

Étude SAVOR-TIMI 53 : évaluation du risque cardiovasculaire de la saxagliptine pour les patients atteints d'un diabète de type 2

Oana Anamaria Ududec^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Silva Vujanovic^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.,

Rodolphe Kénol-Maurrasse^{1,4}, Pharm.D., M.Sc.,

¹Candidat(e) à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CSSS Argenteuil, Lachute (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill (Québec) Canada

Reçu le 17 octobre 2014; Accepté après révision par les pairs le 13 janvier 2015

Titre : *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. N Engl J Med 2013;369:1317-26¹.

Auteurs : Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et coll.

Commanditaire : Des représentants des commanditaires AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb ont participé à toutes les étapes de l'étude (conception, collecte des données et suivi).

Cadre de l'étude : Les patients atteints d'un diabète de type 2 courent deux fois plus de risques de souffrir d'une complication cardiovasculaire majeure au cours de leur vie que les patients non diabétiques². L'optimisation du contrôle glycémique est une stratégie efficace pour diminuer les complications diabétiques microvasculaires³. Le défi clinique consiste à reconnaître les agents antihyperglycémiques qui diminueraient les événements cardiovasculaires. De plus, depuis l'avis émis par Santé Canada et par la *Food and Drug Administration* (FDA), qui associe la rosiglitazone à des risques cardiovasculaires et qui déconseille fortement aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque de prendre ce médicament, l'innocuité cardiovasculaire des nouveaux antihyperglycémiques est devenue un des objectifs prioritaires des études cliniques^{4,5}. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (iDPP4) constituent une classe thérapeutique intéressante pour traiter le diabète de type 2, car ils entraînent un faible risque d'hypoglycémie et n'ont aucun effet sur le poids corporel⁶. Des études expérimentales laissent également entendre que l'augmentation du taux sanguin des incrétines engendrée par les iDPP4 aurait un effet positif sur la fonction cardiaque^{7,8}. L'étude évaluée dans cet article a étudié l'innocuité et l'efficacité de la saxagliptine en ce qui a trait à la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques susceptibles de souffrir d'événements cardiovasculaires.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique de phase IV à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo. Au total, 788 centres provenant de 26 pays répartis sur plusieurs continents ont participé à l'étude. L'étude planifiait des visites physiques tous les six mois ainsi que des appels téléphoniques trimensuels. Le suivi total prévu initialement était de 60 mois. Un comité indépendant d'experts en maladies cardiovasculaires et pancréatiques était responsable de réviser les événements des objectifs primaire et secondaires. Ce comité ne savait pas dans lequel des deux groupes étaient répartis les participants. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

Patients : Les patients admissibles, qui avaient reçu un diagnostic de diabète de type 2, devaient avoir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) compris entre 6,5 et 12 %, et avoir un antécédent établi de maladie cardiovasculaire ou présenter de multiples facteurs de risque d'événement cardiovasculaire. Un patient ayant une maladie cardiovasculaire établie était défini comme une personne âgée d'au moins 40 ans ayant un antécédent d'événement clinique associé à l'athérosclérose coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique. Un patient présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire était défini comme une personne d'un âge égal ou supérieur à 55 ans pour un homme ou 60 ans pour une femme et qui présentait au moins un des facteurs de risque suivants : dyslipidémie, hypertension, tabagisme actif. Les critères d'exclusion étaient les suivants : thérapie à base d'iDPP4 ou d'agoniste du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) au cours des six derniers mois; insuffisance rénale terminale, dialyse à long terme; transplantation rénale ou taux de créatinine sérique supérieur ou égal à 530 µmol/l.

