

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : La sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine a été évaluée dans l'étude TECOS («Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin»). TECOS a recruté des patients diabétiques de type 2 avec une histoire de maladie cardiovasculaire qui ont reçu, en plus de leur traitement habituel, soit la sitagliptine (n = 7.257), soit un placebo (n = 7.266), avec un suivi médian de 3 ans. Le critère d'évaluation primaire incluant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels, les accidents vasculaires cérébraux non mortels et les hospitalisations pour angor instable est survenu de façon comparable dans les deux groupes (hasard ratio : 0,98; intervalle de confiance à 95 % : 0,88 - 1,09; P < 0,001 pour la non-infériorité). Le traitement par sitagliptine n'a pas été associé à un risque accru d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hasard ratio : 1,00; intervalle de confiance à 95 % : 0,83 - 1,20; P = 0,98). La sécurité de la sitagliptine, déjà apparente dans les méta-analyses des essais cliniques contrôlés de phases II-III et également objectivée dans des études observationnelles de cohorte en vie réelle, est donc confirmée dans la grande étude prospective TECOS.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Sitagliptine – Inhibiteur de la DPP-4 – Insuffisance cardiaque – Risque cardiovasculaire

TECOS : CONFIRMATION OF THE CARDIOVASCULAR SAFETY OF SITALIPTIN

SUMMARY : The cardiovascular safety of sitagliptin has been evaluated in TECOS («Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin»). TECOS recruited patients with type 2 diabetes and a history of cardiovascular disease who received, as add-on to their usual therapy, either sitagliptin (n = 7.257) or placebo (n = 7.266), with a median follow-up of 3 years. The primary cardiovascular outcome was a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina. Sitagliptin was noninferior to placebo for the primary composite cardiovascular outcome (hazard ratio, 0.98; 95 % confidence interval, 0.88 to 1.09; P<0.001). Rates of hospitalization for heart failure did not differ between the two groups (hazard ratio, 1.00; 95 % CI, 0.83 to 1.20; P=0.98). The cardiovascular safety of sitagliptin, which was already shown in meta-analyses of phase II-III randomised controlled trials and in observational cohort studies in real life, is now confirmed in the landmark prospective cardiovascular outcome study TECOS.

KEYWORDS : Cardiovascular risk – Congestive heart failure – DPP-4 inhibitor – Sitagliptin – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), agissant comme incrétino-potentiateurs, occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) (1, 2). Cinq molécules de cette classe pharmacologique sont commercialisées en Belgique (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) et elles ont fait l'objet d'un article dans la rubrique «Le médicament du mois» de la Revue Médicale de Liège au moment de leur lancement. La sitagliptine (Januvia®) a été le premier inhibiteur de la DPP-4 remboursé dans notre pays (3) et est toujours actuellement le leader du marché, en Belgique comme au niveau mondial. Nous avons eu l'occasion de résumer l'expérience clinique accumulée au cours des cinq premières

années suivant la commercialisation de la sitagliptine dans un article précédent (4).

Le patient DT2 est exposé à un risque accru de maladie cardiovasculaire (CV) et la protection idéale impose une approche multi-risques, ciblant non seulement l'hyperglycémie chronique, mais aussi l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'état pro-thrombogène (5). Potentiellement, les inhibiteurs de la DPP-4 ont un profil d'action intéressant, avec des effets favorables sur divers facteurs de risque CV, sans induire de prise de poids ni accroître le risque d'hypoglycémies (6). Il est cependant important de ne pas se limiter aux seuls effets sur des marqueurs/facteurs de risque intermédiaires, mais de prendre en compte des critères d'évaluation forts représentés par les événements CV majeurs eux-mêmes (7, 8). Plusieurs grands essais prospectifs, contrôlés *versus* placebo, ont été mis sur pied à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) américaine (9). Suite aux directives de la FDA, le but principal de ces essais était de démontrer la sécurité CV de ces nouvelles molécules et non, spécifiquement, d'étudier leur efficacité pour protéger les patients DT2 contre la survenue d'événements CV (10). Les résultats de

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

deux essais ont été publiés simultanément dans la *New England Journal of Medicine* en 2013 : l'étude SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine (11) et l'étude EXAMINE avec l'alogliptine (12). Les deux essais ont atteint leur objectif primaire, à savoir démontrer une non-infériorité par rapport à un placebo en termes de survenue d'événements CV majeurs dans une population à risque. Cependant, dans l'étude SAVOR-TIMI 53, il y a eu, de façon inattendue, significativement plus d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le groupe saxagliptine que dans le groupe placebo (11, 13). Une tendance similaire était observée dans l'étude EXAMINE avec l'alogliptine, sans cependant atteindre la signification statistique (12) et avec une analyse *post hoc* globalement rassurante (14). Au vu de ces résultats quelque peu discordants, la question de la sécurité CV des gliptines, notamment quant à un éventuel risque d'insuffisance cardiaque, a été soulevée et abondamment commentée (15, 16).

