

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

Thèse N°

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

PAR

Mlle Aude GARIN
Née le 05/11/1983 à Chambray-les-Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le : 01/03/2012

Les Gliptines et leur toxicité :
Revue de la littérature

Président de thèse :

Pr NOUGAIREDE Michel

Directeur de thèse :

Dr BOUILLOUD Florence

DES de médecine générale

Remerciements

Je remercie le Professeur Michel Nougairède, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Je remercie le Professeur Pascal Hammel, pour sa participation, son aide et qui au cours de ces derniers mois m'a aidé à prendre confiance en moi.

Je remercie le Professeur Philippe Juvin, pour sa présence et tous ses bons conseils durant mon bref passage dans son service qui m'ont permis de réaliser des choses que je n'aurai pas soupçonnées être capable de faire.

Je remercie le Docteur Florence Bouilloud qui est à l'initiative de ce projet, pour son soutien, sa disponibilité et surtout de m'avoir enfin permis de comprendre comment prendre en charge correctement un patient diabétique, merci pour eux surtout.

Je remercie le Docteur Sébastien Beaune pour son aide et son écoute tout au long de ces années d'études et avec qui travailler serait et sera toujours un plaisir.

Je remercie le Docteur Michel Duchon pour ses encouragements et sa confiance. J'ai commencé à couper le cordon grâce à toi.

Je remercie mes parents sans qui tout cela n'aurait jamais été possible, merci d'y avoir cru et d'avoir fait de moi quelqu'un de meilleur. Ainsi que mes frères et sœurs pour leur présence, compréhension et patience.

Merci à Marlène, Audrey, Elodie et Hanane pour m'avoir patiemment supportée et soutenue toutes ces années.

Merci à Charlotte B, Juliette, Pauline, Charlotte F, Akshay, Grégoire, Augustin tout simplement.

Table des matières

1. INTRODUCTION	p 6
1.1 Généralités	p 6
1.2 Recommandations	p 6
1.3 Effets indésirables connus dans les études précliniques	p 8
1.4 Objectif de l'étude	p 8
2. GENERALITES	p 9
2.1 Les différentes classes existantes	p 9
2.2 Pharmacodynamie	p 10
2.2.a Sitagliptine	p 12
2.2.b Vildagliptine	p 13
2.2.c Saxagliptine	p 14
2.3 Pharmacocinétique	p 15
2.3.a Sitagliptine	p 15
2.3.b Vildagliptine	p 16
2.3.c Saxagliptine	p 17
2.4 Interactions médicamenteuses	p 19
2.4.a Sitagliptine	p 19
2.4.b Saxagliptine	p 19
2.5 Excipients par classe commerciale	p 20
2.6 Effets indésirables décrits dans le dictionnaire VIDAL	p 21
2.5.a Sitagliptine	p 21
2.5.b Vildagliptine	p 22
2.5.c Saxagliptine	p 23
3. MATERIELS ET METHODES	p 24
3.1 Bases de données interrogées et modalités des interrogations	p 24
3.2 Critères pour l'inclusion des cas cliniques des articles dans l'étude	p 25
3.3 Analyse des articles	p 25
3.3.a Description des populations	p 26
3.3.b Niveau de preuve	p 26
3.3.c Définitions	p 26
3.3.d Effets secondaires principalement décrits	p 27
4. RESULTATS DES ESSAIS DE PHASES III	p 27

4.1 Nombre d'articles inclus	p 27
4.2 Présentation des articles	p 28
4.3 Présentation des populations	p 31
4.4 Résumés et statistiques	p 34
4.4.1 Sitagliptine	
4.4.1.1 Etudes princeps	p 34
4.4.1.2 Autres études	p 44
4.4.1.3 Méta-analyses	p 59
4.4.2 Vildagliptine	
4.4.2.1 Etudes princeps	p 62
4.4.2.2 Autres études	p 70
4.4.2.3 Méta-analyses	p 91
4.4.3 Saxagliptine	
4.4.3.1 Etudes princeps	p 97
4.4.3.2 Autres études	p 105
5. STATISTIQUES ET FREQUENCES GLOBALES	p 111
5.1 Sitagliptine	p 111
5.2 Vildagliptine	p 112
5.3 Saxagliptine	p 113
6. RESULTATS DE LA PHARMACOVIGILANCE	p 114
6.1 Nombre d'articles inclus	p 114
6.2 Présentation des articles	p 114
6.3 Résumés des articles de phases IV	p 115
6.4 Présentation des populations	p 122
6.4.1 Sitagliptine	
6.4.2 Vildagliptine	
6.4.3 DPP-4 en général	
7. DISCUSSION	p 124
8. PHARMACOVIGILANCE	p 132
9. CONCLUSION	p 133
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p 134
ANNEXES	p 143

Liste des abréviations

AC/FA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
ADO : Anti diabétique oraux
AIT: Accident ischémique transitoire
ASC : Aire sous la courbe
ATC : Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AVC: Accident vasculaire cérébral
Cmax: Concentrations plasmatiques maximales
EI: Effets Indésirables
EXA: Exenatide
FDA: Federal Drug Administration
GIP: Glucose-dépendant insulinothropic polypeptide
GLI: Glipizide, gliclazide
GLIM: Glimepiride
GLP-1: Glucagon like peptide-1
HbA1c : Hémoglobine glyquée
Hb : Hémoglobine
HTA : Hypertension artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRA : Insuffisance rénale aiguë
ITT : Intention de traiter
MET: Metformine
NODAT : New onset diabetes after transplantation ou PTDM: Post transplantation diabetes mellitus
OR : Odd Ratio
PBO: Placebo
RR : Risque relatif
SAXA: Saxagliptine
SITA : Sitagliptine
SH : Sulfamide hypoglycémiant
SN: Système nerveux
TZD: Thiazolidinedione
T ½ : Valeurs moyennes de demi-vie terminale
VILDA : Vildagliptine

1. Introduction

1.1 Généralités:

Le diabète de type II résulte d'une altération progressive de la fonction endocrine (insulino-sécrétoire) des cellules béta pancréatiques ainsi que d'une incapacité du pancréas endocrine à compenser l'insulino-résistance périphérique. Plusieurs études, UKPDS en 1998 principalement [1], ont déjà démontrées l'importance du maintien d'un contrôle glycémique optimal en association avec le contrôle des autres facteurs de risques cardio-vasculaires afin de réduire le risque de survenue de complications chroniques micro et macro-angiopathiques potentiellement mortelles et invalidantes.

Le diabète de type II est une pathologie chronique et progressive. Il nécessite donc un suivi et une surveillance à vie mais également en ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse, un schéma d'escalade thérapeutique.

Les gliptines sont une nouvelle classe médicamenteuse qui vient enrichir l'arsenal thérapeutique déjà disponible pour traiter les diabétiques de type II.

1.2 Recommandations

Les recommandations quant à leur utilisation sont très divergentes selon les pays. Par exemple, en Belgique les gliptines sont utilisées comme molécules adjuvantes après échec d'une bithérapie par biguanide et sulfamide.

En France, les recommandations de 2006 [2] (ci-dessous) ont été établies avant la mise sur le marché des gliptines, ce qui explique leur absence dans la démarche thérapeutique. Depuis d'autres classes médicamenteuses ont été supprimées ainsi que les recommandations de l'HAS fin 2010.

De nouvelles recommandations devraient voir le jour en 2012.

TABLEAU 3 : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

D'après l'Agence Européenne du médicament, les gliptines sont indiquées [3] :

En monothérapie

-Chez les patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré des règles hygiéno-diététiques bien suivies et une contre indication ou intolérance à l'utilisation de metformine.

En bithérapie:

-En association avec la metformine chez les patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré une posologie maximale de metformine seule et des règles hygiéno-diététiques bien suivies.

-En association avec un sulfamide hypoglycémiant (SH) chez les patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré une dose optimale (maximale tolérée) de SH et des règles hygiéno-diététiques bien suivies ou chez qui un traitement par metformine n'est pas possible (contre indication ou intolérance).

-En association avec une thiazolidinedione (TZD), chez les patients avec un contrôle glycémique insatisfaisant sous monothérapie et des règles hygiéno-diététiques bien suivies ou chez qui un traitement par metformine est déconseillé.

En trithérapie

-En association avec un SH ou une TZD + metformine lorsque l'équilibre glycémique est insuffisant malgré une bithérapie et des règles hygiéno-diététiques bien suivies.

Mais les TZD ont été supprimées du marché.

Par ailleurs, en 2007 l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recommande une bithérapie par metformine et inhibiteur de la DPP-4 pour tout patient avec une HbA1c entre 7 et 8% et une trithérapie anti diabétique orale chez les patients ayant une HbA1c entre 8 et 10% (adaptée à la fonction rénale naturellement) .

Recommandation de l'AACE [4]:

HbA1c	6.5%–7.5%	7.6%–9%	>.9%
Première visite	Metformine ou TZD ou inhibiteur de la DPP-4 ou GLP-1	Metformine+ SH ou TZD ou GLP1	Insuline ou Insuline + monothérapie ADO ou trithérapie ADO
2ème visite à 2–3 mois	Bithérapie ADO	Trithérapie ADO	
3ème visite à 2–3 mois	Trithérapie ADO	Insuline	
4ème visite à 2–3 mois	Insuline		

En 2008, la Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines a adhéré aux même recommandations avec une précision sur l'intérêt d'une association médicamenteuse précoce, lorsque l'HbA1c >8,5%, afin d'obtenir une réponse plus rapide sur le contrôle glycémique.

1.3 Effets secondaires connus dans les données précliniques

Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4 sont des molécules récentes avec, en conséquence très peu de recul en ce qui concerne leur potentiel d'effets indésirables. De nombreuses études et quelques articles ou autres données de pharmacovigilance ont été publiés, mais les avis pré et post autorisation de mise sur le marché semblent diverger.

Par exemple, d'après les données précliniques fournies par l'Agence Européenne du Médicament, chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses > 3mg/kg/jour soit pour des doses 1 à 2 fois supérieures à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'homme de 5mg/j [3].

« La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme. »

De même, des cas d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été reportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme [3].

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées mais avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite respectivement [3].

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogénèse sur 2 ans chez les rats et les souris [3].

1.4 L'objectif de l'étude

Nous avons réalisé une revue de la littérature des essais de phase III et publications de pharmacovigilance concernant les inhibiteurs de la DPP-4 commercialisés en France, soit : sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine.

Le but est de faire le point sur les effets indésirables recensés et d'en dégager si possible une prévalence. Les intérêts seraient, d'une part pour le médecin généraliste, mais également pour le médecin endocrinologue une aide à la prise en charge de leurs patients diabétiques de type II. Cela permettrait de pouvoir évaluer, tout d'abord l'indication d'un traitement par une gliptine selon la balance bénéfices/risques réelle chez un patient déjà potentiellement source de complication, mais également permettre une meilleure source d'information et de réflexion lors de la survenue d'un effet indésirable. L'intérêt est également d'établir une méthode claire de déclaration à la pharmacovigilance en médecine générale.

2/Généralités:

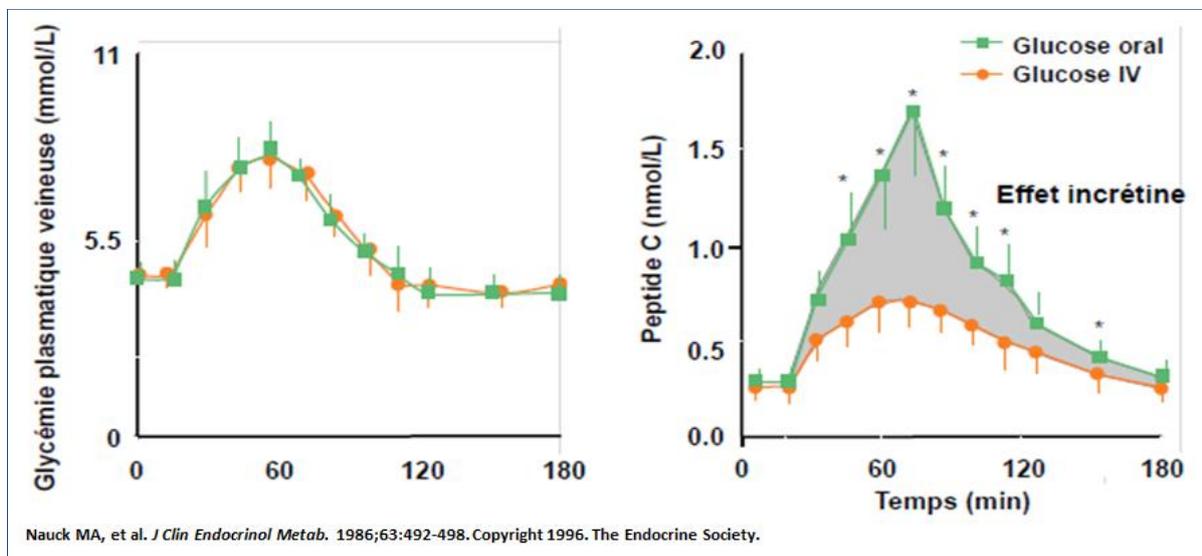
2-1/Les différentes classes existantes:

DCI	Noms	Dose (mg)	Nombre de prise / J	Association	Laboratoire	Prix €	Nombre de cp	Date de 1ère AMM
Sitagliptine	Januvia®	100	1	-	Merck Sharp &Dohme-Chibret	44,69	28	27/03/07
	Xelevia®	100	1	-	Pierre Fabre	44,69	28	27/03/07
	Janumet®	50/1000	2	MET	Merck Sharp &Dohme Ltd	44,69	56	16/07/08
	Velmetia®	50/1000	2	MET	Pierre Fabre	44,69	56	16/07/08
Vildagliptine	Galvus®	50	1 à 2	-	Novartis	25,33	30	26/09/07
						47,51	60	
	Eucreas®	50/1000	2	MET	Novartis	47,51	60	14/11/07
Saxagliptine	Onglyza®	5 (&2.5)	1 (ou 2)	-	Bristol-Myers Squibb	45,38	30	01/10/09

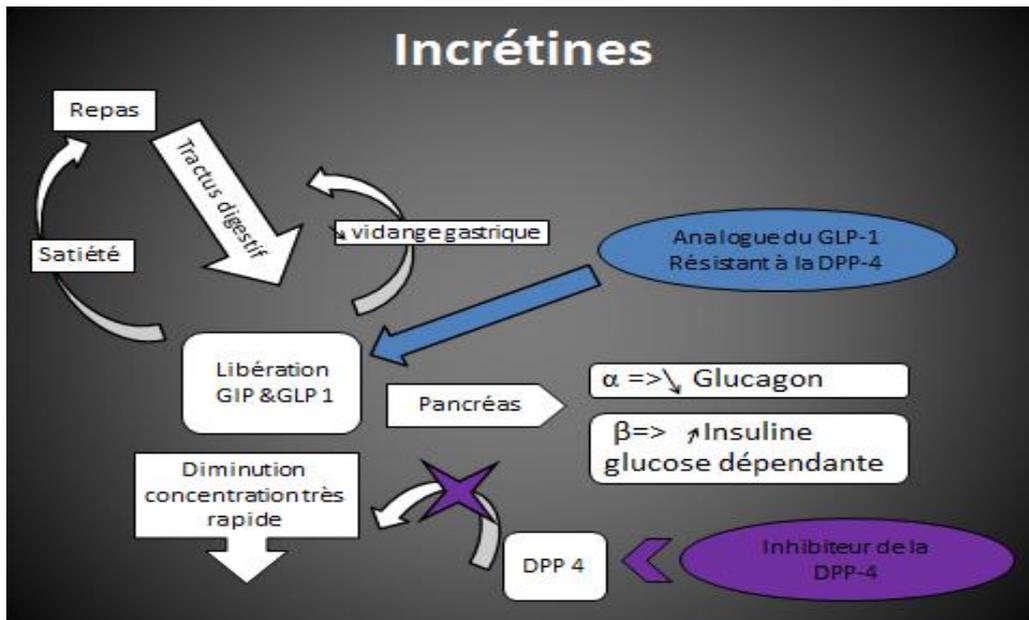
2-2/Pharmacodynamie des Gliptines ou Inhibiteurs de la DPP-4 :

La sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine appartiennent à une classe d'hypoglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) qui amplifie l'effet incrétine au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans.

La sécrétion insulinique faisant suite à une charge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à la même charge par voie intra-veineuse. C'est cette différence qui est appelée « effet incrétine » et représente environ 60% de la réponse insulinique des cellules bêta.



L'effet incrétine est lié à deux hormones, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dépendant insulintropique polypeptide (GIP) [5]. A l'état physiologique, les hormones incrétones, sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leur taux augmente en réponse à un repas. Les incrétones font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP cyclique. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. La diminution des taux de glucagon associée à l'augmentation des taux d'insuline entraîne une réduction de la néoglucogenèse hépatique, avec pour conséquence une diminution de la glycémie. De plus, le GLP-1 n'altère pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie.



Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que, lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 et le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales.

Action des hormones GLP-1 et GIP [6]	
GLP-1 et GIP	GLP-1 uniquement
↓ Glycémie	↑ sentiment de satiété
↑ sécrétion insulinaire glucose dépendante	↓ prise alimentaire
↑ biosynthèse d'insuline	↓ sécrétion de glucagon par les cellules alpha
↑ prolifération des cellules bêta pancréatiques *	↓ sécrétion d'acide gastrique
↑ survie des cellules bêta*	↓ pression artérielle systolique (vasodilatation)
↓ vitesse d'absorption du glucose*	↓ néoglucogenèse
↓ vidange gastrique	↑ sécrétion de somatostatine par les cellules delta

* noté dans les études précliniques mais non encore confirmé dans les essais cliniques

L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée (la demi-vie du GLP-1 est de une à deux minutes et celle du GIP de 5 minutes) par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs.

La sécrétion insulinaire induite par cet effet est déficitaire chez les patients diabétiques de type II via, 1/ une diminution de la concentration plasmatique en GLP-1 et 2/ une action diminuée du GIP (une désensibilisation de ses récepteurs et une diminution de leur expression sur les cellules bêta pancréatiques), expliquant en partie leur inaptitude à maintenir un état d'euglycémie.

Un traitement par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type II a amélioré la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline entraîne une augmentation de la captation tissulaire du glucose sans hypoglycémie.

2-2-a/ Sitagliptine:

Classe ATC [annexe 1] : A10BH01

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo publiée en 2006 [7] menée sur 70 hommes sains de 18 à 45 ans durant 10 jours avec des doses de sitagliptine de 25 à 800 mg par jour. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4 pour une durée estimée de 24h pour des doses > 50 mg /j en une prise, et une augmentation de 2 à 3 fois la normale des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante. L'inhibition de la DPP-4 est dose dépendante. Chez les patients diabétiques de type II avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une diminution du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) et une diminution des glycémies à jeun et postprandiale.

La sitagliptine est un inhibiteur puissant de la DPP-4 et n'inhiberait pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

Études	Taux d'HbA _{1c} initiaux moyens (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport aux valeurs initiales (%) ⁽¹⁾	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} par rapport au placebo (%) ⁽¹⁾ (IC 95 %)
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour (n = 193)	8,0	- 0,5	- 0,6 ⁽²⁾ (- 0,8 ; - 0,4)
100 mg de sitagliptine 1 fois/jour(n= 229)	8,0	- 0,6	- 0,8 ⁽²⁾ (- 1,0 ; - 0,6)

* Population tous patients traités (analyse en intention de traiter). ⁽²⁾ p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

⁽¹⁾ Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

2-2-b/ Vildagliptine:

Classe ATC [annexe 1]: A10BH02

Chez des patients présentant un diabète de type II, le traitement par 50-100 mg par jour de vildagliptine a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction cellulaire bêta, notamment l'indice HOMA-β (homeostasis model assessment-β) [9], le rapport pro-insuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés. Chez des sujets non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie. En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon, due à l'augmentation des taux d'hormones incrélines, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie.

Principaux résultats d'efficacité de la vildagliptine dans les études en monothérapie contrôlées contre placebo (analyse du critère principal d'efficacité sur la population en ITT) [9]:

	HbA1c moyenne initiale (%)	Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24	
		par rapport aux valeurs initiales	par rapport au placebo (IC à 95 %)
<i>Études en monothérapie contrôlées contre placebo :</i>			
Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 90)	8,6	- 0,8	- 0,5* (- 0,8, - 0,1)
Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour (n = 79)	8,4	- 0,7	- 0,7* (- 1,1, - 0,4)

* p < 0,05 en comparaison versus placebo

2-2-c/ Saxagliptine:

Classe ATC [annexe 1] : A10BH03

Inhibiteur sélectif, réversible et compétitif de l'activité enzymatique de la DPP-4. L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif [10].

Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes de GLP-1 et de GIP, une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas.

Principaux résultats d'efficacité de la saxagliptine 5 mg une fois par jour dans les essais contrôlés contre placebo [10]

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales ⁽¹⁾ (%) à la 24 ^e semaine	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) à la 24 ^e semaine (IC 95 %)
5 mg / jour (n = 103)	8,0	- 0,5	- 0,6 (- 0,9, - 0,4) ⁽²⁾
5 mg / jour (n = 69)	7,9	- 0,7 (matin)	- 0,4 (- 0,7, - 0,1) ⁽³⁾
5 mg / jour (n = 70)	7,9	- 0,6 (soir)	- 0,4 (- 0,6, - 0,1) ⁽⁴⁾

n = patients randomisés (efficacité primaire - analyse en intention de traiter).

⁽¹⁾ Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

⁽²⁾ p < 0,0001 par rapport au placebo.

⁽³⁾ p = 0,0059 par rapport au placebo.

⁽⁴⁾ p = 0,0157 par rapport au placebo.

2-3/Pharmacocinétique des Gliptines ou Inhibiteurs de la DPP-4 :

2-3-a/ Sitagliptine ^[11]:

Absorption :

Pour 100 mg chez des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique atteint entre 1 et 4 heures après la dose. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. Donc cette molécule peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'Aire Sous la Courbe (ASC) plasmatique de la sitagliptine augmente proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la C_{24h} n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la C_{24h} a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution :

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Métabolisme :

La sitagliptine est éliminée à environ 79% par voie urinaire sous forme inchangée, la transformation métabolique étant une voie mineure. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. La principale enzyme responsable du métabolisme de la sitagliptine est le cytochrome P450 sous type CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données in vitro ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination :

La t_{1/2} (valeurs moyennes de demi-vie terminale) apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 ml/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et fait intervenir une sécrétion tubulaire active et une filtration glomérulaire. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliqué dans son élimination rénale.

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les diabétiques de type II.

-Insuffisance rénale :

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a environ doublé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ; elle a environ été multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse par rapport aux sujets témoins sains normaux. La sitagliptine est peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration). La sitagliptine n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale, l'expérience chez ces patients étant trop limitée.

-Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh ≤ 9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh > 9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

-Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

-Enfants :

Aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine chez des enfants.

2-3-b/ Vildagliptine [12,13,14]:

Absorption :

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heures. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures mais ne modifient pas l'exposition globale (ASC). L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une diminution de la Cmax (19 %). Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

Distribution :

La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %) et elle se distribue de façon égale entre le plasma et les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse est de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

Biotransformation :

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme et il représente 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyanure, suivi par le produit d'hydrolyse de la fraction amide. Des données in vitro suggèrent que le rein pourrait être l'un des organes principaux contribuant à l'hydrolyse de la vildagliptine en son principal métabolite inactif, LAY 151. La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude in vivo menée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du CYP450. Les études in vitro ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450.

Élimination :

Après administration orale, 85,4% d'élimination rénale de la vildagliptine dont 23% sous forme inchangée. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Populations particulières :

-Insuffisance rénale:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée (C_{max} 8-66 % ; ASC 32-134 %) et la clairance corporelle totale a été diminuée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale.

-Insuffisance hépatique:

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, définie selon les scores Child-Pugh (allant de 6 pour une insuffisance légère à 12 pour une insuffisance sévère), par rapport à des sujets sains. Après administration d'une dose unique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, l'exposition à la vildagliptine a été diminuée (20 % et 8 % respectivement), alors que l'exposition à la vildagliptine a augmenté de 22 % chez les patients présentant une insuffisance sévère. La modification maximale (augmentation ou diminution) de l'exposition à la vildagliptine est d'environ 30 %, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte hépatique et les modifications de l'exposition à la vildagliptine.

-Age:

L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.

2-3-c/ Saxagliptine ^[10,11] :

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type II.

Absorption :

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été at-

teintes en respectivement 2 et 4 heures. Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400mg. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

Interaction avec les aliments :

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'un repas riche en lipides n'a entraîné aucune modification de la C_{max} de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} a été allongé d'environ 0,5 heure. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution :

In vitro, la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation :

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP 3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination :

Les t_{1/2} plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de t_{1/2} pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures.

La saxagliptine est éliminée par voies rénale active et hépatique :

Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au C₁₄, 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de radioactivité totale et 22 % dans les fèces. Ces 22% sont ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif. Parmi l'excrétion urinaire, 24 % sont excrétés sous forme inchangée et 36 % sous forme de son principal métabolite.

Populations particulières :

-Insuffisance rénale:

Insuffisance rénale légère (Clearance entre 50 et 80 ml/min), modérée (Clearance entre 30 et 50 ml/min) ou sévère (19-30 ml/min), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,2, 1,4 et 2,1 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 (métabolite actif principal de la saxagliptine) étaient respectivement 1,7, 2,9 et 4,5 fois plus élevées que celles observées chez les patients avec une fonction rénale normale (> 80 ml/min).

-Insuffisance hépatique:

Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

-Sujets âgés (≥ 65 ans):

Les patients âgés (65-80 ans) aucune adaptation de la dose n'est recommandée.

Surdosage

L'administration de saxagliptine s'est révélée sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). En cas de surdosage, des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

2-4/ Interactions médicamenteuses:

2-4-a/ Sitagliptine ^[11] :

-La ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, serait « in vitro » et « in vivo » un inhibiteur du transport de la sitagliptine médié par la glycoprotéine P et entraînerait donc une augmentation de sa C_{max} plasmatique. D'après les essais cliniques menés sur 8 hommes sains, l'effet serait pharmacologiquement significatif mais cliniquement sans conséquence du fait de la non réduction de la clairance rénale de la sitagliptine.

-Le ritonavir et le saquinavir (inhibiteurs de la protéase du VIH), la clarithromycine et l'érythromycine (macrolides) inhibiteurs de la glycoprotéine P, seraient potentiellement responsables d'une accumulation de sitagliptine [15].

-Digoxine :

La sitagliptine a un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine du fait d'être tous deux des substrats de la glycoprotéine P [15]. L'ASC plasmatique de la digoxine est augmentée de 11 % en moyenne et la C_{max} plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

2-4-b/ Saxagliptine ^[10] :

-Simvastatine

La co-administration de simvastatine augmente de 21% la C_{max} de la saxagliptine. D'après une étude menée sur 24 volontaires sains, cette valeur ne serait pas cliniquement significative et en conclut qu'aucun ajustement de posologie n'est nécessaire pour l'une ou l'autre de ces molécules.

-Ketoconazol :

Inhibiteur du CYP3A4/5. Dans une étude menée sur 16 sujets sains comparant SAXA 100mg +Keto 200mg/j versus SAXA seule, la Cmax de la SAXA était significativement augmentée de 62% et l'aire sous la courbe de 145% lors de la co-administration de ketoconazol. Un ajustement de posologie est conseillé à 2,5 mg/j.

L'adaptation de posologie à 2,5mg/j est conseillée lors de la co-administration de la SAXA avec un inhibiteur du CYP3A4/5 tel que : atazanavir, clarithromycine, erythromycine, fluconazol, indinavir, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine, diltiazem, verapamil et le jus de raisin.

2-5/ Excipients par classe commerciale:

	Januvia®	Xelevia®	Janumet®	Velmetia®	Galvus®	Eucréas®	Onglyza®
Noyau							
Hydrogénophosphate de calcium anhydre	+	+					
Lactose					+		+
Cellulose microcristalline	+	+	+	+	+		+
Hyprolose						+	
Croscarmellose sodique	+	+					+
Stéarate de magnésium	+	+			+	+	+
Povidone K 29/32			+	+			
Laurylsulfate de sodium			+	+			
Fumarate de stéatyle sodique	+	+	+	+			
Pelliculage							
Alcool polyvinylique	+	+	+	+			+
macrogol/ 3350 ou 4000	+	+	+	+		+	
Hypromellose (E 464)						+	
Dioxyde de titane	+	+	+	+		+	+
Talc	+	+	+	+		+	+
Oxyde de fer	+	+	+	+		+	+

2-6/ Effets indésirables décrits dans le Vidal:

Des effets indésirables observés dans les études cliniques versus placebo. Les fréquences, selon le Vidal sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

2-6-a/ Sitagliptine:

Sitagliptine + metformine :	
Affections du système nerveux	
Somnolence	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Peu fréquent
Nausée	Fréquent
Douleur abdominale haute	Peu fréquent
Baisse de la glycémie	Peu fréquent
Sitagliptine + sulfamide hypoglycémiant et metformine :	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Fréquent
Sitagliptine + pioglitazone:	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Flatulence	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème périphérique	Fréquent
Sitagliptine + rosiglitazone et metformine:	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Fréquent
Vomissement	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème périphérique	Fréquent
Sitagliptine + insuline (+/-) metformine:	
Infections	
Grippe	Fréquent

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Bouche sèche	Peu fréquent
Constipation	Peu fréquent

2-6-b/ Vildagliptine:

Vildagliptine monothérapie	
Infections et infestations	
Infection du tractus respiratoire supérieur	Très rare
Nasopharyngite	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalée	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Œdèmes périphériques	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgies	Peu fréquent
Vildagliptine + thiazolidinedione	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Prise de poids	Fréquent
Hypoglycémie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée	Peu fréquent
Asthénie	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Œdèmes périphériques	Fréquent
Vildagliptine + sulfamide hypoglycémiant	

Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Tremblements	Fréquent
Céphalée	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
Asthénie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Peu fréquent
Vildagliptine + metformine	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Tremblements	Fréquent
Céphalée	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
Fatigue	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Fréquent

2-6-c/ Saxagliptine:

	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine + metformine	Saxagliptine + sulfamide hypoglycémiant	Saxagliptine + thiazolidinedione
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infections des voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Gastroentérite	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Sinusite	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rhinopharyngite	-	Fréquent	-	-

Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoglycémie	-	-	Très fréquent	-
Affections du système nerveux				
Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Asthénie	Fréquent	-	Peu fréquent	-
Etourdissement	Fréquent	-	-	-
Affections gastro-intestinales				
Vomissement	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dyspepsie	-	Fréquent	-	-
Troubles généraux				
Œdèmes périphériques	-	-	-	Fréquent

3/ Matériels et méthodes:

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur les effets indésirables liés à un traitement par « inhibiteurs de la DPP-4 » ou « gliptines ».

D'une part, nous avons fait le point sur ces traitements à l'aide de certains articles de référence ainsi qu'avec des documents de synthèse tels que les recommandations de la Haute Autorité de Santé, le dictionnaire Vidal et les fiches princeps délivrées par les laboratoires.

D'autre part, afin d'approfondir les effets cliniques et biologiques de ces traitements, nous avons ciblé notre recherche sur les études princeps, des essais cliniques de phases II et III ainsi que des cas cliniques d'effets indésirables déclarés et publiés en pharmacovigilance. Articles parus et disponibles jusqu'en octobre 2011. Nous avons cherché à mettre en évidence le profil d'effet iatrogène le plus fréquent sous gliptine.

3-1/ Bases de données interrogées

Une revue de la littérature a été réalisée en utilisant les bases de données virtuelles suivantes : PubMed, Pancreatox® et Hepatotox®.

Les mots clefs de recherche ont été entre autres les suivants : « diabetes mellitus », « gliptin », « DPP-4 », « sitagliptin », « vildagliptin », « saxagliptin », « adverse effect », « pancreati-

tis », « infection », « immun system », « case report », « meta-analyses ». Des références ont également été trouvées dans les bibliographies des articles étudiés.

3-2/ Critères d'inclusions des articles

- Critères d'inclusions

Les articles de phases II et III inclus sont des articles multicentriques, randomisés et contrôlés, publiés entre 2006 et 2010. Les données concernant les effets indésirables doivent être clairement rapportées, sous forme de pourcentage par rapport à la population étudiée, en précisant sur quels critères ont été définis les différents effets indésirables (MedDRA, annexe 2).

Les articles de phase IV inclus sont des cas cliniques de survenue d'effets indésirables chez des patients diabétiques de type II sous inhibiteur de la DPP-4, quel que soit le degré d'imputabilité de celui-ci.

Les sources incluses dans cette revue ont été limitées à celles publiées en anglais et en français.

-Critères d'exclusions

Les articles dont les données n'étaient pas exploitables par manque de précisions ou comportant des erreurs statistiques. Quelques articles, du fait de durées de suivi différentes sont analysés en doublons, mais seules les populations des articles aux suivis les plus longs ont été considérées pour les analyses finales.

Les articles analytiques n'apportant aucune information nouvelle.

3-3/ Analyse des articles

Les données ont été collectées à partir de chaque article et cas clinique et regroupées sous forme d'un tableau de synthèse afin d'en faire l'analyse.

Un résumé a été réalisé pour chaque article.

Les éléments suivants ont été relevés pour chaque article :

3-3-a/ Description de la population

- Age moyen et sexe
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) moyenne à l'entrée dans l'étude
- Antériorité moyenne du diabète de type II
- Indice de masse corporelle (IMC) moyen à l'entrée
- Eventuelles co-morbidités
- Durée d'exposition aux gliptines
- Mortalité globale durant l'étude

3-3-b/ Niveau de preuve

- Fonction de la taille de l'échantillon
- Fonction du type d'essai réalisé
- Fonction de l'accès aux données

3-3-c/ Définition des critères des études :

Un événement indésirable (EI) a été défini comme toute maladie, anomalie ou aggravation, d'un signe, symptôme ou test de laboratoire cliniquement significatif comme l'a noté le chercheur au cours de l'étude, indépendamment de l'attribution de l'enquêteur de l'événement à l'étude du traitement.

Un événement indésirable sévère (EIs) a été défini comme un EI mortel ou potentiellement mortel, nécessitant une prise en charge hospitalière, ayant pour conséquence :

- la persistance ou l'apparition d'une incapacité ou handicap, d'un cancer ou d'une anomalie congénitale
- la dépendance médicamenteuse
- un fait médical compromettant la santé du patient ou nécessitant la mise en place d'acte de prévention.

Un événement indésirable imputable est défini par les investigateurs comme potentiellement secondaire à l'utilisation d'une gliptine.

Les Classifications des niveaux de preuves de la littérature scientifique sont:

- Niveau 1 (NP1), Preuve scientifique établie **A**
 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance.
 - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
 - Analyse de décision basée sur des études bien menées
- Niveau 2 (NP2), Présomption scientifique **B**
 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance.
 - Études comparatives non randomisées bien menées
 - Études de cohorte

- Niveau 3 (NP3), Faible niveau de preuve **C**
 - Études cas-témoins
- Niveau 4 (NP4)
 - Études comparatives comportant des biais importants
 - Études rétrospectives
 - Séries de cas

3-3-d/Les effets secondaires principalement décrits:

- Syndrome grippal « Grippe », rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, toux
- Douleur abdominale (ensemble des symptômes tels que, douleur abdominale diffuse, ballonnement, épigastralgie), nausée, diarrhée et vomissement
- Asthénie, étourdissements
- Céphalée
- Douleur des membres inférieurs
- Infections des voies urinaires (sans précision)
- Arthralgies, lombalgies
- Ostéoarthrite
- Hypertension artérielle (HTA)
- Hypoglycémie (une hypoglycémie confirmée est définie par des symptômes d'hypoglycémie dans le cadre d'une valeur de glycémie capillaire ≤ 0.5 g/l ou 2.8 mmol/l)

4/ Résultats des essais

4-1/ Nombres d'articles inclus

Nous avons inclus 46 articles concernant des essais de phases II et III avec un total de données recueillies sur 26 779 personnes.