Interventions : Les patients étaient répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant de la saxagliptine ou un placebo selon un ratio 1:1. Le traitement par voie orale était ajusté en fonction de la fonction rénale, soit 5 mg une fois par jour si le taux de filtration glomérulaire (TFG) était supérieur à 50 ml/min ou 2,5 mg une fois par jour si le TFG était inférieur ou égal à 50 ml/min. En cas de détérioration de la fonction rénale après le début du traitement (chute du TFG à un taux inférieur à 50 ml/min), un seul ajustement de dose à 2,5 mg une fois par jour était permis. Les traitements concomitants reçus par les patients pour la maîtrise du diabète ou de la maladie cardiovasculaire étaient à la discrétion du médecin traitant.

Pour toute correspondance : Oana Anamaria Ududec, Hôpital général juif, 3755, rue Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, poste 5026; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : oana.bucos@hotmail.com

Points évalués : L'objectif primaire en matière d'efficacité et d'innocuité consistait en la survenue combinée de décès dus à des causes cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. Le principal objectif secondaire sur le plan de l'efficacité comprenait les éléments de l'objectif primaire, les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, d'une revascularisation coronarienne et d'une angine de poitrine instable, ainsi que l'apparition d'hypoglycémies et de pancréatites. D'autres objectifs secondaires sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité incluaient la mesure individuelle de chaque élément de l'objectif primaire.

Résultats : De mai 2010 à décembre 2011, un total de 16 492 patients ont été sélectionnés. Les caractéristiques pertinentes de la population à l'étude sont résumées dans le tableau I. La durée médiane de suivi était de 2,1 ans et la durée maximale de suivi était de 2,9 ans. La durée totale de suivi était respectivement de 16 884 personnes-années pour le groupe saxagliptine et de 16 761 personnes-années pour le groupe placebo.

Au total, 613 patients du groupe saxagliptine (7,3 %) et 609 patients du groupe placebo (7,2 %) ont souffert d'un événement cardiovasculaire répondant aux critères de l'objectif primaire d'efficacité et d'innocuité (rapport de risque [RR] : 1,00; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,89–1,12; $p = 0,99$ pour la supériorité et $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Parmi les événements répondant aux critères des objectifs secondaires, le seul résultat statistiquement significatif observé était une augmentation du nombre d'hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (3,5 % contre 2,8 %; RR:1,27; IC 95 %:1,07–1,51; $p < 0,007$). Les résultats relatifs aux objectifs primaire et secondaires sont présentés dans le tableau II.

Tableau I. Caractéristiques des patients au début de l'étude

Caractéristique	Saxagliptine (n = 8 280)	Placebo (n = 8 212)
Âge (années) ^a	65,1 ± 8,5	65,0 ± 8,6
Sexe féminin (%)	2 768 (33,4)	2 687(32,7)
IMC (kg/m ²) ^a	31,1 ± 5,5	31,2 ± 5,7
Temps écoulé depuis le diagnostic de diabète de type 2, années ^b	10,3 (5,2 – 16,7)	10,3 (5,3 – 16,6)
Maladie athérosclérotique (%)	6 494 (78,4)	6 465 (78,7)
Hypertension (%)	6 725 (81,2)	6 767 (82,4)
Dyslipidémie (%)	5 895 (71,2)	5 844 (71,2)
IM antérieur (%)	3 147 (38,0)	3 090 (37,6)
Insuffisance cardiaque (%)	1 056 (12,8)	1 049 (12,8)
Revascularisation coronarienne antérieure (%)	3 566 (43,1)	3 557 (43,3)
Taux d'HbA1c (% moyen) ^a	8,0 ± 1,4	8,0 ± 1,4
Clcr estimée, débit (ml/min) ^a	72,5 ± 22,6	72,7 ± 22,6

^aRésultats présentés en tant que moyenne ± écart type

^bRésultats présentés en tant que médiane (écart interquartile)

Abréviations : Clcr : clairance à la créatinine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle

