicament, soit dans une méta-analyse des essais cliniques de phases II-III, soit dans un essai contrôlé prospectif spécifiquement conçu pour étudier cet aspect.⁶ Cette nouvelle réglementation a conduit à la publication de nombreuses méta-analyses au cours des cinq dernières années et à la mise en route de grands essais cliniques contrôlés versus placebo pour démontrer la non-infériorité, d'abord, l'éventuelle supériorité, ensuite, de divers médicaments antidiabétiques en termes de survenue des événements CV.⁵

La classe des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), mieux connus sous le nom de gliptines, n'a pas échappé à la règle.⁷ Potentiellement, cette classe de médicaments présente des effets favorables sur différents facteurs de risque susceptibles d'exercer un effet de protection CV.⁸ Cependant, il n'est plus licite de se limiter aux seuls effets sur des critères de jugement intermédiaires. Il faut transcender ceux-ci par la démonstration d'effets sur des événements cliniques, comme la mortalité, la mortalité CV ou les événements CV majeurs comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques.⁹ Ainsi, il sera possible de répondre à la question de savoir si les inhibiteurs de la DPP-4 sont sûrs sur le plan CV et s'ils sont capables d'améliorer le pronostic CV des patients DT2.¹⁰ Alors que les premiers résultats disponibles se sont révélés



globalement rassurants sur le plan de la sécurité CV,¹¹ notamment dans les essais SAVOR-TIMI 53¹² et EXAMINE,¹³ un événement indésirable inattendu a été rapporté dans SAVOR-TIMI 53, avec un plus grand nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le groupe traité par saxagliptine comparé au groupe traité par placebo.¹² Cette observation a suscité beaucoup de discussions au cours des deux dernières années quant à savoir si les gliptines étaient éventuellement associées à un risque accru d'insuffisance cardiaque.¹⁴⁻¹⁶ Ainsi, de façon quelque peu inattendue, la problématique de l'insuffisance cardiaque est apparue au premier plan chez les patients avec DT2, en particulier l'influence éventuelle des différents traitements antihyperglycémiants.¹⁷ En attendant TECOS, les données concernant la sitagliptine apparaissent, néanmoins, globalement rassurantes que ce soit pour les accidents ischémiques ou les épisodes d'insuffisance cardiaque.¹⁸

Le but de cet article est de faire le point, en 2015, sur la sécurité CV des gliptines, en général, et, plus spécifiquement, sur le risque éventuel d'insuffisance cardiaque, en comparant les résultats de l'étude TECOS avec la sitagliptine, récemment publiés en juin 2015,¹⁹ avec ceux des deux premiers essais SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine¹² et EXAMINE avec l'alogliptine,¹³ publiés en 2013.

CARACTÉRISTIQUES DES TROIS ÉTUDES

Les trois études ont des similarités évidentes. Il s'agit d'essais contrôlés versus placebo, menés en double aveugle, dont le but principal était de démontrer la bonne sécurité des gliptines (étude de non-infériorité versus placebo). L'objectif n'était pas d'améliorer le contrôle glycémique dans le bras gliptine par rapport au bras placebo, puisque le traitement antihyperglycémiant pouvait être adapté dans les deux bras, pour atteindre l'objectif glycémique désiré (avec chaque fois davantage d'intensification du traitement antihyperglycémiant dans le groupe placebo). Dans tous les cas, les patients DT2 étaient à haut risque CV, mais bé-

néfiaient déjà d'une polymédication à visée protectrice (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs du système rénine-angiotensine). Cependant, ces trois études présentent aussi certaines différences notables, susceptibles d'influencer les résultats, en termes de la molécule étudiée, du nombre de patients inclus, du niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à l'inclusion, des antécédents CV, du critère de jugement CV composite principal et de la durée de suivi, notamment (tableau 1).