En juin 2015 ont été rapportés les résultats d'un troisième grand essai prospectif, l'étude TECOS (« Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin »), comparant la sitagliptine à un placebo chez des patients DT2 avec des antécédents de maladie CV (17). Le but de cet article est, d'abord, de résumer les principales caractéristiques et les résultats les plus importants de cette étude. Ensuite, nous analyserons la sécurité CV, en ce compris le risque d'insuffisance cardiaque de la sitagliptine, en faisant également référence à des données de méta-analyses d'essais cliniques de phases II-III ou d'études observationnelles de cohortes en vie réelle (18).

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DE L'ÉTUDE TECOS

L'essai TECOS a analysé le devenir de 14.671 patients DT2, tous avec une maladie CV établie, qui ont été 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) (n = 7.257), soit par un placebo (n = 7.266) (19). Comme les critères d'inclusion en termes d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) étaient relativement stricts (valeurs initiales devant être comprises entre 6,5 et 8,0 %), les patients étaient bien contrôlés dès l'inclusion avec un taux moyen d'HbA_{1c} de 7,2 %. Durant le suivi médian de 3 ans de TECOS, il y a eu une petite différence dans les taux d'HbA_{1c} entre les deux groupes

en faveur de la sitagliptine (-0,29 %; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % -0,32 à -0,27), avec, par ailleurs, davantage d'ajustements des traitements antidiabétiques dans le groupe placebo que dans le groupe sitagliptine. Enfin, dans les deux groupes, les patients étaient bien protégés contre les maladies CV, avec un taux élevé de prescription de statines, d'antiagrégants plaquettaires, d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et de bêta-bloquants.

Le critère d'évaluation primaire a inclus les décès de cause CV, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels, mais aussi les hospitalisations pour angor instable. Ce critère composite a été rapporté chez 839 patients sous sitagliptine (11,4 %; 4,06 pour 100 personnes-années) et chez 851 patients sous placebo (11,6 %; 4,17 pour 100 personnes-années). Le hasard ratio (HR) a été calculé à 0,98 (IC 95 % 0,88 - 1,09; P < 0,001 pour la non-infériorité) (17). De même, les critères CV secondaires individuels analysés ont montré des résultats comparables dans les deux groupes (tableau I) (17).

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 I). 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-années) et chez 525 patients dans le groupe placebo (7,2 %; 2,50 pour 100 personnes-années), ce qui donne un HR de 1,02 (IC 95 % 0,90-1,15; P = 0,74) (17).

Une analyse complémentaire des cas d'insuffisance cardiaque dans TECOS a été rapportée récemment (20, 21). Le critère composite englobant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité de toutes causes survient à une fréquence comparable sous sitagliptine et sous placebo (HR = 1,00; IC 95 % 0,90-1,11). Il en est de même pour toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (premier épisode et récurrence : HR = 1,00; IC 95 % 0,80-1,25). Enfin, si l'analyse se focalise uniquement sur les patients avec une insuffisance cardiaque à l'inclusion (n = 1.303 dans le groupe sitagliptine *versus* n = 1.340 dans le groupe placebo), à nouveau, il n'y a pas eu de différence entre les deux traitements : hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque : HR = 1,03

TABLEAU I. COMPARAISON DES PRINCIPAUX RÉSULTATS EXPRIMÉS PAR LE RISQUE RELATIF (AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) CONCERNANT LES CRITÈRES DE JUGEMENT CARDIOVASCULAIRE (CV) DANS L'ÉTUDE TECOS ET DANS LES DEUX AUTRES ÉTUDES PROSPECTIVES SAVOR-TIMI 53 ET EXAMINE

Inhibiteur de la DPP-4	Essais Patients (n)	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde	AVC ischémique	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Sitagliptine (17, 22)	TECOS N = 14.671	0,98 (0,89-1,08)	0,95 (0,81 – 1,11)	0,97 (0,79 – 1,19)	1,03 (0,89 – 1,19)	1,01 (0,90 – 1,14)	1,00 (0,83 – 1,20)
Saxagliptine (11, 13)	SAVOR-TIMI 53 N = 16.492	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)	1,27 (1,07 – 1,51)
Alogliptine (12, 14)	EXAMINE N = 5.380	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)	1,07 (0,79 – 1,46)

(*) Décès de cause CV, infarctus de myocarde non mortels, accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels (avec, en plus dans TECOS, les hospitalisations pour angor instable). CV : cardiovasculaire.