Tableau II. Objectifs primaire et secondaires sélectionnés

Efficacité/Innocuité	Saxagliptine (%) ^a	Placebo (%) ^a	RR (IC 95 %)	Valeur p
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal	613 (7,3)	609 (7,2)	1,00 (0,89 – 1,12)	0,99
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal, insuffisance cardiaque, revascularisation coronarienne	1 059 (12,8)	1 034 (12,4)	1,02 (0,94 – 1,11)	0,66
Mortalité toutes causes confondues	420 (4,9)	378 (4,2)	1,11 (0,96 – 1,27)	0,15
Mortalité cardiovasculaire	269 (3,2)	260 (2,9)	1,03 (0,87 – 1,22)	0,72
IM	265 (3,2)	278 (3,4)	0,95 (0,80 – 1,12)	0,52
AVC ischémique	157 (1,9)	141 (1,7)	1,11 (0,88 – 1,39)	0,38
Hospitalisations pour angine instable	97 (1,2)	81 (1,0)	1,19 (0,89 – 1,60)	0,24
Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	289 (3,5)	228 (2,8)	1,27 (1,07 – 1,51)	0,007
Hospitalisations pour revascularisation coronarienne	423 (5,2)	459 (5,6)	0,91 (0,80 – 1,04)	0,18
Taux de créatinine deux fois plus élevé, mise en route d'une dialyse, transplantation rénale, taux de créatinine supérieur à 530 µmol/l	194 (2,2)	178 (2,0)	1,08 (0,88 – 1,32)	0,46
Hospitalisations pour hypoglycémie	53 (0,6)	43 (0,5)	1,22 (0,82 – 1,83)	0,33
Hypoglycémie	1 264 (15,3)	1 104 (13,4)		< 0,001
Pancréatite	24 (0,3)	21 (0,3)		0,77

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; RR : risque relatif

^a Les données sont présentées dans le format n (%)

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement. La répartition a été faite par bloc de quatre et a été stratifiée selon le risque cardiovasculaire (diagnostic établi de maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque multiples pour un événement cardiovasculaire) et selon la fonction rénale (TFG supérieur à 50 ml/min, entre 30 et 50 ml/min, inférieur à 30 ml/min).

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Oui. Les analyses ont pris en considération tous les sujets répartis de façon aléatoire dans les deux groupes.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Malgré la prévision initiale d'un suivi de 60 mois (cinq ans) pour un nombre total prédit d'événements d'au moins 1 040, un suivi médian d'unique ment 2,1 ans pour chacun des deux groupes a été nécessaire pour atteindre la quantité estimée d'événements (613 dans le groupe saxagliptine et 609 dans le groupe placebo). Très peu de patients (28) ont été perdus lors du suivi.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. Les analyses statistiques ont été faites selon l'intention de traiter (ITT). Des analyses statistiques selon une ITT modifiée ont été également réalisées, en excluant des deux groupes les patients assignés, mais qui n'ont jamais reçu le traitement prévu par la répartition aléatoire. Les résultats des deux types d'analyses sont similaires.

Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. L'administration des traitements s'est faite à l'aveugle tout au long de l'étude, autant pour les patients que pour les médecins qui diagnostiquaient la survenue d'un événement répondant aux critères des objectifs de l'étude.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Les caractéristiques démographiques et les troubles médicaux des patients étaient similaires dans les deux groupes. De plus, les patients des deux groupes suivaient des traitements hypoglycémisants et cardiovasculaires semblables au moment de la répartition aléatoire.

Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Oui. Les autres médicaments que les patients prenaient pour le traitement du diabète ou des maladies cardiovasculaires étaient laissés à la discrétion du médecin traitant. Seuls les traitements à base d'iDPP4 ou d'agoniste du GLP-1 ne pouvaient pas être prescrits aux patients pendant l'étude. En général, l'utilisation des médicaments cardiovasculaires et des autres agents hypoglycémisants était similaire entre les deux groupes, sauf la prise d'insuline qui était plus importante dans le groupe placebo.

