

# LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 DANS LE DIABÈTE NE DIMINUENT PAS LE RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES, MAIS NE LES AUGMENTENT PAS NON PLUS

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 18/10/13]

Le *New England Journal of Medicine* a publié récemment les résultats des deux premières études réalisées à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques. Cette question fait suite au retrait de la rosiglitazone en 2010 en raison de ses effets indésirables cardio-vasculaires. Il s'agit de deux études randomisées contrôlées par placebo, menées chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé, qui ont évalué l'effet de deux inhibiteurs de la DPP-4, d'une part la saxagliptine (Onglyza®; en association à la metformine, Komboglyze®), et d'autre part l'alogliptine (non disponible en Belgique), sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Le critère d'évaluation primaire dans ces deux études était une combinaison de mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral non fatals. Ces études ont évalué si les inhibiteurs de la DPP-4 entraînaient plus d'évènements cardio-vasculaires que le placebo (non-infériorité), et en cas de non-infériorité avérée, il a également été évalué si les inhibiteurs de la DPP-4 occasionnaient moins d'évènements cardio-vasculaires que le placebo (supériorité).

- La première étude (SAVOR TIMI 53), d'une durée médiane de 2,1 ans, a inclus 16.500 patients diabétiques avec des antécédents ou des facteurs de risque car-

dio-vasculaires. Les patients recevaient la saxagliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Les résultats n'indiquent pas d'augmentation mais pas de diminution non plus des évènements cardio-vasculaires ischémiques avec la saxagliptine. Le taux d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque était toutefois accru dans le groupe traité par la saxagliptine par rapport au placebo (3,5% versus 2,8%; hazard ratio 1,27 IC 95% 1,07 à 1,51)<sup>1</sup>.

- La deuxième étude (EXAMINE), d'une durée médiane de 18 mois, a inclus 5.400 patients diabétiques ayant présenté récemment un infarctus aigu du myocarde. Les patients recevaient l'alogliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Les résultats n'indiquent pas d'augmentation mais pas de diminution non plus de l'incidence des évènements cardio-vasculaires majeurs avec l'alogliptine. L'insuffisance cardiaque n'était pas un critère d'évaluation dans cette étude<sup>2</sup>.

Ces études ne montrent donc pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'évènements cardio-vasculaires avec les inhibiteurs de la DPP-4, mais elles ne montrent pas non plus de diminution des complications cardio-vasculaires du diabète, et ce malgré la diminution plus marquée du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les patients traités par un inhibiteur

1 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1317-26 (doi :10.1056/NEJMoa1307684)

2 *N Engl J Med* 2012 ; 369 :1327-35 (doi : 10.1056/NEJMoa1305889)

de la DPP-4 par rapport aux patients ayant reçu un placebo. L'incidence accrue d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque dans le groupe de patients traités par la saxagliptine est toutefois un signal qui incite à la prudence. Par ailleurs, ces deux études n'ont pas montré de risque accru d'effets indésirables pancréatiques [à ce sujet, voir Folia de septembre 2013].

Les auteurs d'un éditorial se rapportant à ces études estiment que ces données mettent en doute l'utilisation de l'HbA1c comme critère d'évaluation intermédiaire pour prévoir les risques ou les bénéfices cardio-vasculaires des antidiabétiques, et ils concluent

qu'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaires s'avère plus importante qu'un contrôle glycémique intensif pour réduire le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques<sup>3</sup>.

Pour l'heure, le rôle approprié des inhibiteurs de la DPP-4 est toujours incertain vu leur coût élevé et ces premières études décevantes sur des critères d'évaluation cliniquement significatifs. Ces études étaient toutefois relativement courtes; des études de plus longue durée sont en cours. En ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2, nous renvoyons à l'article paru dans les Folia de mai 2013.

3 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1285-7 (doi : 10.1056/NEJMp1309610)

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### MÉFLOQUINE : EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE VESTIBULAIRE

Il est bien connu que l'antimalarique méfloquine (Lariam®) peut provoquer des convulsions et des effets indésirables psychiatriques tels qu'angoisse, confusion, hallucinations, psychose et tendances dépressives avec idées suicidaires. Ces effets indésirables sont rares, mais peuvent être graves, et surviennent plus fréquemment lorsque la méfloquine est utilisée à la dose supérieure, administrée quotidiennement, pour traiter la malaria (incidence estimée d'effets indésirables graves: entre 1 sur 1.700 et 1 sur 8.000 utilisateurs), que lors de son utilisation à la dose plus faible, administrée une fois par semaine, pour la prévention de la malaria (incidence estimée d'effets indésirables graves: entre 1 sur 10.000 et 1 sur 80.000 utilisateurs). On connaît moins les effets indésirables d'origine vestibulaire tels que vertiges, troubles de l'équilibre et acouphènes également décrits avec la méfloquine.

Ces effets indésirables neurologiques apparaissent généralement peu de temps après le début du traitement par la méfloquine (parfois après une ou deux doses) et persistent parfois des mois voire des années après l'arrêt de la méfloquine ou semblent irréversibles. Chez la plupart des patients, ces troubles vestibulaires sont accompagnés d'effets indésirables psychiatriques. L'incidence des effets indésirables vestibulaires n'est pas connue. Le fait que les effets indésirables psychiatriques et vestibulaires surviennent rapidement après le début du traitement souligne l'importance de commencer de préférence un traitement prophylactique par la méfloquine déjà 3 semaines avant le départ vers la zone malarique, certainement lors d'une première utilisation. La méfloquine ne peut pas être prise par des patients ayant des antécédents psychiatriques ou de convulsions. [[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm)]