(**) Borne supérieure de l'intervalle de confiance, avec un risque d'erreur alpha de 0,01.

(0,77–1,36); décès d'origine CV : HR = 0,91 (0,71–1,17); critère composite comprenant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès CV : 0,96 (0,79–1,18); mortalité totale : HR = 0,92 (0,75–1,14) (20-22).

Enfin, d'une façon générale, la sitagliptine a été bien tolérée chez les patients de l'étude TECOS, avec un profil assez comparable à celui du placebo. Les hypoglycémies sévères sont survenues à la même fréquence sous sitagliptine et sous placebo (2,2 % *versus* 1,9 %; HR 1,12; IC 95% 0,89-1,40; P = 0,33) (23). En ce qui concerne le risque d'atteinte pancréatique, les patients ayant présenté une pancréatite aiguë ont été numériquement plus nombreux sous sitagliptine que sous placebo (23 dont 4 avec une atteinte sévère entraînant 2 décès *versus* 12 dont aucun avec une atteinte sévère) (23). Le délai médian d'apparition après l'initiation du traitement était identique dans les deux groupes (517 jours *versus* 528 jours) et il y avait davantage de facteurs de risque de pancréatite (alcool, pathologie biliaire) dans le groupe sitagliptine que dans le groupe placebo. Il faut noter que l'incidence de pancréatite aiguë sous sitagliptine est très faible, évaluée à 0,1 cas pour 100 patients.années. Enfin, élément rassurant, il y a eu moins de cancers du pancréas sous sitagliptine que sous placebo (9 *versus* 14) (23).

Le tableau I compare les principaux résultats de TECOS (17) avec ceux de SAVOR-TIMI 53 (11, 13) et d'EXAMINE (12, 14). Une analyse comparative plus détaillée a été rapportée dans un autre article récent (18).

DISCUSSION

1) COMPARAISON DE TECOS AVEC SAVOR-TIMI 53 ET EXAMINE

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 anti-hyperglycémiant pouvait être adapté dans les deux bras, pour atteindre l'objectif glycémique désiré (avec chaque fois davantage d'intensification du traitement anti-hyperglycémiant dans le groupe placebo). Dans tous les cas, les patients DT2 étaient à haut risque CV, mais bénéficiaient déjà d'une panoplie pharmacologique à visée protectrice assez complète. Cependant, ces trois études présentent aussi certaines différences notables susceptibles d'influencer les résultats, en ce qui concerne la molécule étudiée (différentes gliptines), le nombre de patients inclus (environ 3 fois moins dans EXAMINE), le niveau d'HbA_{1c} à l'inclusion (moyenne de 7,2 % dans TECOS *versus* 8,0 % dans SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE), les antécédents CV (dans les suites d'un accident coronarien aigu dans EXAMINE alors qu'il n'y avait pas nécessairement de pathologie CV démontrée dans SAVOR-TIMI 53), le critère de jugement CV composite principal (n'incluant pas les hospitalisations pour angor instable dans SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE) et la durée de suivi (3 ans dans TECOS,

versus 2,1 années dans SAVOR-TIMI 53 et 1,5 années dans EXAMINE) (18).

TECOS a atteint son objectif primaire de démontrer la non-infériorité de la sitagliptine par rapport à un placebo en termes d'événements CV majeurs, tout comme l'avaient fait précédemment SAVOR-TIMI 53 (11) et EXAMINE (12). Par ailleurs, TECOS avait été construite de façon à avoir la puissance statistique nécessaire pour démontrer une éventuelle supériorité de la sitagliptine par rapport au placebo (19), ce qui n'a pas été le cas (17). Une observation majeure rapportée dans TECOS est l'absence de tout effet négatif de la sitagliptine en ce qui concerne le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (17). Il s'agit là d'une information importante après l'effervescence qui avait suivi la publication des résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53 dans laquelle le hasard ratio était de 1,27 (1,07 – 1,51; $p=0,007$) (tableau I) (13, 15, 16).

Lorsqu'on prend en considération les trois grandes études prospectives dont les résultats sont à présent disponibles (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS), le traitement par inhibiteur de la DPP-4 n'entraîne pas d'augmentation significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 1,14; IC 95 % 0,97-1,34; NS) (20). Cette nouvelle est importante pour le clinicien. En effet, le profil de sécurité des gliptines apparaissait particulièrement avantageux chez les patients plus fragiles, notamment les sujets âgés ou avec une insuffisance rénale, et il est évident qu'un risque accru d'insuffisance cardiaque imputable à cette classe pharmacologique aurait été susceptible d'hypothéquer l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 dans cette population de plus en plus nombreuse (15, 16).