QUELS SONT LES RÉSULTATS?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Quelle est la précision de l'effet évalué? Cette étude n'a pas montré de résultat statistiquement significatif selon l'objectif primaire d'efficacité et d'innocuité. La saxagliptine ne fournit pas d'avantage clinique en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'AVC non fatal. La saxagliptine n'a pas montré non plus de désavantage comparé au placebo pour les deux objectifs principaux de l'étude. Par contre, ce médicament a été associé à une augmentation de 27 % du risque relatif d'hospitalisation due à une insuffisance cardiaque (3,5 % contre 2,8 %; RR:1,27; IC 95 %:1,07–1,51; $p = 0,007$). Cela correspond à un nombre nécessaire pour nuire de 143, c'est-à-dire que 143 personnes devraient être traitées avec la saxagliptine pendant 2,1 années pour qu'une personne soit hospitalisée en raison d'une insuffisance cardiaque.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Oui. Cependant, certains patients vulnérables rencontrés dans la pratique sont peu représentés dans l'étude, notamment les patients très âgés (âge égal ou supérieur à 80 ans) ou les patients ayant une maladie cardiovasculaire non maîtrisée (IM récents ou hospitalisations fréquentes en raison d'une insuffisance cardiaque). Une proportion non négligeable (14 %) de patients âgés de plus de 75 ans est tout de même incluse dans l'étude.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts cliniques » ont été pris en considération? Oui. Les événements cliniquement pertinents habituellement évalués dans les études portant sur les effets cardiovasculaires ont été pris en considération. De plus, les objectifs secondaires comprenaient un éventail d'effets indésirables (décrits dans l'annexe de l'étude), notamment la survenue de pancréatites et d'hypoglycémies associées à la prise d'iDPP4.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. Les effets du traitement étudié sont neutres selon les critères d'évaluation des objectifs primaire et secondaires. L'absence d'effet protecteur ou délétère sur le plan cardiovasculaire démontre l'utilisation sécuritaire de la saxagliptine. La pertinence clinique de l'augmentation des hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque reste discutable.

Discussion

Le diabète de type 2 est un problème mondial grandissant qui touchait 285 millions d'adultes en 2012⁹. Les données les plus récentes de l'Agence de la santé publique du Canada indiquent que 2,4 millions de Canadiens et de Canadiennes en sont atteints¹⁰. En 2019, ce nombre pourrait atteindre 3,7 millions¹⁰. Le diabète entraîne de multiples complications, notamment macrovasculaires, comme des IM et des AVC qui sont associés à une plus grande mortalité cardiovasculaire¹¹. Plusieurs études ont comparé l'effet d'un équilibre traditionnel (taux d'HbA1c d'environ 7 à 8 %) ou strict (taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %) du diabète de type 2 sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs¹²⁻¹⁴. Ainsi, selon l'étude ADVANCE, la baisse du taux d'HbA1c à une valeur inférieure à 6,5 % entraîne une diminution du nombre de complications microvasculaires, mais ne diminue pas de manière significative le nombre de

complications macrovasculaires ou le taux de mortalité toutes causes confondues¹². L'étude ACCORD a même mis en évidence une augmentation du nombre de décès associés à un équilibre strict du diabète, soit un taux cible d'HbA1c inférieur à 6,5 %¹³. Des études ont également démontré l'effet du type d'hypoglycémiant (metformine, sulfonyles ou insuline) sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Cependant, bien que la metformine se soit montrée efficace pour diminuer le nombre de complications macrovasculaires, les résultats sont généralement peu concluants pour les autres agents¹⁴⁻¹⁶.

La saxagliptine est un inhibiteur compétitif et réversible de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4¹⁷. Cette inhibition augmente la concentration plasmatique des incrétines GLP-1 et GIP. Ces incrétines, à leur tour, stimulent la libération de l'insuline et inhibent la libération du glucagon des cellules pancréatiques de façon glucose-dépendante, ce qui fait ainsi baisser la

glycémie plasmatique sans provoquer d'hypoglycémie¹⁷. Plusieurs publications scientifiques indiquent que les iDPP4, notamment la saxagliptine, auraient un effet cardiovasculaire protecteur^{7,8,18-22}. Cette observation serait due à des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques de ces molécules^{23,24}. Au Québec, la saxagliptine est remboursée par le régime général d'assurance médicaments quand elle est utilisée en association avec la metformine ou une sulfonylurée²⁵.