4-2/ Présentation des articles

4-2-a/ Sitagliptine

Références	Année de publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de recommandation
16/P. Aschner et al.	2006	741	Diabetes Care	NP 1/A
17/B. Charbonnel et al.	2006	701	Diabetes Care	NP 1/A
18/J. Rosenstock et al.	2006	353	Clinical Therapeutic	NP 1/A
19/M.A. Nauck et al.	2007	1172	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/A
20/K. Hermansen et al.	2007	441	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/A
21/I. Raz et al.	2006	521	Diabetologia	NP 1/A
22/R. Scott et al.	2007	743	International Journal of Clinical Practice	NP 1/A
23/I. Raz, Y. Chen et al.	2008	190	Current Medical Research and Opinion	NP 2/B
24/M. Hanefeld et al.	2007	555	Current Medical Research and Opinion	NP 1/A
25/R. Scott, T. Loeys et al.	2008	273	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 2/B
26/D. Williams-Herman, E. Luo et al.	2009	1091	Current Medical Research and Opinion	NP 2/B
27/D. Williams-Herman, G. Golm et al.	2010	1091	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 2/B
28/T. Seck et al.	2010	1172	The international journal of Clinical Practice	NP 1/A
29/D. Williams-Herman et al.	2010	10 246	BMC Endocrine Disorders	NP 1/A (meta-analyse)

4-2-b/ Vildagliptine

Références	Année de Publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de recommandation
30/A.J Garber et al.	2008	515	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
31/A.J.Garber, A. Schweizer et al.	2007	463	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
32/G. Bolli et al.	2008	576	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
33/J. Rosenstock, S.W. Kim et al.	2007	607	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
34/E. Bosi et al.	2007	544	Diabetes Care	NP 1/ A
35/A. Schweizer et al.	2009	335	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
36/D.R. Matthews et al.	2010	3118	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
37/E. Ferrannini et al.	2009	2789	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
38/C. Pan et al.	2008	661	Diabetic Medicine	NP 1/ A
39/D. Devendra et al.	2009	52	The International Journal of Clinical Practice	NP 4
40/F.X. Pi-Sunyer et al.	2007	354	Diabetes Research and Clinical Practice	NP 1/ A
41/M.A. Banerji et al.	2010	2613	Diabetes Research and Clinical Practice	NP 4
42/M. Kikuchi et al.	2010	202	Diabetes Research and Clinical Practice	NP 2/ B
43/R.E. Pratley et al.	2006	100	Hormone and Metabolic Research	NP 2/ B
44/J. Rosenstock, M.A. Baron et al.	2007	786	Diabetes Care	NP 1/ A
45/S. Dejager, S. Razac et al.	2007	632	Hormone and Metabolic Research	NP 2/ B

46/S. Ristic et al.	2005	279	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 2/ B
47/W.A. Scherbaum et al.	2008	306	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
48/Y. Iwamoto et al.	2010	380	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1/ A
49/ M. Ligueros-Saylan et al.	2010	14 375	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1 /A (meta-analyse)
50/ N.J. Brown, S. Byiers et al.	2009	13 921	Hypertension	NP 1 /A (meta-analyse)
51/A.Schweizer, S. Dejager et al.	2011	12 326	Vascular Health and Risk Management	NP 1 /A (meta-analyse)
52/R.E. Amori, J.Lau, A.G. Pittas	2007	9812	Journal of American Medical Association	NP 1 /A (meta-analyse)

4-2-c/ Saxagliptine

Références	Année de publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de recommandation
53/R.A. Defronzo et al	2009	743	Diabetes Care	NP 1 /A
54/P. Hollander et al.	2009	565	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	NP 1 /A
55/A.R.Chacra et al	2009	768	The International Journal of Clinical Practice	NP 1 /A
56/ J. Rosenstock et al	2009	401	Current Medical Research and Opinion	NP 1 /A
57/M. Jadzinsky et al	2009	1306	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1 /A
58/A. Pfützner et al	2011	1306	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1 /A
59/S. Sankoh, J. Rosens- tock et J.F. List	2008	338	Diabetes, Obesity and Metabolism	NP 1 /A

4-3/ Présentation des populations

4-3-a/ Sitagliptine

Etudes	sexe	Age moyen	HbA1c à l'entrée % (Moy)	IMC moyen kg/m2	Durée d'Exposition	Age moyen Diabète de Type II (année)	Co – morbidités décrites	Mortalité globale %
P. Aschner et al.	H & F	54,2	6,3 à 10,9 (8)	30,5	24 sem	4,4	Surpoids Dyslipidémie	0
B. Charbonnel et al.	H & F	54,5	7 à 10 (8)	31,2	24 sem	6,3	Surpoids Dyslipidémie HTA	0
J. Rosenstock et al.	H & F	56,2	6,4 à 10,4 (8)	31,5	24 sem	6,1	Surpoids	0
M.A. Nauck et al.	H & F	56,7	6,5 à 10 (7,6)	31,2	52 sem	6,3	Surpoids	0,25
K. Hermansen et al.	H & F	56	6,7 à 10,6 (8,34)	31	24 sem	8,8	Surpoids	0,22
I. Raz et al.	H & F	55,1	6,2 à 10,5 (8,1)	32,1	18 sem	4,5	Surpoids	0
R. Scott et al	H & F	55,3	6,5 à 10 (7,9)	30,9	12 sem	4,6	Surpoids Dyslipidémie	0
I. Raz, Y. Chen et al.	H & F	54,8	7,5 à 11 (9,2)	30,2	30 sem	7,9	Surpoids Dyslipidémie	0,5
M. Hanefeld et al.	H & F	55,5	5,8 à 10,4 (7,7)	31,8	12 sem	3,7	Surpoids	0
R. Scott, T. Loeys et al.	H & F	55	5,4 à 11,1 (7,7)	30,2	18 sem	4,9	Surpoids HTA Dyslipidémie	0
D. Williams-Herman, E. Luo et al.	H & F	53,7	6,6 à 11,4 (8,6)	32	54 sem	4,1	Surpoids	0,27 dont: 0,57 PBO 0,54 MET 500 0,54 SITA+MET 1000
D. Williams-Herman, G. Golm et al.	H & F	54,5	6,6 à 11,2 (8,5)	31,5	104 sem	4	Surpoids	0,72 dont: 2 PBO 0,93 MET 500 0,74 SITA+MET 500 0,8 SITA+MET 1000

T. Seck et al.	H & F	57,3	5,8 à 9,9 (7,3)	31,1	104 sem	5,7	Surpoids	0,77 dont : 1,4 GLI + MET 0,2 SITA + MET
D. Williams-Herman et al.	H & F	55	(8,4)	-	12 sem à 104 sem	3,5	HTA Dyslipidémie Tabagisme	0,3* SITA 0,5* Contrôle

* Pour 100 patients-année

4-3-b/ Vildagliptine

Etudes	sexe	Age moyen	HbA1c à l'entrée % (Moy)	IMC moyen kg/m2	Durée d'Exposition	Age moyen Diabète de Type II (année)	Co - morbidités décrites	Mortalité globale %
A.J. Garber et al.	H & F	58	7,5 à 11 (8,5)	31,3	24 sem	7,1	Surpoids	0
A.J.Garber, A. Schweizer et al.	H & F	54,2	7,5 à 11 (8,7)	32,4	24 sem	4,7	Surpoids	0
G. Bolli et al.	H & F	56,6	7,5 à 11 (8,4)	32,2	24 sem	6,4	Surpoids	0
J. Rosenstock, S. W. Kim et al.	H & F	51,5	7,5 à 11 (8,7)	29,2	24 sem	2,1	-	0
E. Bosi et al.	H & F	54,2	7,5 à 11 (8,4)	32,7	24 sem	6,3	Surpoids	0
A. Schweizer et al.	H & F	70,9	7 à 9 (7,8)	29,6	24 sem	3	HTA Dyslipidémie IRC	0,3 VILDA
D.R. Matthews et al.	H & F	57,5	6,5 à 8,5 (7,3)	31,8	104 sem	5,7	Surpoids Tabagisme HTA Dyslipidémie IRC modérée (clear: 50-80ml/min)	0,4 dont : 0,4VILDA+MET 0,4 GLIM+MET
E. Ferrannini et al.	H & F	57,5	6,5 à 8,5 (7,3)	31,8	52 sem	5,7	Surpoids Tabagisme HTA Dyslipidémie IRC légère à modérée Cardiopathie	0,17 dont : 0,14 VILDA+MET 0,2 GLIM+MET
C. Pan et al.	H & F	51,8	7,7 à 9,6 (8,6)	26,1	24 sem	1,2	-	0

D. Devendra et al.	-	-	> 8,5	-	4 sem	-	-	0
F.X. Pi-Sunyer et al.	H & F	51,2	7,5 à 9,3 (8,4)	32,2	24 sem	2,2	Surpoids	0
M.A. Banerji et al.	H & F	57,5	7 à 9 (7,9)	32,3	12 sem	5,3	Surpoids	0,04 TZD
M. Kikuchi et al.	H & F	59,8	7,1 à 8,7 (7,9)	24,4	12 sem	9,2	-	0
R.E. Pratley et al.	H & F	54,9	6,9 à 9,3 (8)	30	12 sem	4	Surpoids Dyslipidémie	0
J. Rosenstock, M.A. Baron et al.	H & F	54,3	7,6 à 9,8 (8,7)	32,5	24 sem	2,5	Surpoids	0,13 VILDA
S. Dejager, S. Razac et al.	H & F	53,5	7,4 à 9,4 (8,4)	32,8	24 sem	2	Surpoids	0
S. Ristic et al.	H & F	56,2	6,9 à 8,6 (7,7)	31,1	12 sem	2,9	Surpoids	0
W.A. Scher- baum et al.	H & F	63	6,3 à 7,2 (6,7)	30,2	52 sem	2,5	Surpoids	0,3 PBO
Y. Iwamoto et al.	H & F	59,1	6,6 à 8,5 (7,5)	24,9	12 sem	5,3	-	0
M.Ligueros- Saylan et al.	H & F	56	(8,1)	31,4	12 à 104 sem	4,4	IRC	-
N.J. Brown, S. Byiers et al.	H & F	58,3	-	-	12 à 52 sem	-	HTA	0
A. Schweizer, S. Dejager et al.	H & F	56	(8,1)	31,4	12 à 104 sem	4,4	IRC	0,4 dont : 0,4 Contrôle 0,4 VILDA
R.E.Amori, J.Lau, A.G. Pittas	H & F	55	(8)	-	12 à 52	4,6	-	-

4-3-c/ Saxagliptine

Etudes	Sexe	Age moyen	HbA1c à l'entrée %(Moy)	IMC moyen kg/m2	Durée Exposition	Age moyen Diabète de Type II (année)	Co-morbidités décrites	Mortalité globale %
R.A. Defonzo et al.	H & F	54,6	7 à 10 (8)	-	24 sem	6,5	HTA, Surpoids Dyslipidémie	0,13 PBO
P. Hollander et al.	H & F	54	7 à 10,5 (8,3)	30	24 sem	5,2	-	0,17 SAXA
A.R.Chacra et al	H & F	55	7,5 à 10 (8,4)	29	24 sem	6,9	Surpoids	0,13 PBO
J.Rosenstock et al	H & F	53	7 à 10 (7,9)	31,7	24 sem	2,55	Surpoids	0
M.Jadzinsky et al	H & F	52	8 à 12 (9,5)	30,1	24 sem	1,7	Surpoids	0,2 MET
A. Pfützner	H & F	52	8 à 12 (9,5)	30,1	76 sem	1,7	Surpoids	0,76 dont : 0,5 Total SAXA 0,5 SAXA+MET 1,5 MET
S. Sankoh, J. Rosenstock et J.F. List	H & F	53,9	6,8 à 9,7 (7,9)	30,5	24 sem	1,2	Surpoids	0

4-4/ Résumés et statistiques

4-4-1/ Sitagliptine

4-4-1-a/ Etudes princeps

P. Aschner, M.S. Kipnes, J.K. Lunceford, M. Sanchez, C. Mickel, D.E. Williams-Herman, Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 741 patients. Patients de 18 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules, avec une HbA1c entre 6.3 et 10.9%. Patients répartis en 3 bras : 253 patients dans le groupe placebo (PBO), 238 dans le groupe 100 mg de sitagliptine (SITA) et 250 dans celui SITA 200mg.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une monothérapie par sitagliptine.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Pathologie cardiovasculaire non équilibrée, Insuffisance rénale chronique avec une clearance de la créatinine < 50ml/min.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 741 patients inclus sur 1807. 102 arrêts prématurés, respectivement 37,29 et 36 dans les groupes PBO, SITA 100mg et SITA 200 mg, dont 17 pour contrôle glycémique insuffisant (9 dans le groupe PBO, 3 dans le groupe SITA 100mg et 5 dans le groupe SITA 200 mg) et 14 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 5,5 et 4). A 24 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA 100mg (- 0.61% (IC95% [-0.74 ; -0.49]) et - 0.76% (IC95% [-0.88 ; -0.64]) dans le groupe SITA 200 mg) versus PBO (+0.18% (IC95% [0.06;0.3])). Dans le cas d'une HbA1c de départ >9%, baisse de l'HbA1c à 24 semaines de 1.52 dans le groupe SITA 100mg et 1.50 pour le groupe de SITA 200mg. Notons que pour les patients avec une glycémie veineuse >15mmol/l à la 6ème semaine (S6) de l'étude, >13.3mmol/l entre S6 et S12 et >11.1mmol/l entre S12 et S24 a été introduit un traitement par metformine en plus de la sitagliptine ou du placebo. Ceci représente 52 (20.6%) patients dans le groupe PBO, 21 patients (8.8%) dans le groupe SITA 100mg et 12 (4.2%) dans ce lui de SITA 200mg.

Effets indésirables : 3 patients ont présenté ce qui a été considéré comme de sérieux EI (PBO: 1 pour cholécystite et SITA 100mg:2 ,1 pour NASH et 1 pour diarrhée dans le cadre d'une overdose de sitagliptine 100mg (ingestion de 2 tablettes). 66% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 65 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative. Il a également été remarqué une élévation non significative des polynucléaires neutrophiles de 330 +/- 91 cellules/ μ l dans le groupe SITA 100mg, 255 +/- 89 cellule/ μ l dans le groupe SITA 200mg et 36 +/- 85 cellules/ μ l dans le groupe PBO, dans une proportion de respectivement 0.9%, 0.8% et 0.4%.

Les événements indésirables (EI) n: 741				
	PBO n : 253	SITA 100 mg n : 238	SITA 200 n : 250	Total SITA n: 488
EI n(%)				
≥1 EI Clinique	167 (66.0)	157 (66.0)	160 (64.0)	317 (65)
≥1 EI Clinique imputable	19 (7.5)	23 (9.7)	27 (10.8)	50 (10,2)
≥1 EI Clinique sévère	9 (3.6)	12 (5.0)	12 (4.8)	24 (5)
≥1 EI Clinique sévère imputable	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0)	2 (0,4)
Arrêt pour EI	4 (1.6)	5 (2.1)	4 (1.6)	9 (1,84)
Arrêt pour EI imputable	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0,2)
Arrêt pour EI sévère	3 (1.2)	3 (1.3)	3 (1.2)	6 (1,22)
Arrêt pour EI sévère imputable	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	2 (0,8)	5 (2,1)	4 (1,6)	9 (1,84)
Affections Respiratoires				
Grippe	12 (4.7)	11 (4.6)	10 (4.0)	21 (4,3)
Rhinopharyngite	12 (4.7)	17 (7.1)	15 (6.0)	32 (6,55)
Pharyngite	1 (0.4)	5 (2.1)	5 (2.0)	10 (2,05)
Sinusite	6 (2.4)	2 (0.8)	7 (2.8)	9 (1,84)
Infection des voies aériennes supérieures	22 (8.7)	21 (8.8)	22 (8.8)	43 (8,8)
Toux	8 (3.2)	6 (2.5)	5 (2.0)	11 (2,25)
Douleur laryngo-pharyngée	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (2.8)	10 (2,05)
Affections gastro-intestinales				
Douleur abdominale	4 (1.6)	5 (2.1)	3 (1.2)	8 (1,64)
Nausée	3 (1.2)	5 (2.1)	10 (4.0)	15 (3,07)
Vomissement	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1,02)
Diarrhée	6 (2.4)	11 (4.6)	10 (4.0)	21 (4,3)
Constipation	3 (1.2)	9 (3.8)	7 (2.8)	16 (3,3)
Affections du SN				
Asthénie	5 (2.0)	3 (1.3)	3 (1.2)	6 (1,22)
Myalgies	3 (1.2)	5 (2.1)	5 (2.0)	10 (2,05)
Douleur des extrémités des membres inférieurs	6 (2.4)	3 (1.3)	6 (2.4)	9 (1,84)
Etourdissement	4 (1.6)	3 (1.3)	12 (4.8)	15 (3,07)
Céphalée	12 (4.7)	11 (4.6)	11 (4.4)	22 (4,5)
Infections des voies urinaires				
	7 (2.8)	5 (2.1)	8 (3.2)	13 (2,66)
Affections Rhumatologiques				
Arthralgies	7 (2.8)	3 (1.3)	10 (4.0)	13 (2,66)
Lombalgies	11 (4.3)	4 (1.7)	5 (2.0)	9 (1,84)
Cervicalgies	5 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0,2)
Affections CV				
HTA	5 (2.0)	6 (2.5)	8 (3.2)	14 (2,86)
Hypoglycémie				
	2 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1,02)

B. Charbonnel, A. Karasik, J. Liu, M. Wu, G. Meininger Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 701 patients. Patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine, avec une HbA1c entre 7 et 10%. Patients répartis en 2 bras : 237 patients dans le groupe placebo + metformine (MET), 464 dans le groupe 100 mg de sitagliptine+ MET (SITA+MET).

Objectif : Efficacité et tolérance de la sitagliptine en adjonction à la metformine.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Insulinothérapie datant de moins de 8 semaines avant le début de l'étude, Insuffisance rénale et glycémie veineuse > 14.4mmol/l.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 701 patients inclus sur 1464. 93 arrêts prématurés, respectivement 45 (19%) et 48 (10.4%) dans les groupes PBO+ MET et SITA 100mg+ MET, dont 20 pour contrôle glycémique insuffisant (13 dans le groupe PBO+MET, 7 dans le groupe SITA+MET) et 26 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 9 et 17). A 24 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA+MET (- 0.67 (IC95% [-0.77 ; -0.57]) versus PBO+MET (-0.02 (IC95% [-0.15; 0.1])). Notons que pour les patients avec une glycémie veineuse >15mmol/l à la 6^{ème} semaine (S6) de l'étude, >13.3mmol/l entre S6 et S12 et >11.1mmol/l entre S12 et S24 a été introduit un traitement par pioglitazone. Cela représente 32 soit 13.5% des patients dans le groupe PBO+MET et 21 patients (4.5%) dans le groupe SITA +MET.

Effets indésirables : 54% d'effets indésirables dans le groupe PBO+MET versus 56.5% dans le groupe SITA+MET. Aucune différence significative entre les deux groupes.

Les événements indésirables (EI) n: 701		
	PBO+MET n: 237	SITA 100mg+MET n: 464
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	128 (54.0)	262 (56.5)
≥1 EI Clinique imputable	25 (10.5)	45 (9.7)
≥1 EI Clinique sévère	7 (3.0)	13 (2.8)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	0(0)
Arrêt pour EI	7 (3.0)	11 (2.4)
Arrêt pour EI imputable	0 (0)	4 (0.9)
Arrêt pour EI sévère	1 (0.4)	6 (1.3)
Arrêt pour EI sévère imputable	0 (0)	0(0)
Décès	0 (0)	0(0)
Perdus de vue	5 (2.1)	4 (0.9)
Affections Respiratoires		
Grippe	13 (5.5)	20 (4.3)
Rhinopharyngite	8 (3.4)	19 (4.1)
Bronchite	6 (2.5)	13 (2.8)
Infection des voies aériennes supérieures	22 (9.3)	34 (7.3)
Toux	4 (1.7)	14 (3.0)
Affections Gastro-intestinales		
Douleur abdominale	9 (3.8)	10 (2.2)
Diarrhée	6 (2.5)	12 (2.6)
Nausée	2 (0.8)	6 (1.3)
Vomissement	2 (0.8)	5 (1.1)
Gastroentérite	5 (2.1)	4 (0.9)
Affections du SN		
Céphalée	7 (3.0)	13 (2.8)
Infections des voies urinaires		
	3 (1.3)	11 (2.4)
Affections Rhumatologiques		
Arthralgies	1 (0.4)	14 (3.0)
Lombalgies	6 (2.5)	15 (3.2)
Affections CV		
HTA	6 (2.5)	7 (1.5)
Hypoglycémie		
	5 (2.1)	6 (1.3)

J. Rosenstock, R. Brazg, P.J. Andryuk, K. Lu, P. Stein, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 353 patients. Patients de plus de 18 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par pioglitazone (appartenant à la famille des thiazolidinedione (TZD)), avec une HbA1c entre 6.4 et 10.4%. Patients répartis en 2 bras: 178 patients dans le groupe placebo + pioglitazone (PBO+TZD), 175 dans le groupe 100 mg de sitagliptine+ pioglitazone (SITA+TZD).

Objectif : Efficacité et tolérance de la sitagliptine en adjonction à la pioglitazone.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Insulinothérapie datant de moins de 8 semaines avant le début de l'étude, Antécédent d'acidocétose, Insuffisance rénale avec une clearance <45ml/min, contre indication à l'utilisation d'une TZD.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 353 patients inclus sur 928. 46 arrêts prématurés, respectivement 20 (11.2%) et 26 (14.8%) dans les groupes PBO+ TZD et SITA + TZD, dont 2 pour contrôle glycémique insuffisant (2 dans le groupe PBO+TDZ, aucun dans le groupe SITA+TZD) et 13 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 2 et 11). A 24 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA+TZD (- 0,85 (IC95% [-0.98;-0.72]) versus PBO+TZD (-0.15 (IC95% [-0.28;-0.03])). Notons que pour les patients avec une glycémie veineuse >15mmol/l à la 6^{ème} semaine (S6) de l'étude, >13.3mmol/l entre S6 et S12 et >11.1mmol/l entre S12 et S24 a été introduit un traitement par metformine.

Effets indésirables : 52.2% d'effets indésirables dans le groupe PBO+TZD versus 48% dans le groupe SITA+TZD. Pas de différence significative entre les deux groupes. La survenue d'œdème périphérique a été le seul effet indésirable déclaré chez plus d'un patient et ayant nécessité l'arrêt du suivi (sitagliptine (n = 3) et placebo (n = 2)). En ce qui concerne les effets indésirables biologiques rapports, 4/169 (soit 2.4%) dans le groupe SITA+TZD et 12/177 (soit 6.8%) dans le groupe PBO+TZD. Aucun d'entre eux dans le groupe SITA n'a été considéré comme imputable au médicament, et 3 (1.7%) dans le groupe PBO considéré comme en relation avec le traitement.

Les événements indésirables (EI) n: 353		
	PBO+ TZD n: 178	SITA 100mg+ TZD n: 175
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	93 (52.2)	84 (48.0)
≥1 EI Clinique imputable	16 (9.0)	16 (9.1)
≥1 EI Clinique sévère	8 (4.5)	5 (2.9)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	1 (0.6)
Arrêt pour EI	2 (1,1)	10 (5.7)
Arrêt pour EI imputable	1 (0.6)	1 (0.6)
Arrêt pour EI sévère	1 (0.6)	3 (1.7)
Arrêt pour EI sévère imputable	0 (0)	1 (0.6)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	1 (0,6)	11 (6,3)
Affections Respiratoires		
Grippe	5 (2.8)	7 (4.0)
Rhinopharyngite	7 (3.9)	7 (4.0)
Infection des voies aériennes supérieures	6 (3.4)	11 (6.3)
Affections Gastro-intestinales		
Douleur abdominale	0 (0)	6 (3.4)
Diarrhée	2 (1,1)	3 (1.7)
Nausée	0 (0)	2 (1,1)
Vomissement	1 (0.6)	1 (0.6)
Affections du SN		
Céphalée	7 (3.9)	10 (5.7)
Douleur des membres inférieurs	3 (1.7)	4 (2.3)
Dépression	2 (1.1)	4 (2.3)
Affections Rhumatologiques		
Arthralgies	5 (2.8)	5 (2.9)
Lombalgies	5 (2.8)	3 (1.7)
Affections cutanées		
(Edème périphérique	6 (3.4)	7 (4.0)
Hypoglycémie	2 (1,1)	0 (0)

M.A. Nauck, G. Meininger, D. Sheng, L. Terranella, P. Stein Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial

Essai de phase III de non infériorité, durant 52 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé, réalisé chez 1172 patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine. HbA1c entre 6.5 et 10%. Patients répartis en 2 bras : 584 patients dans le groupe glipizide (GLI) + metformine (MET), 588 dans le groupe 100 mg de sitagliptine+ MET (SITA+MET).

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en adjonction à la metformine par rapport au glipizide.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Insulinothérapie datant de moins de 8 semaines avant le début de l'étude, Insuffisance rénale et glycémie veineuse > 15 mmol/l.

Critère de jugement principal : HbA1c à 52 semaines.

Résultats : 1172 patients inclus sur 2141. 374 arrêts prématurés, respectivement 172 (29.4%) et 202 (34.3%) dans les groupes GLI + MET et SITA + MET, dont 144 pour contrôle glycémique insuffisant (58 dans le groupe GLI+MET, 86 dans le groupe SITA+MET) et 51 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 26 et 25). A 24 semaines (résultats per-protocole sur 793 patients: 382 dans le groupe SITA et 411 dans le groupe GLI), diminution de l'HbA1c dans les groupes SITA+MET et GLI + MET (- 0.67 (IC95% [-0.75 ; -0.59])). A 52 semaines (en ITT sur les 1172 patients), baisse de l'HbA1c de - 0.51% (IC95% [-0.6 ; -0.43]) dans le groupe SITA+MET versus -0.56% dans le groupe GLI+MET. Résultats similaires, donc conclusion de non infériorité de la sitagliptine versus la glipizide en bithérapie avec la metformine.

Effets indésirables : 76% d'effets indésirables dans le groupe GLI+MET versus 71.3% dans le groupe SITA+MET. Moins d'effets indésirables sévères dans le groupe SITA+MET, surtout du fait d'une nette majorité d'hypoglycémies survenues dans le groupe contrôle (687 épisodes d'hypoglycémie dont 73% confirmées chez 187 patients du groupe contrôle versus 50 épisodes dont 72% confirmés chez 29 patients dans le groupe SITA). De plus, survenue de deux décès dans le groupe GLI+MET (un IDM et un ACR) et un dans le groupe SITA+MET suite à un traumatisme. Aucune autre différence significative d'EI spécifique entre les deux groupes.

Conflits d'intérêt :

Michael Nauck a reçu des honoraires de Merck & Co. pour son adhésion au conseil consultatif et pour des conférences liées à la sitagliptine et aux incrétines, en général. Il a également reçu des honoraires de Bristol-Myers-Squibb, GlaxoSmithKline, Merck (Darmstadt), Novartis, Roche et Probiadrug.

Les autres participants sont tous des employés de Merck research laboratories.

Les événements indésirables (EI) n : 1172		
	GLI + MET n: 584	SITA 100mg+MET n: 588
EI n(%)		
≥1 EI	444 (76.0)	419 (71.3)
≥1 EI imputable	177 (30.3)	85 (14.5)
≥1 EI sévère	44 (7.5)	43 (7.3)
≥1 EI sévère imputable	2 (0.3)	0 (0)
Arrêt pour EI	21 (3.6)	16 (2.7)
Arrêt pour EI imputable	8 (1.4)	8 (1.4)
Arrêt pour EI sévère	7 (1.2)	6 (1.0)
Arrêt pour EI sévère imputable	0 (0)	0 (0)
Décès	2 (0.3)	1 (0.2)
Perdus de vue	10 (1.7)	19 (3,2)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	44 (7,5)	62 (10,5)
Sinusite	11 (1,9)	19 (3,2)
Affections Gastro-intestinales	113 (19,3)	120 (20,4)
Douleur abdominale	12 (2,1)	16 (2,7)
Diarrhée	32 (5,5)	34 (5,8)
Nausée	16 (2,7)	15 (2,6)
Vomissement	9 (1,5)	5 (0,9)
Affections du SN		
Asthénie	5 (0,9)	18 (3,1)
Douleur des membres inférieurs	8 (1,4)	20 (3,4)
Etourdissement	12 (2,1)	22 (3,7)
Infections des voies urinaires	16 (2,7)	32 (5,4)
Affections Rhumatologiques		
Ostéoarthrite	4 (0,7)	15 (2,6)
Hypoglycémie rapportée	187 (32,0)	29 (4,9)

K. Hermansen, M. Kipnes, E. Luo, D. Fanurik, H. Khatami, P. Stein Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin.

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 441 patients. Patients de 18 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par glimepiride seul (GLIM) ou bithérapie par glimepiride et metformine (GLIM+MET), avec une HbA1c entre 6.7 et 10.6%. Patients répartis en 4 bras : 106 patients dans le groupe PBO+GLIM, 106 dans le groupe 100 mg de Sitagliptine (SITA) + GLIM, 113 dans le groupe PBO+GLIM+MET et 116 dans celui SITA+GLIM+MET. Soit un total de 222 patients sous SITA et 219 dans le groupe contrôle. Pour les patients avec une glycémie veineuse >2.70 g/l à la 6^{ème} semaine (S6) de l'étude, >2.40 g/l entre S6 et S12 et >2 g/l entre S12 et S24 a été introduit un traitement par pioglitazone en plus de la sitagliptine ou du placebo.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par sitagliptine.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, insulinothérapie dans les 8 semaines précédant le début de l'étude, insuffisance rénale chronique avec une clearance de la créatinine < 45 ml/min (<60 ml/min pour les patients sous MET).

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 441 patients inclus sur 1098. 77 arrêts prématurés, respectivement 19, 23, 21 et 14 dans les groupes PBO+GLIM, SITA+GLIM, PBO+GLIM+MET et SITA+GLIM+MET, dont 9 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 0, 4, 2, 3). A 24 semaines, diminution significative ($p<0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA versus PBO ($- 0.74\%$ (IC95% $[-0,90 ; -0,57]$) avec plus précisément -0.57% (IC95% $[-0.82 ; -0.32]$) pour le groupe SITA+GLIM et -0.89% (IC95% $[-1.1 ; -0.68]$) pour le groupe SITA+GLIM+MET. Notons que dans le groupe SITA+GLIM, plus l'HbA1c de départ est élevée plus la baisse est importante à 24 semaines avec $- 0.55\%$ pour une HbA1c $<8\%$ et $- 1.34\%$ pour une HbA1c $>9\%$.

Effets indésirables : Survenue de plus d'EI avec une différence significative entre les deux groupes de 12.4% (IC95% $[3.1; 21.4]$) et d'EI imputables, différence significative de 8.0% (IC95% $[2.2; 13.9]$) dans le groupe SITA versus PBO. Cette différence, essentiellement due à un surcroît d'hypoglycémie, concerne le sous ensemble GLIM+MET avec une différence de 11.0% (IC95% $[2.4; 19.7]$), soit 21 (18.1%) vs. 8 (7.1%) mais pas le sous ensemble GLIM seul avec 12 (11.3%) vs. 7 (6.6%) soit une différence de 4.7% (IC95% $[3.2; 12.9]$). Pas de différence significative en ce qui concerne les troubles digestifs. Ont été remarqués une augmentation modérée et cliniquement non significative des PNN dans le groupe SITA. Par ailleurs, survenue d'un décès dans le groupe SITA+GLIM+MET du à une pneumopathie interstitielle, considérée comme non imputable au traitement chez un patient BPCO préalablement suivi pour cette même affection pulmonaire.

Les événements indésirables (EI), n : 441						
	Total SITA n : 222	SITA+GLIM n :106	SITA + GLIM+MET n :116	Total PBO n :219	PBO+GLIM n :106	PBO+GLIM+ MET n :113
≥1 EI n(%)	132 (59.5)	59 (55.7)	73 (62.9)	103 (47.0)	43 (40.6)	60 (53.1)
≥ 1 EI imputable au traitement	33 (14.9)	12 (11.3)	21 (18.1)	15 (6.8)	7 (6.6)	8 (7.1)
≥ 1 EI sévère	12 (5.4)	5 (4.7)	7 (6.0)	8 (3.7)	6 (5.7)	2 (1.8)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Décès	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrêt pour cause d'EI	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (1.7)	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.8)
Arrêt pour cause d'EI imputable	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
Arrêt pour cause d'EI sévère	3 (1.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Perdus de vue	4 (1.8)	4 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.91)	2 (1.9)	0 (0.0)
Affections Gastro-intestinales	11 (5.0)	6 (5.7)	5 (4.3)	10 (4.6)	2 (1.9)	8 (7.1)
Diarrhée	3 (1.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	6 (2.7)	2 (1.9)	4 (3.5)
Douleur abdominale	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)
Nausée	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
Vomissement	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.9)
Hypoglycémie	27 (12.2)	8 (7.5)	19 (16.4)	4 (1.8)	3 (2.8)	1 (0.9)

4-4-1-b/ Autres études:

I. Raz, M. Hanefeld, L. Xu, C. Caria, D. Williams-Herman, H. Khatami, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus

Essai de phase III, durant 18 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 521 patients. Patients de 18 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules, avec une HbA1c entre 6.2 et 10.5%. Patients répartis en 3 bras : 110 patients dans le groupe placebo, 205 dans le groupe 100 mg de sitagliptine (SITA) et 206 dans celui SITA 200mg.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une monothérapie par sitagliptine chez des sujets diabétiques de type II insuffisamment contrôlé par règles hygiéno-diététiques seules.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Insulinothérapie, Cytolyse hépatique > 2N, Pathologies rénales et/ou hépatiques sévères, IMC <20kg/m² ou > 43kg/m².

Critère de jugement principal : HbA1c à 18 semaines.

Résultats : 521 patients inclus sur 1387. 58 arrêts prématurés, respectivement 19 (17.3%), 17 (8.8%) et 22 (11.6%) dans les groupes PBO, SITA 100mg et SITA 200 mg, dont 10 pour contrôle glycémique insuffisant (6 (5.5%) dans le groupe PBO et 4 (2%) dans le groupe SITA 200 mg) et 5 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 3.6%, 0.5% et 0). A 18 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA 100mg (- 0.48% (IC95% [-0.61 ; -0.35]) et - 0.36% (IC95% [-0.48 ; -0.23]) dans le groupe SITA 200 mg versus PBO (+0.12% (IC95% [-0.05; 0.3])). Notons que pour les patients avec une glycémie veineuse >15mmol/l à la 6^{ème} semaine (S6) de l'étude, >13.3mmol/l entre S6 et S12 et >11.1mmol/l entre S12 et S18 a été introduit un traitement par metformine en plus de la sitagliptine ou du placebo. Cela représente 19 patients (17.3%) patients dans le groupe PBO, 18 patients (8.8%) dans le groupe SITA 100mg et 24 patients (11.7%) dans celui de SITA 200mg.

Effets indésirables : 57 % d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 47 % dans le cumul des groupes sous SITA, différence non significative.

NB : une élévation des polynucléaires neutrophiles non significative et cliniquement asymptomatique.