2) COMPARAISON AVEC LES MÉTA-ANALYSES DES ESSAIS DE PHASES II-III

Plusieurs méta-analyses des essais cliniques de phases II-III visant à analyser la sécurité et l'efficacité CV de la sitagliptine chez les patients DT2 ont été publiées récemment (tableau II) (24-26). Les odds ratio pour les événements CV majeurs sont systématiquement inférieurs à 1, mais avec un intervalle de confiance relativement large, et donc sans atteindre la signification statistique. 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 sul-

TABEAU II. RISQUE RELATIF (AVEC INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %) DE SURVENUE D'UN ÉVÉNEMENT CARDIOVASCULAIRE MAJEUR ET DE MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE CHEZ DES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR SITAGLIPTINE *VERSUS* UN COMPARATEUR (PLACEBO OU AUTRE ANTIDIABÉTIQUE ORAL) DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS DE PHASES II-III : RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES PUBLIÉES

Références	Essais contrôlés Patients (n)	Événements CV majeurs	Mortalité CV
Williams-Herman et al 2010 (24)	19 essais N = 10.246	0,68 (0,41 – 1,12)	ND
Engel et al 2013 (25)	25 essais N = 14.611	0,83 (0,53 – 1,30)	0,95 (0,40 – 2,30)
Monami et al 2013 (26)	27 essais N = 37.534	0,86 (0,60 -1,24)	ND

CV : cardiovasculaire. ND : non disponible.

famide (25). Une seule méta-analyse rapporte des valeurs concernant la mortalité CV et ne montre pas de différence entre les patients traités par sitagliptine et ceux traités par un comparateur (tableau II) (25). 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 sérieux), que les essais étaient de relativement courte durée (le plus souvent ≤ 1 année) et que les patients recrutés étaient généralement à moindre risque CV en comparaison avec ceux enrôlés dans TECOS. 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'HbA_{1c} sont nettement plus importantes dans les essais cliniques de phases II-III *versus* placebo (de l'ordre de 0,6-0,8 %) que dans TECOS, SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE (delta $\leq 0,3$ %). Ces différences importantes peuvent expliquer la discordance entre les résultats obtenus, généralement plus favorables dans les méta-analyses que dans les essais cliniques spécifiques (18).

Une seule méta-analyse a évalué le risque d'insuffisance cardiaque sévère (le plus souvent nécessitant une hospitalisation) sous sitagliptine *versus* un comparateur. Pour un total de 11 essais, le nombre d'événements a été faible dans les deux groupes (14 *versus* 15), ce qui donne un odds ratio ajusté de 0,99 (IC 95 % : 0,44 - 2,24) (27).

TABLEAU III. RÉSUMÉ DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES AYANT COMPARÉ LE RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR SITAGLIPTINE PAR RAPPORT AUX PATIENTS NON TRAITÉS PAR UN INHIBITEUR DE LA DPP-4. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LE RISQUE RELATIF (RR), AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 % (IC 95%)

Références	Pays	Type d'étude	Durée années	Patients (n)		Insuffisance cardiaque RR (IC 95%)	Mortalité totale RR (IC 95 %)
				Avec sitagliptine	Sans sitagliptine		
Kim et al 2014 (28)	USA	Cohorte	0,7	39.769 (****)	39.769	0,81 (0,70-0,94)	0,78 (0,54-1,11)
Weir et al 2014 (29) *	USA	Cohorte	1,4	887	6.733	1,84 (1,16 -2,92)	1,16 (0,68-1,97)
Eurich et al 2015 (30) **	USA	Cas-témoin	0,1	147	4.880	0,75 (0,38-1,46)	ND
Wang et al 2014 (31)	Taiwan	Cohorte	1,5	8.288	8.288	1,21 (1,03 -1,42)	0,87 (0,74-1,03)
Chen et al 2015 (32) ***	Taiwan	Cohorte (appariée)	1,0	205	820	0,94 (0,62 -1,45)	0,90 (0,67-1,23)

ND : non disponible.

* Patients DT2 avec insuffisance cardiaque déjà présente à l'inclusion.