L'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas trouvé que la saxagliptine diminuait le taux de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo. Les résultats de l'étude ont cependant mis en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les personnes prenant de la saxagliptine. Par contre, la prise de ce médicament ne semblait pas augmenter la survenue d'autres événements cardiovasculaires par rapport au placebo. L'étude SAVOR-TIMI 53 n'a également pas montré d'augmentation du nombre de pancréatites pour les patients prenant de la saxagliptine, ce qui était rassurant étant donné que cet effet secondaire était associé à la sitagliptine, un autre iDPP4 sur le marché²⁶.

L'étude SAVOR-TIMI 53 présente plusieurs points forts. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IV à répartition aléatoire, avec une grande taille d'échantillon ($n = 16\ 492$) et menée à double insu. C'est l'une des premières études examinant directement si la saxagliptine entraînait un bienfait en matière du taux de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues. D'ailleurs, les auteurs ont bien répondu aux exigences émises par la FDA en ayant comme objectif de recherche la survenue des événements cardiovasculaires et en basant leurs définitions d'objectifs sur celles proposées par cet organisme. Les objectifs de l'étude regroupent des événements importants sur le plan clinique, à savoir un décès toutes causes confondues ou une hospitalisation. Le statut vital à la fin de l'étude a été décrit pour 99,1 % des patients, avec seulement 28 patients perdus lors du suivi. Enfin, un comité indépendant composé d'experts en maladies cardiovasculaires et pancréatiques, qui ne savait pas dans quel groupe appartenaient les participants, était responsable de réviser les événements survenus durant l'étude.

L'étude présente néanmoins plusieurs faiblesses. D'abord, la durée de l'étude est trop courte (2,1 années) pour véritablement évaluer les bienfaits et les risques à long terme associés à la prise de saxagliptine. En ce qui concerne la validité interne de l'étude, l'ajustement de la médication concomitante laissé à la discrétion du médecin traitant introduit un biais de confusion. En effet, d'autres médicaments (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants et les inhibiteurs des canaux calciques) ont un effet protecteur cardiovasculaire reconnu, particulièrement pour les patients susceptibles de manifester des événements cardiovasculaires (y compris le diabète) ou qui présentent des antécédents cardiovasculaires^{12,22,27-30}. Ensuite, les patients de l'étude représentent une population atteinte de diabète de type 2 depuis de nombreuses années (durée médiane = 10,3 ans) et qui est très susceptible de souffrir de trouble cardiovasculaire. Les résultats de l'étude sont donc peu généralisables à des patients nouvellement diagnostiqués

ou pour lesquels le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire est plus faible. L'effet à plus long terme de la saxagliptine pour des patients nouvellement diabétiques reste donc à étudier. Également, certains patients vulnérables rencontrés en pratique sont peu représentés dans l'étude, notamment les patients très âgés (de plus de 80 ans) ou les patients ayant une maladie cardiovasculaire non contrôlée (IM récent ou hospitalisations fréquentes pour insuffisance cardiaque). Enfin, les auteurs n'ont pas mentionné si les cas d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque du groupe saxagliptine représentent de nouveaux cas ou une exacerbation des symptômes chez des patients qui étaient déjà connus comme souffrant d'insuffisance cardiaque au début de l'étude. Par ailleurs, l'étude n'a pas mesuré l'observance thérapeutique. L'inobservance était un facteur d'exclusion à la sélection des patients, mais les auteurs omettent de fournir une définition claire et complète de l'inobservance thérapeutique, ce qui diminue l'applicabilité des résultats à la pratique. De plus, il aurait été intéressant qu'une analyse per protocole soit effectuée comme analyse de sensibilité, étant donné que cette dernière est plus conservatrice que l'analyse ITT pour les analyses de non-infériorité. Enfin, le fabricant du médicament a participé de manière significative à la conception de l'étude, à la collecte des données et au suivi. Même si le fabricant n'a pas été mis à contribution pour l'analyse des résultats et que les résultats ne sont pas en faveur du médicament, l'influence exacte du fabricant sur l'étude est difficile à déterminer.