Les événements indésirables (EI) n: 521				
	PBO n : 110	SITA 100 mg n : 205	SITA 200 n : 206	Total SITA n: 411
EI n(%)				
≥1 EI Clinique	57 (51.8)	102 (49.8)	92 (44.7)	194 (47,2)
≥1 EI Clinique imputable	19 (17.3)	21 (10.2)	17 (8.3)	38 (9,2)
≥1 EI Clinique sévère	3 (2.7)	8 (3.9)	4 (1.9)	12 (2,9)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI	4 (3.6)	5 (2.4)	0 (0)	5 (1,2)
Arrêt pour EI imputable	3 (2.7)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0,2)
Arrêt pour EI sévère	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)	3 (0,7)
Arrêt pour EI sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	2 (1,8)	3 (1,5)	3 (1,5)	6 (1,45)
Affections Respiratoires				
Grippe	5 (4.5)	8 (3.9)	6 (2.9)	14 (3,4)
Rhinopharyngite	0 (0)	7 (3.4)	6 (2.9)	13 (3,2)
Sinusite	3 (2.7)	4 (2.0)	5 (2.4)	9 (2,2)
Infection des voies aériennes supérieures	3 (2.7)	8 (3.9)	6 (2.9)	14 (3,4)
Toux	2 (1.8)	2 (1.0)	5 (2.4)	7 (1,7)
Affections gastro-intestinales				
Douleur abdominale	3 (2.7)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1,7)
Nausée	0 (0)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1,2)
Vomissement	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0,2)
Diarrhée	4 (3.6)	8 (3.9)	2 (1.0)	10 (2,43)
Constipation	2 (1.8)	4 (2.0)	4 (1.9)	8 (1,9)
Affections du SN				
Asthénie	4 (3.6)	2 (1.0)	4 (1.9)	6(1,45)
Douleur des extrémités des membres inférieurs	0 (0)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1,45)
Etourdissement	4 (3.6)	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1,2)
Céphalée	3 (2.7)	7 (3.4)	7 (3.4)	14 (3,4)
Infections des voies Urinaires				
	3 (2.7)	4 (2.0)	6 (2.9)	10 (2,43)
Affections Rhumatologiques				
Arthralgies	4 (3.6)	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (1,45)
Lombalgies	2 (1.8)	10 (4.9)	7 (3.4)	17 (4,13)
Ostéoarthrite	0 (0)	4 (2.0)	0 (0)	4 (1)
Affections CV				
HTA	4 (3.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1)
Hypoglycémie				
	0 (0)	3 (1,5)	2 (1)	5 (1,2)

R. Scott, M. Wu, M. Sanchez, P. Stein, Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 12 semaines, multicentrique, international, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 743 patients. Patients de 21 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules, avec une HbA1c entre 6.5 et 10%. Patients répartis en 6 bras : 125 patients dans le groupe placebo, 124 dans le groupe SITA 5mg x 2/j, 123 patients dans les groupes SITA 12.5mg x 2/j, 25mg X 2/j et glipizide (GLI) jusqu'à 20mg/j et 122 dans celui SITA 50mgx 2/j.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une monothérapie par sitagliptine chez des sujets diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par règles hygiéno-diététiques seules.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Pathologie vésiculaire ou hépatique, Cytolyse hépatique > 2N, Insuffisance rénale avec une clearance < 60ml/min et cardiopathie non équilibrée.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : 743 patients inclus sur 2186. 651 patients ont terminé l'étude. Les arrêts sont respectivement de 17, 18, 7, 15, 12 et 23 dans les groupes PBO, SITA 5,12.5,25,50 et GLI, dont 29 pour contrôle glycémique insuffisant (9 dans le groupe PBO,7 dans le groupe SITA 5 mg,2 dans le groupe SITA 12.5mg, 8 dans le groupe SITA 25mg, 1 dans le groupe SITA 50mg et 2 dans le groupe GLI) et 15 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 1, 1,3,1,2 et 7).

A 12 semaines, Diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c -0.15 (IC95% [-0.29, -0.01]) pour le groupe SITA 5mg, -0.41 (IC95% [-0.55, -0.27]) pour le groupe SITA 12.5mg, -0.43 (IC95% [-0.56, -0.29]) pour le groupe SITA 25mg, -0.54 (IC95% [-0.68, -0.40]) pour le groupe SITA 50mg et -0.76 (IC95% [-0.90, -0.62]) dans le groupe GLI versus PBO : + 0.23 (IC95% [0.10, 0.37]).

Effets indésirables : 53.6 % d'effets indésirables dans le groupe PBO soit 67 patients/125 versus 57.7 % dans le cumul des groupes sous SITA (284/492) et 62.6% (77/123) dans le groupe GLI dont 3 hypoglycémies ayant provoqué l'arrêt de l'étude chez ces patients, différence non significative.

Les événements indésirables (EI) n: 743							
	PBO n : 125	SITA 5 mgx2 n : 124	SITA 12.5 mgx2 n : 123	SITA 25 mgx2 n : 123	SITA 50 mgx2 n : 122	Total SITA n: 492	GLI n: 123
EI n(%)							
≥1 EI Clinique	67 (53.6)	68 (54.8)	67 (54.5)	76 (61.8)	73 (59.8)	284 (57.7)	77 (62.6)
≥1 EI Clinique imputable	12 (9.6)	11 (8.9)	20 (16.3)	17 (13.8)	15 (12.3)	63 (12.8)	34 (27.6)
≥1 EI Clinique sévère	4 (3.2)	4 (3.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	10 (2)	6 (4.9)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI	0 (0)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	7 (1.4)	7 (5.7)
Arrêt pour EI imputable	0 (0)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (1.3)	4 (3.3)
Arrêt pour EI sévère	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)
Arrêt pour EI sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.4)	1
Hypoglycémie	3 (2.4)	0 (0)	5 (4.1)	5 (4.1)	2 (1.6)	12 (2.4)	21 (17.1)

Les autres effets indésirables ne sont pas décrits.

I. Raz, Y. Chen, M. Wu, S. Hussain, K.D. Kaufman, J.M. Amatruda, R.B. Langdon, P. Stein, M. Alba, Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 30 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 190 patients. Patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine, avec une HbA1c entre 7.5 et 11%. Patients répartis en 2 bras : 94 patients dans le groupe placebo + metformine (PBO+MET), 96 dans le groupe 100 mg de sitagliptine+ MET (SITA+MET).

Objectif : Efficacité et tolérance de la sitagliptine en adjonction à la metformine.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, Insulinothérapie datant de moins de 8 semaines avant le début de l'étude, utilisation de glitazone ou d'un autre incrétomimétique, IMC < 20kg/m² ou > 43kg/m².

Critère de jugement principal : HbA1c à 18 semaines, critères secondaires : HbA1c à 30 semaines.

Résultats: 190 patients inclus sur 544. 31 arrêts prématurés, respectivement 14 (14.9%) et 17 (17.7%) dans les groupes PBO+ MET et SITA 100mg+ MET, dont 3 pour contrôle glycémique insuffisant (3 dans le groupe PBO+MET) et 4 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 2 et 2). A 18 et 30 semaines, diminution significative (p<0,001) de l'HbA1c dans le groupe SITA+MET, respectivement - 1.0 (IC95% [-1.2 ; -0.8]) et - 1.0 (IC95% [-1.3 ; -0.7]) versus PBO+MET 0,0 (IC95% [-0.2;0.3]).

Effets indésirables : 56 cas (59.6%) d'effets indésirables cliniques dans le groupe PBO+MET versus 55 (57.3%) dans le groupe SITA+MET et 4 cas (4.3%) versus 15 cas (15.6%) respectivement d'effets indésirables biologiques. Aucune différence significative entre les deux groupes. Notons que 6 effets indésirables ont eu lieu chez 5 patients du groupe PBO+MET

dont un infarctus du myocarde fatal, 3 néoplasies, une fracture costale responsables de 2 ruptures de suivi et une hémorragie digestive haute responsable d'un décès.

Les événements indésirables (EI) n: 190		
	PBO+MET n: 94	SITA 100mg+MET n: 96
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	56 (59.6)	55 (57.3)
≥1 EI Clinique imputable	4 (4.3)	5 (5.2)
≥1 EI Clinique sévère	5 (5.3)	0 (0)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	0 (0)
≥1 EI Biologique	4 (4.3)	15 (15.6)
≥1 EI Biologique imputable	0 (0)	0 (0)
≥1 EI Biologique sévère	0 (0)	0 (0)
≥1 EI Biologique sévère imputable	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI Clinique	2 (2.1)	0 (0)
Arrêt pour EI Biologique	0 (0)	2 (2.1)
Décès	1 (1.1)	0 (0)
Perdus de vue	3 (3.2)	3 (3.1)
Affections Respiratoires		
Grippe	3 (3.2)	1 (1.0)
Rhinopharyngite	7 (7.4)	7 (7.3)
Pharyngite	6 (6.4)	4 (4.2)
Infection des voies aériennes supérieures	3 (3.2)	0 (0)
Pharyngo-amygdalite	1 (1.1)	3 (3.1)
Affections Gastro-intestinales		
Douleur abdominale	0	2 (2.1)
Diarrhée	5 (5.3)	6 (6.3)
Nausée	2 (2.1)	2 (2.1)
Vomissement	1 (1.1)	0 (0)
Gastrite	3 (3.2)	2 (2.1)
Affections du SN		
Céphalée	4 (4.3)	4 (4.2)
Douleur des membres inférieurs	2 (2.1)	3 (3.1)
Infections des voies urinaires		
	3 (3.2)	4 (4.2)
Affections CV		
HTA	4 (4.3)	2 (2.1)
Angine de poitrine	0 (0)	3 (3.1)
Hypoglycémie		
	0 (0)	1 (1.0)
Baisse de l'hémoglobine		
	0 (0)	4/95 (4.2)

M. Hanefeld, G.A. Herman, M. Wu, C. Mickel, M. Sanchez, P. Stein, Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 12 semaines, multicentrique, international, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 555 patients. Patients de 21 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules ou autre ADO en monothérapie avec une HbA1c entre 6 et 10%. Patients répartis en 5 bras : 111 patients dans le groupe placebo, 111 dans le groupe SITA 25mg x 1/j, 112 patients dans les groupes SITA 50mg x 1/j, 110 patients dans le bras SITA 100mg x1/j et 111 dans celui SITA 50mgx 2/j.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une monothérapie par sitagliptine chez des sujets diabétiques de type II.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, cardiopathie non équilibrée.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats: 555 patients inclus sur 1322. Seuls 552 patients ont été étudiés car 3 des patients randomisés ont arrêté l'étude avant d'avoir pris une seule dose de traitement. De plus, 472 patients ont achevé l'étude. Les arrêts sont respectivement de 30 (27%), 15 (13.6%), 6 (5.5%), 18 (16.4%) et 11 (9.9%) dans les groupes PBO, SITA 25,50,100 et 50mg en 2 prises, dont 30 pour contrôle glycémique insuffisant (respectivement 9, 8, 2, 9 et 2) et 13 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 4, 2, 0, 5 et 2).

A 12 semaines, Diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c rapportée au PBO telle que -0.39 (IC95% [-0.59, -0.2]) pour le groupe SITA 25mg, -0.55 (IC95% [-0.75, -0.36]) pour le groupe SITA 50mg, -0.56 (IC95% [-0.75, -0.36]) pour le groupe SITA 100mg et -0.54 (IC95% [-0.75, -0.35]) pour le groupe SITA 50mg x 2/j. Pour une HbA1c de départ $> 9\%$, réduction de - 1.15 (IC95% [-2.25 ; -0.03]) dans le bras SITA 50mg et - 1,18 (IC95% [-2.26 ; -0.09]) dans le bras SITA 100mg.

Effets indésirables : 34.2% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 45.7 % dans le cumul des groupes sous SITA sans effet dose constaté. En ce qui concerne les EI considérés comme imputables aux traitements, aucune différence significative entre les groupes SITA en une prise par jour et le groupe PBO. Le seul EI sévère imputable survenu durant l'étude est une cholécystite dans le bras SITA 50mg x 2.

Les événements indésirables (EI), n : 552						
	PBO n: 111	SITA 25 n: 110	SITA 50 n: 110	SITA 100 n: 110	SITA 50 x 2 n: 111	Total SITA n: 441
≥1 EI n(%)	38 (34.2)	49 (44.5)	50 (45.5)	51 (46.4)	51 (45.9)	201 (45,7)
≥ 1 EI imputable au traitement	10 (9.0)	12 (10.9)	11 (10.0)	11 (10.0)	16 (14.4)	50 (11,3)
≥ 1 EI sévère	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (2.7)	11 (2,5)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0,2)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	4 (3.6)	2 (1.8)	0 (0)	5 (4.5)	1 (0.9)	8 (1,8)
Arrêt pour cause d'EI imputable	3 (2.7)	2 (1.8)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI sévère	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (0,7)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	1 (0,2)
Perdus de vue	3 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,7)	3 (0,7)
Affections Gastro-intestinales	15 (13.5)	13 (11.8)	10 (9.1)	10 (9.1)	9 (8.1)	42 (9,5)
Affections du SN						
Céphalée	3 (2,7)	2 (1,8)	2 (1,8)	4 (3,6)	4 (3,6)	12 (2,7)
Hypoglycémie	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)	5 (1,1)

Les autres effets indésirables ne sont pas décrits mais déclarés comme ayant une incidence <1.8% soit moins de 2 patients par bras.

R. Scott, T. Loeys, M. J. Davies and S. S. Engel, Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 18 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo et rosiglitazone (TZD) à la dose de 8mg/j, réalisé en ITT chez 273 patients. Hommes et femmes âgés de 18 à 75 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée, avec une HbA1c entre 7 et 11%. Patients répartis en 3 bras : 92 patients dans le groupe placebo, 94 dans le groupe 100 mg de sitagliptine (SITA) et 87 dans le bras TZD.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une monothérapie par sitagliptine, supériorité de la sitagliptine versus PBO. Le bras TZD n'a été inclus dans l'étude qu'à des fins d'estimation.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, insulinothérapie datant de moins de 8 semaines avant le début de l'étude, insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine < 60ml/min, contre indication à un traitement par TZD et/ou metformine.

Critère de jugement principal : HbA1c à 18 semaines.

Résultats : 273 patients inclus sur 486. 20 arrêts prématurés, respectivement 9 (9.8%), 9 (9.8%) et 2 (2.3%) dans les groupes PBO, SITA et TZD, dont 3 pour contrôle glycémique insuffisant tous dans le groupe PBO et 6 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 1, 3 et 2). A 18 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe SITA - 0.73% (IC95% [-0.87 ; -0.6]) versus PBO -0.22% (IC95% [-0.36; -0.08]).

Effets indésirables : 29 % d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 39 % dans le groupe SITA et 44% dans le bras TZD, soit aucune différence significative. 3 EI ont entraîné l'arrêt de l'étude, un dans le groupe PBO considéré comme non imputable et deux dans le groupe SITA, une coronaropathie non imputable aux traitements de l'étude et une froideur des extrémités considérée comme imputable. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures et les rhinopharyngites, sans différence significative entre les groupes pour autant.

Les événements indésirables (EI), n: 273			
	PBO n: 92	SITA 100 n: 94	TZD n: 87
≥1 EI (%)	27 (29)	37 (39)	38 (44)
≥ 1 EI imputable au traitement	8 (8,7)	10 (10,6)	9 (10,3)
≥ 1 EI sévère	5 (5,4)	5 (5,3)	5 (5,7)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	1 (1,1)	2 (2,1)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI imputable	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI sévère	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections Respiratoires			
Infection des voies aériennes supérieures	1 (1,1)	4 (4,3)	4 (4,6)
Rhinopharyngite	3 (3,3)	4 (4,3)	3 (3,4)
Affections Gastro-intestinales			
Douleur abdominale	8 (8,7)	8 (8,5)	6 (6,9)
Diarrhée	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)
Nausée	1 (1,1)	3 (3,2)	3 (3,4)
Vomissement	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)
	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
Affections Cutanées			
Œdème périphérique	1 (1,1)	1 (1,1)	4 (4,6)
Hypoglycémie rapportée			
	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)

D. Williams-Herman, J. Johnson, R. Teng, E. Luo, M.J. Davies, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein, J.M. Amatruda, Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study

Essai de phase III, sur 54 semaines, multicentrique, international, randomisé (seulement pour la première phase de l'étude de J1 à S24), en double aveugle, contrôlé versus placebo de S0 à S24, non réalisé en ITT chez 1091 patients. Patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules, avec une HbA1c entre 7.5 et 11%. Patients répartis en 6 bras : 176 patients dans le groupe placebo+ metformine à la dose de 1000mgx2/j (PBO+MET1000), 179 dans le groupe SITA 100mg, 182 patients dans les groupes MET 500mg x 2/j, 1000mg x 2/j et SITA50mgx2/j +MET 1000mgx2/j et 190 dans celui SITA 50mgx 2/j+MET 500x2/j.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une bithérapie par sitagliptine et metformine chez des sujets diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par règles hygiéno-diététiques seules.

Critère de jugement principal : HbA1c à 54 semaines.

Résultats: Cette étude a été réalisée en plusieurs phases. La première, sur les 24 premières semaines, contrôlée versus PBO, sur 1091 patients randomisés. La seconde de la 24^{ème} semaine à la 54^{ème} ne portant que sur les patients n'ayant pas quitté l'essai, soit sur 885 patients. De plus, cette deuxième phase ne porte que sur 5 bras avec la suppression du bras PBO dont les patients ont été déplacés vers le groupe MET 1000 en monothérapie. Du fait d'un nombre de patients étudié plus faible que celui randomisé et d'une durée d'exposition aux traitements différente selon les groupes, les tests d'efficacité n'ont porté que sur la population de phase 2. De plus, seuls 788 patients ont terminé l'étude à 54 semaines. Les arrêts sont respectivement de 53, 38, 35, 29, 30 et 21 dans les groupes PBO, SITA 100, MET 500, MET 1000, SITA+MET 500 et SITA+MET 1000 dans la première phase de l'étude et 8, 19, 21, 17, 12 et 20 dans la seconde phase. 54 d'entre eux pour contrôle glycémique insuffisant (respectivement 14, 11, 14, 7, 4 et 3) et 54 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 11, 12, 9, 11, 6 et 5).

A 54 semaines, diminution de l'HbA1c -0.8 (IC95% [-1, -0.6]) pour la SITA 100mg en monothérapie, -1 (IC95% [-1.2, -0.8]) pour le groupe MET 500, -1,3 (IC95% [-1.5, -1.2]) pour le groupe MET 1000 versus -1.4 (IC95% [-1.6, -1.3]) pour le groupe SITA 50mg+MET 500 et -1.8 (IC95% [-2, -1.7]) dans le groupe SITA 50+MET 1000.

Effets indésirables : La population étudiée pour les EI concerne les 1091 randomisés. 55.1 % d'effets indésirables dans le groupe PBO soit 97 patients/176 versus 65.5 % dans le cumul des groupes sous SITA (361/551). Un seul EI imputable aux traitements de l'étude est survenu, il concerne une acidocétose dans le groupe PBO+MET et a entraîné l'arrêt de l'étude. 3 patients sont décédés durant l'étude, 1 dans le groupe PBO d'un arrêt cardiaque, 1 dans le groupe SITA 50+MET 1000 à la suite d'un électrochoc et 1 dans le bras MET 500 d'un adénocarcinome œsophagien. Aucune différence significative entre les 6 bras.

Limites de l'étude : Population non en ITT et patients non randomisés de la semaine 24 à la fin. Conflits d'intérêt de tous les participants employés ou anciens employés de Merck & Co.

Les événements indésirables (EI), n : 1091							
	PBO +MET 1000 n : 176	SITA 100 n : 179	MET 500 n :182	MET 1000 n :182	SITA 50 +MET 500 n : 190	SITA 50 +MET 1000 n :182	Total SITA n :551
≥1 EI n(%)	97 (55,1)	105 (58,7)	114 (62,6)	129 (70,8)	130 (68,4)	126 (69,2)	361 (65,5)
≥ 1 EI imputable au traitement	21 (11,9)	15 (8,4)	24 (13,2)	32 (17,5)	29 (15,3)	34 (18,7)	78 (14,2)
≥ 1 EI sévère	13 (7,4)	12 (6,7)	6 (3,3)	3 (1,6)	7 (3,7)	7 (3,8)	26 (4,7)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0,57)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Décès	1 (0,57)	0 (0)	1 (0,55)	0 (0)	0 (0)	1 (0,55)	2 (0,36)
Arrêt pour cause d'EI	9 (5,1)	5 (2,8)	6 (3,3)	7 (3,8)	6 (3,2)	4 (2,2)	15 (2,7)
Arrêt pour cause d'EI imputable	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,1)	5 (2,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	5 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI sévère	7 (4)	4 (2,2)	4 (2,2)	1 (0,55)	1 (0,52)	0 (0)	5 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	1 (0,57)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	9 (5,1)	5 (2,8)	4 (2,2)	7 (3,8)	5 (2,6)	10 (5,5)	20 (3,6)
Affections Gastro-intestinales	28 (15,9)	36 (20,1)	37 (20,3)	57 (31,3)	50 (26)	53 (29,1)	139 (25,2)
Diarrhée	11 (6,3)	7 (4)	13 (7,1)	22 (12,1)	17 (8,9)	23 (12,6)	47 (8,5)
Douleur abdominale	5 (2,8)	8 (4,5)	7 (3,8)	10 (5,5)	5 (2,6)	7 (3,8)	20 (3,6)
Nausée	4 (2,3)	2 (1,1)	6 (3,3)	18 (9,9)	10 (5,3)	11 (6)	23 (4,2)
Vomissement	1 (0,57)	1 (0,55)	0 (0)	6 (3,3)	4 (2,1)	7 (3,8)	12 (2,2)
Hypoglycémie	4 (2,3)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (2,1)	5 (2,7)	11 (2)

D. Williams-Herman, J. Johnson, R. Teng, G. Golm, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein, J.M. Amatruda, Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, de 50 semaines, d'extension d'une étude préalablement réalisée [34] sur 54 semaines, pour un total de 104 semaines chez 1091 patients. Pour mémoire, patients initialement répartis en 6 bras : 176 patients dans le groupe PBO+MET, 179 dans le groupe SITA 100mg, 182 patients dans les groupes MET 500mg x 2/j, 1000mg x 2/j et SITA50mgx2/j +MET 1000mgx2/j et 190 dans celui SITA 50mgx 2/j+MET 500x2/j. La population enregistrée pour les 50 dernières semaines de l'étude est composée des seuls patients ayant achevé les 54èmes semaines et n'ayant jusqu'alors pas eu recours à un traitement de rattrapage, cela constitue un total de 685 patients respectivement répartis de la façon suivante : 98, 103, 107, 121, 122 et 134. Aucun traitement en aveugle n'a été modifié par rapport à l'étude préalable.

Critère de jugement principal : HbA1c à 104 semaines.

Résultats : Les résultats à 104 semaines quant à l'efficacité des traitements n'a porté que sur 685 patients (non en ITT) des 1091 randomisés au départ. Seuls 517 patients ont achevé les 104 semaines de l'étude. A la fin, diminution de l'HbA1c -1.2 (IC95% [-1.4, -0.9]) pour la

SITA 100mg en monothérapie, -1.1 (IC95% [-1.3, -0.9]) pour le groupe MET 500, -1.3 (IC95% [-1.5, -1.2]) pour le groupe MET 1000 versus -1.4 (IC95% [-1.6, -1.2]) pour le groupe SITA 50mg+MET 500 et -1.7 (IC95% [-1.8, -1.5]) dans le groupe SITA 50+MET 1000. Soit aucune différence par rapport aux résultats à 54 semaines.

Effets indésirables : La population étudiée pour les EI concerne les 1091 randomisés. 59.1 % d'effets indésirables dans le groupe PBO soit 104 patients/176 versus 68.9 % dans le cumul des groupes sous SITA (380/551). 2 autres patients sont décédés durant l'étude entre la 54^{ème} et la 104^{ème} semaine, 1 dans le groupe PBO de cause indéterminée et 1 dans le groupe SITA 50+MET 500 d'une coronaropathie sévère. Les EI imputables aux traitements de l'étude et les hypoglycémies ont une plus faible incidence dans le groupe SITA en monothérapie que dans les autres groupes. De même, notons une incidence significativement moindre dans la survenue des EI spécifiques tels que diarrhée, vomissement et nausée dans le groupe SITA versus MET en monothérapie, respectivement : -7.4% (IC95% [-11.6 ; -2.3]), -2.9% (IC95% [-5.4 ; -0]) et -4.8% (IC95% [-7.8 ; -1.3]).

Limites de l'étude : Population non en ITT et patients non randomisés. Conflits d'intérêt de tous les participants employés ou anciens employés de Merck & Co.

Les événements indésirables (EI), n : 1091							
	PBO +MET 1000 n : 176	SITA 100 n : 179	MET 500 n : 182	MET 1000 n : 182	SITA 50 +MET 500 n : 190	SITA 50 +MET 1000 n : 182	Total SITA n : 551
≥1 EI n(%)	104 (59,1)	108 (60,3)	117 (64,3)	135 (74,2)	135 (71,1)	137 (75,3)	380 (68,9)
≥ 1 EI imputable au traitement	22 (12,5)	17 (9,5)	27 (14,8)	35 (19,2)	33 (17,4)	37 (20,3)	87 (15,8)
≥ 1 EI sévère	17 (9,7)	13 (7,3)	7 (3,8)	9 (4,9)	12 (6,3)	11 (6,0)	36 (6,5)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Décès	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,36)
Arrêt pour cause d'EI	10 (5,7)	5 (2,8)	8 (4,4)	7 (3,8)	6 (3,2)	4 (2,2)	15 (2,7)
Arrêt pour cause d'EI imputable	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	5 (2,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	5 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI sévère	8 (4,5)	4 (2,2)	5 (2,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	5 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perdus de vue	12 (6,8)	9 (5)	4 (2,2)	8 (4,4)	9 (4,7)	13 (7,1)	
Affections Gastro-intestinales	32 (18,2)	37 (20,7)	38 (20,9)	60 (33,0)	56 (29,5)	60 (33,0)	153 (27,8)
Diarrhée	12 (6,8)	8 (4,5)	14 (7,7)	23 (12,6)	19 (10,0)	25 (13,7)	52 (9,4)
Douleur abdominale	5 (2,8)	9 (5,0)	7 (3,8)	12 (6,6)	7 (3,7)	9 (4,9)	25 (4,5)
Nausée	4 (2,3)	2 (1,1)	6 (3,3)	19 (10,4)	10 (5,3)	12 (6,6)	24 (4,35)
Vomissement	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	8 (4,4)	4 (2,1)	9 (4,9)	14 (2,5)
Hypoglycémie	5 (2,8)	2 (1,1)	3 (1,6)	4 (2,2)	5 (2,6)	9 (4,9)	16 (2,9)

T. Seck, M. Nauck, D. Sheng, S. Sunga, M.J. Davies, P.P. Stein, K.D. Kaufman, J.M. Amatruda, Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study

Essai de phase III de non infériorité à 2 ans de la sitagliptine versus glipizide faisant suite à une étude de 52 semaines préalablement publiée [18] réalisé chez 1172 patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par metformine. Patients répartis en 2 bras : 584 patients dans le groupe glipizide (GLI) + metformine (MET), 588 dans le groupe 100 mg de sitagliptine+ MET (SITA+MET). Dans cette étude, seuls les EI ont été analysés dans la population randomisée. Les tests d'efficacité ont eux été réalisés à partir d'une population per-protocole (SITA n: 248, GLI n: 256).

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine en adjonction à la metformine par rapport au glipizide.

Critère de jugement principal : HbA1c à 104 semaines.

Résultats : A 104 semaines baisse de l'HbA1c de - 0.51% (IC95% [-0.6 ; -0.42]) dans le groupe SITA+MET versus -0.54% (IC95% [-0.64 ; -0.45]) dans le groupe GLI+MET. Différence intergroupe de -0.03% donc non infériorité de la sitagliptine versus la glipizide en bithérapie avec la metformine.

Effets indésirables : 82.2% d'effets indésirables dans le groupe GLI+MET versus 76.9% dans le groupe SITA+MET. Moins d'effets indésirables et moins d'EI imputables dans le groupe SITA+MET, surtout du fait d'une nette majorité d'hypoglycémies survenues dans le groupe GLI+MET (805 épisodes d'hypoglycémie chez 199 patients du groupe contrôle versus 57 épisodes chez 31 patients dans le groupe SITA). De plus, survenue de 8 décès dans le groupe GLI+MET (2 IDM, 3 cancers, 1 sepsis, 1 suicide et 1 ACR) et 1 dans le groupe SITA+MET suite à un traumatisme sur accident de la voie publique. Parmi les EIs, 3 du groupe GLI+MET ont été considérés comme imputables aux traitements de l'étude (1 IDM, 1 fausse couche spontanée et 1 hydronéphrose) contre 1 EIs dans le bras SITA+MET suite à l'apparition d'une thrombocytopenie à 407 jours du début de l'étude.

Limite de l'étude : Conflits d'intérêt de tous les auteurs.

Les événements indésirables (EI), n: 1172		
	SITA+MET n : 588	GLI+MET n : 584
≥1 EI n (%)	452 (76.9)	480 (82.2)
≥ 1 EI imputable au traitement	97 (16.5)	193 (33.0)
≥ 1 EI sévère	64 (10.9)	73 (12.5)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0.2)	3 (0.5)
Décès	1 (0.2)	8 (1.4)
Arrêt pour cause d'EI	23 (3.9)	29 (5.0)
Arrêt pour cause d'EI imputable	9 (1.5)	9 (1.5)
Arrêt pour cause d'EI sévère	10 (1.7)	14 (2.4)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	1 (0.2)	1 (0.2)
Affections Respiratoires		
Infection des voies aériennes supérieures	73 (12.4)	79 (13.5)
Rhinopharyngite*	71 (12.1)	61 (10.4)
Asthme*	9 (1.5)	2 (0.3)
Sinusite*	26 (4.4)	18 (3.1)
Toux	23 (3.9)	32 (5.5)
Affections Gastro-intestinales		
Dyspepsie	11 (1.9)	20 (3.4)
Affections du SN		
Asthénie*	18 (3.1)	11 (1.9)
Douleur des membres inférieurs*	21 (3.6)	9 (1.5)
Etourdissement *	26 (4.4)	19 (3.3)
Hypoesthésie	1 (0.2)	10 (1.7)
Infections des voies urinaires*		
Cystite*	8 (1.4)	1 (0.2)
Prostatite	1 (0.2)	7 (1.2)
Pyélonéphrite	1 (0.2)	3 (0.5)
Affections Rhumatologiques		
Sciatique*	9 (1.5)	3 (0.5)
Ostéoarthrite*	18 (3.1)	8 (1.4)
Affections Cutanées		
Dermatose de contact*	9 (1.5)	3 (0.5)
Œdème périphérique	13 (2.2)	22 (3.8)
Hypoglycémie rapportée		
Hypoglycémie rapportée	31 (5.3)	199 (34.1)

4-4-1-c/ Méta- analyses

D. Williams-Herman, S.S. Engel, Elizabeth Round, J. Johnson, G.T. Golm, H. Guo, B.J. Musser, M.J. Davies, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein, Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes

Méta-analyse conduite par le laboratoire Merck Sharp de 19 études cliniques [13 à 25] randomisées, multicentriques, en double aveugles, contrôlées versus produit actif (metformine, pioglitazone, etc...) ou placebo, sur un total de 10 246 patients avec un suivi de 12 semaines à 2 ans.

Objectif : Tolérance et sûreté d'un traitement par sitagliptine.

Ont été inclus tous les effets indésirables déclarés ou constatés chez tous patients ayant pris au moins une dose et jusqu'à 14 jours après la dernière dose, à l'exception des données portant sur des patients insuffisants rénaux. Les patients ont été répartis en 2 bras, 5429 dans le groupe SITA et 4817 dans le groupe Contrôle. Parmi ces patients, 3125 (respectivement 1805 et 1320) ont été suivis pendant plus d'un an dont 1054 (584 et 470) pendant 2 ans. 3512 patients ont arrêté l'étude (SITA : 1818 soit 33.5% et Contrôle : 1694 soit 35.2%) dont 455 pour survenue d'effet indésirable (respectivement 4.4% et 4.5%) et 1134 pour efficacité insuffisante (11.3% et 10.8%). Afin de pallier aux différences de durée de suivi, les résultats sont exprimés pour 100 patients-années (p-y).

Résultats : Prédominance de la survenue d'EI dans le groupe Contrôle essentiellement du fait d'une différence significative en faveur de la SITA dans la survenue d'hypoglycémie (5.2 p-y versus 12.1 p-y, -6.8 IC95% [-8.3, -5.5]). Différence significative avec un risque constaté de survenue supérieure sous SITA de rhinopharyngite, bronchite, céphalée, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, érythème/rash, ostéoarthrite et syndrome dépressif. Parmi ces effets indésirables, seul les céphalées sont considérées par les investigateurs comme imputables aux traitements étudiés. En ce qui concerne les résultats avec facteurs confondant potentiels :

Hypoglycémie: pas de différence significative entre les groupes Contrôle et SITA après ajustement sur les traitements par SH, insulinothérapie, etc... (SITA: 3.1 p-y versus 3.3 p-y).

Diarrhée essentiellement sous metformine, après ajustement SITA 4.9 p-y versus 5 p-y, soit aucune différence significative.

Fracture osseuse, essentiellement sous TZD, SITA 0.8 versus 1, soit aucune différence significative.