** Patients DT2 après un syndrome coronarien aigu, évaluation après 30 jours.

*** Patients DT2 à haut risque dans les suites d'un infarctus du myocarde et avec insuffisance rénale chronique.

**** 17 % des patients de cette étude recevaient une gliptine autre que la sitagliptine.

3) COMPARAISON AVEC LES ÉTUDES DE COHORTE EN VIE RÉELLE

Une étude reprenant les données récoltées entre 2005 et 2012 par une caisse d'assurance américaine a comparé deux cohortes de patients (n = 79.538; 18 % avec une maladie CV connue), l'une avec initiation d'un traitement par sitagliptine et l'autre avec initiation d'un traitement antidiabétique ne comprenant pas une gliptine (26). L'incidence du critère de jugement composite CV (infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire et insuffisance cardiaque) a donné un HR égal à 0,87 (IC 95 % 0,79 – 0,96) (28).

Plusieurs études observationnelles de cohorte ou cas-témoins ont été réalisées aux Etats-Unis ou en Asie (28-32). Elles visaient à comparer la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients DT2 traités par sitagliptine et chez des patients DT2 non exposés à ce type de traitement (tableau III). Les résultats sont quelque peu hétérogènes, avec trois études rapportant, sous sitagliptine, un risque relatif inférieur à 1 (mais de façon non significative) (28, 30, 32) et deux études indiquant un risque relatif supérieur à 1, de façon significative cette fois (29, 31). Il faut cependant signaler que l'étude qui rapporte le risque le plus élevé a été réalisée dans une population particulière, à savoir des patients qui présentaient déjà une insuffisance cardiaque au départ (29). Il faut

également noter qu'aucune de ces études n'a montré une augmentation de la mortalité dans le groupe traité par sitagliptine par rapport au groupe non exposé, en ce compris dans les deux études où le risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était accru (29, 31).

CONCLUSION

A la demande de la FDA, pour démontrer la sécurité des inhibiteurs de la DPP-4, différents essais contrôlés ont testé la non-infériorité d'une gliptine par rapport à un placebo chez des patients à haut risque CV. Comme SAVOR-TIMI 53 pour la saxagliptine et EXAMINE pour l'alogliptine l'avaient fait précédemment, l'étude TECOS démontre la bonne sécurité CV de la sitagliptine, que l'analyse soit faite sur le critère principal composite ou sur les différents critères d'évaluation secondaires. Par ailleurs, point très important, l'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque mise en évidence dans SAVOR-TIMI 53 n'a pas été retrouvée dans TECOS, ce qui est un message particulièrement rassurant pour la sitagliptine. Les résultats de l'étude TECOS confirment les données de sécurité CV de la sitagliptine démontrées dans plusieurs méta-analyses des essais cliniques de phases II-III et les observations faites en vie réelle dans quelques grandes études de cohorte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
3. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
4. Scheen AJ, Van Gaal LF.— La sitagliptine dans le traitement du diabète de type 2 : le point cinq ans après sa commercialisation. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 504-510.
5. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1^{ère} partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 585-592.
6. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol*, 2013, **10**, 73-84.
7. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: From risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 7-20.
8. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185
9. Goldfine AB.— Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1092-1095.
10. Scheen AJ.— Que penser de tous ces essais de non-infériorité pour démontrer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques ? *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1515-1516.
11. 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**, 1317-1326.
12. 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**, 1327-1335.
13. 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**, 1579-1588.
14. 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**, 2067-2076.
15. Standl E, Erbach MSchnell 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. Scheen AJ.— Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, **14**, 505-524.
17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.— Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 232-242.
18. Scheen AJ.— Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1518-1525.
19. 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**, 983-989 e987.
20. Armstrong PW, Van de Werf F.— TECOS : impact of sitagliptin on heart failure and related outcomes. Oral presentation at the Annual Meeting of the European Society of Cardiology, Munich, Germany, August 31, 2015.
21. Holman RR.— Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) : TECOS results. Lecture at the 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 18, 2015.
22. McGuire D, Van de Werf F, Armstrong P, et al.— No impact of sitagliptin on heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes. Submitted, 2015.
23. Josse RG.— Update on TECOS safety data. Lecture at the 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 18, 2015.
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. 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.
26. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013, **15**, 112-120.
27. 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**, 689-697.
28. Kim SC, Glynn RJ, Liu J, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. *Acta Diabetol*, 2014, **51**, 1015-1023.
29. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, et al.— Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Failure*, 2014, **2**, 573-582.
30. Eurich DT, Weir DL, Simpson SH, et al.— Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 2015, Jul 23. doi: 10.1111/dme.12867. [Epub ahead of print].
31. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, et al.— Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: a population-based study. *Int J Cardiol*, 2014, **177**, 86-90.
32. Chen DY, Wang SH, Mao CT, et al.— Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease and acute myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Int J Cardiol*, 2015, **181**, 200-206.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be