L'étude SAVOR-TIMI 53 ne démontre pas un effet protecteur cardiovasculaire de la saxagliptine après 2,1 ans de traitement. Ceci laisse à croire qu'une approche multifactorielle (traitement médicamenteux et changements du mode de vie) est nécessaire pour observer une diminution du risque cardiovasculaire, ou encore qu'un effet protecteur de la saxagliptine s'observerait à plus long terme¹⁵. L'étude a même mis en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Ce résultat a été suivi par une alerte émise par la FDA⁴. Cette observation contribue au débat portant sur l'utilisation de la saxagliptine, particulièrement pour les patients souffrant déjà d'insuffisance cardiaque. Étant donné que l'augmentation du risque absolu est de 0,7 % (3,5 % saxagliptine contre 2,8 % placebo), les cardiologues et les endocrinologues s'entendent sur le fait que la saxagliptine peut encore être utilisée, mais qu'ils doivent rester vigilants face au risque d'insuffisance cardiaque comme effet secondaire et qu'ils doivent surveiller plus étroitement leurs patients au cours des six premiers mois de traitement. Par ailleurs, une méta-analyse publiée en 2014 rappelle que SAVOR-TIMI 53 est la seule étude ayant démontré une augmentation du nombre d'hospitalisations associées à l'insuffisance cardiaque pour les patients exposés aux iDPP4¹⁹. Les auteurs de cette méta-analyse mentionnent également que ce résultat pourrait être attribué au hasard, en raison de l'augmentation du nombre d'objectifs secondaires évalués et des caractéristiques de la population à l'étude (risque cardiovasculaire élevé)¹⁹. D'ailleurs, EXAMINE, une autre étude qui s'est penchée sur le risque d'événements cardiovasculaires associé à la prise d'iDPP4, n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du nombre d'effets secondaires cardiovasculaires pour les patients qui avaient subi un IM

récent et qui prenaient de l'alogliptine³¹. Dans ce contexte, les lignes directrices de 2013 de l'Association canadienne du diabète continuent à recommander l'ajout de saxagliptine à la metformine pour les patients qui ne réussissent pas à atteindre le taux d'HbA1c ciblé³².

En conclusion, l'étude SAVOR-TIMI appelle à la prudence lorsque la saxagliptine est prescrite à des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Cependant, d'autres études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer les effets cardiovasculaires délétères ou protecteurs des iDPP4.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et coll. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pemina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ et coll. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-35.
- Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 5):394-7.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR). [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf> (site visité le 7 juin 2014).
- Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs—insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med* 2013;369:1285-7.
- Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R et coll. Pharmacothérapie du diabète de type 2. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 5):428-36.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2401-8.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- Agence de la santé publique du Canada. Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/highlights-saillants-fra.php> (site visité le 10 juin 2014).
- Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N et coll. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et coll. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V et coll. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Bristol-Myers Squibb. Monographie de la saxagliptine (Onglyza). Montréal, Canada. Avril 2013.
- Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, Vaag A, Torp-Pedersen C. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:231-6.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
- Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS et coll. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.
- Cobble ME, Frederick R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:6.
- Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S et coll. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
- Dhindsa S, Jialal I. Potential anti-atherosclerotic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2014;14:463.
- Rizzo M, Rizvi AA, Spinass GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1495-503.
- RAMQ. Médicaments d'exception – Indications reconnues pour paiement. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/Annexe-9.pdf> (site visité le 7 juin 2014).
- Merck. Monographie de la sitagliptine (Januvia). Kirkland, Québec. Février 2013.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et coll. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. Lancet* 2002;360:752-76.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et coll. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial—blood pressure lowering arm: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et coll. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R et coll. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S61-8.