Les événements indésirables (EI), Incidence pour 100 patients-année*, n: 10 246			
	SITA n : 5429	Contrôle n : 4817	Différence IC 95% entre SITA et Contrôle
≥1 EI	153.5	162.6	-7.6 (-15.6, 0.3)
≥ 1 EI imputable au traitement	20.0	26.8	-6.4 (-8.7, -4.1)
≥ 1 EI sévère	7.8	7.9	-0.1 (-1.3, 1.1)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	0.4	0.3	0.1 (-0.1, 0.4)
Décès	0.3	0.5	-0.2 (-0.5, 0.1)
Arrêt pour cause d'EI	4,8	5,2	-0,5 (-1,5, 0,4)
Arrêt pour cause d'EI imputable	1.7	2.3	-0.5 (-1.1, 0.1)
Arrêt pour cause d'EI sévère	1.7	1.7	-0.0 (-0.6, 0.5)
Arrêt pour cause d'EI sévère imputable	0.2	0.1	0.1 (-0.1, 0.3)
Affections Respiratoires			
Infection des voies aériennes supérieures	8.6	9.0	-0.3 (-1.6, 1.0)
Pneumonie	0.2	0.2	0.1 (-0.2, 0.3)
Bronchite	4.2	3.8	0.4 (-0.4, 1.3)
Rhinopharyngite	7.7	7.0	0.9 (-0.3, 2.1)
Grippe	4.5	5.2	-0.7 (-1.7, 0.2)
Sinusite	2.7	2.7	0.1 (-0.6, 0.8)
Pharyngite	1.5	1.4	0.1 (-0.4, 0.6)
Toux ‡	2.7	2.6	0.0 (-0.7, 0.7)
Douleur oropharyngée	1.3	1.2	0.1 (-0.4, 0.6)
Affections Gastro-intestinales			
Douleur abdominale	1.3	1.7	-0.5 (-1.0, 0.0)
Diarrhée	6.9	9.6	-2.3 (-3.6, -1.0)
Constipation	2.6	1.9	0.8 (0.1, 1.4)
Gastro-entérite	2.0	1.9	0.1 (-0.5, 0.7)
Dyspepsie	2.0	1.6	0.4 (-0.1, 1.0)
Gastrite	1.2	1.5	-0.3 (-0.8, 0.2)
Reflux gastro-œsophagien	1.1	0.8	0.3 (-0.1, 0.8)
Nausée	3.0	3.8	-0.5 (-1.3, 0.3)
Vomissement	1.8	1.9	0.0 (-0.6, 0.6)
Sècheresse de la muqueuse buccale	0.1	0.3	-0.1 (-0.4, 0.1)
Affections du SN			
Asthénie	1.8	2.5	-0.6 (-1.3, -0.0)
Douleur des membres inférieurs	2.8	2.1	0.7 (0.1, 1.4)
Céphalée ‡	5.8	5.6	0.4 (-0.7, 1.4)
Etourdissement ‡	2.8	2.7	0.1 (-0.6, 0.9)
Paresthésies ‡	1.0	1.2	-0.2 (-0.7, 0.3)
Hypoesthésie	0.7	1.1	-0.4 (-0.8, 0.0)
AVC	0.1	0.2	-0.1 (-0.3, 0.1)
AIT	0.0	0.2	-0.1 (-0.3, 0.0)
Affections Psychiatriques			
Insomnie ‡	1.5	1.4	0.0 (-0.5, 0.6)
Anxiété	0.9	1.0	-0.1 (-0.5, 0.3)
Dépression	1.4	1.2	0.3 (-0.2, 0.8)

Infections des voies urinaires	4.1	4.2	-0.2 (-1.1, 0.6)
Affections Rhumatologiques			
Arthralgies ‡	3.4	3.7	-0.3 (-1.2, 0.5)
Lombalgies	4.3	4.1	0.1 (-0.8, 1.0)
Cervicalgies	0.7	1.0	-0.3 (-0.7, 0.1)
Douleur musculo-squelettiques	1.6	1.6	-0.1 (-0.6, 0.5)
Myalgies ‡	1.2	1.2	-0.0 (-0.5, 0.4)
Ostéoarthrite	1.6	1.1	0.5 (-0.0, 1.0)
Affections Cutanées			
Erythème ‡	1.3	0.9	0.4 (-0.1, 0.8)
Urticatoire ‡	0.1	0.2	-0.1 (-0.3, 0.1)
Prurit ‡	0.2	0.2	-0.0 (-0.3, 0.2)
Œdème périphérique	2.4	2.4	-0.0 (-0.7, 0.6)
Affections CV			
HTA ‡	3.6	3.6	-0.1 (-1.0, 0.7)
AC/FA	0.4	0.2	0.3 (0.0, 0.6)
Flutter	0.0	0.1	-0.1 (-0.3,-0.0)
Coronaropathie	0.2	0.4	-0.2 (-0.5, 0.0)
Douleur d'angor	0.2	0.1	0.1 (-0.1, 0.3)
IDM	0.2	0.2	0.0 (-0.2, 0.2)
Ischémie myocardique	0.0	0.2	-0.2 (-0.4, -0.1)
Affections Néoplasiques			
Carcinome basocellulaire	0.2	0.2	0.0 (-0.2, 0.2)
Cancer de prostate	0.2	0.2	-0.0 (-0.3, 0.3)
Cancer du sein	0.3	0.2	0.1 (-0.2, 0.5)
Affections Hématologiques			
Anémie	0.4	0.2	0,2 (-0.1, 0,4)
Anémie par carence martiale	0.3	0.1	0.2 (-0.0, 0.4)
Augmentation du Poids			
Hypoglycémie rapportée	5.2	12.1	-6.8 (-8.3, -5.5)
Biologie			
Elévation des ALAT	1.5	1.4	0.1 (-0.4, 0.6)
Elévation des ASAT	1.0	1.0	0.0 (-0.4, 0.4)
Elévation de l'uricémie	1.0	0.8	0.2 (-0.2, 0.6)
Protéinurie	0.5	0.2	0.3 (0.0, 0.5)
Baisse de la clairance de la créatinine	0.3	0.3	0.0 (-0.2, 0.2)
Elévation des triglycérides	0.5	0.8	-0.4 (-0.7, -0.0)

* nombre de patients avec ≥ 1 événement/patient-année durant le suivi

‡ EI considéré comme imputable aux traitements étudiés ayant une incidence $\geq 0,2$ incidence pour 100 patients-année dans au moins un des groupes.

4-4-2/ Vildagliptine

4-4-2-a/ Etudes princeps

A.J Garber, J.E. Foley, M.A. Banerji, S. Gudbjörnsdottir, R.P. Camisasca, A.Couturier, M.A. Baron, Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique chez des patients ayant un diabète de type II insuffisamment contrôlé par une sulphonylurée

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, non réalisé en ITT chez 515 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous sulphonylurée (glimepiride, glipizide, glyburide). Patients répartis en 3 bras: 170 dans le groupe 50 mg de vildagliptine+ glimepiride (VILDA 50+GLIM), 169 dans celui VILDA 100mg + GLIM et 176 patients dans le groupe PBO+GLIM.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine en association au glimepiride à la dose de 4mg/j.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 515 patients inclus sur 1050. 76 arrêts prématurés, respectivement 36,19 et 21 dans les groupes PBO+GLIM, VILDA50+GLIM et VILDA100+GLIM, dont 27 pour contrôle glycémique insuffisant (16, 6, 5) et 10 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 2,4 et 4). A 24 semaines, sur une population de 408 patients (non en ITT) diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe VILDA50+GLIM (- 0.58% +/- 0.1) et - 0.63% +/- 0.09 dans le groupe VILDA100+GLIM versus PBO (+0.07% +/- 0.09).

Effets indésirables: 66.6% soit 226/339 de survenue d'EI dans le cumul des groupes VILDA+GLIM versus 64.2% soit 113/176 dans le groupe PBO+GLIM. Ont été constatés plus fréquemment dans les groupes VILDA+GLIM, mais sans effet dose observable, la survenue de rhinopharyngite, d'asthénie et d'infection des voies respiratoires hautes. Une seule hypoglycémie sévère a été constatée dans le groupe PBO+GLIM et considérée par les investigateurs comme imputable aux traitements de l'étude.

Les événements indésirables (EI) n : 515				
	VILDA 50 +GLIM n : 170	VILDA 100 + GLIM n : 169	Total VILDA+GLIM n : 339	PBO+GLIM n: 176
EI n(%)				
≥1 EI Clinique	114 (67,1)	112 (66,3)	226(66,6)	113 (64,2)
≥1 EI Clinique sévère	5 (2,9)	4 (2,4)	9 (2,6)	9 (5,1)
Arrêt pour EI	4 (2,4)	5 (2,9)	9 (2,6)	3 (1,7)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	2 (1,2)	6 (3,6)	8(2,36)	4 (2,3)
Affections Respiratoires				
Rhinopharyngite	8 (4,7)	10 (5,9)	18 (5,3)	4 (2,3)
Sinusite	8 (4,7)	4 (2,4)	12 (3,5)	5 (2,8)
Infection des voies aériennes supérieures	11 (6,5)	9 (5,3)	20 (5,9)	3 (1,7)
Grippe	7 (4,1)	8 (4,8)	15 (4,4)	13 (7,4)
Affections Gastro-intestinales				
Nausée	3 (1,8)	6 (3,6)	9 (2,6)	6 (3,4)
Vomissement	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)	6 (3,4)
Diarrhée	5 (2,9)	4 (2,4)	9 (2,6)	8 (4,5)
Affections du SN				
Asthénie	14 (8,2)	10 (5,9)	24 (7)	4 (2,3)
Douleur des extrémités des membres inférieurs	6 (3,5)	3 (1,8)	9 (2,6)	8 (4,5)
Vertige	15 (8,8)	8 (4,7)	23 (6,8)	7 (4)
Céphalée	7 (4,1)	6 (3,6)	13 (3,8)	4 (2,3)
Paresthésies	3 (1,8)	2 (1,2)	5 (1,5)	6 (3,4)
Tremblement	12 (7,1)	6 (3,6)	18 (5,3)	5 (2,8)
Affections Rhumatologiques				
Lombalgies	10 (5,9)	3 (1,8)	13 (3,8)	6 (3,4)
Affections Psychiatriques				
Insomnie	1(0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)	8 (4,5)
Hyperhidrose	7 (4,1)	4 (2,4)	11 (3,2)	4 (2,3)
Hypoglycémie confirmée	2 (2,2)	6 (3,6)	8 (2,35)	1 (0,6)
Biologie				
Elévation des ALAT	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,2)

A.J.Garber, A. Schweizer, M.A. Baron, E. Rochotte, S. Dejager, La vildagliptine associée à la pioglitazone améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par une thiazolidinedione en monothérapie: une étude randomisée contre placebo

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, non réalisé en ITT chez 463 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous thiazolidinedione (TZD) en monothérapie. Patients répartis en 3 bras: 147 dans le groupe 50 mg de vildagliptine (VILDA 50+TZD), 158 dans celui VILDA 100mg + TZD et 158 patients dans le groupe PBO+TZD.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine en association à une TZD, la pioglitazone, à la dose de 45mg/j.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 463 patients inclus sur 1348. 87 arrêts prématurés, respectivement 23 (15.6%), 34 (21.5%) et 30 (19%) dans les groupes VILDA50+TZD, VILDA100+ TZD et PBO+ TZD dont 21 pour contrôle glycémique insuffisant (3, 5, 13) et 16 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 7,5 et 4). A 24 semaines, sur une population de 398 patients (non en ITT) diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe VILDA50+ TZD (- 0.8% +/- 0.1) et - 1% +/- 0.1 dans le groupe VILDA100+ TZD versus PBO+ TZD (+0.3% +/- 0.1).

Effets indésirables: 52.4% soit 160/305 de survenue d'EI dans le cumul des groupes VILDA+TZD versus 48.7% soit 77/158 dans le groupe PBO+ TZD. L'apparition d'œdèmes périphériques a été plus fréquemment constatée dans les groupes VILDA+ TZD mais sans effet dose observable. Notons tout de même que les œdèmes par rétention hydro sodée est un effet indésirable connu des TZD et que cet effet semble majoré lors d'une association de celui-ci avec un autre traitement. De même, la survenue de céphalée, vertige et nausée semble prédominer sous VILDA.

Les événements indésirables (EI) n : 515				
	VILDA 50 + TZD n : 147	VILDA 100 + TZD n : 158	Total VILDA n : 305	PBO + TZD n : 158
≥1 EI Clinique	81 (55,5)	79 (50)	160 (52,4)	77 (48,7)
≥1 EI Clinique sévère	10 (6,8)	2 (1,3)	12 (4)	9 (5,7)
Arrêt pour EI	7 (4,8)	5 (3,2)	11 (3,6)	4 (2,5)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	4 (2,7)	9 (5,7)	13 (3,8)	3 (1,9)
Affections Gastro-intestinales				
Nausée	8 (5,5)	2 (1,3)	10 (3,3)	4 (2,5)
Affections du SN				
Vertige	8 (5,5)	4 (2,5)	12 (4)	5 (3,2)
Céphalée	9 (6,2)	5 (3,2)	14 (4,6)	4 (2,5)
Infections des voies urinaires				
	3 (2,1)	8 (5,1)	11 (3,6)	2 (1,3)
Affections Rhumatologiques				
Arthralgies	4 (2,7)	8 (5,1)	12 (4)	2 (1,3)
Affections Cutanées				
(Edème périphérique	12 (8,2)	11(7)	23 (7,5)	4 (2,5)
Hypoglycémie confirmée				
	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,3)	3 (1,9)

G. Bolli, F. Dotta, E. Rochotte, S.E. Cohen, Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study

Essai de phase III de non infériorité, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus pioglitazone 30mg/j (TZD) chez 576 patients entre septembre 2005 et février 2007. Patients de 18 à 77 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine seule avec une HbA1c entre 7.5 et 11%. Patients répartis en 2 bras: 295 dans le groupe vildagliptine+ metformine (VILDA+MET) et 281 patients dans le groupe TZD+MET.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable ou pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive quel que soit son stade NYHA, hépatopathie chronique.

Objectif : Non infériorité d'un traitement par vildagliptine (50mg x 2/j) versus la pioglitazone en association avec la metformine (≥1500mg/j).

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines dans une population per-protocole de 510 patients (respectivement 264 et 246 dans les bras VILDA+MET et TZD+MET).

Résultats : 576 patients randomisés sur 1087. 70 arrêts prématurés (respectivement 33 dans le bras VILDA+MET et 37 dans le groupe TZD+MET) dont 17 pour effet indésirable, (respectivement 8 et 9) et 16 pour contrôle glycémique insuffisant (8 et 8). A 24 semaines, dans la population per-protocole, diminution de l'HbA1c de -0.88% +/- 0.5 dans le groupe VILDA+MET versus -0.98% +/- 0.06 dans le groupe TZD+MET soit une différence entre les deux groupe de 0.1% +/- 0.08 (IC95% [-0.05; 0.26]) et donc une non infériorité de la vildagliptine

versus la pioglitazone en association à la metformine (bornes préétablies de 0.4% et 0.3%. Pour une HbA1c >9%, la baisse à 24 semaines a été similaire dans les deux groupes, soit -1.5% +/- 0.2.

Effets indésirables: 60% d'effets indésirables dans le bras VILDA+MET versus 56.4% dans le groupe TZD+MET. Aucune hypoglycémie constatée sous pioglitazone et un seul patient avec 3 épisodes d'hypoglycémies modérées déclarées sous vildagliptine. En ce qui concerne les abandons d'étude pour survenue d'effet indésirable, profil similaire entre les deux bras et aucun effet indésirable spécifique n'a été déclaré chez plus d'un patient. Deux patients sous VILDA+MET soit 0.7% ont présenté un effet indésirable d'origine cardiovasculaire contre quatre (1.4%) sous TZD+MET, considéré comme cliniquement significatif.

Les événements indésirables (EI) n: 576		
	VILDA + MET n: 295	TZD + MET n: 281
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	177 (60)	158 (56,4)
≥1 EI Clinique sévère	6 (2)	13 (4,6)
Arrêt pour EI	9 (3,1)	9 (3,2)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	5 (1,7)	4 (1,4)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	12 (4,1)	13 (4,6)
Toux	4 (1,4)	10 (3,6)
Affections Gastro-intestinales		
Diarrhée	10 (3,4)	8 (2,9)
Constipation	9 (3,1)	3 (1,1)
Affections du SN		
Céphalée	16 (5,4)	14 (5)
Etourdissement	14 (4,7)	7 (2,5)
AVC	1 (0,33)	1 (0,35)
AIT	0 (0)	1 (0,35)
Affections Rhumatologiques		
Lombalgies	10 (3,4)	3 (1,1)
Affections Cutanées		
Œdème périphérique	26 (8,8)	17 (6,1)
Affections CV		
Syndrome coronarien aigu	1 (0,33)	0 (0)
Arythmie cardiaque	0 (0)	1 (0,35)
Malaise/syncope	0 (0)	1 (0,35)
Hypoglycémie modérée confirmée	1 (0,33)	0 (0)

J. Rosenstock, S.W. Kim, M.A. Baron, R.P. Camisasca, F. Cressier, A. Couturier, S. De-jager, Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus pioglitazone (TZD) chez 607 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés avec une HbA1c entre 7.5 et 11%. Patients répartis en 4 bras: 154 dans le groupe vildagliptine 100mg/j (VILDA), 161 dans le bras TZD 30mg/j, 148 dans le groupe VILDA 100+ TZD 30 et 144 patients dans le groupe VILDA 50+ TZD 15.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable ou pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive, hépatopathie chronique et toutes contre indication à un traitement par TZD.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine et pioglitazone en association versus monothérapie.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines dans une population dite en ITT de 597 patients.

Résultats : 94 arrêts prématurés sur 607 patients randomisés (VILDA:18, VILDA 100+ TZD 30 :19, VILDA 50+TZD 15 :29 et TZD : 28) dont 31 pour effet indésirable, (respectivement 5, 7, 9 et 10) et 10 pour contrôle glycémique insuffisant (1, 2, 3 et 4). A 24 semaines, dans la population en ITT, diminution non significative de l'HbA1c de -1.4% +/- 0.1 dans le groupe TZD versus -1.9 +/- 0.1 (p<0,001) dans le bras VILDA 100+ TZD 30 et - 1.7 +/- 0.1 (p= 0.39) dans le bras VILDA 50 + TZD 15. De même, différence intergroupe de baisse de l'HbA1c de -1.1 +/- 0.1 (p<0,001) dans le groupe VILDA 100 en monothérapie versus VILDA 100+TZD 30.

Effets indésirables: 49 % d'effets indésirables dans le cumul des bras VILDA mono et bithérapie versus 51.5% dans le groupe TZD monothérapie. Aucun décès n'est survenu durant l'étude et aucune différence significative n'a été constatée dans la survenue des EI les plus fréquents.

Limite de l'étude : Conflit d'intérêt de certains auteurs et étude financée par le laboratoire Novartis.

Les événements indésirables (EI) n : 607					
	TZD 30 n : 161	VILDA 100 + TZD 30 n : 148	VILDA 50 + TZD 15 n: 144	VILDA 100 n: 154	Total VILDA n : 446
≥1 EI Clinique	83 (51.5)	66 (45.8)	75 (50.7)	78 (51.0)	219 (49,1)
Arrêt pour EI	10 (6,2)	7 (4,7)	9 (6,25)	5 (3,2)	21 (4,7)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	5 (3,1)	2 (1,35)	5 (3,4)	5 (3,3)	12 (2,7)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	7 (4.3)	5 (3.5)	6 (4.1)	6 (3.9)	17 (3,8)
Rhinopharyngite	6 (3.7)	4 (2.8)	4 (2.7)	4 (2.6)	12 (2,7)
Affections du SN					
Asthénie	2 (1,2)	4 (2,8)	5 (3,4)	3 (2,0)	12 (2,7)
Céphalée	5 (3,1)	5 (3,5)	9 (6,1)	5 (3,3)	19 (4,3)
Etourdissement	8 (5,0)	3 (2,1)	7 (4,7)	9 (5,9)	19 (4,3)
Affections Cutanées					
Œdème périphérique	15 (9,3)	5 (3,5)	9 (6,1)	8 (5,2)	22 (4,9)
Hypoglycémie	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,6)	2 (0,45)

E. Bosi, R.P. Camisasca, C. Collober, E. Rochotte, A.J. Garber, Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique pendant 24 semaines chez des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés sous metformine

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, en ITT chez 544 patients. Patients de 18 à 78 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par une monothérapie de metformine (MET). Patients répartis en 3 bras: 177 dans le groupe 50 mg de vildagliptine (VILDA 50+MET), 185 dans celui VILDA 100mg + MET et 182 patients dans le groupe PBO+MET.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine en association à la MET.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive, hépatopathie, insuffisance rénale.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 544 patients inclus sur 988. 82 arrêts prématurés, respectivement 24 (13.6%), 28 (15.1%) et 30 (16.5%) dans les groupes VILDA50+MET, VILDA100+ MET et PBO+ MET dont 16 pour contrôle glycémique insuffisant (5, 2, 9) et 21 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 8, 9 et 4). A 24 semaines, diminution significative (p<0,001) de l'HbA1c dans le groupe VILDA50+ MET (- 0.5% +/- 0.1) et - 0.9% +/- 0.1 dans le groupe VILDA100+ MET versus PBO+ TZD (+0.2% +/- 0.1). Soit une différence inter-groupe respective versus PBO de - 0.7% et - 1.1 pour les groupes VILDA50 et VILDA 100 (p<0,001).

Effets indésirables: 63.8% soit 231/362, d'effets indésirables dans le cumul des groupes VILDA versus 63.5% soit 115/182 dans le groupe PBO. La seule différence significative (p= 0.022) constatée se retrouve pour les effets indésirables gastro-intestinaux avec une fréquence moindre dans le groupe VILDA50+MET (9.6%) versus 18.2% dans le groupe PBO+MET. Les effets indésirables sévères (EIs) survenus chez les patients sous VILDA50 (2.3%) comprennent une coronaropathie, une thrombose veineuse profonde, une uvéite aiguë et une lithiase rénale (les trois premiers ont entraîné un arrêt de l'étude). Les EIs survenus dans le groupe VILDA100+MET (2.7%) sont: une ischémie myocardique silencieuse, un angor instable, une ischémie aiguë de membre, un AVC, une infection gastro-intestinale et urinaire et une diarrhée avec déshydratation. Un seul a entraîné l'arrêt de l'étude (angor). En ce qui concerne les EIs dans le PBO+MET (4.4%), ils comprennent un carcinome cutané, une inversion des ondes T, un cancer osseux, une sténose coronarienne, une décompensation d'asthme, un fibrome utérin, un AIT et un angor instable. Aucun décès n'est survenu durant l'étude.

Les événements indésirables (EI) n : 544				
	VILDA 50+ MET n : 177	VILDA 100 + MET n : 185	Total VILDA n : 362	PBO + MET n : 182
EI n(%)				
≥1 EI Clinique	112 (63,3)	119 (65)	231 (63,8)	115 (63,5)
≥1 EI Clinique sévère	4 (2,3)	5 (2,7)	9 (2,5)	8 (4,4)
Arrêt pour EI	8 (4,5)	9 (4,8)	17 (4,7)	4 (2,2)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	4 (2,3)	4 (2,2)	8 (2,2)	10 (5,5)
Affections Respiratoires				
Grippe	6 (3,4)	10 (5,5)	16 (4,4)	11 (6,1)
Rhinopharyngite	20 (11,3)	11 (6)	31 (8,6)	13 (7,2)
Infection des voies aériennes supérieures	13 (7,3)	14 (7,7)	27 (7,5)	16 (8,8)
Affections Gastro-intestinales				
Nausée	17 (9,6)	27 (14,8)	44 (12,1)	33 (18,2)
Diarrhée	5 (2,8)	8 (4,4)	13 (3,6)	9 (5)
	2 (1,1)	8 (4,4)	10 (2,8)	10 (5,5)
Affections du SN				
Etourdissement	7 (4)	11 (6)	18 (5)	7 (3,9)
Douleur des extrémités des membres inférieurs	2 (1,1)	8 (4,4)	10 (2,8)	6 (3,3)
Céphalée	11 (6,2)	7 (3,8)	18 (5)	6 (3,3)
AVC	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)
AIT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Affections CV				
Coronaropathie	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,6)
Angor	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,6)
Ischémie d'un membre	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)
Thrombose veineuse profonde	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
Hypoglycémie confirmée	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,6)

4-4-2-b/ Autres études

A. Schweizer, S. Dejager, E. Bosi, Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial

Essai de phase III de non infériorité, entre septembre 2006 et mai 2008, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, chez 335 patients. Patients de plus de 65 ans (65 à 91 ans), diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par des règles hygiéno-diététiques seules avec une Hb1Ac entre 7 et 9%.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine 100mg/j versus metformine à la dose de 1500mg/j ou plus.

Seuls 323 patients sont entrés dans l'analyse des données. Patients répartis en 2 bras: 167 dans le groupe vildagliptine (VILDA 100) et 165 dans le bras MET.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive, hépatopathie, insuffisance rénale contre indiquant un traitement par metformine.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 53 arrêts prématurés, respectivement 27 et 26 dans les groupes VILDA et MET dont 3 pour contrôle glycémique insuffisant (1 et 2) et 21 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 8 et 13). A 24 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe VILDA (- 0.64% +/- 0.07) versus - 0.75% +/- 0.07 dans le groupe MET. Soit une différence intergroupe de - 0.11% ; <0.3% ($p = 0,258$) non significative et donc une non infériorité de la vildagliptine versus metformine.

Effets indésirables: 44.3% d'EI dans le bras VILDA100 versus 50.3% dans le groupe MET essentiellement dus aux nombreux effets gastro-intestinaux survenus sous metformine. La seule différence significative, avec une incidence de survenue inférieure dans le groupe VILDA, concerne l'apparition de diarrhée et de nausée ($p = 0,028$). Par ailleurs, l'incidence de survenue de rhinopharyngite et d'étourdissement semble supérieure dans le bras VILDA mais non significative.

Limite de l'étude : Conflit d'intérêt de certains des auteurs. Etude financée par le laboratoire Novartis.

Les événements indésirables (EI) n: 323		
	VILDA 100 n: 167	MET 1500 n: 165
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	74 (44.3)	83 (50.3)
≥1 EI Clinique imputable	14 (8.4)	33 (20.0)
≥1 EI Clinique sévère	5 (3.0)	6 (3.6)
Arrêt pour EI	7 (4.2)	13 (7.9)
Décès	1(0,6)	0 (0)
Perdus de vue	3 (1,8)	3 (1,8)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	8 (4.8)	9 (5.5)
Affections Gastro-intestinales *		
Diarrhée	5 (3.0)	22 (13.3)
Nausée	5 (3.0)	9 (5.5)
Affections du SN		
Céphalée	6 (3.6)	3 (1.8)
Etourdissement	7 (4.2)	4 (2.4)
Affections CV		
HTA	6 (3.6)	7 (4.2)
Syndrome coronarien aigu	0 (0)	1(0,6)
Arythmie cardiaque	1(0,6)	1(0,6)
IDM	1(0,6)	0 (0)
Hypoglycémie modérée confirmée	0 (0.0)	2 (1.2)
Biologie		
Perturbation du bilan hépatique	0 (0)	3 (1,8)

*p=0,028

D.R. Matthews, S. Dejager, B. Ahren, V. Fonseca, E. Ferrannini, A. Couturier, J.E. Foley, B. Zinman, Vildagliptin add-on to metformine produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from 2-year study

Essai de phase III de non infériorité, durant 104 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus glimepiride, en ITT chez 3118 patients. Patients de 18 à 73 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine seule. Patients répartis en 2 bras: 1562 dans le groupe vildagliptine+ metformine (VILDA+MET) et 1556 patients dans le groupe GLIM+MET.

Objectif : Non infériorité d'un traitement par vildagliptine (50mg x 2/j) versus la glimepiride (≥ 2 mg/j) en association avec la metformine (≥ 1500 mg/j).

Critère de jugement principal : HbA1c à 104 semaines.

Résultats : 3118 patients inclus et analysés. La durée initialement prévue de l'étude était de 5 ans, mais du fait d'un nombre plus faible de participants et d'un nombre important de patients n'ayant pas complété l'étude, la durée de celle-ci a été revue à 2 ans. En effet, seuls 994/1562 soit 63.6% des patients du groupe VILDA+MET et 952/1556 soit 61.2% des patients du groupe GLIM+MET ont achevé l'étude. La majorité des discontinuités sont dues à la survenue d'effets indésirables, respectivement 7.9% et 10.3% et par contrôle glycémique insuffisant (2.9% et 3%). A 104 semaines, diminution de l'HbA1c de -0.3% dans les groupes VILDA+MET et GLIM+MET soit une différence entre les deux groupes de 0 (IC95% [0, 0.1]) et donc une non infériorité de la vildagliptine versus la glimepiride à 2 ans. Notons l'introduction d'un traitement par pioglitazone pour les patients avec une HbA1c > 8% à partir de la 24ème semaine (14.1% des patients VILDA+MET et 12.8% GLIM+MET)

Effets indésirables: 83.1% d'effets indésirables dans le bras VILDA+MET versus 86.4% dans le groupe GLIM+MET. La plupart des EI sévères ont été constatés dans le groupe GLIM+MET essentiellement du fait des manifestations considérées comme secondaires à une hypoglycémie telles que, désorientation temporo-spatiale, vertige, malaise, troubles visuels. Dans les faits, ont été retranscrits 838 épisodes d'hypoglycémie chez 281 patients du groupe GLIM+MET dont 189 modérées et 15 sévères, versus 59 épisodes chez 35 patients du bras VILDA+MET dont 9 modérées et aucune sévère. Survenue de 13 décès au total dont aucun n'a été considéré comme imputable aux traitements de l'étude.

Les événements indésirables (EI) n :3118		
	VILDA+MET n: 1562	GLIM+MET n: 1556
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	1291 (82,6)	1335 (85,7)
≥1 EI Clinique imputable	321 (20,55)	615 (39,5)
≥1 EI Clinique sévère	236 (15,1)	253 (16,3)
Arrêt pour EI	130 (8,3)	166 (10,7)
Décès	7 (0,4)	6 (0,4)
Perdus de vue	-	-
Affections Respiratoires		
Grippe	118 (7,6)	99 (6,4)
Rhinopharyngite	229 (14,7)	210 (13,5)
Bronchite	141 (9)	113 (7,3)
Infection des voies aériennes supérieures	102 (6,5)	80 (5,14)
Toux	96 (6,1)	84 (5,4)
Affections Gastro-intestinales		
Diarrhée	115 (7,4)	113 (7,3)
Nausée	76 (4,8)	93 (6)
Affections du SN		
Asthénie	77 (4,9)	181 (11,6)
Céphalée	149 (9,5)	142 (9,1)
Douleur des membres inférieurs	89 (5,7)	97 (6,2)
Etourdissement	128 (8,2)	247 (15,9)
Tremblement	75 (4,8)	336 (21,6)
Affections Rhumatologiques		
Arthralgies	121 (7,7)	97 (6,2)
Lombalgies	146 (9,3)	147 (9,4)
Ostéoarthrite	80 (5,1)	66 (4,2)
Affections CV		
HTA	104 (6,7)	125 (8)
Affections Cutanées		
(Edème périphérique	45 (2,9)	77 (4,9)
Hyperhidrose	75 (4,8)	289 (18,6)
Hypoglycémie confirmée	35 (2,2)	281 (18)

E. Ferrannini, V. Fonseca, B. Zinman, D. Matthews, B. Ahren, S. Byiers, Q. Shao, S. Dejager, Efficacité et tolérance de la vildagliptine sur 52 semaines, comparée au glimepiride, chez des patients diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine

Essai de phase II de non infériorité, per-protocole à 52 semaines d'une autre étude préalablement menée [34], multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus glimepiride, en ITT chez 2789 patients. Patients de 18 à 77 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine seule. Patients répartis en 2 bras: 1396 dans le groupe vildagliptine+ metformine (VILDA+MET) et 1393 patients dans le groupe GLIM+MET.

Objectif : Non infériorité d'un traitement par vildagliptine (50mg x 2/j) versus la glimepiride (≥ 2 mg/j) en association avec la metformine (≥ 1500 mg/j).

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, cardiopathies sévères, insuffisance hépatique et insuffisance rénale chronique sévère.

Critère de jugement principal : HbA1c à 52 semaines.

Résultats : 2789 patients randomisés sur 6000. 497 arrêts prématurés (respectivement 222 dans le bras VILDA+MET et 275 dans le groupe GLIM+MET) dont 174 pour effet indésirable, respectivement 67 soit 7.9% et 107 soit 10.3% et 32 pour contrôle glycémique insuffisant (17 soit 1.2% et 15 soit 1.1%). A 52 semaines, diminution de l'HbA1c de -0.44% dans le groupe VILDA+MET versus -0.53% dans le groupe GLIM+MET soit une différence entre les deux groupes de 0.02% pour un IC à 97.5% et donc une non infériorité de la vildagliptine versus la glimepiride. Notons l'introduction d'un traitement par pioglitazone pour les patients avec une HbA1c > 8%.

Effets indésirables: 74.5% d'effets indésirables dans le bras VILDA+MET versus 81.1% dans le groupe GLIM+MET. Réduction par un facteur 10 du nombre d'hypoglycémies dans le groupe VILDA+MET versus GLIM+MET, dont aucune hypoglycémie considérée comme sévère dans le groupe VILDA+MET. Survenue de 5 décès au total dont aucun n'a été considéré comme imputable aux traitements de l'étude. Aucune différence significative constatée dans le profil des effets indésirables.

Les événements indésirables (EI) n: 2789		
	VILDA+MET n: 1396	GLIM+MET n: 1393
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	1035 (74,1)	1121 (80,5)
≥1 EI Clinique imputable	244 (17,5)	494 (35,5)
≥1 EI Clinique sévère	99 (7,1)	132 (9,5)
Arrêt pour EI	69 (4,9)	111 (8)
Décès	2 (0,14)	3 (0,2)
Perdus de vue	20 (1,4)	23 (1,7)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	131 (9,4)	129 (9,3)
Grippe	79 (5,6)	60 (4,3)
Affections Gastro-intestinales		
Diarrhée	76 (5,4)	71 (5,1)
Nausée	56 (4)	71 (5,1)
Affections du SN		
Asthénie	53 (3,8)	144 (10,3)
Céphalée	106 (7,6)	109 (7,8)
Etourdissement	91 (6,5)	188 (13,5)
Tremblement	52 (3,7)	276 (19,8)
AVC	0 (0)	7 (0,5)
Affections Rhumatologiques		
Lombalgies	75 (5,4)	71 (5,1)
Affections CV		
Syndrome coronarien aigu	12 (0,86)	22 (1,6)
Syndrome coronarien aigu	5 (0,36)	7 (0,5)
Arythmie cardiaque	3 (0,2)	5 (0,36)
Insuffisance cardiaque congestive	2 (0,14)	2 (0,14)
Artériopathie périphérique	0 (0)	1 (0,07)
Malaise/syncope	1 (0,07)	0 (0)
Hyperhidrose	46 (3,3)	240 (17,2)
Hypoglycémie confirmée	23 (1,7)	224 (16,2)

C. Pan, W. Yang, J. P. Barona, Y. Wang, M. Niggli, P. Mohideen, Y. Wang, J. E. Foley,
Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial

Essai de phase III de non infériorité, durant 24 semaines, multicentrique (majorité de centre en chine), randomisé entre avril 2005 et décembre 2006, en double aveugle, contrôlé versus principe actif, en ITT chez 661 patients. Patients de plus de 18 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine 50mg x 2/j versus l'acarbose (inhibiteur de l'alpha glucosidase) à la dose de 100mg x 3/j. Patients répartis en 2 bras: 441 dans le groupe 50 mg VILDA et 220 dans celui d'acarbose.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complication métabolique du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie et entéropathie chroniques.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 661 patients inclus sur 1325. 70 arrêts prématurés, respectivement 42 et 28 dans les groupes VILDA et acarbose dont 14 pour contrôle glycémique insuffisant (respectivement 6 (1.4%) et 8 (3.6%)) et 18 pour survenue d'effets indésirables (11 soit 2.5% et 7 soit 3.2%). A 24 semaines, diminution de l'HbA1c dans le groupe VILDA de - 1.4% +/- 0.1) versus -1.3% +/- 0.1 dans le groupe acarbose, soit une différence intergroupe de -0.1% (IC95% [-0.38 ; 0.1]) (p=0.307) et donc une non infériorité de la vildagliptine comparée à un traitement par acarbose en monothérapie chez les patients naïfs de tout traitement antidiabétique oral.

Effets indésirables: 154/440 (35.0%) d'effets indésirables dans le bras VILDA versus 113/220 (51.4%) sous acarbose. Seule différence statistiquement significative (p<0,001), survenue d'effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, flatulence et ballonnement nettement plus fréquents sous acarbose que sous vildagliptine.

Les événements indésirables (EI) n: 661(- 1)		
	VILDA 50mg x 2 n: 440	ACARBOSE 300mg n: 220
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	154 (35.0)	113 (51.4)
≥1 EI Clinique sévère	7 (1.6)	2 (0.2)
Arrêt pour EI	11 (2.5)	7 (3.2)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	7 (1,6)	3 (1,4)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	18 (4.1)	14 (6.4)
Infection des voies aériennes supérieures	15 (3.4)	11 (5.0)
Affections Gastro-intestinales †		
Diarrhée	11 (2.5)	6 (2.7)
Flatulence	11 (2.5)	26 (11.8)
Ballonnement	12 (2.7)	20 (9.1)
Affections du SN		
Asthénie	4 (0.9)	5 (2.3)
Etourdissement	17 (3.9)	9 (4.1)
Affections CV		
Palpitation	16 (3.6)	3 (1.4)
Hypoglycémie modérée confirmée	0 (0)	0 (0)

† p< 0,001

D. Devendra, B. Gohel, V. Bravis, E. Hui, S. Salih, S. Mehar, M. Hassanein, Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan

Etude comparative, observationnelle dans un service des urgences de Londres, chez 52 patients musulmans durant le Ramadan. Patients initialement traités par 1000mg x 2/j de metformine et avec une HbA1c >8.5%. Répartition en 2 bras, sans randomisation, avec 26 patients dans chacun des groupes VILDA 50mgX2/j + MET et gliclazide 160mg x2/j (GLI) + MET.