Etude SAVOR-TIMI 53

L'essai SAVOR-TIMI 53 a recruté 16 492 patients avec un DT2 ayant une histoire de maladie CV (78% de patients) ou qui présentaient plusieurs facteurs conférant un haut risque de maladie CV. Ils ont reçu, de façon aléatoire, soit de la saxagliptine (5 mg par jour ou 2,5 mg par jour si le débit de filtration glomérulaire était ≤ 50 ml par minute), soit un placebo, et ont été suivis pendant une période médiane de 2,1 années.¹²

Etude EXAMINE

L'essai EXAMINE a enrôlé un total de 5380 patients DT2 dont la particularité était d'avoir présenté un syndrome coronarien aigu récemment (entre quinze jours et trois mois avant le recrutement). Ils ont reçu, au hasard, soit un traitement par alogliptine (25 mg par jour, avec réduction éventuelle de la posologie à 12,5 mg ou 6,25 mg selon la valeur du débit de filtration glomérulaire), soit un placebo, en ajout à leur traitement antidiabétique ou à visée cardiologique, et ont été suivis pendant une période médiane de dix-huit mois.¹³

Etude TECOS

L'essai TECOS a analysé le devenir de 14 671 patients DT2, tous avec une maladie CV établie, traités en aveugle soit par la sitagliptine 100 mg par jour ou 50 mg/jour (si le débit de filtration glomérulaire était compris entre ≥ 30 et < 50 ml/min/1,73 m²).²⁰ Ils ont été suivis pendant une

Tableau 1. Comparaison des principales caractéristiques méthodologiques des trois études SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS

Caractéristiques	SAVOR-TIMI 53 ¹²	EXAMINE ¹³	TECOS ¹⁹
Inhibiteur de la DPP-4	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo
Patients (n, gliptine/placebo)	8280/8212	2701/2679	7257/7266
Traitement antidiabétique de base	Tout (sauf incrétine)	Tout (sauf incrétine)	Tout (sauf incrétine)
Taux initial moyen d'HbA1c (%)	8 ± 1,4	8 ± 1,1	7,2 ± 0,5
Population DT2	Antécédents CV ou FRCV multiples	Post-IM ou post-angor instable**	Maladie CV établie
Critère d'évaluation primaire composite*	Décès CV, IM, AVC ischémique	Décès CV, IM, AVC ischémique	Décès CV, IM, AVC, hospitalisation pour angor instable
Durée de suivi (médiane, années)	2,1	1,5	3
Différence moyenne en HbA1c entre les 2 groupes (%)	0,3 (?)	-0,36 (-0,43; -0,28)	-0,29 (-0,32; -0,27)

* Événements vérifiés avec adjudication par un comité indépendant.

** 15 jours – 3 mois après l'événement.

AVC: accident vasculaire cérébral; DT2: diabétique de type 2; FRCV: facteur de risque cardiovasculaire; HbA1c: hémoglobine glyquée; IM: infarctus du myocarde.



période médiane de trois ans.¹⁹ Comme les critères d'inclusion en termes d'HbA1c étaient plus stricts (6,5-8%) que dans les deux études précitées, les patients étaient mieux contrôlés dès l'inclusion avec un taux d'HbA1c plus bas en moyenne (7,2% versus 8%) et avec une moins grande variabilité interindividuelle (tableau 1).

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE

La sécurité CV a été évaluée en comparant l'incidence des événements CV ischémiques, coronariens ou cérébrovasculaires (voir les critères de jugement primaire dans le tableau 1), sous gliptine ou sous placebo dans ces trois grands essais prospectifs, tous réalisés avec comme objectif primaire de démontrer la non-infériorité versus un placebo, selon les exigences de la FDA (tableau 2).⁶

Etude SAVOR-TIMI 53

Le critère d'évaluation primaire est survenu avec la même fréquence dans le groupe saxagliptine et dans le groupe placebo (hasard ratio ou HR=1,00; IC 95%: 0,89-1,12; p<0,001 pour la non-infériorité); p=0,99 pour la supériorité (tableau 2). Le HR pour un critère CV composite élargi (englobant également les hospitalisations pour angor instable, les procédures de revascularisation coronaire et les insuffisances cardiaques) était très proche, avec une valeur de 1,02 (IC 95%: 0,94-1,11). L'analyse des différents critères d'évaluation secondaire CV individuels donne le même type de résultats (tableau 2), démontrant la bonne sécurité CV de la saxagliptine. La seule exception a consisté en une augmentation significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, problème qui sera discuté en détail plus loin dans l'article.¹²