Objectif : Comparer la survenue d'hypoglycémie durant le Ramadan entre la vildagliptine et le gliclazide en association avec la metformine.

Après les 4 semaines de Ramadan, seules 2 hypoglycémies ont été décrites chez 2 patients du groupe VILDA versus 24 épisodes chez 16 patients sous GLI, (p<0,001)

Les événements indésirables (EI) n: 52		
	VILDA 50mg x 2+ MET n: 26	GLI + MET n: 26
EI n(%)		
≥1 EI Clinique sévère	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI	0 (0)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	0 (0)	0 (0)
Hypoglycémie modérée †	2 (7,7)	16 (61,5)

† p< 0,001

F.X. Pi-Sunyer, A. Schweizer, D. Mills, S. Dejager Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes

Essai de phase III entre juin 2005 et juillet 2006, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, chez 354 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par le suivi des règles hygiéno-diététiques avec une HbA1c entre 7,5 et 10%.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine. Patients répartis en 4 bras: 88 dans le groupe 50 mg/j de vildagliptine (VILDA 50), 83 dans le groupe VILDA 50mgx2/j, 91 dans celui VILDA 100mg et 92 patients dans le groupe PBO.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive NYHA III ou IV, hépatopathie chronique.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 354 patients inclus et 340 analysés. 81 arrêts prématurés, respectivement 21 (23.8%), 16 (19.3%), 15 (16.5%) et 29 (31.5%) dans les groupes VILDA50, VILDA 50x2 VILDA100 et PBO, dont 31 pour contrôle glycémique insuffisant (respectivement 9, 3, 5 et 14) et 6 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 2, 0, 1, 3). A 24 semaines, diminution significative ($p < 0,001$) versus PBO de l'HbA1c dans le groupe VILDA50x2 (- 0.7% +/- 0.1) et - 0.8% +/- 0.1 dans le groupe VILDA100.

Effets indésirables: 57.6% d'effets indésirables survenus dans le groupe PBO versus 57.3% dans le cumul des groupes VILDA. Certains d'entre eux ont été plus fréquents dans les groupes VILDA, sans effet dose ni significativité statistique, comme les céphalées sous VILDA 50 mg, les affections respiratoires (rhinopharyngite et infection des voies aériennes supérieures) dans le bras VILDA 100mg et l'HTA sous VILDA 50mg x2/j. Aucun décès n'est survenu durant l'étude.

Les événements indésirables (EI), n : 1091					
	VILDA 50 n: 88	VILDA 50 x 2 n: 83	VILDA 100 n: 91	Total VILDA n:262	PBO n: 92
≥1 EI n(%)	48 (55.8)	48 (59.3)	54 (59.3)	150 (57,3)	53 (57.6)
≥ 1 EI imputable au traitement	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥ 1 EI sévère	0 (0)	3 (3,7)	7 (7,7)	10 (3,8)	1 (1,1)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	2 (2,2)	0 (0)	1 (1,1)	3 (1,1)	3 (3,3)
Perdus de vue	3 (3,4)	5 (6)	2 (2,2)	10 (3,8)	2 (2,2)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	5 (5.8)	8 (9.9)	10 (11.0)	23 (8,8)	9 (9.8)
Rhinopharyngite	3 (3.5)	4 (4.9)	12 (13.2)	19 (7,3)	3 (3.3)
Affections Gastro-intestinales					
Nausée	-	-	1 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)
Diarrhée	-	-	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
Affections du SN					
Céphalée	8 (9.3)	4 (4.9)	5 (5.5)	17 (6,5)	2 (2.2)
Douleur des membres inférieurs	4 (4.7)	2 (2.5)	5 (5.5)	11 (4,2)	8 (8.7)
Affections CV					
HTA	1 (1.2)	6 (7.4)	1 (1.1)	8 (3)	2 (2.2)
Hypoglycémie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

M.A. Banerji, D. Purkayastha, B.H. Francis, Safety and tolerability of vildagliptin vs thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: A retrospective analysis of the GALIANT study

Etude rétrospective américaine de 12 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée chez 2613 patients. Patients de plus de 18 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine seule, avec une HbA1c entre 7 et 10%.

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par vildagliptine (100mg/j) versus une TZD en association avec la metformine (≥ 1000 mg/j) chez des patients à fonction rénale normale (clearance de la créatinine MDRD >80 ml/min) et à insuffisance rénale modérée (Clearance entre 50 et 80ml/min). Patients répartis en 4 bras: respectivement 1279 dans le groupe vildagliptine+ metformine (VILDA+MET) et 639 dans le groupe TZD+MET ayant une fonction normale, 464 et 231 patients dans les groupes VILDA+ MET (ir) et TZD+MET (ir) ayant une insuffisance rénale modérée.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : 251 arrêts prématurés (VILDA+MET: 121 soit 9.5%, 40 soit 8.6% VILDA+MET (ir), TZD+MET: 70 soit 11% et 20 soit 8.7% TZD+MET (ir)) dont 66 pour effet indésirable (respectivement 26, 12, 21 et 7) et 10 pour contrôle glycémique insuffisant (3, 2, 4 et 1). A 12 semaines, diminution de l'HbA1c de -0.67% dans le groupe VILDA+MET, - 0.65% dans le bras VILDA+MET (ir) versus -0.54% dans le groupe TZD+MET et -0.58 dans le groupe TZD+MET (ir).

Effets indésirables: 39.5% d'EI sous VILDA versus 36.3% sous TZD. Incidence des EI similaire entre les groupes à fonction rénale conservée et ceux à insuffisance rénale modérée. Aucune différence significative intra ni inter-groupes. Cependant, notons une incidence de survenue d'EI dans le groupe TZD versus VILDA plus fréquente lors d'un ajustement sur l'âge (>65 ans) 41.6% contre 34.5%, sur la fonction rénale (MDRD < 80 ml/min) et sur le poids (BMI >30) 41.7 versus 34.3%. Un décès survenu dans le groupe TZD+MET suite à un IDM considéré comme non imputable aux traitements de l'étude.

Les événements indésirables (EI), n : 2613						
	VILDA+MET n : 1279	VILDA+MET (ir) n : 464	Total VILDA n: 1743	TZD+MET n: 639	TZD+MET (ir) n: 231	Total TZD n: 870
≥1 EI n(%)	89 (7.0)	40 (8.6%)	129 (7,2)	46 (7.2)	24 (10.4)	70 (8)
≥ 1 EI sévère	21 (1.6)	11 (2.4)	32 (1,8)	15 (2.4)	7 (3.0)	22 (2,5)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	1 (0,1)
Arrêt pour cause d'EI	29 (2.3)	13 (2.8)	42 (2,4)	23 (3.6)	7 (3.0)	30 (3,4)
Perdus de vue	38 (3)	5 (1,1)	43 (2,5)	15 (2,3)	3 (1,3)	18 (2,1)
Affections Respiratoires						
Infection des voies aériennes supérieures	26 (2.0)	6 (1.3)	32 (1,8)	9 (1.4)	7 (3.0)	16 (1,8)
Affections du SN						
Céphalée	56 (4.4)	15 (3.2)	71 (4,1)	14 (2.2)	5 (2.2)	19 (2,2)
Etourdissement	25 (2.0)	13 (2.8)	38 (2,2)	14 (2.2)	7 (3.0)	21 (2,4)
Affections Cutanées						
Erythème	18 (1,4)	10 (2,2)	28 (1,6)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,2)
Edème périphérique	7 (0,5)	3 (0,6)	10 (0,6)	13 (2,0)	6 (2,6)	19 (2,2)
Hypoglycémie	3 (0,2)	5 (1,1)	8 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

M. Kikuchi, M. Haneda, D. Koya, K. Tobe, Y. Onishi, A. Couturier, N. Mimori, Y. Inaba, M. Goodman Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus

Essai de phase III, japonais, sur 12 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, en ITT chez 202 patients. Patients diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous glimepiride (GLIM) seule avec une HbA1c entre 7 et 10%.

Objectif : Efficacité et tolérance de la vildagliptine (50mg x 2/j) en association avec la glimepiride. Patients répartis en 2 bras: 102 dans le groupe VILDA+GLIM et 100 patients dans le groupe PBO+GLIM.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, IDM, Pontage coronarien datant de moins d'un an, hépatopathies chroniques.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : 202 patients randomisés sur 268. 7 arrêts prématurés (respectivement 3 dans le bras VILDA+GLIM et 4 dans le groupe PBO+GLIM) dont 4 pour effet indésirable (1 et 3) et 1 pour contrôle glycémique insuffisant dans le groupe PBO+GLIM. A 12 semaines,

diminution de l'HbA1c de -1% +/- 0.06 dans le groupe VILDA+GLIM versus -0.06% +/- 0.06 dans le groupe PBO+GLIM soit une différence intergroupe de -0.95% +/- 0.08 (p<0,001)

Effets indésirables: 59.8% d'effets indésirables dans le bras VILDA+GLIM versus 57% dans le groupe PBO+GLIM. Survenue de 6 hypoglycémies (grade 1) chez 2 patients du groupe VILDA+GLIM versus 1 hypoglycémie chez 1 patient du groupe contrôle. Notions d'élévation de l'amylasémie asymptomatique dans le groupe VILDA+GLIM (nombre de cas inconnu). Aucune différence significative constatée dans le profil des effets indésirables. Aucun décès n'est survenu.

Les événements indésirables (EI) n: 202		
	VILDA 50mg x 2+ GLIM n: 102	PBO + GLIM n: 100
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	61 (59.8)	57 (57.0)
≥1 EI Clinique imputable	22 (21.6)	23 (23.0)
≥1 EI Clinique sévère	0 (0.0)	2 (2.0)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrêt pour EI	1 (1.0)	3 (3.0)
Décès	0 (0.0)	0 (0.0)
Perdus de vue	0 (0.0)	0 (0.0)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	14 (13.7)	14 (14.0)
Infection des voies aériennes supérieures	2 (2.0)	3 (3.0)
Affections Gastro-intestinales		
Constipation	2 (2.0)	4 (4.0)
Affections du SN		
Asthénie	5 (4.9)	2 (2.0)
Tremblement	5 (4.9)	2 (2.0)
Hyperhidrose	4 (3.9)	1 (1.0)
Hypoglycémie modérée	2 (2.0)	1 (1.0)
Biologie		
Elévation de CPK	4 (3.9)	2 (2.0)
Elévation de la CRP	2 (2.0)	3 (3.0)
Elévation du potassium	0 (0.0)	3 (3.0)

CPK: Créatinine phosphokinase CRP: C-reactive protein

R.E. Pratley, S. Jauffret–Kamel, E. Galbreath, D. Holmes, Twelve–week monotherapy with the dpp–4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes

Essai de phase II, sud américain, sur 12 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, non réalisé en ITT chez 100 patients. Patients de plus de

30 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par le suivi des règles hygiéno-diététiques seules et avec une HbA1c entre 6,8 et 11%.

Objectif : Efficacité et tolérance de la vildagliptine (25mg x 2/j). Patients répartis en 2 bras: 72 dans le groupe VILDA et 28 patients dans le groupe PBO.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, diabète compliqué, cardiopathie, anomalies cardio-vasculaires, hépatopathie, asthme, antécédent d'allergie cutanée sévère, hypertriglycéridémie >4,5mmol/l, traitement par warfarine ou digoxine.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : Tests réalisés sur 98 patients au lieu des 100 randomisés. 9 arrêts prématurés (respectivement 7 dans le bras VILDA et 2 dans le groupe PBO) dont 2 pour effet indésirable et 2 pour contrôle glycémique insuffisant, tous dans le bras VILDA. A 12 semaines, diminution de l'HbA1c de -0.6% +/- 0.1 dans le groupe VILDA versus 0% +/- 0.2 dans le groupe PBO soit une différence intergroupe de -0.6% +/- 0.2 (p=0,0012).

Effets indésirables: 55.7% d'effets indésirables dans le bras VILDA versus 71.4% dans le groupe PBO. Prédominance dans le groupe VILDA de la survenue de céphalée, étourdissement, HTA et hypersudation mais aucune différence significative constatée dans le profil des effets indésirables. Aucun décès n'est survenu.

Les événements indésirables (EI) n: 98		
	VILDA 25mg x 2 n: 70	PBO n: 28
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	39 (55.7)	20 (71.4)
≥1 EI Clinique imputable	8 (11,4)	2 (7,1)
≥1 EI Clinique sévère	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI	2 (2,8)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	0 (0)	0 (0)
Affections Gastro-intestinales		
Douleur abdominale	3 (4,3)	2 (7,1)
Nausée	1 (1,4)	1 (3,6)
Gastrite	1 (1,4)	0 (0)
Affections du SN		
Asthénie	0 (0)	2 (7,1)
Etourdissement	6 (8,6)	0 (0)
Céphalée	5 (7,1)	1 (3,6)
Affections Psychiatriques		
Anxiété	1 (1,4)	2 (7,1)
Hyperhidrose		
	4 (5,7)	1 (3,6)
Affections CV		
HTA	4 (5,7)	1 (3,6)
Palpitation	1 (1,4)	0 (0)
Hypoglycémie modérée		
	1 (1,4)	0 (0)

J. Rosenstock, M. A. Baron, S. Dejager, D. Mills, A. Schweizer, Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus rosiglitazone (TZD), non réalisé en ITT chez 782 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules, avec une Hb1Ac entre 7.5 et 11%. Patients répartis en 2 bras: 515 dans le groupe 100 mg de vildagliptine (VILDA) et 267 dans celui de TZD.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complication métabolique du diabète datant de moins de 6 mois, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie et contre indication un à traitement par rosiglitazone.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 786 patients randomisés et 697 analysés, respectivement 459/515 dans le groupe VILDA et 238/267 dans le groupe contrôle (exclusion de 89 patients post randomisation du fait de manque de données, erreur d'intervention, etc...). 108 arrêts prématurés, respectivement 73 et 35 dans les groupes VILDA et TZD dont 17 pour contrôle glycémique insuffisant (15 et 2) et 24 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 15 et 2). A 24 semaines, sur une population de 697 patients (non en ITT) diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c dans le groupe VILDA (- 1.1% +/- 0.1) et - 1.3% +/- 0.1 dans le groupe TZD par rapport à l'HbA1c de départ et non infériorité de la vildagliptine comparée à la rosiglitazone.

Effets indésirables: Sur une population de 782/786 patients. 61.4% dans le bras VILDA versus 64% sous TZD. Aucune différence significative entre les groupes. Un décès durant l'étude survenu dans le groupe VILDA en post opératoire.

Limite de l'étude : Conflit d'intérêt de certains des auteurs.

Les événements indésirables (EI) n: 782		
	VILDA 50mg x 2 n: 515	TZD n: 267
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	316 (61,4)	171 (64)
≥1 EI Clinique sévère	15 (2,9)	8 (3)
Arrêt pour EI	15 (2,9)	9 (3,4)
Décès	1 (0,2)	0 (0)
Perdus de vue	11 (2,1)	4 (1,5)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	35 (6,8)	20 (7,5)
Infection des voies aériennes supérieures	23 (4,5)	-
Affections du SN		
Céphalée	26 (5)	14 (5,2)
Etourdissement	31 (6)	11 (4,1)
Affections cutanées		
Edème périphérique	11 (2,1)	11 (4,1)
Hypoglycémie modérée		
	1 (0,2)	1 (0,4)

S. Dejager, S. Razac, J.E Foley, A. Schweizer, Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, non réalisé en ITT chez 632 patients. Patients de 18 à 80 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules avec une HbA1c entre 7.5 et 10%.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine. Patients répartis en 4 bras: 163 dans le groupe 50 mg de vildagliptine (VILDA 50), 152 dans le bras VILDA 50mgx2/j, 157 dans celui VILDA 100mg/j et 160 patients dans le groupe PBO.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de < 6 mois, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 632 patients randomisés, 594/632 patients dans la population « ITT » utilisée pour les tests d'efficacité et 625/632 dans la population de tolérance. 121 arrêts prématurés, respectivement 41/160 (25.6%), 33/163 (20.2%), 24/152 (15.8%) et 23/157 (14.6%) dans les groupes PBO, VILDA50, VILDA 50x2 et VILDA100, dont 29 pour contrôle glycémique insuffisant (respectivement 15, 6, 6 et 2) et 17 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 6, 3, 2 et 6). A 24 semaines, sur une population de 594 patients (non en ITT) diminution significative ($p < 0,001$) de l'HbA1c comparée au groupe PBO dans l'ensemble des groupes VILDA : VILDA50 (- 0.5% +/- 0.1), VILDA 50x2 (-0.6 +/-0.1) et - 0.6% +/-0.1 dans le groupe VILDA100.

Effets indésirables: Sur une population de 625 patients, survenue de 66.7% d'EI dans le groupe VILDA50, 62.3% sous VILDA 50x2 et 71.6% dans le bras VILDA 100 versus 61.8% dans le groupe PBO. Aucun effet dose dans la survenue d'EI ni aucune différence intra ou inter-groupes. Aucun décès n'est survenu durant l'étude.

Les événements indésirables (EI), n : 625					
	VILDA 50 n: 162	VILDA 50 x 2 n: 151	VILDA 100 n: 155	Total VILDA n: 468	PBO n: 157
≥1 EI n(%)	108 (66,7)	94 (62,3)	111 (71,6)	313 (66,9)	97 (61,8)
≥ 1 EI imputable au traitement	18 (11,1)	13 (8,6)	17 (11)	48 (10,2)	19 (12,1)
≥ 1 EI sévère	9 (5,6)	7 (4,6)	7 (4,5)	23 (4,9)	9 (5,7)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	3 (1,8)	2 (1,4)	6 (3,9)	11 (2,3)	6 (3,9)
Perdus de vue	11 (6,7)	4 (2,6)	5 (3,2)	20 (4,3)	9 (5,7)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	3 à 11 (1,9 à 6,6)			-	6 (3,8)
Rhinopharyngite	13 à 15 (8 à 9)			-	-
Affections Gastro-intestinales					
Nausée	3 (1,9)	4 (2,6)	2 (1,3)	9 (1,9)	6 (3,8)
Diarrhée	3 (1,9)	6 (4)	2 (1,3)	11 (2,3)	5 (3,2)
Affections du SN					
Céphalée	8 à 10 (5 à 6)			-	-
Etourdissement	8 à 14 (4,9 à 8,6)			-	8 (5,1)
Hypoglycémie modérée					
	2 (1,2)	0 (0)	1 (0,6)	3 (0,6)	0 (0)

S. Ristic, S. Byiers, J. Foley, D. Holmes, Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response

Essai de phase II, sur 12 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, en ITT chez 279 patients. Patients diabétiques de type II insuffisamment équilibrés par le suivi des règles hygiéno-diététiques seules et avec une HbA1c entre 6.8 et 10%.

Objectif : Efficacité et tolérance de la vildagliptine. Patients répartis en 5 bras: 54 dans le groupe VILDA 25mg/j, 51 patients dans le bras VILDA 25mgx2/j, 53 dans le groupe VILDA 50mg, 63 dans le groupe VILDA 100mg/j et 56 patients dans le groupe PBO.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, diabète compliqué, cardiopathie, anomalies cardio-vasculaires, hépatopathies, asthme, antécédent d'allergie cutanée sévère, hypertriglycéridémie >4,5mmol/l, traitement par warfarine ou digoxine.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : A 12 semaines, diminution significative de l'HbA1c versus PBO dans les groupes VILDA 50mg et 100mg avec une différence intergroupe respective de -0.43% (IC95% [-0.71 ; -0.15]) (p= 0.003) et -0.4% (IC95% [-0.68 ; -0.13]) (p= 0.004).

Effets indésirables: 57% d'effets indésirables dans le cumul des bras VILDA versus 58.9% dans le groupe PBO. Prédominance dans le groupe VILDA 100 de la survenue de céphalée mais aucune différence significative constatée dans le profil des effets indésirables. Aucun décès n'est survenu.

Les événements indésirables (EI), n : 279						
	VILDA 25mg x2 n : 51	VILDA 25mg n : 54	VILDA 50mg n: 53	VILDA 100 n: 63	Total VILDA n: 221	PBO n: 56
≥1 EI n(%)	28 (54.9)	32 (59.3)	31 (58.5)	35 (56.5)	126 (57)	33 (58.9)
≥ 1 EI sévère	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	2 (0,9)	3 (5.4)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	4 (7.8)	2 (3.7)	3 (5.7)	2 (3.2)	11 (5)	3 (5.4)
Perdus de vue	-	-	-	-	-	-
Affections Respiratoires						
Rhinopharyngite	4 (7.8)	3 (5.6)	3 (5.7)	5 (8.1)	15 (6,8)	5 (8.9)
Sinusite	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,45)	3 (5.4)
Toux	2 (3.9)	4 (7.4)	0 (0)	0 (0)	6 (2,7)	1 (1.8)
Grippe	4 (7.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,8)	2 (3.6)
Affections Gastro-intestinales						
Nausée	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.2)	5 (2,3)	3 (5.4)
Diarrhée	2 (3.9)	3 (5.6)	0 (0)	0 (0)	5 (2,3)	3 (5.4)
Constipation	1 (2.0)	0 (0)	3 (5.7)	2 (3.2)	6 (2,7)	0 (0)
Dyspepsie	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.9)	4 (6.5)	6 (2,7)	2 (3.6)
Affections du SN						
Céphalée	3 (5.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	8 (12.9)	15 (6,8)	4 (7.1)
Etourdissement	2 (3.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (6.5)	8 (3,6)	2 (3.6)
Affections Cutanées						
Œdème périphérique	3 (5.9)	0 (0)	2 (3.8)	3 (4.8)	8 (3,6)	2 (3.6)
Hypoglycémie modérée	3 (5.9)	4 (7.4)	2 (3.8)	5 (8.1)	14 (6,3)	3 (5.4)

W.A. Scherbaum, A. Schweizer, A. Mari, P.M. Nilsson, G. Lalanne, S. Jauffret, J.E. Foley, Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia

Essai de phase III, durant 52 semaines, multicentrique, randomisé entre octobre 2004 et mai 2006, en double aveugle, contrôlé versus placebo, en ITT chez 306 patients. Patients de plus de 18 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques avec une HbA1c entre 6,2 et 7,5%.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement par vildagliptine 50mg/j. Patients répartis en 2 bras: 156 dans le groupe 50 mg VILDA et 150 dans le groupe PBO. Il existe un potentiel facteur confondant (anticorps anti-GAD) chez 12 patients, 4 patients avec des anticorps positifs (3 sous VILDA et 1 sous PBO) et 8 dont le statut est inconnu (respectivement 2 et 6).

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complication métabolique du diabète datant de moins de 6 mois, cardiopathie rythmique, insuffisance cardiaque congestive (NYHA III ou IV), hépatopathie.

Critère de jugement principal : HbA1c à 52 semaines.

Résultats : A 52 semaines, diminution de l'HbA1c dans le groupe VILDA de $-0.2\% \pm 0.1$ versus $+0.1\% \pm 0.1$ dans le groupe PBO, soit une différence intergroupe de $-0.3\% \pm 0.1$ ($p < 0.001$).

Effets indésirables: 73.1% d'effets indésirables dans le bras VILDA versus 72.7% sous PBO. Incidence de survenue de céphalée, rhinopharyngite, lombalgie, étourdissement et ostéoarthrite plus importante dans le groupe VILDA mais sans différence significative.

Les événements indésirables (EI) n :743		
	VILDA 50 n: 156	PBO n: 150
≥ 1 EI n(%)	114 (73,1)	109 (72,7)
≥ 1 EI sévère	10 (6,4)	9 (6)
Décès	0 (0)	1 (0,66)
Arrêt pour cause d'EI	14 (9)	7 (4,7)
Affections Respiratoires		
Bronchite	5 (3,2)	11 (7,3)
Rhinopharyngite	16 (10,3)	13 (8,7)
Affections du SN		
Céphalée	9 (5,8)	6 (4)
Etourdissement	8 (5,1)	5 (3,3)
Affections Rhumatologiques		
Ostéoarthrite	8 (5,1)	2 (1,3)
Lombalgie	9 (5,8)	6 (4)
Hypoglycémie modérée	0 (0)	1 (0,66)

Y. Iwamoto, A. Kashiwagi, N. Yamada, S. Terao, N. Mimori, M. Suzuki, H. Tachibana,
Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study

Essai de phase III, japonais, sur 12 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus principe actif voglibose, en ITT chez 380 patients. Patients de plus de 20 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous règles hygiéno-diététiques seules avec une HbA1c entre 6.5 et 10%.

Objectif : Efficacité et tolérance de la vildagliptine (50mg x 2/j). Patients répartis en 2 bras: 188 dans le groupe VILDA et 192 patients dans le groupe voglibose 0,2mg/j.

Critères d'exclusion principaux: Diabète de type I, complications métaboliques du diabète datant de moins de 6 mois, insuffisance cardiaque congestive, IDM, angor instable, pontage coronarien datant de moins d'un an, hépatopathies chroniques, insuffisance rénale, traitement par anti-arythmiques et corticoïdes.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats : 380 patients randomisés sur 524. 19 arrêts prématurés (respectivement 9 dans le bras VILDA et 10 dans le groupe voglibose) dont 8 pour effet indésirable (4 dans chaque groupe) et 3 pour contrôle glycémique insuffisant dans le groupe contrôle. A 12 semaines, diminution de l'HbA1c dans le groupe VILDA supérieure au bras voglibose avec une différence intergroupe de -0.57% +/- 0.06 [IC95% : -0.68 ; -0.48] (p<0.001).

Effets indésirables: 115/188 soit 61.2% de survenue d'effets indésirables dans le bras VILDA versus 137/192 soit 71.4% dans le groupe voglibose dont 40.6% dans le groupe voglibose sont considérés par les investigateurs comme potentiellement liés aux traitements à l'étude contre 25% dans le bras VILDA. La seule différence significative (p=0.002) concerne les effets gastro-intestinaux dont l'incidence semble nettement supérieure dans le groupe contrôle. Aucun décès n'est survenu.

Les événements indésirables (EI) n : 380		
	VILDA 50mg x 2 n: 188	Voglibose n: 192
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	115 (61.2)	137 (71.4)
≥1 EI Clinique imputable	47 (25.0)	78 (40.6)
≥1 EI Clinique sévère	0 (0)	4 (2.1)
≥1 EI Clinique sévère imputable	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI	4 (2.1)	4 (2.1)
Décès	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	0 (0)	0 (0)
Affections Respiratoires		
Rhinopharyngite	34 (18.1)	32 (16.7)
Affections Gastro-intestinales *		
Epigastralgie	3 (1.6)	3 (1.6)
Ballonnement abdominal	4 (2.1)	14 (7.3)
Diarrhée	3 (1.6)	11 (5.7)
Flatulence	6 (3.2)	23 (12.0)
Constipation	13 (6.9)	13 (6.8)
Dyspepsie	5 (2.7)	0 (0.0)
Hypoglycémie modérée	0 (0)	1 (0,5)
Biologie		
Elévation des ALAT	3 (1.6)	11 (5.7)

* p= 0,002

4-4-2-c/ Méta-analyses

M. Ligueros-Saylan, J.E. Foley, A. Schweizer, A. Couturier, W. Kothny, An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials

Méta-analyse de 38 études cliniques de phases II et III [dont 39, 41 à 45, 47, 50, 52 à 54] randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées versus produit actif (metformine, pioglitazone, SH, insuline) ou placebo, sur un total de 14 375 patients avec un suivi de 12 semaines à 2 ans.

Objectif : Toxicités hépatique, pancréatique, cutanée et sur le système immunitaire de la vildagliptine. En ce qui concerne la fonction rénale, 67.5% des patients avaient une fonction rénale normale (Clearance MDRD>80ml/min), 31% une fonction rénale légèrement altérée ($80 < \text{MDRD} < 50$) et 1.5% une insuffisance rénale modérée ($30 < \text{MDRD} < 50$). Ces derniers n'ont pas été considérés dans cette méta-analyse du fait d'une trop faible taille de groupe.

Les patients ont été répartis en 3 bras, 2049 dans le groupe VILDA 50mg/j, 6116 dans le groupe VILDA 50mgx2/j et 6210 dans le groupe Contrôle. Afin de pallier aux différences de durée de suivi, les résultats sont ajustés pour 100 patients-années et aucune hétérogénéité de groupe n'a été constatée.

Résultats : Concernant les effets indésirables (EI) hépatiques, prédominance de survenue de cytolysse modérée dans les groupes VILDA mais sans caractère de significativité statistique du fait d'intervalles de confiances à 95% des Odd Ratio (OR) incluant tous 1. De plus, l'étiologie la plus souvent déclarée était la stéatose hépatique, donc non spécifique d'une origine iatrogénique. De même, présence de quelques facteurs confondants comme par exemple un patient avec un adénocarcinome pancréatique métastatique.

Très peu de pancréatites ont été déclarées comme imputables par les investigateurs avec des OR (IC95%) < 1, donc une tendance plutôt protectrice mais sans caractère significatif du fait d'intervalles de confiances à 95% OR incluant 1.

De même, aucune augmentation de risque d'immunosuppression ou d'atteinte cutanée sous vildagliptine.

Les événements indésirables (EI), n: 14375				
	VILDA 50 n: 2049 EPA * : 1253,9	VILDA 50x2 n: 6116 EPA * : 7313,6	Contrôle n: 6210 EPA * : 6512,7	Odd Ratio (IC95%)
Hépatique				
ASAT/ALAT > 3N	6/1406 (0,43)	-	4/1574 (0,25)	1,6 (0,46-5,49)
ASAT/ALAT > 3N	-	51/5874 (0,87)	32/4597 (0,7)	1,24 (0,8-1,93)
ASAT/ALAT > 3N + Hyperbilirubinémie	0/1400 (0)	-	1/1571 (0,06)	0,21 (<0,01-6,54)
ASAT/ALAT > 3N + Hyperbilirubinémie	-	5/5863 (0,09)	3/4588 (0,07)	1,19 (0,29-4,9)
EI imputable	15/1502 (1)	-	14/1662 (0,84)	1,29 (0,61-2,7)
EI imputable	-	83/6116 (1,36)	84/4872 (1,72)	0,87 (0,67-1,19)
EIs imputable	2/1502 (0,13)	-	2/1662 (0,12)	1,08 (0,15-7,76)
EIs imputable	-	6/6116 (0,1)	5/4872 (0,1)	1,13 (0,35-3,67)
EI n(%)	26 (1,3)	85 (1,4)	93 (1,5)	
EI EPA adj**	2,07	1,16	1,43	
EIs n(%)	2 (0,1)	7 (0,1)	8 (0,1)	
EIs EPA adj**	0,16	0,1	0,12	
Pancréatite				
Pancréatite imputable	2/1502 (0,13)	-	4/1662 (0,24)	0,76 (0,15-3,89)
“ “	-	7/6116 (0,11)	9/4872 (0,18)	0,7 (0,26-1,88)
EI n(%) “ “	3 (0,1)	7 (0,1)	11 (0,2)	
EI EPA adj**	0,24	0,1	0,17	
Système immunitaire				
Infection	356/1502 (23,1)	-	432/1662 (26)	0,88 (0,75-1,04)
Infection	-	2099/6116 (34,3)	1697/4872 (34,8)	1,04 (0,96-1,13)
EI n(%) Infectieux	522 (25,5)	2162 (35,3)	2014 (32,4)	
EI EPA adj**	41,63	29,56	30,92	
Cutanée				
EI Imputable	19/1502 (1,26)	-	11/1662 (0,66)	1,93 (0,93-3,99)
EI Imputable	-	89/6116 (1,47)	71/4872 (1,46)	1,10 (0,8-1,51)
EIs Imputable	0/1502 (0)	-	1/1662 (0,06)	0,23 (<0,01-7,11)
EIs Imputable	-	6/6116 (0,1)	7/4872 (0,14)	0,84 (0,29-2,49)
EI n(%)	26 (1,3)	95 (1,6)	78 (1,3)	
EI EPA adj**	2,07	1,30	1,20	
EIs n(%)	1 (0,0)	6 (0,1)	7 (0,1)	
EIs EPA adj**	0,08	0,08	0,11	

* EPA: l'exposition patient-année

**EPA adj: Incidence pour 100 EPA= nombre de patient par évènement pour 100 EPA

N.J. Brown, S. Byiers, D. Carr, M. Maldonado, B.A. Warner, Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ace inhibitor-associated angioedema

Dans un premier temps, méta-analyse de 18 essais de phase III, comparant chez 13921 patients la survenue d'angio-œdème entre un groupe VILDA et un groupe contrôle (metformine, PBO, TZD, SH).

Résultats : 0.22% (19/8553) de survenue d'angio-œdème dans le groupe de cumul VILDA versus 8 patients/5368 soit 0.15% dans le bras contrôle (OR: 1.49 ; IC95% [0.65-3.41]), soit une différence non significative, quelque soit la dose de vildagliptine (50mg ou 100mg/j). En revanche, risque accru de survenue d'angio-œdème lors d'une association vildagliptine + IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), (OR: 9.29; IC95% [1.22-70.7]), ($p < 0.05$) lors d'une dose de VILDA de 100mg/j en une ou deux prises. Cette étude a plusieurs limites, essentiellement celle du peu de cas ainsi que l'utilisation d'IEC préalable à la randomisation, donc une sélection possible de patients peu sensibles à la survenue d'angio-œdème.

En parallèle, étude des 55 cas/ 13921 d'angio-œdème. Parmi eux, 27 cas ont été confirmés par l'internal medicine adjudication committee, 19 cas infirmés et 9 cas sans conclusion possible du fait d'informations insuffisantes. Parmi ces 27 cas, 19 patients appartenaient au groupe VILDA et 9 au bras contrôle. Les localisations les plus fréquentes sont, la nuque, le visage, œdème de Quincke et lingual. 14/19 prenaient un traitement par vildagliptine + IEC versus 1/8 dans le groupe contrôle et 3/19 VILDA + ARB (angiotensine receptor bloquer) versus groupe contrôle. La plupart des réactions ont été minimes à modérées, sauf 6 (5 sous VILDA et 1 contrôle) sévères. Aucun décès ni intubation orotrachéale.

Les événements indésirables (EI), n: 13921					
	VILDA 50 n: 1239	VILDA 50x2 n: 4764	VILDA 100mg n: 2550	Total VILDA n: 8553	Contrôle n: 5368
Angioœdème					
Tous	1 (0,08)	12 (0,25)	6 (0,24)	19 (0,22)	8 (0,15)
Sans IEC	0/888 (0)	4/3224 (0,12)	1/1687 (0,06)	5/5799 (0,09)	7/3549 (0,2)
Avec IEC associé	1/351 (0,28)	8/1540 (0,52)	5/863 (0,58)	14/2754 (0,51)	1/1819 (0,05)
Avec ARB associé	0/162 (0)	3/701 (0,43)	0/473 (0)	3/1336 (0,22)	2/886 (0,23)
Sans ARB	1/1077 (0,09)	9/4063 (0,22)	6/2077 (0,29)	16/7217 (0,22)	6/4482 (0,13)
Odd Ratio (IC95%)					
OR Tous	0.54 (0.07–4.33)	1.69 (0.69–4.14)	1.58 (0.55–4.56)	1.49 (0.65–3.41)	
OR sans IEC	0	0.63 (0.18–2.15)	0.30 (0.04–2.44)	0.44 (0.14–1.38)	
OR avec IEC	5.19 (0.32–83.24)	9.49 (1.19–75.93)*	10.59 (1.24–90.81)*	9.29 (1.22–70.70)*	
OR avec ARB	0	1.90 (0.32–11.40)	0	0.99 (0.17–5.97)	
OR sans ARB	0.69 (0.08–5.76)	1.66 (0.59–4.66)	2.16 (0.70–6.71)	1.66 (0.65–4.24)	

* $p < 0,05$

A. Schweizer, S. Dejager, J.E. Foley, W. Kothny, Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies

Méta-analyse menée par des membres du laboratoire Novartis de 38 études cliniques de phases II et III [dont 38 à 40,42,45,46,48,51,53 à 55] randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées versus produit actif (metformine, pioglitazone, SH, insuline) ou placebo, sur un total de 12 326 patients avec un suivi de 12 semaines à 2 ans. Patients répartis en 2 bras : 6116 dans le groupe VILDA 50mgx2/j et 6210 dans le groupe contrôle (23.7% sous PBO, 41.7% sous SH, 18.8% sous MET, 12.3% sous TZD et 3.3 sous acarbose).

Résultats : L'asthénie et les hypoglycémies semblent plus fréquentes dans le groupe contrôle mais sans différence significative. En revanche, les œdèmes périphériques surviennent plus fréquemment dans le groupe contrôle avec un OR de 0.72 (IC95% [0.59-0.88]). Aucune différence retrouvée.

Limite de l'étude : Conflit d'intérêt de tous les auteurs.

Les événements indésirables (EI) n: 12 326		
	VILDA 50x2 n: 6116	Contrôle n: 6210
EI n(%)		
≥1 EI Clinique	4225 (69.1)	4228 (69.0)
≥1 EI Clinique imputable	961 (15.7)	1349 (21.7)
≥1 EI Clinique sévère	545 (8.9)	557 (9.0)
Arrêt pour EI	347 (5.7)	400 (6.4)
Décès	24 (0.4)	23 (0.4)
Affections Respiratoires		
Affections Respiratoires	601 (9.8)	570 (9.2)
Grippe	290 (4.7)	282 (4.5)
Rhinopharyngite	577 (9.4)	528 (8.5)
Bronchite	297 (4.9)	278 (4.5)
Infection des voies aériennes supérieures	317 (5.2)	254 (4.1)
Toux	206 (3.4)	210 (3.4)
Affections Gastro-intestinales		
Affections Gastro-intestinales	1440 (23.5)	1393 (22.4)
Diarrhée	345 (5.6)	418 (6.7)
Nausée	247 (4.0)	268 (4.3)
Pathologie hépatobiliaire	102 (1.7)	99 (1.6)
Affections du SN		
Affections du SN	1320 (21.6)	1474 (23.7)
Asthénie	198 (3.2)	306 (4.9)
Céphalée	431 (7.0)	371 (6.0)
Douleur des membres inférieurs	217 (3.5)	238 (3.8)
Etourdissement	390 (6.4)	460 (7.4)
Tremblement	184 (3.0)	471 (7.6)
Infections des voies urinaires		
Infections des voies urinaires	204 (3.3)	185 (3.0)
Affections Rhumatologiques		
Affections Rhumatologiques		
Lombalgies	356 (5.8)	321 (5.2)
Arthralgies	289 (4.7)	236 (3.8)
Pathologie musculo-squelettique	1374 (22.5)	1313 (21.1)
Affections CV		
Affections CV	375 (6.1)	375 (6.0)
HTA	297 (4.9)	315 (5.1)

Affections Cutanées	769 (12.6)	893 (14.4)
Œdème périphérique	180 (2.9)	219 (3.5)
Œdème généralisé	2 (0.0)	2 (0.0)
Hyperhidrose	169 (2.8)	422 (6.8)
Pathologies du système immunitaire	63 (1.0)	63 (1.0)
Pathologies tumorales	149 (2.4)	144 (2.3)
Hypoglycémie	104 (1.7)	360 (5.8)

R.E. Amori, J. Lau, A.G. Pittas, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes, systematic review and meta-analysis

Méta-analyse sur 20 études concernant la sitagliptine et la vildagliptine [dont 13 à 16, 18,19,21,39,42,43,48,51 à 54] randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées versus produit actif (metformine, pioglitazone, SH) ou placebo, sur un total de 9812 patients avec un suivi de 12 à 52 semaines.

Résultats : Efficacité des inhibiteurs de la DPP4 versus PBO avec une baisse moyenne de l'HbA1c à la fin des études de -0.74% (IC95% $[-0.85 ; -0.62]$) et plus précisément de la sitagliptin vs placebo -0.74% ($-0.84 ; -0.63$) et de la vildagliptine vs placebo -0.73% ($-0.94 ; -0.52$). En revanche, les gliptines semblent moins efficaces vs autres ADO 0.21 (0.02 ; 0.39). Concernant la survenue d'effets indésirables (EI), cette étude ne retrouve pas de risque accru sous gliptine dans la survenue d'EI gastro-intestinaux (nausée RR: 0.89 (0.58 ;1.36), vomissement RR : 0.69 (0.42 ;1.15), diarrhée RR : 0.80 (0.42 ;1.54) et douleur abdominale RR : 0.73 (0.36 ; 1.45). En revanche il existe un risque plus important de survenue d'infection urinaire (3,2% sous inhibiteur de la DPP4 versus 2,4%, RR: 1.5; IC95% [1.04-2.2]) sous sitagliptine et vildagliptine, ainsi que de céphalée surtout sous vildagliptine (5.1% sous inhibiteur de la DPP4 versus 3.9%, RR: 1.4; IC95% [1.1-1.7]).

Les événements indésirables (EI) , n :9812

	SITA % (IC95%)	VILDA % (IC95%)	Total DPP 4 % (IC95%)	Contrôle % (IC95%)	Risque Relatif RR (IC95%)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	-	-	6.3 (5.1-7.7)	6.4 (4.9-8.4)	0.99 (0.81-1.21)
	5.7 (4.0-8.0)	-	-	4.7 (2.8-8.0)	1.09 (0.84-1.43)
	-	6.8 (5.3-8.6)	-	8.0 (6.5-9.8)	0.88 (0.65-1.18)
Rhinopharyngite	-	-	6.4 (5.1-7.8)	6.1 (5.0-7.4)	1.17 (0.98-1.40)
	5.3 (3.5-7.9)	-	-	4.5 (3.0-6.7)	1.38 (1.06-1.81)*
	-	7.3 (5.8-9.3)	-	7.3 (6.0-8.9)	1.02 (0.80-1.29)
Grippe	-	-	4.1 (3.3-5.1)	4.7 (3.8-5.9)	0.87 (0.64-1.19)
	4.0 (3.1-5.1)	-	-	4.4 (3.4-5.8)	0.95 (0.65-1.39)
	-	4.2 (2.5-7.1)	-	5.3 (3.7-7.4)	0.73 (0.42-1.27)
Sinusite	-	-	2.0 (1.3-3.1)	3.4 (2.4-4.8)	0.61 (0.34-1.12)
	2.2 (1.4-3.4)	-	-	2.5 (1.6-3.9)	0.81 (0.41-1.58)
	-	1.2 (0.3-4.1)	-	1.2 (0.3-4.1)	0.20 (0.05-0.78)*
Toux	-	-	2.9 (2.1-4.0)	2.4 (1.7-3.5)	1.07 (0.65-1.78)
	2.5 (1.7-3.5)	-	-	2.6 (1.8-3.9)	0.95 (0.54-1.66)
	-	4.8 (2.6-8.6)	-	1.7 (0.7-4.1)	1.86 (0.57-6.11)
Affections Gastro-intestinales					
Nausée	-	-	3.1 (2.0-4.7)	2.7 (2.1-3.4)	0.89 (0.58-1.36)
	2.1 (1.4-3.0)	-	-	1.4 (0.7-2.4)	1.46 (0.88-2.43)
	-	3.4 (2.6-4.6)	-	5.2 (3.6-7.4)	0.57 (0.37-0.88)*
Vomissement	-	-	1.3 (0.8-2.2)	1.5 (0.9-2.6)	0.69 (0.42-1.15)
	1.1 (0.6-2.0)	-	-	1.2 (0.8-1.9)	0.86 (0.45-1.65)
	-	-	-	-	0.49 (0.21-1.11)
Douleur abdominale	-	-	2.4 (1.8-3.2)	3.2 (1.7-5.7)	0.73 (0.36-1.45)
	2.5 (1.8-3.3)	-	-	2.6 (1.7-3.9)	0.92 (0.47-1.80)
	-	-	-	-	0.32 (0.16-0.66)*
Diarrhée	-	-	3.8 (2.8-5.1)	4.0 (1.8-8.5)	0.80 (0.42-1.54)
	3.6 (2.5-5.1)	-	-	2.8 (1.8-4.6)	1.21 (0.81-1.80)
	-	4.0 (2.0-8.0)	-	9.9 (2.7-30.7)	0.34 (0.14-0.81)*
Affections du SN					
Céphalée	-	-	5.1 (4.1-6.4)	3.9 (3.1-4.8)	1.38 (1.10-1.72)*
	3.6 (2.9-4.5)	-	-	3.1 (1.9-4.9)	1.24 (0.82-1.87)
	-	6.3 (5.0-8.0)	4.4 (3.4-5.6)	-	1.47 (1.12-1.94)*
Infections des voies urinaires	-	-	3.2 (2.3-4.5)	2.4 (1.8-3.2)	1.52 (1.04-2.21)*
	3.1 (2.1-4.6)	-	-	2.6 (1.9-3.5)	1.42 (0.95-2.11)
	-	3.6 (1.5-8.3)	-	1.3 (0.5-3.3)	2.72 (0.85-8.68)
Hypoglycémie	-	-	1.6 (0.7-3.2)	1.4 (0.6-3.4)	0.97 (0.50-1.86)
	1.8 (0.9-3.3)	-	-	1.5 (0.2-8.5)	0.92 (0.30-2.87)
	-	1.4 (0.4-4.8)	-	1.2 (0.3-5.7)	0.84 (0.60-1.19)

* statistiquement significatif

4-4-3/ Saxagliptine

4-4-3-a/ Etudes princeps

R.A. Defronzo, M.N. Hissa, A.J. Garber, J.L. Gross, R.Y. Duan, S.Ravichandran, R.S. Chen,The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo et réalisée en intention de traiter (ITT) chez 743 patients répartis en 4 bras (placebo + metformine, saxagliptine 2.5 mg + metformine, saxagliptine 5mg + metformine et saxagliptine 10mg + metformine) durant 24 semaines. Population : Hommes et femmes diabétiques de type II de 18 à 77 ans avec une HbA1c entre 7 et 10% sous monothérapie par metformine (1500 à 2250 mg/j).

Objectif : Efficacité et tolérance d'une bithérapie par saxagliptine + metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie.

Critères d'exclusion principaux: Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuropolydypsique actuel, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, corticothérapie itérative ou autre pathologie endocrinienne, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante, prise de traitement inducteur ou inhibiteur enzymatique CYP3A4.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 743 patients inclus sur 1462. 543 patients sur les 743 ont terminé les 24 semaines de l'étude. Effectif d'arrêt prématuré : 37.4% dans le groupe placebo, 22.9% dans le groupe 2.5 mg de saxagliptine, 25.1% dans celui de 5mg et 22.7% dans le groupe de 10 mg de saxagliptine pour des raisons de contrôle glycémique insuffisant ou survenue d'EI. Au terme des 24 semaines, réduction de -0.73% de l'HbA1c (IC95% [-0.92 ; -0.53]) dans le groupe de 2,5 mg de saxagliptine, -0.83% (IC95% [-1.02 ; -0.63]) dans le groupe de 5 mg et de -0.72% (IC95% [-0.91 ; -0.52]) dans le groupe de 10 mg de saxagliptine avec une différence statistiquement significative versus placebo ($p < 0.0001$).

Effets indésirables : 1 décès survenu dans le groupe PBO par choc cardiogénique, 64.8% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 74.3 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative.

Les événements indésirables (EI) n :743					
	PBO + MET n: 179	2.5 mg SAXA + MET n: 192	5 mg SAXA + MET n:191	10 mg SAXA + MET n:181	Total SAXA + MET n: 564
≥ 1 EI n(%)	116 (64.8)	153 (79.7)	134 (70.2)	132 (72.9)	419 (74.3)
≥ 1 EI sévère	5 (2.8)	5 (2.6)	8 (4.2)	5 (2.8)	18 (3.2)
Décès (par choc cardiogénique)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	2 (1.1)	5 (2.6)	6 (3.1)	5 (2.8)	16 (2.8)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	9 (5.0)	13 (6.8)	9 (4.7)	15 (8.3)	37 (6,6)
Rhinopharyngite	14 (7.8)	18 (9.4)	13 (6.8)	18 (9.9)	49 (8.7)
Grippe	13 (7.3)	12 (6.3)	12 (6.3)	10 (5.5)	34 (6.0)
Toux	6 (3.4)	10 (5.2)	6 (3.1)	3 (1.7)	19 (3.4)
Affections Gastro-intestinales					
	43 (24)				130 (23)
Diarrhée	20 (11.2)	19 (9.9)	11 (5.8)	10 (5.5)	40 (7.1)
Dyspepsie	6 (3.4)	4 (2.1)	10 (5.2)	4 (2.2)	18 (3.2)
Affections du SN					
Céphalée	13 (7.3)	18 (9.4)	11 (5.8)	16 (8.8)	45 (8.0)
Douleur des membres inférieurs	10 (5.6)	5 (2.6)	4 (2.1)	8 (4.4)	17 (3.0)
Infections des voies urinaires					
	8 (4.5)	10 (5.2)	10 (5.2)	9 (5.0)	29 (5.1)
Affections Rhumatologiques					
Arthralgies	5 (2.8)	8 (4.2)	8 (4.2)	9 (5.0)	25 (4.4)
Lombalgies	12 (6.7)	11 (5.7)	5 (2.6)	8 (4.4)	24 (4.3)
Affections Cutanées					
	14 (7,8)				47 (8,3)
Affections CV					
HTA	6 (3.4)	11 (5.7)	4 (2.1)	5 (2.8)	20 (3.5)
Hypoglycémie rapportée					
	9 (5.0)	15 (7.8)	10 (5.2)	7 (3.9)	32 (5.7)
Hypoglycémie confirmée					
	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (0.5)

P. Hollander, J. Li, E. Allen, R. Chen .Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 565 patients entre mars 2006 et octobre 2007. Patients de 18 à 77 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie type pioglitazone 30 ou 45 mg/j ou rosiglitazone 4 ou 8 mg/j, avec une HbA1c entre 7 et 10,5%. Patients répartis en 3 bras: 184 patients dans le groupe placebo+ thiazolidinedione (TZD), 195 dans le groupe 2,5mg de saxagliptine (SAXA) + TZD et 186 dans celui SAXA 5mg + TZD.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une bithérapie par saxagliptine + TZD chez des patients insuffisamment contrôlés par une TDZ en monothérapie.

Critères d'exclusion principaux :Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuro-polydypsique actuel, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, corticothérapie itérative ou autre pathologie endocrinienne, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante, prise de traitement inducteur ou inhibiteur enzymatique CYP3A4.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 565 patients inclus sur 1200. 128 arrêts prématurés dont 49 pour contrôle glycémique insuffisant (19 soit 10.3% dans le groupe PBO, 18 soit 9.7% dans le groupe SAXA 2.5 mg et 12 soit 6.5% dans le groupe SAXA 5 mg) et 18 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 5,2 et 11).A 24 semaines, diminution significative de l'HbA1c dans les groupes SAXA + TZD (- 0.66% [p= 0.0007] sous 2.5 mg de SAXA et - 0.94% [p< 0.0001] dans le groupe SAXA 5 mg) versus PBO + TZD (- 0.30%), avec une efficacité d'autant plus élevée que l'HbA1c est élevée au départ.

Effets indésirables : Un décès survenu dans le groupe SAXA 2.5 mg de mécanisme non précisé. 66.8% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 68 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative.

Les évènements indésirables n: 565				
	SAXA 2.5 mg + TZD n : 195	SAXA 5 mg + TZD n : 186	Total SAXA + TZD n :381	PBO + TZD n : 184
El n (%)				
≥1 EI	121 (62.1)	138 (74.2)	259(68)	123 (66.8)
≥ 1 EI imputable à traitement médicamenteux	31 (15.9)	34 (18.3)	65 (17)	32 (17.4)
Décès	1 (0.5)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
≥1 EI sévère	8 (4.1)	7 (3.8)	15 (3,9)	10 (5.4)
≥ 1 EI sévère imputable à traitement médicamenteux	1 (0.5)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0.5)
Perdus de vue	3 (1,5)	6 (3,2)	9 (2,4)	2 (1,1)
Arrêt pour EI sévère	0 (0)	1 (0.5)	1 (0,3)	3 (1.6)
Arrêt pour EI	3 (1.5)	11 (5.9)	14 (3,7)	6 (3.3)
Affections Respiratoires				
Infection des voies aériennes supérieures	15 (7.7)	17 (9.1)	32 (8,4)	13 (7.1)
Rhinopharyngite	6 (3.1)	9 (4.8)	15 (3,9)	11 (6.0)
Affections du SN				
Etourdissement	5 (2.6)	6 (3.2)	11 (2,88)	10 (5.4)
Céphalée	9 (4.6)	10 (5.4)	19 (5)	7 (3.8)
Infections des voies urinaires				
	7 (3.6)	12 (6.5)	19 (5)	12 (6.5)
Affections Rhumatologiques				
Arthralgies	11 (5.6)	5 (2.7)	16 (4,2)	5 (2.7)
Affections cutanées				
Œdème périphérique	6 (3.1)	15 (8.1)	21 (5,5)	8 (4.3)
Urticaire			3 (0,8)	2 (0,5)
Sd Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Œdème de Quincke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections CV				
HTA	11 (5.6)	8 (4.3)	19 (5)	9 (4.9)
Autres (non définies)	3 (1,5)	10 (5,4)	13 (3,4)	10 (5,4)
Hypoglycémie rapportée				
	8(4.1)	5 (2.7)	13 (3,4)	7 (3.8)
Hypoglycémie confirmée				
	1(0.5)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)

A.R. Chacra, G.H. Tan, A. Apanovitch, S. Ravichandran, J. List, R. Chen. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial

Essai de phase III, durant 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé en ITT chez 768 patients. Patients de 18 à 77 ans, diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (SH) à dose sub-maximale, avec une HbA1c entre 7.5 et 10%. Traitement SH initial remplacé 4 semaines avant le début de l'étude par de la glyburide (GLY) (ou glibenclamide). Patients répartis en 3 bras : 267 patients dans le groupe placebo + GLY de 10 à 15 mg/j, 248 dans le groupe 2.5mg de saxagliptine (SAXA) + GLY et 253 dans celui SAXA 5mg + GLY.

Objectif : Efficacité et tolérance d'une bithérapie par saxagliptine + SH à une posologie optimale non maximale chez des patients insuffisamment contrôlés par un SH en monothérapie.

Critères d'exclusion principaux: Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuropolydypsique actuel, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV ou autre pathologie endocrinienne, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats : 768 patients inclus sur 2040. 205 arrêts prématurés dont 145 pour contrôle glycémique insuffisant (66 dans le groupe PBO, 41 dans le groupe SAXA 2.5 mg et 38 dans le groupe SAXA 5 mg) et 11 pour survenue d'effets indésirables (respectivement 4,1 et 6). A 24 semaines, diminution significative de l'HbA1c dans les groupes SAXA + GLY (- 0.54% (IC95% [-0.5 ; -0.6]) sous 2.5 mg de SAXA et - 0.64% (IC95% [-0.6 ; -0.7]) (p< 0.0001) dans le groupe SAXA 5 mg) versus PBO + GLY (+ 0.08%).

Effets indésirables : Un décès survenu dans le groupe PBO suite à un arrêt cardiorespiratoire. 76.8% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 73 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative.

Conflit d'intérêt : Dr Chacra: membre de la Latin American Diabetes Advisory Board pour Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca, Dr Tran: membre du conseil consultative pour Novo Nordisk and sanofi-aventis et a perçu des honoraires de Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi-aventis and Merck. Drs Apanovitch, Ravichandran, List and Chen sont employés par Bristol-Myers Squibb.

Les évènements indésirables n: 768				
	SAXA 2.5 mg + GLY n = 248	SAXA 5 mg + GLY n = 253	Total SAXA + GLY n = 501	PBO + GLY n = 267
Effets Indésirables (EI) (%)				
≥1 EI	186 (75.0)	183 (72.3)	369 (73)	205 (76.8)
≥1 E imputable à un traitement médicamenteux	49 (19.8)	54 (21.3)	103 (20,6)	38 (14.2)
Arrêt pour survenue EI	3 (1.2)	8 (3.2)	11 (2,2)	4 (1.5)
Perdus de vue	5 (2)	4 (1,6)	9 (1,8)	3 (1,1)
≥1 EI sévère	4 (1.6)	6 (2.4)	8 (1,6)	6 (2.2)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement médicamenteux	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour EI sévère	0 (0)	1 (0.4)	1 (0,2)	1 (0.4)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)
Affections Respiratoires				
Infection des voies aériennes supérieures	11 (4.4)	16 (6.3)	27 (5,4)	18 (6.7)
Rhinopharyngite	14 (5.6)	15 (5.9)	29 (5,8)	18 (6.7)
Grippe	13 (5.2)	10 (4.0)	23 (4,6)	16 (6.0)
Toux	13 (5.2)	10 (4.0)	23 (4,6)	13 (4.9)
Affections Gastro-intestinales				
Diarrhée	14 (5.6)	10 (4.0)	24 (4,8)	14 (5.2)
Affections du SN				
Céphalée	19 (7.7)	19 (7.5)	38 (7,6)	15 (5.6)
Douleur des membres inférieurs	11 (4.4)	9 (3.6)	20 (4)	15 (5.6)
Infections des voies urinaires				
	13 (5.2)	27 (10.7)	40 (8)	22 (8.2)
Affections Rhumatologiques				
Lombalgies	12 (4.8)	15 (5.9)	27 (5,4)	12 (4.5)
Affections cutanées				
Edème localisé non imputable	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)	0 (0)
Autres	22 (8,9)	12 (4,7)	34 (6,8)	13 (4,9)
Sd Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edème de quincke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections CV				
HTA	9 (3.6)	16 (6.3)	25 (5)	6 (2.2)
Autres (non précisées)	5 (2)	10 (4)	25 (5)	10 (3,7)
Hypoglycémie Rapportée				
	33 (13.3)	37 (14.6)	70 (14)	27 (10.1)
Hypoglycémie Confirmée				
	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1,6)	2 (0.7)

J. Rosenstock, C. Aguilar-Salinas, E. Klein, S. Nepal, J. List, R. Chen, Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes

Essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé vs placebo et réalisé en intention de traiter (ITT) chez 401 patients répartis en 4 bras (placebo, saxagliptine 2.5 mg, saxagliptine 5mg et saxagliptine 10mg) durant 24 semaines. Population : Hommes et femmes diabétiques de type II sous règles hygiéno-diététiques seules sans traitement ADO et dont le diabète a été diagnostiqué il y a 6 mois au moins, de 18 à 77 ans avec une HbA1c $\geq 7\%$. Deux études parallèles avec deux populations différentes : l'une, principale concernant les patients avec une HbA1c entre 7 et 10% et l'autre mineure pour les patients dont l'HbA1c est entre 10 et 12 %.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement initial par saxagliptine chez des patients insuffisamment contrôlés par les règles hygiéno-diététiques seules et naïfs de tout traitement antidiabétique oral.

Critères d'exclusion principaux: Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuro-polydypsique actuel, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV ou autre pathologie endocrinienne, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats de l'étude principale: 401 patients inclus sur 1035. 265 patients sur les 401 ont terminé les 24 semaines de l'étude. Effectif d'arrêt prématuré : 42 % (soit 40/95) dans le groupe PBO, 28,4% (soit 29/102) dans le groupe saxagliptine 2.5 mg, 35,8% (soit 38/106) dans celui de 5mg et 29,6% (soit 29/98) dans le groupe de 10 mg de saxagliptine, pour des raisons de contrôle glycémique insuffisant (respectivement 26.3% (25/40) ,14.7% (15/29), 19.8% (21/38) et 14.3% (14/29)) ou survenue d'EI (respectivement 4/40, 3/29, 3/38 et 4/29). Au terme des 24 semaines, réduction de -0.43% de l'HbA1c dans le groupe de 2.5 mg de saxagliptine, -0.45% dans le groupe de 5 mg et de -0.54% dans le groupe de 10 mg de saxagliptine versus - 0.2% dans le groupe PBO ($p < 0.0001$).

Résultats de l'étude secondaire : 66 patients inclus avec une HbA1c moyenne 10.7%. 41 arrêts prématurés dont 30/41 pour contrôle glycémique insuffisant et 2 pour effets indésirables. Seuls 25 patients ont terminé les 24 semaines de l'étude avec une baisse moyenne de l'HbA1c de - 1.9%.

Effets indésirables : 71.6% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 75.5 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative. Principaux effets indésirables : céphalée 8.2%, bronchite 8.8% et atteinte dermatologique. De plus, épisodes de lymphopénies d'évolution spontanément favorable en quelques semaines sous saxagliptine dans les 4 groupes : PBO - 0.06.10³, SAXA 2.5 mg -0.03. 10³, SAXA 5mg - 0.07. 10³, SAXA 10mg - 0.18.10³.

Les événements indésirables (EI) , n :401					
	PBO n = 95	2.5 mg SAXA n = 102	5 mg SAXA n = 106	10 mg SAXA n = 98	Total SAXA n = 306
≥1 EI n(%)	68 (71,6)	76 (74,5)	80 (75,5)	75 (76,5)	231 (75,5)
≥ 1 EI imputable au traitement	10 (10,5)	13(12,7)	14 (13,2)	17 (17,3)	44 (14,4)
≥ 1 EI sévère	3(3,2)	3(2,9)	6(5,7)	2(2)	11 (3,6)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	0 (0)	0 (0)	1(0,9)	0 (0)	1(0,3)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI sévère	0 (0)	2(2)	0 (0)	1 (1)	3 (1)
Arrêt pour cause d'EI	0 (0)	4(3,9)	3 (2,8)	5 (5,1)	12 (3,9)
Perdus de vue	4 (4,2)	0 (0)	2 (1,9)	3 (3,1)	5 (1,6)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	11 (11.6)	7 (6.9)	9 (8.5)	11 (11.2)	27 (8,8)
Rhinopharyngite	6 (6.3)	6 (5.9)	6 (5.7)	6 (6.1)	18(5,9)
Grippe	1 (1.1)	4 (3.9)	4 (3.8)	5 (5.1)	13 (4,2)
Sinusite	3 (3.2)	5 (4.9)	6 (5.7)	6 (6.1)	17 (5,6)
Affections Gastro-intestinales					
Diarrhée	3 (3.2)	7 (6.9)	1 (0.9)	6 (6.1)	14 (4,6)
Affections du SN					
Douleur des membres inférieurs	4 (4.2)	8 (7.8)	3 (2.8)	3 (3.1)	14 (4,6)
Céphalée	7 (7.4)	4 (3.9)	10 (9.4)	11 (11.2)	25(8,2)
Etourdissement	5 (5.3)	1 (1.0)	5 (4.7)	1 (1.0)	7 (2,3)
Infections des voies urinaires					
	4 (4.2)	8 (7.8)	9 (8.5)	4 (4.1)	21 (6,9)
Affections Rhumatologiques					
Arthralgies	3 (3.2)	1 (1.0)	4 (3.8)	5 (5.1)	10 (3,3)
Lombalgies	5 (5.3)	1 (1.0)	7 (6.6)	0	8 (2,6)
Affections Cutanées					
	9(9,5)	16(15,7)	14(13,2)	12(12,2)	42 (13,7)
Urticaire	1 (1,1)				11 (3,6)
Prurit	0 (0)				4 (1,3)
Hypoglycémie rapportée					
	6 (6.3)	3 (2.9)	5 (4.7)	8 (8.2)	16 (5,2)
Hypoglycémie confirmée					
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

4-4-3-b/ Autres études

M. Jadzinsky, A. Pfützner, E. Paz-Pacheco, Z. Xu, E. Allen, R. Chen, Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial

Essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé et réalisé en intention de traiter (ITT) chez 1306 patients répartis en 4 bras (placebo (PBO) + metformine (MET), saxagliptine (SAXA) 5 mg + MET de 500 à 2000mg/j, SAXA 10mg + MET et SAXA 10mg + PBO) durant 24 semaines. Population : Hommes et femmes diabétiques de type II diagnostiqués il y a moins d'un mois et sous règles hygiéno-diététiques seules, de 18 à 77 ans avec une HbA1c entre 8 et 12 %.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement initial par bithérapie SAXA + MET vs monothérapie SAXA ou MET chez des patients insuffisamment contrôlés par les règles hygiéno-diététiques seules et naïfs de tout traitement médicamenteux.

Critères d'exclusion principaux: Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuropolydypsique actuel, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV ou autre pathologie endocrinienne, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante, prise de traitement inducteur ou inhibiteur enzymatique CYP3A4.

Critère de jugement principal : HbA1c à 24 semaines.

Résultats: 1306 patients inclus sur 2936. 991 patients seulement ont terminé les 24 semaines de l'étude. Répartition des arrêts prématurés: 25.9 % (soit 85/328) dans le groupe PBO + MET, 32.8% (soit 110/335) dans le groupe PBO + SAXA 10mg, 18.1% (soit 58/320) dans celui de SAXA 5mg + MET et 19.2% (soit 62/323) dans le groupe de 10 mg de SAXA + MET, pour des raisons de contrôle glycémique insuffisant (respectivement 35.3% (30/85), 58.2% (64/110), 34.5% (20/58) et 30.6% (19/62)) ou survenue d'EI (respectivement 11/85, 8/110, 7/58 et 7/62). Au terme des 24 semaines, réduction de - 2.5% de l'HbA1c dans les groupes SAXA 5 et 10 + MET versus - 1.7% dans le groupe SAXA 10 en monothérapie et - 2% dans le groupe MET en monothérapie (p < 0.0001). De manière plus spécifique, pour des HbA1c de départ entre 8 et 9% réduction de - 1.9% , - 2%, - 1.2% et - 1.4 % respectivement et pour des HbA1c > 10% une baisse de - 3.3%, - 3.3%, - 2.5% et - 2.7% respectivement.

Effets indésirables: 3 décès survenus dans le groupe MET + PBO de mécanismes non précisés mais considérés par les auteurs comme non iatrogènes. 55.3% (541/978) d'effets indésirables dans le cumul des groupes SAXA versus 58.5 % dans le groupe MET seule, différence non significative.

Lymphopénie à 24 semaines d'évolution spontanément favorable dans les groupes SAXA 10 + PBO (- 0.16. 10³) et SAXA 10 + MET (- 0.10.10³).

Limites de l'étude, différence d'exposition en aveugle entre les groupes de bithérapie et de monothérapie, cette phase étant la plus propice à la survenue d'effets indésirables.

Conflits d'intérêt multiples chez tous les auteurs.

Les événements indésirables (EI) , n :1306					
	5 mg SAXA +MET n = 320	10 mg SAXA + MET n = 323	10 mg SAXA + PBO n = 335	Total SAXA n = 978	MET + PBO n = 328
≥1 EI n(%)	177 (55.3)	185 (57.3)	179 (53.4)	541 (55.3)	192 (58.5)
≥ 1 EI imputable au traitement	33 (10.3)	61 (18.9)	40 (11.9)	134 (13,7)	59 (18.0)
≥ 1 EI sévère	8 (2.5)	12 (3.7)	6 (1.8)	26 (2,65)	8 (2.4)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0)	4 (0,4)	0 (0)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)
Arrêt pour cause d'EI	8 (2.5)	7 (2.2)	8 (2.4)	23 (2,35)	11 (3.4)
Arrêt pour cause d'EI sévère	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0)	4 (0,4)	1 (0.3)
Perdus de vue	11 (3,43)	10 (3,1)	15 (4,47)	36 (3,7)	15 (4,6)
Affections Respiratoires					
Rhinopharyngite	22 (6.9)	8 (2.5)	14 (4.2)	44 (4,5)	13 (4.0)
Affections Gastro-intestinales					
Diarrhée	22 (6.9)	31 (9.6)	10 (3.0)	63 (6,4)	24 (7.3)
Affections du SN					
Céphalée	24 (7.5)	32 (9.9)	21 (6.3)	77 (7,9)	17 (5.2)
Affections Cutanées					
Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
(Edème de quincke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections CV					
HTA	15 (4.7)	17 (5.3)	15 (4.5)	47 (4,8)	11 (3.4)
Autres (non préci- sées)	7 (2,2)	8(2,5)	10 (3)	25 (2,55)	16 (4)
Hypoglycémie rapportée					
Hypoglycémie confirmée	11 (3.4)	16 (5.0)	5 (1.5)	32 (3,3)	13 (4.0)
	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	2 (0,2)	1 (0.3)

A. Pfützner, E. Paz-Pacheco, E. Allen, R. Frederich & R. Chen, Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks.

Extension à 76 semaines de suivi de l'essai de phase III "M. Jadzinsky, A. Pfützner, E. Paz-Pacheco, Z. Xu, E. Allen, R. Chen, Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial". En résumé, 1306 patients répartis en 4 bras (placebo (PBO) + metformine (MET), saxagliptine (SAXA) 5 mg + MET de 500 à 2000mg/j, SAXA 10mg + MET et SAXA 10mg + PBO) durant 24 semaines. Les patients avec une glycémie veineuse >2.24g à S6, >2.2g à S8 ou >2g à S12 ont ensuite été introduits dans une seconde étude randomisée en ITT de 52 semaines pour un total de 76 semaines de suivi. La population est identique. La répartition des groupes également. Aucune modification de posologie (SAXA, MET) par rapport à la dose préétablie dans l'essai de 24 semaines. La seule modification éventuelle de traitement est l'introduction de pioglitazone de 15 à 45 mg/j pour les patients avec une HbA1C >8% entre S30 et S 50 ou >7.5% à S 63.

Critère de jugement principal : HbA1c à 76 semaines.

Résultats: 1306 patients randomisés, 1240 inclus dans le suivi de 76 semaines et 1103 (84.5%) suivis (418 perdus de vue durant les 24 ères semaines et 137 durant les 56 suivantes) dont les 991 (75.9%) patients ayant terminé le suivi des 24 semaines. 888 patients ont terminé le suivi de 76 semaines soit 68% dont 613 (47%) sans nécessité d'adjonction de pioglitazone. Au terme des 76 semaines, réduction de -2.31% (IC95% [-2.44, -2.18]) de l'HbA1c dans le groupe SAXA 5mg+MET soit -0,52 (IC95% [-0,71 ; -0,33]) versus MET seule, de -2.33% (IC95% [-2.46, -2.20]) dans le groupe SAXA 10mg + MET soit -0.54 (IC95% [-0.73 ; -0.35]) versus MET, -1.55% (IC95% [-1.70, -1.40]) dans le groupe SAXA 10mg + PBO et -1.79% (IC95% [-1.93, -1.65]) dans le groupe MET + PBO ($p < 0.0001$).

Effets indésirables: 10 décès dont 1 de tétanos dans le groupe SAXA 5mg + MET, 2 dans le groupe SAXA 10 + MET (ACR, Mort subite), 2 dans le groupe SAXA 10 + PBO (AVC, Coronaropathie) et 5 dans le groupe MET + PBO (Insuffisance cardiaque, Myocardite, Sepsis, AVC). 46.3% (454/978) d'effets indésirables dans le cumul des groupes SAXA versus 68,3 % dans le groupe MET seule.