Etude EXAMINE

Le critère d'évaluation primaire a été observé chez 11,3% des patients traités par alogliptine et 11,8% des patients ayant reçu le placebo (HR=0,96; limite supérieure de l'IC 1,16; p<0,001 pour la non-infériorité). De même, la fréquence de survenue des différents événements CV pris individuellement a été comparable dans les deux groupes (tableau 2), démontrant la bonne sécurité CV de l'alogliptine chez des patients DT2 à particulièrement haut risque

compte tenu de la survenue récente d'un accident coronarien aigu.¹³

Etude TECOS

Le critère d'évaluation primaire, un peu plus large que dans les deux études précédentes puisqu'il a inclus également les hospitalisations pour angor instable, a été rapporté chez 839 patients sous sitagliptine (11,4%; 4,06 pour 100 personnes-année) et chez 851 patients sous placebo (11,6%; 4,17 pour 100 personnes-année). Le HR a été calculé à 0,98 (IC 95%: 0,88-1,09; p<0,001 pour la non-infériorité).¹⁹ De même, les critères CV secondaires individuels analysés ont montré des résultats comparables dans les deux groupes (tableau 2), y compris l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (voir plus loin).¹⁹

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les événements concernant l'insuffisance cardiaque ont essentiellement été analysés par le taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec également l'effet sur la mortalité totale (tableau 3).

Etude SAVOR-TIMI 53

Dans SAVOR-TIMI 53, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avaient été prédéfinies comme composante d'un critère de jugement secondaire. Davantage de patients traités par saxagliptine (n=289; 3,5%) ont dû être hospitalisés pour insuffisance cardiaque en comparaison aux patients traités par placebo (n=228; 2,8%), avec un HR égal à 1,27; (IC 95%: 1,07-1,51; p=0,007) (tableau 3).¹² La différence se marque essentiellement durant les douze premiers mois de suivi (1,9% vs 1,3%; HR=1,46; IC 95%: 1,15-1,88; p=0,002), alors qu'il n'y a plus de différence significative par la suite (effet d'interaction liée au temps: p=0,017). Les patients DT2 présentant le plus haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient ceux ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion, ceux présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire ≤60 ml/min et/ou ceux montrant des taux plasmatiques élevés de NT-proBNP.²¹ De manière intéressante, ces hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'étaient pas accompagnées d'un taux plus élevé de mor-

Tableau 2. Comparaison des principaux résultats

Inhibiteur de la DPP-4	Références	Essais patients (n)	Critère CV composite primaire*	Infarctus du myocarde	AVC ischémique	Mortalité CV	Mortalité totale
Saxagliptine	Scirica et coll. 2013 ¹²	SAVOR-TIMI 53 n=16492	1,00 (0,89-1,12)	0,95 (0,80-1,12)	1,11 (0,88-1,39)	1,03 (0,87-1,22)	1,11 (0,96-1,27)
Alogliptine	White et coll. 2013 ¹³	EXAMINE n=5380	0,96 (≤1,16) **	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (≤1,14) **	0,85 (0,66-1,10)	0,88 (0,71-1,09)
Sitagliptine	Green et coll. 2015 ¹⁹	TECOS n=14671	0,98 (0,88-1,09)	0,95 (0,81-1,11)	0,97 (0,79-1,19)	1,03 (0,89-1,19)	1,01 (0,90-1,14)

Ils sont exprimés par le risque relatif (avec intervalles de confiance à 95%) concernant les différents critères de jugement cardiovasculaire (CV) dans les trois études SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS.

* Voir définition dans tableau 1.

** Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (non statistiquement significatif).

AVC: accident vasculaire cérébral.



Tableau 3. Comparaison des résultats concernant les cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les trois études SAVOR-TIMI 53, EXAMINE ET TECOS

ND : non disponible.

Inhibiteur de la DPP-4 Etude	Références	Patients (n, gliptine vs placebo)	Nombre d'événements (% des patients) Gliptine vs placebo	Hasard ratio (IC 95%)	Valeur de p
Saxagliptine SAVOR-TIMI 53	Scirica et coll., 2013 ¹² Scirica et coll., 2014 ²¹	n = 8210 vs 8212	289 (3,5%) vs 228 (2,8%)	1,27 (1,07-1,51)	p = 0,007
Alogliptine EXAMINE	White et coll., 2013 ¹³ Zannad et coll., 2015 ²²	n = 2701 vs 2679	85 (3,1%) vs 79 (2,9%)	1,07 (0,79-1,46)	ND
Sitagliptine TECOS	Green et coll., 2015 ¹⁹	n = 7257 vs 7266	228 (3,1%) vs 229 (3,1%)	1,00 (0,83-1,20)	p = 0,98

talité. Par ailleurs, même chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, le critère de jugement primaire et les critères de jugement secondaire se sont avérés comparables dans les deux bras saxagliptine et placebo.²¹ Comme le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était très cohérent dans les différents sous-groupes de ce grand essai prospectif multicentrique, certains ont considéré qu'il s'agissait davantage d'une manifestation indésirable non reconnue au préalable de l'inhibiteur de la DPP-4 plutôt que d'une différence fortuite liée uniquement à la chance.¹⁵

Etude EXAMINE

La différence statistiquement significative objectivée dans SAVOR-TIMI 53 en ce qui concerne les hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'a pas été observée dans EXAMINE, alors qu'il s'agissait de patients a priori à plus haut risque de développer cette complication puisqu'ils venaient de présenter un syndrome coronarien aigu.¹³ Inclues dans le critère d'évaluation composite, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été rapportées chez 3,1% des patients sous alogliptine versus 2,9% des patients sous placebo (HR = 1,07; IC 95% : 0,79-1,46) (tableau 3). Dans une analyse post-hoc de cet essai, l'alogliptine n'a pas induit de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque ni aggravé le pronostic lié à cette complication chez les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque à l'inclusion. Par ailleurs, le risque n'était pas influencé par le taux de base des concentrations plasmatiques de NT-proBNP.²² Ces observations s'opposent donc à celles rapportées dans l'étude SAVOR-TIMI 53.²¹

Etude TECOS

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque constituaient un critère de jugement secondaire prédéfini. Il n'y a aucune différence entre les deux groupes avec un HR égal à 1,00 (tableau 3). Le critère de jugement composite combinant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès de cause CV est survenu chez 538 patients dans le groupe sitagliptine (7,3%; 2,54 pour 100 personnes-année) et chez 525 patients dans le groupe placebo (7,2%; 2,50 pour 100 personnes-année), ce qui donne un HR de 1,02 (IC 95% : 0,90-1,15; p = 0,74).¹⁹

DISCUSSION

Il est intéressant de comparer les résultats obtenus dans ces trois essais cliniques prospectifs avec ceux rapportés

dans les méta-analyses relatives aux essais cliniques de phases II-III. Nous envisagerons d'abord les événements CV ischémiques, puis les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Sécurité cardiovasculaire

Plusieurs méta-analyses des essais cliniques de phases II-III visant à analyser la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients DT2 ont été publiées récemment (tableau 4). Il est important de noter qu'aucun des essais pris en compte n'avait été conçu pour étudier spécifiquement les complications CV (répertoriées uniquement comme effets indésirables graves), que les essais étaient de relativement courte durée (le plus souvent ≤ 1 année) et que les patients recrutés étaient à moindre risque CV en comparaison à ceux enrôlés dans les trois grandes études prospectives mentionnées ci-dessus. Par ailleurs, les traitements étaient maintenus stables dans les essais de phases II-III alors qu'ils pouvaient être ajustés dans les essais prospectifs, ce qui explique que les différences en termes de niveau d'HbA1c sont nettement plus importantes dans les essais cliniques de phases II-III versus placebo (de l'ordre de 0,6-0,8%) que dans les trois grandes études prospectives à visée CV (delta ≈ 0,3%). Ces différences importantes peuvent expliquer la discordance entre certains résultats obtenus, généralement plus favorables dans les méta-analyses que dans les essais cliniques spécifiques.

Le tableau 4 reprend d'abord les résultats d'une méta-analyse de 70 essais cliniques contrôlés ayant comparé un inhibiteur de la DPP-4 (quel qu'il soit) avec un placebo ou un autre antidiabétique.²³ Cette méta-analyse globale révèle une réduction significative de 29% des événements CV majeurs et une réduction du même ordre de grandeur (-33%, mais non significative) de la mortalité CV. Le même tableau rassemble également les résultats de plusieurs méta-analyses ayant étudié plus spécifiquement un des inhibiteurs de la DPP-4 évalués dans les trois grandes études précitées, la sitagliptine,^{18,24} la saxagliptine²⁵⁻²⁷ et l'alogliptine.²⁸ Globalement, ces méta-analyses confirment une tendance à la réduction des événements CV majeurs, de l'ordre de 15 à 35%. Ces différences ne sont cependant pas statistiquement significatives, sauf dans une seule méta-analyse avec la saxagliptine.^{25,26} Il faut cependant mentionner que cette diminution n'était plus statistiquement significative dans une méta-analyse plus récente englobant un plus grand nombre d'essais avec la saxagliptine