Les événements indésirables (EI), n :1306					
	5 mg SAXA +MET n = 320	10 mg SAXA + MET n = 323	10 mg SAXA + PBO n = 335	Total SAXA n = 978	MET + PBO n = 328
≥1 EI n(%)	211 (65.9)	221 (68.4)	222 (66.3)	654 (66,9)	224 (68.3)
≥ 1 EI imputable au traitement	45 (14.1)	72 (22.3)	59 (17.6)	176 (18)	67 (20.4)
≥ 1 EI sévère	16 (5.0)	22 (6.8)	16 (4.8)	54 (5,5)	15 (4.6)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0.3)	4 (1.2)	0 (0)	5 (0,5)	1 (0.3)
Décès	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (0,5)	5 (1.5)
Arrêt pour cause d'EI	14 (4.4)	10 (3.1)	14 (4.2)	38 (3,88)	14 (4.3)
Arrêt pour cause d'EI sévère	2 (0.6)	4 (1.2)	0 (0)	6 (0,6)	2 (0.6)
Affections Respiratoires					
Rhinopharyngite	29 (9.1)	19 (5.9)	24 (7.2)	72 (7,36)	19 (5.8)
Grippe	20 (6.3)	13 (4.0)	17 (5.1)	50 (5,11)	19 (5.8)
Infection respiratoire haute	15 (4.7)	19 (5.9)	14 (4.2)	48 (4,9)	10 (3.0)
Affections Gastro- intestinales					
Diarrhée	26 (8.1)	41 (12.7)	12 (3.6)	79 (8,07)	30 (9.1)
Infections des voies urinaires					
	13 (4.1)	22 (6.8)	23 (6.9)	58 (5,93)	25 (7.6)
Affections du SN					
Céphalée	31 (9.7)	36 (11.1)	31 (9.3)	98 (10)	18 (5.5)
Affections Cutanées					
Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections CV					
HTA	27 (8.4)	21 (6.5)	19 (5.7)	67 (6,85)	17 (5.2)
Lymphopénie					
	0 (0)	3 (0,9)	7 (2,1)	10 (1)	1 (0,3)
Hypoglycémie rapportée					
	15 (4.7)	22 (6.8)	7 (2.1)	44 (4,5)	20 (6.1)
Hypoglycémie confirmée					
	0 (0)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0,9)	2 (0.6)

S. Sankoh, J. Rosenstock, J.F. List, Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes.

Deux essais de phase III multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés vs placebo et réalisés ITT, l'un chez 338 patients répartis en 6 bras (placebo, saxagliptine 2.5 mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40 mg) durant 12 semaines et l'autre chez 85 patients (issus de la première étude) sur 6 semaines, répartis en 2 bras (PBO et SAXA 100mg). Population : Hommes et femmes diabétiques de type II sous règles hygiéno-diététiques seules sans traitement ADO, de 21 à 70 ans avec une HbA1c entre 6.8 et 9.7%.

Objectif : Efficacité et tolérance d'un traitement initial par saxagliptine chez des patients insuffisamment contrôlés par les règles hygiéno-diététiques seules et naïfs de tout traitement médicamenteux.

Critères d'exclusion principaux: Antécédent d'acidocétose ou de coma hyperosmolaire, événement cardiovasculaire survenu il y a <6 mois, syndrome polyuro-polydypsique actuel, cardiopathie ou pathologie endocrinienne, asthmatique, hépatique, rénale, hématologique ou immunodépressive concomitante.

Critère de jugement principal : HbA1c à 12 semaines.

Résultats de l'étude principale: 336 patients inclus sur 363. 282 patients sur les 336 ont terminé les 12 semaines de l'étude. Effectif d'arrêt prématuré : 17.9 % (soit 12/67) dans le groupe PBO, 12.7% (soit 7/55) dans le groupe saxagliptine 2.5 mg, 21.2 % (soit 10/47) dans celui de 5mg, 14.3% (soit 9/63) dans le groupe de 10 mg, 20.3% (soit 11/54) dans le groupe de 20mg de saxagliptine et 13.4% (soit 7/52) dans le groupe de 40mg, pour des raisons de survenue d'EI (respectivement 1/67, 0, 1/47, 1/63, 1/54 et 1/52) ou d'inefficacité (respectivement 6/67, 2/55, 5/47, 5/63, 7/54 et 3/52). Au terme des 12 semaines, réduction de l'HbA1c de - 0.7% à - 0.9% dans les groupes de SAXA versus -0.27% ($p < 0.007$), sans différence significative ($p = 0.98$).

Résultats de l'étude secondaire : 85 patients randomisés (même population que l'étude principale), étude en simple aveugle contrôlée versus placebo de manière à évaluer la possibilité d'une plus grande efficacité d'une dose de 100mg/j de saxagliptine. 79 (93%) des patients ont terminé les 6 semaines de l'étude avec une baisse moyenne de l'HbA1c de - 1.09% versus - 0.36% dans le groupe PBO.

Effets indésirables : 79.1% d'effets indésirables dans le groupe PBO versus 79.28 % dans le cumul des groupes sous SAXA, différence non significative. Principaux effets indésirables : céphalée, rhinopharyngite, bronchite et nausée. De plus, épisodes de lymphopénies d'évolution spontanément favorable en quelques semaines sous saxagliptine dans les groupes de 20, 40 et 100 mg.

Les événements indésirables (EI) n = 338									
Low-dose cohort (n=338)								High-dose cohort (n=85)	
	PBO	2.5 mg SAXA	5 mg SAXA	10 mg SAXA	20 mg SAXA	40 mg SAXA	Total SAXA	PBO	100 mg SAXA
N	67	55	47	63	54	52	271	41	44
EI (%)	53(79.1)	44 (80.0)	36 (76.6)	49(77.8)	47 (87.0)	39(75.0)	215 (79,3)	24(58.5)	29 (65.9)
EI sévères	1 (1.5)	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.6)	1 (1.9)	0 (0)	3 (1,1)	0(0)	0 (0)
Arrêt pour cause d'EI	1 (1.5)	0 (0)	1 (2.1)	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	5 (1,84)	0 (0)	0 (0)
Perdus de vue	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	1 (2)	2 (0,74)	1 (2,5)	0 (0)
Affections Respiratoires									
Toux	3 (4.5)	4 (7.3)	3 (6.4)	1 (1.6)	3 (5.6)	3 (5.8)	14 (5,16)		
Rhinopharyngite	5 (7.5)	0 (0)	2 (4.3)	5 (7.9)	3 (5.6)	6(11.5)	16 (5,9)		
Infection des voies aériennes supérieures	4 (6.0)	6 (10.9)	3 (6.4)	6 (9.5)	6 (11.1)	0 (0)	21 (7,75)		
Affections Gastro-intestinales									
Nausée	5 (7.5)	1 (1.8)	2 (4.3)	2 (3.2)	2 (3.7)	5 (9.6)	12 (4,4)		
Constipation								2 (4.9)	3 (6.8)
Infections des voies urinaires	5 (7.5)	6 (10.9)	2 (4.3)	4 (6.3)	5 (9.3)	2 (3.8)	19 (7)	2 (4.9)	4 (9.1)
Affections du SN									
Asthénie								2 (4.9)	3 (6.8)
Céphalée	6 (9.0)	8 (14.5)	4 (8.5)	10(15.9)	6 (11.1)	5 (9.6)	33 (12,2)	2 (4.9)	5 (11.4)
Affections Rhumatologiques									
Arthralgies	2 (3.0)	6 (10.9)	3 (6.4)	3 (4.8)	5 (9.3)	2 (3.8)	19 (7)		
Hypoglycémie rapportée	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (13,6)
Hypoglycémie confirmée	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.5)

5/ Statistiques et fréquences globales

5-1/ Sitagliptine

	Nombre total de patient traité par SITA					% total atteint
	Mono n = 2105	+ MET n=2108	+ SH n=106	+ SH & MET n =116	+ TZD n = 175	Total SITA n = 4610
≥1 EI n(%)	1141 (54,2)	1460 (69,2)	59(55,7)	73 (62,9)	84 (48)	2817 (61,1)
≥ 1 EI imputable au traitement	228 (10,8)	302 (14,3)	12(11,3)	21 (18,1)	16 (9,1)	579 (12,6)
≥ 1 EI sévère	75 (3,6)	143 (6,8)	5 (4,7)	7 (6)	5 (2,9)	235 (5,1)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	3 (0,14)	1 (0,04)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	5 (0,1)
Décès	0 (0)	4 (0,2)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	5 (0,1)
Arrêt pour cause d'EI sévère	17 (0,8)	23 (1,1)	2 (1,9)	1 (0,9)	3 (1,7)	46 (1)
Arrêt pour cause d'EI	36 (1,7)	60 (2,8)	3 (2,8)	2 (1,7)	10 (5,7)	111 (2,4)
Affections Respiratoires						
Toux	18 (0,85)	37 (1,75)	-	-	-	55 (1,2)
Infection des voies aériennes supérieures	61 (2,9)	107 (5,1)	-	-	11 (6,3)	179 (3,9)
Rhinopharyngite	49 (2,3)	159 (7,5)	-	-	7 (4)	215 (4,7)
Sinusite	18 (0,85)	45 (2,1)	-	-	-	63 (1,4)
Grippe	35 (1,7)	21 (1)	-	-	7 (4)	63 (1,4)
Affections Gastro-intestinales						
Diarrhée	42 (2)	96 (4,6)	2 (1,9)	1 (0,9)	3 (1,7)	144 (3,1)
Nausée	23 (1,1)	45 (2,1)	0 (0)	1 (0,9)	2 (1,1)	71 (1,5)
Vomissement	8 (0,4)	23 (1,1)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,6)	35 (0,76)
Douleur abdominale	24 (1,1)	44 (2,1)	3 (2,8)	2 (1,7)	6 (3,4)	79 (1,7)
Affections du SN						
Douleur des membres inférieurs	15 (0,7)	44 (2,1)	-	-	4 (2,3)	63 (1,4)
Céphalée	48 (2,3)	17 (0,8)	-	-	10 (5,7)	75 (1,6)
Asthénie	12 (0,6)	36 (1,7)	-	-	-	48 (1,04)
Infections des voies urinaires						
	23 (1,1)	91 (4,3)	-	-	-	114 (2,5)
Affections Rhumatologiques						
Arthralgies	19 (0,9)	14 (0,7)	-	-	5 (2,9)	38 (0,8)
Lombalgies	26 (1,2)	15 (0,7)	-	-	3 (1,7)	44 (0,95)
Ostéoarthrite	4 (0,2)	33 (1,6)	-	-	-	37 (0,8)
Affections Cutanées						
Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Œdème de quincke	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
Œdème périphérique	1 (0,04)	13 (0,6)	-	-	7 (4)	21 (0,45)
Affections CV						
HTA	18 (0,85)	38 (1,8)	-	-	-	56 (1,2)
Hypoglycémie						
	30 (1,4)	52 (2,5)	8 (7,5)	19 (16,4)	0 (0)	109 (2,4)

5-2/ Vildagliptine

	Nombre total de patient traité par VILDA				% total atteint
	Monothérapie n = 2173	+ MET n = 5384	+ SH n = 441	+ TZD n = 597	Total VILDA n = 8149
≥1 EI n(%)	1166 (53,7)	2863 (53,2)	287 (65)	301 (50,4)	4398 (54)
≥ 1 EI sévère	49 (2,43)	382 (7,1)	9 (2)	12 (4)	452 (5,5)
Décès	2 (0,1)	9 (0,2)	0 (0)	0 (0)	11 (0,13)
Arrêt pour cause d'EI	72 (3,3)	267 (4,95)	10 (2,3)	27 (4,5)	355 (4,3)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	67 (3,1)	161 (3)	22 (5)	11 (1,8)	244 (3)
Rhinopharyngite	149 (6,8)	403 (7,5)	32 (7,3)	8 (1,3)	580 (7,1)
Grippe	4 (0,2)	213 (4)	15 (3,4)	-	232 (2,8)
Affections Gastro-intestinales					
Diarrhée	24 (1,2)	211 (3,9)	9 (2)	-	244 (3)
Nausée	12 (0,6)	145 (2,7)	9 (2)	10 (3,3)	176 (2,2)
Affections du SN					
Asthénie	7 (0,3)	130 (2,4)	29 (6,6)	9 (1,3)	163 (2)
Douleur des membres inférieurs	11 (0,54)	99 (1,85)	9 (2)	-	119 (1,5)
Céphalée	83 (3,8)	360 (6,7)	13 (2,9)	28 (4,7)	465 (5,7)
Etourdissement	86 (4,9)	289 (5,4)	-	10 (1,7)	366 (4,5)
Affections Rhumatologiques					
Arthralgies	-	121 (2,2)	-	12 (4)	133 (1,6)
Lombalgies	9 (0,44)	231 (4,3)	13 (2,9)	-	253 (3,1)
Ostéoarthrite	8 (0,44)	80 (1,5)	-	-	88 (1,1)
Affections CV					
HTA	18 (0,9)	104 (1,9)	-	-	122 (1,5)
Hyperhidrose					
Hyperhidrose	4 (0,2)	121 (2,2)	15 (3,4)	-	140 (1,7)
Hypoglycémie					
Hypoglycémie	17 (0,8)	71 (1,3)	10 (2,3)	2 (0,3)	98 (1,2)

5-3/ Saxagliptine

	Nombre total de patient traité par SAXA				% total atteint
	Monothérapie n = 956	+ MET n = 1207	+ SH n = 501	+ TZD n = 381	
≥1 EI n(%)	654 (68,4)	781 (64,7)	369 (73)	259 (68)	2063 (75,6)
≥ 1 EI imputable au traitement	84 (13,1)	94 (7,78)	103 (20,6)	65 (17)	346 (12,7)
≥ 1 EI sévère	20 (2,09)	38 (3,14)	8 (1,6)	15 (3,9)	79 (2,9)
≥ 1 EI sévère imputable au traitement	1 (0,15)	4 (0,33)	0	1 (0,3)	6 (0,22)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,04)
Arrêt pour cause d'EI sévère	3 (0,43)	4 (0,33)	1 (0,2)	1 (0,3)	9 (0,32)
Arrêt pour cause d'EI	25 (2,6)	31 (2,57)	11 (2,2)	14 (3,7)	81 (2,96)
Affections Respiratoires					
Infection des voies aériennes supérieures	48 (5)	37 (3,06)	27 (5,4)	32 (8,4)	144 (5,3)
Rhinopharyngite	48 (5)	79 (6,55)	29 (5,8)	15 (3,9)	171 (6,26)
Grippe	13 (2)	34 (2,81)	23 (4,6)	-	70 (2,56)
Affections Gastro-intestinales					
Diarrhée	24 (3,7)	93 (7,7)	24 (4,8)	-	141 (6,8)
Affections du SN					
Douleur des membres inférieurs	14 (2,2)	17 (1,4)	20 (4)	-	51 (1,87)
Céphalée	84 (8,78)	101 (8,37)	38 (7,6)	19 (5)	242 (8,86)
Etourdissement	7 (1,1)	-	-	11 (2,88)	18 (0,66)
Infections des voies urinaires					
	44 (4,6)	29 (2,4)	40 (8)	19 (5)	132 (4,8)
Affections Rhumatologiques					
Arthralgies	29 (3,03)	25 (2,07)	-	16 (4,2)	70 (2,56)
Lombalgies	8 (1,25)	24 (1,98)	27 (5,4)	-	59 (2,16)
Affections Cutanées					
Sd Steven Johnson	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
(Edème de quincke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Affections CV					
HTA	35 (5,46)	52 (4,3)	25 (5)	19 (5)	131 (4,8)
Autres (non précisées)	10 (1,56)	15 (1,24)	25 (5)	13 (3,4)	63 (2,3)
Hypoglycémie rapportée					
Hypoglycémie rapportée	27 (2,8)	59 (4,88)	70 (14)	13 (3,4)	169 (6,2)
Hypoglycémie confirmée					
Hypoglycémie confirmée	2(0,2)	5 (0,41)	8 (1,6)	1 (0,3)	16 (0,58)

6/ Résultats de phase IV

6-1/ Nombres d'articles inclus

Nous avons recueillis 12 articles de pharmacovigilance pour un total de 893 182 patients.

6-2/ Présentation des articles

6-2-1/ Sitagliptine

Références	Année de publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de Recommandation
60/R. Garg, W. Chen et al.	2010	786 656	Diabetes Care	NP 4
61/R. Garg et al.	2010	1	Diabetic Medicine	NP 4
62/B.N. Gross et al.	2010	1	The Annals of Pharmacotherapy	NP 4
63/H. Yanai	2010	1	Hepatobiliary Pancreat Dis Int	NP 4
64/M. Toyoda-Akui et al.	2011	1	Internal Medecine	NP 4
65/S. Skalli et al.	2010	1	Diabetic Medicine	NP 4
66/S. Desai et al.	2010	48	Archives of Internal Medicine	NP 4
67/D.P. Kao et al.	2008	1	Diabetic Medicine	NP 4
68/ R. Bekur et al.	2010	1	Indian Journal of Pharmacology	NP 4
69/D. Pitocco et al.	2011	1	Diabetes Research and Clinical Practice	NP 4

6-2-2/ Vildagliptine

Références	Année de publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de recommandation
70/C. M. Girgis et al	2011	1	Endocrine Practice	NP 4

6-2-3/ DPP-4 en général

Références	Année de publication	Nombre de patients	Revue	Niveau de preuve / Grade de recommandation
71/M.J. Willemen et al.	2011	106 469	Diabetes Care	NP 4

6-3/ Résumés

6-3-1/ Sitagliptine

R. Garg, W. Chen, M. Pendergras, Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin. A retrospective observational pharmacy claims analysis

Etude rétrospective menée à partir des banques de données de la « Medco National Integrated Database » recueillant les déclarations médicales et pharmaceutiques des deux compagnies Medco (USA) et Celesio (Allemagne). Etude comparative menée entre janvier 2007 et juin 2009 sur le risque relatif des pancréatites aiguës chez les patients diabétiques de type II sous exenatide (EXA) ou sitagliptine (SITA).

Au total, 74 8041 patients non diabétiques (ND) ont été comparés avec 38 615 patients diabétiques (D) dont 15826 sous SITA, 6545 sous EXA et 16244 correspondant au groupe contrôle (autres ADO: SH, TZD, MET). Ont été inclus tous les patients âgés de 18 à 63 ans, y compris ceux ayant des antécédents de pancréatopathies [ND: 455 (0.06%) versus 53 (0.14%) dans le groupe diabétique, $p < 0,0001$], pancréatites chroniques, intoxication alcoolique [ND : 1.881 (0.25%) versus 60 (0.16%) chez les diabétiques, $p:0.0002$], pathologies des voies biliaires

[ND: 4,500 (0.60%) versus 323 (0.84%), $p < 0.0001$] et hypertriglycéridémie [ND: 7.071 (0.95%) versus 661 (1.71), $p < 0.0001$]. Seuls ont été exclus les patients ayant souffert de pancréatite aiguë 6 mois avant le début du recueil.

1900 cas de pancréatites aiguës ont été recensés dont 1746 (0.4%) dans le groupe non diabétique et 154 (0.2%) chez les diabétiques, $p < 0.0001$ avec la répartition suivante : 22 dans le groupe EXA soit 0.3%, 67 dans le groupe SITA soit 0.4%) et 65 soit 0.4% dans le groupe contrôle. Le risque relatif ajusté de pancréatite aiguë serait de 2.1 (IC95% [1.7–2.5]) chez les patients diabétiques versus les non diabétiques. L'exenatide et la sitagliptine ne seraient pas un facteur de risque de pancréatites aiguës (RR ajusté:0.9 (IC95% [0.7–1.3]).

Cet article comporte de nombreux biais en plus de celui du recueil de données rétrospectif, notamment un biais de recrutement.

R. Garg, C. Hussey, S. Ibrahim, Pancreatitis associated with the use of sitagliptin and orlistat combination: a case report

Un cas de pancréatite aiguë décrit au Queen Mary's Hospital à Londres en 2010. Une femme de 53 ans, diabétique de type II depuis 6 ans, insuffisamment équilibrée par bithérapie (metformine 1000mg x 2/jours et gliclazide 160mg/jours) et régime antidiabétique associé à la prise d'orlistat (bloqueur de la lipase intestinale, réduit l'absorption des graisses). Arrêt de l'orlistat pour effets indésirables non décrits. Celui-ci est connu pour être, rarement, responsable de pancréatite durant les premiers jours de traitement, mais la patiente a pris ce traitement pendant 8 mois avant de l'arrêter sans effets notables.

A 8 semaines de la modification de son traitement ADO (metformine + gliclazide + sitagliptine 100 mg/ jours), réintroduction d'orlistat.

Après 4 semaines de traitement combiné par sitagliptine et orlistat, la patiente consulte pour épigastralgies associées à des nausées et vomissements. Les examens retrouvent une amylasémie à 16 fois la normale ($=2016, 25 < N < 125$) sans dosage de la lipase.

Aucun facteur déclenchant ni étiologique autre qu'une éventuelle iatrogénie de la co-administration d'orlistat + sitagliptine n'est retrouvé, notamment pas d'intoxication alcoolique et des voies biliaires libres.

La patiente n'a présenté aucun critère de gravité. Hospitalisation classique de 5 jours avec une normalisation de l'amylasémie après traitement symptomatique et arrêt de la sitagliptine et de l'orlistat.

A sa sortie, son traitement comportera : metformine 1000mg x 2/j + gliclazide 160mg/j et orlistat. Arrêt définitif de la sitagliptine.

B.N Gross, L.B. Cross, J. Foard, Y. Wood, Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin

Un cas rapporté dans le Tennessee de cytolysé hépatique chez un homme de 58 ans, diabétique de type II compliqué d'une Non Alcoholic Steatose Hepatite (NASH). Patient traité par amlodipine 5mg/j et benazepril 20mg/j, rosuvastatine 10mg/j, aspirine 81mg/j, glucosamide 500 mg/j et chondroïtine sulfat 400mg/j. A un mois de l'introduction de sitagliptine pour une HbA1C à 8.2% sous monothérapie, un bilan biologique de contrôle retrouve une cytolysé hépatique isolée modérée avec ASAT: 71 ($N < 40$) et ALAT: 127 ($N < 40$). Evolution biologique

favorable à l'arrêt de la sitagliptine avec des ASAT / ALAT respectivement à 48 / 90 à un mois et 35 / 62 à six mois.

H. Yanai, Sitagliptin in treatment of diabetes complicated by chronic hepatitis C

Femme de 56 ans, suivie depuis 2 ans pour un diabète de type II et une hépatite C chronique, non traités. Le bilan biologique initial retrouve une HbA1c à 11.4%, une cytolysse hépatique isolée modérée (ASAT: 75 [N<35]; ALAT: 64 [N<40]), des Ac anti VHC positifs et une répllication de l'ARN virale C 1b à 7.3 log UI/ml. Le traitement antidiabétique a été débuté par une insulinothérapie, puis une fois l'équilibre glycémique obtenu, relayé par une bithérapie orale par metformine 750mg/j et glimepiride 1mg/j. Du fait d'une mauvaise tolérance hépatique, le traitement ADO précédemment cité a été arrêté à J23 et remplacé par de la sitagliptine 50mg/J. Celui-ci semble avoir été très bien toléré par la patiente du point de vue hépatique, d'après l'auteur, probablement du fait de son métabolisme essentiellement urinaire.

M.Toyoda-Akui, H. Yokomori, F. Kaneko, Y. Shimizu, H. Takeuchi, K. Tahara, T. Motoori, M. Ohbu, M. Oda, T. Hibi, A case of drug-induced hepatic injury associated with sitagliptin

Homme de 58 ans suivi pour un diabète de type II depuis 10 ans et consommant environ 40g/j d'alcool. Patient hospitalisé pour un ictère cutanéomuqueux fébrile apparu progressivement depuis 3 jours, un mois après le début d'un traitement par sitagliptine 100mg/j. Son traitement comportait initialement 3mg/j de glimepiride et 300mg/j d'acarbose. Les examens ont montré d'une part, une cytolysse (ASAT: 1340 [N<40]; ALAT: 1653 [N<45]) et cholestase hépatique (PAL: 814 [N<325] ; GGT: 369 [N<30]) sévère sans insuffisance hépatique (INR: 1.12) et d'autre part une sérologie hépatite C positive avec une répllication virale de 7,6 log UI/ml. L'échographie n'a pas détecté de dilatation des voies biliaires extra-hépatiques ni de calculs biliaires. Le scanner abdominal et l'IRM des voies biliaires ont exclu toute étiologie pancréatique ou lésions focales hépatiques. A J10 de son arrivée, le patient a nécessité une prise en charge par dialyse et échanges plasmatiques du fait d'une hyperbilirubinémie persistante et croissante même si la fonction hépatique s'était améliorée après l'arrêt de la sitagliptine. Normalisation biologique à 1 mois de l'arrêt de la sitagliptine.

S. Skalli, N. Wion-Barbot, M. Baudrant, S. Lablanche, P. Y. Benhamou, S. Halimi, Angio-oedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker: a first case report

Femme de 79 ans, diabétique de type II initialement traitée par insuline 30UI/j et répaglinide Novonorm® 9mg/g. Introduction d'une trithérapie antidiabétique orale pour une HbA1c à 8.1% par sitagliptine 100mg/j. Elle n'avait présenté aucun antécédent allergique à ce jour. Son

traitement comportait également : atorvastatin, ibesartan, atenolol, Plavix®, aspirine, Atarax® 50, Anafranil® et un IPP. Apparition, à J14 de l'introduction de la sitagliptine, d'un œdème de la lèvre inférieure et de la langue, sans étiologie stomatologique. Régression progressive en quelques jours des symptômes à l'arrêt du traitement. Epreuve de réintroduction positive après 10 jours d'arrêt avec une réapparition des mêmes symptômes à J+2.

S. Desai, A. Brinker, J. Swann, S. Iyasu, Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports

Recherche à partir de la base de données de la Federal Drug Administration (« The Adverse Event Reports System ») de tous les cas rapportés de potentielle allergie médicamenteuse liée à la sitagliptine, incluant les cas déclarés aux USA et à l'étranger. Selon les données, les symptômes sont apparus dans les 6 premières heures de traitement par sitagliptine. Au total, 186 cas recensés mais seulement 48 inclus selon les critères définis (dont 38 aux USA). Parmi eux, 12 patients (25%) présentaient un antécédent d'allergie médicamenteuse.

Les cas rapportés ont été séparés en 4 classes: Manifestations cutanées (26/48,54%) allant de l'exanthème au syndrome de Steven-Johnson (2/26), angio-œdème sans obstruction des voies aériennes (4/48,9%), anaphylaxie (15/48,31%) dont un choc anaphylactique et vascularite (3/48,6%).

Evolution favorable pour 75% (36/48) après l'arrêt de la sitagliptine. Aucun décès mais 77% d'hospitalisation (37/48) dont 4 (8%) en unité de soins intensifs.

Selon les critères de la World Health Organization, dans 5 cas l'imputabilité de la sitagliptine serait certaine, probable dans 30 cas/48 et possible dans 13.

Cette étude de cas comporte de très nombreux biais, ne serait-ce que le mode de recueil des données.

D.P. Kao, H.E. Kohrt, J. Kugler, Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use

Homme de 76 ans, diabétique de type II avec atteinte macro et microangiopathique et insuffisance rénale chronique d'étiologie non précisée. Patient hospitalisé pour des douleurs des membres inférieurs et une faiblesse musculaire des quadriceps depuis 15 jours. Les modifications récentes de ses traitements comportaient, une augmentation de la posologie de simvastatine de 40 à 80 mg et introduction d'ezetimibe 10mg 4 mois auparavant et introduction de sitagliptine 50 mg/j 6 semaines avant le début des symptômes puis 100mg/j 2 semaines avant. Les examens d'entrée ont confirmé une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë. Tous les traitements ont été arrêtés avec une évolution favorable des symptômes en 7 jours. Tous ses traitements ont été repris sauf la sitagliptine définitivement supprimée et un changement de statine.

R. Bekur, M.V. Nagaraja, K.N. Shivashankara, W. Stanley, Sitagliptin-induced hemolysis

Homme de 62 ans, diabétique de type II et hypertendu depuis 15 ans. Son traitement habituel comporte insuline, metformine, ramipril, ibesartan et thiazide. Du fait d'une HbA1c >9%, un traitement complémentaire par sitagliptine 100mg/j a été introduit. Une semaine après le début du traitement : Hb: 13.5 g/dl (stable), élévation des réticulocytes à 4.42%, des LDH à 789

U/L (N<680) et de la bilirubine totale à 1.9mg (N<1) versus respectivement 0.9%, 396 U/L et 1.2mg en pré-thérapeutique. Les tests de Coombs direct et indirect se sont avérés négatifs. Evolution favorable avec normalisation complète du bilan biologique à J 10 de l'arrêt de la sitagliptine. D'après le critère de la World Health Organization : imputabilité probable.

D. Pitocco, F. Zaccardi, F. Martini, G. Scavone, T. Musella, S. Caputo, G. Ghirlanda,
Severe leucopenia associated with Sitagliptin use

Homme de 65 ans, diabétique de type II depuis 16 ans traité par metformine et repaglinide. En janvier 2009, suite à une HbA1c à 7%, un traitement par sitagliptine 100 mg/j a été introduit. En mai 2009, lors d'un bilan biologique systématique, les examens révèlent une granulopénie à $2.2 \cdot 10^9/l$ avec une neutropénie (PNN) à $0.51 \cdot 10^9/l$, une mono-lymphocytose modérée et une anémie modérée à 12.8 g/dl normochrome normocytaire. Les explorations sérologiques, notamment du HIV, martiales, marqueurs de néoplasie et d'auto-immunité se sont toutes avérées négatives.

Amélioration biologique (Hb: 13.1 g/dl, PNN: $0.92 \cdot 10^3/l$) après 1 mois d'arrêt de la sitagliptine et normalisation à 2 mois.

6-3-2/ Vildagliptine

C.M. Girgis, B.L. Champion, Vildagliptin-Induced acute pancreatitis

Femme de 61 ans, suivie pour un diabète de type II diagnostiqué 5 ans auparavant et traité par metformine.

Tableau de douleurs abdominales associées à des vomissements et une hyperthermie depuis une semaine après 5 semaines de traitement par vildagliptine. En effet, du fait d'un contrôle glycémique insuffisant un traitement par sitagliptine 100mg/j avait été introduit 6 mois auparavant puis remplacé par de la vildagliptine 50mg x 2/j pour une HbA1c à 8%. Un diagnostic de pancréatite aiguë a été posé sur une hyper-amylasémie à 10N (1205 U/L, N<110) et une hyperlipasémie à 3N (8846 U/L, N<3000). De même le scanner abdomino-pelvien réalisé retrouve une coulée de nécrose diffuse avec une infiltration de la graisse péri-pancréatique.

La patiente ne présentait aucun facteur de risque de pancréatite et avait été cholécystectomisée 10 ans avant pour une cholécystite.

Evolution initialement défavorable avec nécessité de transfert en unité de soins intensifs pour une durée de 10 jours pour la prise en charge d'une septicémie et d'une pneumopathie. Conséquences: Insuffisance pancréatique et insulinothérapie.

6-3-3/ DPP-4

M.J. Willemen, A.K. Mantel-Teeuwisse, S.M. Straus, R.H. Meyboom, T.C. Egberts, H.G. Leufkens, Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the world health organization vigibase

Etude de cas-témoins, rétrospective, menée à partir de la base de données des EI spontanément déclarés par les professionnels de santé ou bien les patients de l'International Drug Monitoring Program of World Health Organization. La cohorte est basée sur le relevé de tous les EI déclarés entre 1999 et 2009 chez des patients sous ADO (SH, Biguanide, TZD, DPP-4) ou insuline. Sont classés dans le groupe « cas » tous les EI déclarés comme « infection » selon la MedDRA/SOC, les autres dans le groupe « témoin ».

Résultats : 305 415 EI ont été déclarés et suspectés imputables aux traitements chez 106 469 patients. La population est définie par un âge moyen de 59.7 ans et composée de 59.6% de femmes. 30.4% des déclarations ont été réalisées par des professionnels de santé et 42.3% par les patients.

288 434/ 305 415 (94.4%) des EI sont survenus sous monothérapie (Biguanide: 7.1%, SH: 5.5%, TZD: 18.9%, Insuline : 26.3%) dont 2.6% sous DPP-4, soit 8083 EI. De même 4.6% sont survenus sous bithérapie sans aucune association avec une gliptine et 1% soit 2924 EI sous tri ou quadrithérapie.

Parmi l'ensemble des EI infectieux déclarés sous antidiabétiques, les événements les plus fréquemment rapportés sont, les pneumopathies avec une fréquence de 11.8%, les rhinopharyngites : 10.1%, les infections des voies urinaires avec 6.2%, les sinusites et les bronchites avec une fréquence respective de 5.1% et 4.8%.

De manière plus précise, sur les 8083 EI survenus sous DPP-4, seuls 242 seraient de cause infectieuse survenue chez 212 patients. 188 cas n'ont déclaré qu'une unique infection (88.7%) et 24 cas au moins deux.

Au total, le risque relatif d'infection sous gliptine comparé à ce même risque sous biguanide et ajusté sur le genre, l'âge, etc... est de 2.3 (IC95% [1.9 ; 2.9]). Seul le risque d'infection des voies aériennes hautes serait accru sous gliptine avec un RR (vs biguanide) de 12.3 (IC95% [8.6 ; 17.5]).

M.J. Willemen et al.	n: 242
Infection des voies aériennes supérieures hautes	RR :12,3 (IC95% : 8,6- 17,5) 171 (70.7%)
Infection des voies aériennes supérieures hautes	90 (37.2%)
Rhinopharyngite	37 (15.3%)
Sinusite	18 (7.4%)
Rhinite	9 (3.7%)
Pharyngite	8 (3.3%)
Laryngite	4 (1.7%)
Trachéobronchite aiguë	2 (0.8%)
Grippe	2 (0.8%)
Trachéite	1 (0.4%)
Infection des voies aériennes supérieures basses	RR :0,8 (IC95% : 0,5- 1,2) 20 (8.3%)
Pneumonie	12 (5.0%)
Bronchite	7 (2.9%)
Infection des voies aériennes supérieures basses	1 (0.4%)
Infection des voies urinaires	RR :1,2 (IC95% : 0,6- 2,3) 7 (2.9%)
Infections des voies urinaires	11 (4.5%)
Cystite	1 (0.4%)
Pyélonéphrite	1 (0.4%)
Autres infections	RR : 0,8 (IC95% : 0,6- 1,2) 51 (21.1%)
Infections respiratoires non spécifiées	9 (3.7%)
Sepsis	4 (1.7%)
Infection non spécifiée	4 (1.7%)
Infection fongique	3 (1.2%)
Candidose	2 (0.8%)
Infections autres	28 (11.6%)

6-4/ Présentation des populations et résultats

Etudes	M.Toyoda-Akui et al.	S. Skalli et al.	S. Desai et al.	D. P. Kao et al.	R. Bekur et al.	D. Pitocco et al.
Effet rapporté	Hépatopathie	Angio-œdème	Hypersensibilité	Rhabdomyolyse	Hémolyse	Neutropénie
Sexe	H	F	H & F	H	H	H
Age (an)	58	79	57 (38-87)	76	62	65
HbA1c (%)	11,8	8,1	-	-	>9	7
IMC (kg/m2)	32,4	-	-	-	-	27,3
Durée Exposition	4 sem	2 sem	12,5 jours (0-40)	6 sem	1 sem	16 sem
Age du Diabète	10 ans	-	-	-	15 ans	16 ans
Co morbidité	Hépatite C de diagnostic concomittant	Cardio-vasculaire sans précision	-	Dyslipidémie Coronariopathie AC/FA IRC	HTA Œdème pulmonaire : Rosiglitazone	HTA Dyslipidémie Thyroïdectomie pour GMHN**
Autres traitements co-administrés	glimepiride acarbose	atorvastatin, irbesartan , atenolol, aspirine , clopidogrel, clomipramine hydroxy-zine,lansoprazole,	-	aspirine, clopidogrel olmesartan, carvedilol insulin, metolazone, amiodarone, bumetanide glipizide, simvastatine ezetimibe	ramipril ibesartan thiazide insuline metformine	metformine repaglinide atorvastatine ibesartan levothyroxine
Symptômes cliniques	Ictère cutanéomuqueux Nausée Hyperthermie	Gedème des muqueuses	Cutanée (54%) Muqueuse (9%) Anaphylaxie (31%) Vascularite (6%) *	Douleur et faiblesse musculaire des membres inférieurs	-	-
Signes para-cliniques	ASAT : 1318 (33 N) ALAT : 1653 (37 N) PAL : 814 (2,5 N) GGT : 369 (12 N)	-	-	Créat : 398µmol/l (vs 204 de base)	Hb :13,5 g/dl LDH:789 U/L(340-670) Bili. T: 1,9mg (N<1) Réticulocytes: 4,2%	Hb :12,8 g/dl PNN : 0,51.10 ⁹ /l
Signes radiologiques	Aucun	Aucun	-	-	-	-
Evolution des symptômes	J 10 : Dialyse et échanges plasmatiques. Normalisation à 1 mois	Favorable à l'arrêt Epreuve de réintroduction positive	Favorable à l'arrêt dans 75%	Favorable à J7 arrêt	Normalisation biologique à J 10	Favorable à 1 mois de l'arrêt Normalisation à 2mois
Mortalité globale %	0	0	0	0	0	0

Études	C.M. Girgis et al	R. Garg, W. Chen et al.	Garg et al.	Gross et al.	H. Yanai
Effet rapporté	Pancréatite aiguë	67 cas de Pancréatites aiguës	Pancréatite aiguë	Cytolyse hépatique	Bonne tolérance hépatique
Sexe	F	H & F	F	M	F
Age (an)	61	52	53	58	56
HbA1c (%)	8	-	14,2	8,2	11,4
IMC (kg/m2)	27	-	34	-	19
Durée Exposition	5 sem	-	8 sem	4 sem	-
Age du Diabète	5 ans	-	6 ans	-	2 ans
Co morbidité	aucune	Pancréatopathies :22 (0,14%) Alcoolisation :20 (0,13%) Hypertriglycéridémie:293 (1,85%) Pathologies des VB :148 (0,94%)	Surpoids	HTA Dyslipidémie NASH	Hépatite C active chronique
Autres traitements co-administrés	metformine	fibrate, statine, azathioprine, ezetimibe, glucocorticoïdes, thiazolidinediones, metformine, sulfamides...	metformine gliclazide orlistat	amlodipine benazepril aspirine glucosamine	-
Symptômes cliniques	Douleur abdominale Vomissement Hyperthermie	-	Epigastralgie Nausée Vomissement	Aucun	Aucun
Signes para-cliniques	Amylase : 1205 U/L (10N) Lipase : 8846 U/L (3N)	-	Hyperamylasémie à 16 N	ASAT : 71 (1,7 N) ALAT 127 (3,2 N)	Amélioration du bilan hépatique
Signes radiologiques	Nécrose pancréatique	-	Voies biliaires libres	Aucun	Aucun
Evolution des symptômes	Favorable en 1 mois environ. Insuffisance pancréatique	-	Favorable, Normalisation en 6 jours	Favorable, Normalisation à 6 mois	-
Mortalité globale %	0	0	0	0	0

VB : Voies Biliaires

* Manifestations cutanées (26/48,54%) allant de l'exanthème au syndrome de Steven-Johnson (2/26), Angio-œdème sans obstruction des voies aériennes (4/48,9%), Anaphylaxie (15/48,31%) dont un choc anaphylactique et Vascularite (3/48,6%).