Tableau 4. Risque relatif (avec intervalle de confiance à 95 %) de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (MACE) et de mortalité cardiovasculaire (CV)

Patients DT2 recevant un inhibiteur de la DPP-4 versus un comparateur (placebo ou médicament actif) dans les essais cliniques contrôlés de phases II-III: résultats des méta-analyses publiées.

ND: non disponible.

Inhibiteur de la DPP-4	Références	Essais contrôlés patients (n)	MACE	Mortalité CV
Inhibiteurs de la DPP-4 (analyse groupée)	Monami et coll., 2013 ²³	70 essais, n=41 959	0,71 (0,59-0,86)	0,67 (0,39-1,14)
Sitagliptine	Williams-Herman et coll., 2010 ²⁴	19 essais, n=10 246	0,68 (0,41-1,12)	ND
	Engel et coll., 2013 ¹⁸	25 essais, n=14 611	0,83 (0,53-1,30)	0,95 (0,40-2,30)
Saxagliptine	Frederich et coll., 2010 ²⁵ et Cobble et coll., 2012 ²⁶	8 essais, n=4607	0,43 (0,23-0,80)	ND
	Iqbal et coll., 2014 ²⁷	20 essais, n=9556	0,74 (0,45-1,25)	ND
Alogliptine	White et coll., 2013 ²⁸	11 essais, n=6028	0,635 (0-1,406)	ND

(tableau 4).²⁷ Il peut être important de prendre en considération le type de comparateur utilisé. Ainsi, dans une sous-analyse particulière, une réduction significative des événements CV a été enregistrée lorsqu'on compare le traitement par sitagliptine à un traitement par sulfamide alors que l'analyse globale avec tout comparateur confondu ne montre pas de différence statistiquement significative.¹⁸ Quoi qu'il en soit, dans l'ensemble, ces méta-analyses sont rassurantes et indiquent une bonne sécurité CV des inhibiteurs de la DPP-4.

Insuffisance cardiaque

Le rôle des médicaments antihyperglycémiques dans la survenue ou l'aggravation éventuelle d'une insuffisance cardiaque est devenu une question majeure en diabétologie.¹⁷ Jusqu'à présent, cependant, seules les thiazolidinediones (glitazones) sont reconnues augmenter ce risque de façon incontestable.²⁹ Qu'en est-il des inhibiteurs de la DPP-4?¹⁴⁻¹⁶

Dans une analyse groupée de 20 essais cliniques contrôlés de phases II-III incluant un total de 9156 patients DT2 traités par saxagliptine en monothérapie ou en traitement combiné, le rapport d'incidence des épisodes d'insuffisance cardiaque a été de 0,55 (IC 95%: 0,27-1,12) par rapport aux comparateurs.²⁷ Il faut noter que les patients DT2 inclus dans ces essais étaient à plus faible risque CV que ceux recrutés dans SAVOR-TIMI 53. Cependant, une méta-analyse des données disponibles à partir des essais cliniques contrôlés, réalisés avec l'ensemble des inhibiteurs de la DPP-4, suggère un risque augmenté d'environ 20% d'insuffisance cardiaque (odds ratio=1,19; IC 95%: 1,03-1,37; p=0,015), sans mise en évidence de différences entre les diverses molécules de la classe.³⁰ Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse récente regroupant neuf ensembles de données avec la sitagliptine, la saxagliptine et l'allogliptine, montrant une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque de l'ordre de 15% sous inhibiteurs de la DPP-4 (p=0,017).¹⁴ La différence avec les comparateurs tend à être plus importante dans les essais cliniques contrôlés, incluant SAVOR-TIMI 53, avec un risque relatif de 1,24 (p=0,002), que dans les études de cohorte où le risque relatif atteint seulement 1,1 (p=0,32).¹⁴

Ainsi, les analyses des essais cliniques (et des études

observationnelles), par ailleurs, ne permettent pas d'apporter une réponse claire à la question posée quant à savoir si les gliptines augmentent ou non le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.¹⁵ Si tel était le cas, le mécanisme impliqué reste, de toute façon, assez obscur.³¹ Le grand essai contrôlé TECOS, publié récemment, apporte des résultats rassurants dans ce domaine puisque le nombre de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque a été strictement comparable dans le groupe sitagliptine et dans le groupe placebo.¹⁹

CONCLUSION

A la demande de la FDA, pour démontrer la sécurité des inhibiteurs de la DPP-4, les différents essais contrôlés ont testé la non-infériorité d'une gliptine par rapport à un placebo. Les trois essais déjà publiés (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS) se sont révélés positifs de ce point de vue et ont démontré la bonne sécurité CV des trois gliptines testées, la saxagliptine, l'allogliptine et la sitagliptine, respectivement. L'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque suspectée dans SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmée dans TECOS, ce qui est un message positif pour la classe des inhibiteurs de la DPP-4. Ces résultats, rassurants, confirment les données des méta-analyses des essais cliniques de phases II-III. Néanmoins, le clinicien peut se sentir frustré de devoir se contenter d'études de non-infériorité et souhaiterait pouvoir se baser sur des études de supériorité, comme discuté dans l'éditorial publié dans ce numéro de la revue.³² Enfin, il serait intéressant de pouvoir disposer d'études avec un autre comparateur actif. Une seule étude de ce type est en cours: il s'agit de l'étude CAROLINA qui compare la linagliptine et le glimépiride, un sulfamide hypoglycémiant.³³ Les résultats sont attendus avec grand intérêt, mais ne devraient pas être disponibles avant plusieurs années! ■

Conflit d'intérêts

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes Astra, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi et Takeda.



Implications pratiques

- > Des essais cliniques de grande envergure ont répondu positivement à la requête de la Food and Drug Administration américaine et démontré la non-infériorité d'une gliptine par rapport à un placebo en termes de sécurité cardiovasculaire
- > La suspicion d'une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque rapportée dans SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine n'est pas confirmée dans TECOS avec la sitagliptine, ce qui est rassurant pour la classe des inhibiteurs de la DPP-4
- > La prescription d'un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) est bien tolérée sur le plan cardiovasculaire, même dans une population à haut risque, information importante pas aussi bien démontrée avec les autres classes d'antidiabétiques
- > Les avantages d'un inhibiteur de la DPP-4 par rapport à un autre antidiabétique oral en termes de réduction des complications macrovasculaires et microvasculaires restent cependant à démontrer

Bibliographie

- 1 Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
- 2 Bousageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes: What is the level of evidence? *Diabetes Metab* 2014;40:169-75.
- 3 ** Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab* 2014;40:176-85.
- 4 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- 5 ** Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17.
- 6 Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med* 2008;359:1092-5.
- 7 * Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:43-62.
- 8 Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:73-84.
- 9 * Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: From risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med* 2013;125:7-20.
- 10 Doggrell SA, Dimmitt SB. Gliptins – do they increase cardiovascular risk or benefit? *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:675-80.
- 11 * Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:505-24.
- 12 ** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 13 ** White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- 14 Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014;36:2072-9.
- 15 Standl E, Erbach M, Schnell O. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and heart failure: Class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:353.
- 16 Krum H, Skiba M, Wu S, et al. Heart failure and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2014;16:603-7.
- 17 Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: Effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17.
- 18 Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:3.
- 19 ** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- 20 Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:983-9 e7.
- 21 ** Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
- 22 ** Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
- 23 * Monami M, Ahren B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metabol* 2013;15:112-20.
- 24 Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
- 25 Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
- 26 Cobble ME, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:6.
- 27 Iqbal N, Parker A, Frederich R, et al. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:33.
- 28 White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metabol* 2013;15:668-73.
- 29 De Flines J, Scheen AJ. Gliptines et insuffisance cardiaque: résultats des études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse* 2007;3:1876-83.
- 30 * Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689-97.
- 31 Salles TA, dos Santos L, Barauna VG, et al. Potential role of dipeptidyl peptidase IV in the pathophysiology of heart failure. *Int J Mol Sci* 2015;16:4226-49.
- 32 ** Scheen AJ. Editorial: Que penser de tous ces essais de non-infériorité pour démontrer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques? *Rev Med Suisse* 2015;11:1515-6.
- 33 Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA(R)). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-74.

* à lire
** à lire absolument