** Goitre multi-hétéronodulaire

7/ Discussion

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une nouvelle classe d'ADO dont le plus connu et prescrit est la sitagliptine depuis 2007.

De nombreuses études et articles ont été publiés à ce jour concernant leur efficacité et leur tolérance. De manière générale leur efficacité serait de l'ordre d'une baisse de l'HbA1c sous inhibiteurs de la DPP4 vs placebo de -0.74% (IC95% [-0.85 ; -0.62]) et plus spécifiquement de -0.74% (IC95% [-0.84 ; -0.63]) sous sitagliptine versus PBO et -0.73% (IC95% [-0.94 ; -0.52]) sous vildagliptine [72].

La difficulté se situe du côté des niveaux de preuves actuels qui, aussi exigeants soient-ils ont l'inconvénient de concerner des groupes de malades ciblés sur une population à moindres risques. En effet, les essais thérapeutiques, dans un souci éthique légitime, excluent les malades les plus à risques, c'est-à-dire là où le risque de iatrogénie est le plus important, la sécurité la plus incertaine et les règles de prescription les plus aléatoires.

De plus, et selon l'INSERM « les données diffèrent considérablement suivant les modalités de recherche et d'imputabilité de la iatrogénie :

- prise en compte exclusive des symptômes exprimés ou révélés spontanément par les patients ou leur recherche incitée par un interrogatoire attentif et orienté (par un médecin, une infirmière formée, voire dévolue à cette tâche...). La gravité et la durée des symptômes jouent un rôle majeur. Le patient exprimera plus facilement une gêne importante et prolongée. D'autre part, le médecin diagnostiquera plus aisément une hypotension artérielle s'accompagnant d'une syncope qu'une diminution asymptomatique de la pression artérielle en orthostatisme.
- inclusion des iatrogénies latentes (et donc seulement potentielles) sans manifestation clinique patente actuelle.
- inclusion des manifestations de sevrage médicamenteux, ainsi que les abstentions thérapeutiques fautives.
- enfin, les tentatives d'autolyse médicamenteuse (intoxications volontaires), les prises massives accidentelles »

La iatrogénie a plusieurs définitions. Dans le Dictionnaire de Médecine Flammarion (1994), le mot « iatrogénique » qualifie tout ce « qui est provoqué par le médecin et ses thérapeutiques ». Le Dictionnaire de Médecine Dorland (1994) le définit plus précisément : « Résultat de l'activité médicale, initialement appliqué aux troubles induits chez le malade par l'autosuggestion induite par le contact avec le médecin. Le terme est maintenant appliqué à tout effet indésirable, conséquence d'un traitement par un médecin ou un chirurgien, en particulier les infections acquises durant le traitement, appelées infections nosocomiales ». Le Dictionnaire Robert, où le mot « iatrogénie » est défini comme « toute pathologie d'origine médicale » et le Dictionnaire Larousse décrit le terme « iatrogénique » comme se disant « d'un trouble, d'une maladie provoqués par un acte médical ou par les médicaments, même en l'absence d'erreur du médecin. »

La Conférence Nationale de Santé, quant à elle, avait défini la iatrogénie comme étant « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence ». Cela recouvre des accidents rencontrés aussi bien « en ville » (cabinet médical, pharmacie...) que dans les établissements de soins publics ou privés, qui peuvent être provoqués par des médicaments, des interventions, une mauvaise coordination de la prise en charge... Cette définition a l'avantage d'inclure explicitement l'ensemble des effets néfastes des traitements pour les malades, qu'il y ait ou non caractère d'évitabilité.

Notre sujet concerne exclusivement la iatrogénie médicamenteuse.

Nous pouvons en distinguer schématiquement deux types :

- Celle directement imputable aux effets indésirables des médicaments
- Celle imputable au maniement pratique des médicaments par les patients

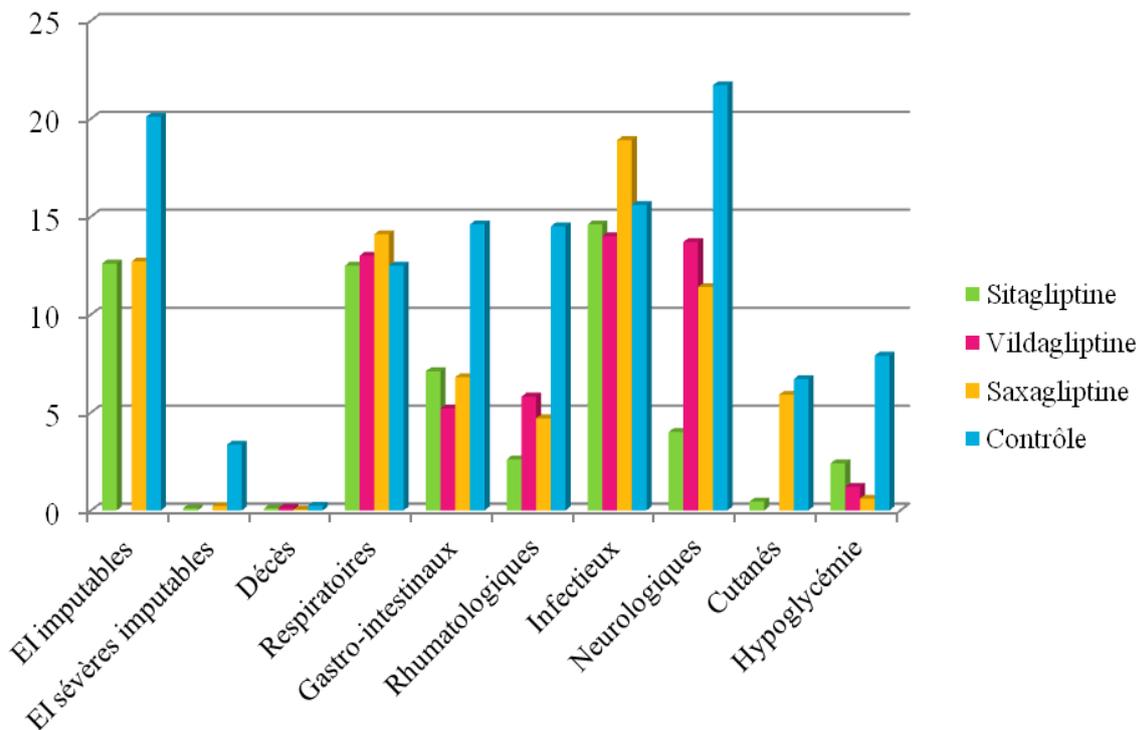
D'après l'assurance maladie et l'agence régionale de santé et selon les constats de la conférence nationale de santé de 1998, la iatrogénie médicamenteuse, par survenue d'effets indésirables, serait responsable de 3.19% des hospitalisations dans le secteur public soit environ 128 000 hospitalisations annuelles [73].

Peu de données concernent exclusivement la médecine générale. D'après J.C. Grange [74], la fréquence des effets indésirables des médicaments induisant une consultation en médecine générale est de 0.5 - 2 %. De manière similaire, selon une analyse réalisée en 2003 par Pattyn [75], l'incidence de la iatrogénie motivant une consultation de médecine générale serait de 1.5%. D'après l'Observatoire de la médecine générale, les principales manifestations sont cutanées (14 à 22 %), gastro-intestinales (27 à 32 %), neuropsychiques (15 à 21%) et concernant une dysfonction sexuelle dans 7% des cas. L'hospitalisation est motivée le plus souvent par une hémorragie digestive liée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. D'après cette même étude, le peu de déclaration de pharmacovigilance provenant de la médecine libérale serait en partie due au manque de retour d'information.

Nous allons ici présenter les principales toxicités constatées par organes cibles.

Globalement, les arrêts pour survenues d'EI sous inhibiteurs de la DPP-4 ne semblent pas significativement augmentés en comparaison des autres traitements ADO avec un OR vildagliptine de 0.85 (IC95% [0.58 ; 1.25]) et OR sitagliptine de 0.92 (IC95% [0,69 ; 1.24]).

De même, les EI sévères n'ont pas été observés de manière plus fréquente avec OR sous vildagliptine de 0.86 (IC95% [0.51; 1.46]) et un OR sous sitagliptine de 1.07 (IC95% [0.82 ; 1.40]) [76].



7-1/ Toxicité Infectieuse

D'après un article de Bernd Richter [76], un traitement par sitagliptine serait susceptible d'augmenter le risque d'infections types rhinopharyngites, sinusites, infections des voies urinaires et des voies aériennes supérieures, surtout virales avec un OR 1.34 (IC95% [1.1 ; 1.64], $p=0.004$). En revanche, ce risque ne serait pas augmenté sous vildagliptine.

De façon plus précise, selon une méta-analyse réalisée par R.E. Amori [52], les effets indésirables infectieux ayant un risque significativement accru de survenue sous gliptine sont les rhinopharyngites sous sitagliptine avec un RR de 1.38 (IC95% [1.06 ; 1.81]), les sinusites sous vildagliptine, RR : 0.2 (IC95% [0.05 ; 0.78]) et les infections urinaires sous sitagliptine et vildagliptine avec un RR de 1.5 (IC95% [1.04 ; 2.2]). Ces résultats semblent aller dans le même sens que ceux retrouvés par ailleurs, même si leurs significativités statistiques sont moindre avec un risque accru de rhinopharyngite et d'ostéoarthrite sous sitagliptine [29].

La plupart des essais analysés, en dehors des méta-analyses, ne précisent pas de résultats de tests statistiques, pour autant, la variabilité dans la fréquence de survenue des EI Infectieux reste intéressante. Par exemple, selon l'étude princeps d'Aschner [16] il y aurait eu sur 741 patients, une fréquence supérieure de survenue de rhinopharyngite sous sitagliptine 6.55% versus 4.7% dans le bras placebo. En revanche, les autres pathologies infectieuses sont survenues moins souvent sous sitagliptine ou alors de fréquence similaire (ex : infection des voies aériennes supérieures : 8.8% vs 8.7%). D'après les autres données recueillies, la fréquence de rhinopharyngite sous sitagliptine serait toujours plus élevée que dans le groupe contrôle [21,25]. Les différents essais menés sur la sitagliptine en bithérapie s'accordent sur les résultats suivants : les syndromes infectieux des voies aériennes supérieures, rhinopharyngites et infections urinaires surviendraient environ 1.2 à 2 fois plus souvent sous gliptine.

Concernant la vildagliptine et la saxagliptine, les résultats et fréquences sont superposables. Seules trois études [54,55,58] comparant la saxagliptine en mono ou bithérapie à un groupe contrôle semblent avoir des résultats différents avec une survenue d'infections urinaires et/ou d'infection des voies aériennes supérieures plus faible sous saxagliptine.

L'éventuelle ébauche de réponse pouvant expliquer cette augmentation des infections est que le CD 26 présent sur les lymphocytes T CD4 et CD8, lymphocytes B et Natural Killer (NK) ainsi que sur les macrophages, présente une activité connue DPP-4. Il fait partie d'une famille de sérine-protéases omniprésentes et ubiquitaires ayant de nombreuses fonctions y compris dans la nutrition, les systèmes endocriniens et immunitaires ainsi que dans la croissance des lésions cancéreuses. En inhibant cette fonction il est donc potentiellement possible de réduire les défenses immunitaires de patients déjà sensibles aux infections. Par ailleurs, en raison de la possibilité de supprimer la prolifération des lymphocytes T activés, les inhibiteurs de la DPP-4 ont par exemple été proposés comme traitement immunosuppresseur dans les maladies auto-immunes et des transplantations [69].

A contrario, une étude prospective menée chez 40 patients diabétiques de type II répartis de la manière suivante ; 20 patients traités par sitagliptine en association avec un autre ADO et 20 patients traités par insuline, MET, SH ou TZD (âge moyen 55ans, BMI 33.8, HbA1c 6.6%). Cette étude comporte de nombreux biais, une faible puissance et elle est uniquement portée sur l'effet des gliptines sur l'activation et la prolifération des LT CD4+ via l'expression quantitative d'ATP. D'après les résultats, il n'y aurait aucune différence significative entre les 2 groupes quant à la réponse immunitaire qualitative. Il est malgré tout possible qu'il y ait une atteinte d'autres composants de la réponse immunitaire, ceux-ci restent à étudier et avec une étude de plus fort niveau de preuve [77].

Quelques rares études ont constaté une baisse lymphocytaire minime durant la prise du traitement, mais toutes se sont avérées être non significatives et spontanément résolutive même avec la poursuite du traitement [58].

Des données soulèvent donc des préoccupations telles qu'une modulation de l'immunité par les inhibiteurs de la DPP-4, mais il n'existe actuellement aucune preuve définitive de cette hypothèse.

7-2/ Toxicité Digestive

L'ensemble des articles analysés s'accorde, quel que soit la molécule, à souligner une fréquence de troubles gastro-intestinaux plus importante sous gliptine. Cependant, aucun d'entre eux ne présente de différence statistiquement significative. Selon l'étude princeps d'Amori [52], les inhibiteurs de la DPP-4 ne présenteraient pas plus de risque d'effets gastro-intestinaux que le PBO. En effet, les nausées surviendraient avec un RR: 0.89 (IC95% [0.58 ;1.36]) sur l'ensemble des patients traités par DPP-4 (soit 3591 patients) et plus précisément avec un RR de 1.46 (IC95% [0.88 ;2.43]) sous sitagliptine et de 0.57 (IC95% [0.37 ;0.88]) sous vildagliptine. De la même façon, les vomissements sous gliptine ont un RR de survenue de 0.69 (IC95% [0.42 ;1.15]), sous sitagliptine de 0.86 (IC95% [0.45 ;1.65]) et sous vildagliptine de 0.49 (IC95% [0.21 ;1.11]). Il en est de même avec les symptômes telles que diarrhée (RR:0.80, IC95% [0.42 ;1.54]) et douleur abdominale RR: 0.73 IC95% [0.36 ;1.45]).

Selon l'étude de Ligueros- Saylan [49] la vildagliptine serait associée à une possible cytolysé hépatique modérée (3xN) par rapport aux comparateurs mais non statistiquement significative. Il n'y aurait pas non plus de risque accru d'élévation des transaminases associée à une hyperbilirubinémie. Notons surtout que l'incidence de la persistance de cytolysé $\geq 10 \times N$ plus ou moins associée à une élévation concomitante de bilirubine $\geq 2 \times N$ a été très faible avec la vildagliptine et semblable aux groupes contrôles. Ainsi, le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse de la vildagliptine est faible et non supérieure aux autres traitements ADO.

La Federal Drug Administration (FDA) a récemment terminé un examen de 88 cas de pancréatite aiguë chez des patients utilisant la sitagliptine ou de la sitagliptine + metformine. Les cas ont été signalés via le « Adverse Event Reporting System » (AERS) entre octobre 2006 et février 2009. L'hospitalisation a été rapportée dans les 58/88 (66%) des patients, dont 4 ont été admis en l'unité de soins intensifs. Deux cas de pancréatites hémorragiques ou nécrosantes ont été identifiés. Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans les 88 cas ont été des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Par ailleurs, l'analyse a révélé que 19 des 88 cas signalés (21%) de pancréatite se sont produit dans les 30 jours après le début du traitement par sitagliptine ou sitagliptine + metformine. En outre, 47 des 88 cas (53%) ont eu une évolution favorable une fois la sitagliptine arrêtée. Il est important de noter que 45 cas (51%) comportaient au moins un autre facteur de risque de pancréatite, comme le diabète, l'obésité, l'hypercholestérolémie et / ou des triglycérides élevés et qu'à priori, aucune recherche de cause génétique ou auto-immune n'a été réalisée. Basée sur l'imputabilité chronologique, la FDA estime qu'il peut y avoir une association entre ces événements mais précisons que celle-ci n'exige pas que la relation causale entre un produit et l'événement ait été prouvée, et que les rapports ne contiennent pas toujours suffisamment de détails pour évaluer correctement un événement.

De même, 4 cas de pancréatite aiguë ont été déclarés à la pharmacovigilance française en 2011, concernant 2 femmes et 2 hommes, âgés de 49 à 69 ans, survenus dans un délai de 9 jours à 18 mois après l'initialisation d'un traitement par sitagliptine. Aucun test de réintroduction n'a été réalisé. Aucun d'entre eux n'avait de consommation alcoolique significative et seule une patiente avait une intoxication tabagique notable. Deux patients recevaient des traitements connus comme étant potentiellement pancréatotoxique (fénofibrate, ibesartan) mais chronologiquement non imputable car reçu depuis >5 ans. Aucune cause métabolique n'a été constatée en dehors d'un BMI>30kg/m² chez 2 patients. Les explorations par TDM et IRM ne retrouvaient aucune pathologie des voies biliaires. Notons que 2 patients présentaient des anomalies génétiques, pour l'un une mutation du gène *CFTR* et pour l'autre de *SPINK1*, n'étant pas à elles seules responsables de la survenue de pancréatite aiguë mais pouvant représenter un co-facteur de risque. Concernant ces 4 cas, 3 d'entre eux peuvent être raisonnablement attribués à la prise de sitagliptine

D'après un article publié par N.Hawkes [78], lui-même selon une étude menée par M. Elashoff [79] à partir de la base de données de pharmacovigilance de la FDA entre 2004 et 2009, le taux de pancréatite aiguë sous sitagliptine serait accrue avec un RR: 6.8 (IC95% [4.7 ; 10.2, p= 10⁻¹⁶, n: 131 cas déclarés) par rapport aux autres classes d'ADO non incrétiniques. De même, le RR de survenue d'un cancer du pancréas serait de 2.4 (p=0,033, n:14) et de 3.4 (p=0,17, non significatif) pour les néoplasies thyroïdiennes.

A cela, les responsables de Merck répondent que cette base de données n'a qu'un titre informatif et qu'elle ne peut se substituer, concernant le calcul de survenue d'EI, aux résultats d'essais de phase II et III précédemment réalisés.

Selon Ligueros-Saylan [49] le risque de survenue de pancréatite aiguë sous vildagliptine ne serait pas accru versus les autres ADO avec un RR de 0.76 sous 50mg de vildagliptine (IC95% [0.15 ; 3.89]) et de 0.7 sous 100mg (IC95% [0.26 ; 1.88]). De la même manière, l'essai de S.S. Engel [80] sur l'incidence des pancréatites aiguës sous sitagliptine retrouve, pour les épreuves combinées de la pancréatite et la pancréatite aiguë des résultats similaires pour les deux groupes (0.08 et 0.10 pour 100 patients-années), soit une différence intergroupe entre la sitagliptine et les non exposés de -0.02 (-0.20, 0.14). Pour les événements particuliers de la «pancréatite aiguë», l'IC à 95% pour la différence entre les groupes, dont le taux d'événement comportait également zéro, est de -0.08 (-0.25, 0.03). Il n'y a eu aucun cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante et aucun décès associés à une pancréatite ont été signalés. Notons que parmi les quatre patients dans le groupe sitagliptine qui avait un effet indésirable d'une pancréatite ou une pancréatite aiguë, tous présentaient des antécédents médicaux de pancréatite récurrente, deux avaient une pancréatite associée à des calculs biliaires et une hypertriglycémie sévère.

Selon Butler [81], la réplication cellulaire des canaux pancréatiques serait reconnue comme étant un facteur de risque de survenue de pancréatite et de cancer du pancréas. Celle-ci serait jusqu'à 10 fois supérieure chez les patients obèses et 4 fois supérieure chez les patients diabétiques de type II. Cependant, l'obésité et le diabète de type II ne seraient, combinés, pas un facteur de risque.

A ce jour, aucun risque accru de pancréatite aiguë n'est reconnu sous gliptine, en revanche, dans notre analyse de nombreux cas de pancréatites aiguës sont apparus post mise sur le marché.

7-3/ Toxicité Neurologique

Les troubles iatrogènes neurologiques les plus fréquemment déclarés sont céphalée, douleur des extrémités et étourdissement. Il est difficile de discerner la part iatrogène véritable des symptômes tels que douleur des extrémités, déjà particulièrement fréquente chez un diabétique, et étourdissement potentiellement liés à des hypoglycémies. Selon nos constatations, les céphalées surviendraient plus fréquemment sous gliptine versus comparateurs. Selon l'analyse de R.E. Amori [52], sous sitagliptine le risque de survenue de céphalée serait de 3.6% (IC95% [2.9 ;4.5]) versus 3.1 [1.9 ;4.9] soit un RR de 1.24 [0.82 ;1.87], non significatif. En revanche, concernant la vildagliptine et l'ensemble des DPP-4, les risques seraient respectivement de 5.1% (IC95% [4.1 ;6.4]) versus 3.9% (IC95% [3.1 ;4.8]) avec un RR de 1.38 [1.10 ;1.72] et de 6.3% (IC95% [5.0 ;8.0]) versus 4.4% (IC95% [3.4 ;5.6]), RR :1.47 [1.12 ;1.94].

7-4/ Toxicité Cardio-vasculaire

Aucun effet indésirable cardio-vasculaire n'est retrouvé de manière systématique ou statistiquement significatif.

Des études menées par d'autres chercheurs ont suggéré que l'utilisation de l'inhibition pharmacologique de la DPP-4 et du G-CSF serait à la base de la mobilisation des cellules souches et serait un concept thérapeutique pour le traitement après un infarctus du myocarde [82]. Cependant, l'effet direct des inhibiteurs DPP-4 sur les cellules endothéliales n'a pas été démontré auparavant. Des données suggèrent fortement que l'inhibition de la DPP-4 serait directement associée à la prolifération des cellules endothéliales et à la néovascularisation. Par conséquent, ces résultats suggèrent que l'inhibition DPP-4 peut être une approche utile pour la récupération de la circulation locale après une lésion vasculaire diabétique. Récemment, d'autres chercheurs ont montré que l'activité protéolytique de la DPP-4 est essentielle pour la capacité du neuropeptide Y (NPY) afin de promouvoir la migration cellulaire et la fermeture des plaies, en concluant que l'activité enzymatique de la DPP-4 est nécessaire pour le chimiotactisme NPY-médié. Cet effet d'inhibition de la DPP-4 pourrait être d'une utilisation potentielle dans le traitement des complications vasculaires du diabète, ainsi que le diabète lui-même [82]

7-5/ Toxicité Cutanée

Avec la sitagliptine, l'anaphylaxie, des angio-œdèmes ou des dermatites exfoliatives, y compris un syndrome de Stevens Johnson peuvent se produire généralement dans les 3 premiers mois mais également après la première dose [10]. Les réactions d'hypersensibilité telles qu'un œdème du visage ou urticaire, auraient une incidence de 1.5% des patients traités avec la saxagliptine 2.5 mg, 1.5% de ceux traités avec la saxagliptine 5 mg contre 0.4% de ceux recevant le placebo [10]. Selon notre analyse, les manifestations allergiques sont peu fréquentes et souvent sans gravité. D'après une étude menée sur 10246 patients [29], aucune manifestation d'hypersensibilité ne surviendrait de manière significativement plus fréquente sous sitagliptine. Il en est de même pour les autres gliptines. Aucun de ces événements n'a nécessité d'hospitalisation avec une mise en jeu du pronostic vital.

Par ailleurs, les manifestations cutanéomuqueuses les plus souvent déclarées semblent être la survenue d'œdèmes périphériques, majorés lors d'une association à une TZD dont l'effet est déjà bien connu des professionnels de santé.

La pathogenèse précise des réactions allergiques chez les patients prenant la sitagliptine est inconnue.

7-6/ Poids et gliptines

Selon les études, en monothérapie, modification du poids de -1.8kg à +0,3kg pour 50 à 100mg / j (en 1 ou 2 prises). Pour les résultats ajustés aux IMC de départ, de -0.4kg à +2.7kg, en moyenne +0.8kg (IC95% [0.2 ; 1.3]), $p=0.009$ vs PBO. Pas de différence significative avec les autres ADO. Effet globalement neutre [76].

Poids et sitagliptine [76,83] en monothérapie de -1.5kg à +1.8. En moyenne, +0.7 kg (IC95% [0.2 ; 1.23] $p=0.008$) vs PBO.

Dans les essais de non infériorité, la sitagliptine avait un profil pondéral favorable par rapport à la glipizide [19,28] (-2.5 kg vs 1.0 kg, respectivement) et la vildagliptine à un profil de poids favorable par rapport aux thiazolidinediones (différence moyenne pondérée, -1.7, kg, IC95% [-2.2 kg à -1.2 kg]) [44], mais pas par rapport à la metformine (perte de poids 2.2 kg favorisant la metformine).

Globalement, les gliptines ont un effet neutre sur le poids [84,85,86].

7-7/ Co-médications

D'après plusieurs résultats de pharmacovigilance, l'association IEC et inhibiteurs de la DPP-4 pourrait accroître le risque de survenue d'œdème et angio-œdème [65,50,87].

En effet, les inhibiteurs de la DPP-IV diminuent la dégradation de certains peptides, comme la substance P ayant un effet vasodilatateur, qui pourrait être impliqué dans la pathogenèse de l'enzyme de conversion (IEC) associée aux œdèmes. Les gliptines, de même que les IEC, en inhibant la dégradation de la substance P par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, augmentent sa concentration plasmatique et donc son pouvoir vasodilatateur.

L'association statine (simvastatine, atorvastatine) avec une gliptine pourrait accroître le risque de rhabdomyolyse, sans pour autant préjuger de sa gravité.

Ces précautions semblent toutefois problématiques du fait de la poly-médication fréquente des patients diabétiques de type II et essentiellement du fait de co-morbidités telles que dyslipidémie, hypertriglycéridémie et HTA.

7-8/ Hypoglycémie

De part leurs mécanismes d'action « glucose dépendant », les gliptines ne sont pas à proprement dit, pourvoyeuses d'hypoglycémies. Selon nos résultats, en monothérapie, les inhibiteurs de DPP-4 seraient responsables de 0.2 à 1.4% d'hypoglycémie [88].

7-9/ Et le Vidal dans tout ça

Le terme de fréquence relative définie dans le Vidal semble, en tout cas du point de vue des toxicités, en accord avec notre analyse. Les principaux effets indésirables sous gliptines, si tant est qu'ils soient plus souvent déclarés restent malgré tout peu fréquents. Une exception s'oppose à ceci. Seule la description de la saxagliptine définit le risque d'infection comme « fréquent », les autres, sitagliptine et vildagliptine ne font pas état de ce risque infectieux global accru, même si sa gravité reste moindre et essentiellement d'origine virale.

De même, aucune des principales études ne fait état de pancréatite aiguë sous inhibiteurs des DPP-4, hors notre présente revue de la littérature relate un nombre non négligeable de cette affection en post mise sur le marché. Les gliptines ne sont peut-être et même probablement pas responsables à elles seules de pancréatite, mais il est possible qu'elles soient en revanche un facteur favorisant de pancréatotoxicité.

7-10/ Proposition de surveillance

La surveillance de ces nouvelles thérapeutiques, semble d'après les informations recueillies dans cette analyse, être essentiellement clinique.

Il ne semble pas nécessaire, peut-être même délétère, de réaliser une surveillance biologique hépatique, infectieuse ou immunitaire particulière systématique à la recherche d'une iatrogénie éventuelle en dehors de tout point d'appel clinique.

Cependant, il semblerait préférable, dans certaines situations de ne pas introduire ce type de traitement.

-Pancréatopathie ou facteur de risque individuel déjà présent de pancréatite.

-Hépatopathie chronique sévère.

-Patients ayant des antécédents d'affections ORL (Rhinopharyngite, Sinusite) chroniques invalidantes, allergiques par exemple.

-Patients à risque d'infection respiratoire sévère.

-Patients immunodéprimés (corticothérapie, VIH...)

-Patients sous statines et IEC au long cours, tout en sachant que ces classes thérapeutiques sont fréquemment prescrites chez les patients diabétiques.

Notons que sont à venir les résultats d'une étude, certes de faible puissance, mais concernant une population peu voire non étudiée, de 32 transplantés rénaux stables (allogreffe > 6 mois) avec un diagnostic récent de NODAT ou diabète cortico-induit. Cette étude prospective de phase 2 concerne des patients randomisés en février 2010. En ont été exclu les patients < 18 ans, ayant un diabète pré greffe, insuffisant rénaux post greffe avec une clearance MDRD < 30 ml/min ou insulino-nécessitant. Les patients sont répartis de la façon suivante, 16 patients dans le bras vildagliptine et 16 PBO [87].

La recherche de facteur de risque préexistant à la survenue d'effets indésirables peut en revanche constituer une approche utile, tant dans la prévention de survenue de ces EI que dans le dépistage de certaines affections pauci-symptomatiques.

Nous proposerons donc comme possible « bilan » pré-thérapeutique :

-Numération formule sanguine à la recherche d'une lymphopénie,

-Créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale méconnue,

-Exploration des anomalies lipidiques afin de confirmer l'éventuelle nécessité d'un traitement par statine,

- Sérologie des hépatites B et C,
- Sérologie du VIH (en accord avec le patient)

En particulier, les changements dans les taux de déclaration au cours du temps en raison de facteurs externes (par exemple un intérêt accru dans un événement spécifique indésirable lié à des rapports d'événements similaires avec d'autres médicaments ou augmentation des taux de déclaration des médicaments nouvellement introduits) ont été identifiés comme des facteurs significatifs confondant concernant les rapports d'événements indésirables post-commercialisation.

Cette étude est une revue complète des essais et publications actuellement disponibles. Les principales limites sont, d'une part l'absence de tests statistiques sur l'incidence de chaque effet indésirable par rapport à l'ensemble des populations étudiées et donc un degré de fréquence subjectivement établie à 5%.

8/Pharmacovigilance

Selon l'AFSSAPS (organisme de pharmacovigilance à l'échelon national), la pharmacovigilance est « la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation.

Elle comprend :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse »

Le réseau est constitué de 31 centres de pharmacovigilance régionaux français répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. ([http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de pharmacovigi-](http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigi-)

lance/%28offset%29/5#paragraph_2037)

Parmi leurs missions, ils sont notamment chargés de :

- Recueillir les déclarations d'effet indésirable que doivent leur adresser les médecins, chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens,
- Renseigner les professionnels de santé sur leur territoire d'intervention

Toujours d'après l'AFSSAPS, la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus serait une obligation pour les différents professionnels de santé. Toutefois, celle-ci se trouve être limitée, surtout en médecine libérale où par exemple d'après l'HAS elle ne concernerait que 40% des médecins généralistes. Cette insuffisance de notification par les médecins est probablement le fait d'une multitude de facteurs comme :

- Le manque d'information quant au mode de signalement rendant celui-ci chronophage
- Le faible retour d'information des centres de pharmacovigilance et donc manque de conséquences pratiques sur les prescriptions et manque de formation
- Outils de déclaration inadaptée à la pratique de ville

Quelques moyens ont été proposés en France, tel que la création de comités de lutte contre la iatrogénie (CLI) dans chaque établissement hospitalier ainsi que la création de réseaux sentinelles en médecine libérale et générale via les « Réseaux Ville-Hôpitaux ». La difficulté persiste malgré tout, essentiellement par la complexité d'accès.

9/Conclusion

Les effets indésirables les plus fréquents, souvent peu graves et peu invalidants, sont les céphalées, les infections des voies aériennes supérieures et les infections urinaires. Le risque de pancréatotoxicité semble exister même s'il est peu décrit dans la littérature probablement du fait d'un manque de déclaration à la pharmacovigilance. Les gliptines sont une classe médicamenteuse récente, utile et d'avenir mais leur utilisation devrait éventuellement être limitée aux patients les moins fragiles, sans autres co-morbidités infectieuses ou bien digestives.

La protéine DPP-4 appartient à une famille d'enzyme comprenant également les DPP-8 et DPP-9, jouant un rôle la régulation du système immunitaire. Les inhibiteurs de la DPP-4 auraient, in-vitro, une faible affinité pour les DPP-8 et DPP-9, mais leur potentielle inhibition in vivo par l'administration de dose thérapeutique de gliptine reste méconnue et à étudier [90,91].

Dans tous les cas, le point me semblant être le plus important est de toujours penser, avec les gliptines comme avec les autres traitements médicamenteux, à une potentielle iatrogénie. Le corps médical a sur ces traitements peu de recul, ceux-ci étant commercialisés depuis peu de temps. De nouvelles notifications d'effets indésirables, tels que la survenue d'infections ou de pancréatites devraient voir le jour grâce à des déclarations de pharmacovigilance de plus en plus nombreuses.

En médecine générale, la déclaration d'effets indésirables est un devoir et même si elle est complexe et laborieuse, le moyen le plus sûr reste l'accès direct au site de l'AFSSAPS.

Bibliographie

1/United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.

Lancet 1998;352: 837-53

2/ Site web de l'HAS : Haute Autorité de santé, Affection longue durée, diabète de type 2, 2007 [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de santé [consulté le 15 juillet 2011]. Disponible sur Internet < <http://www.has-sante.fr> >

3/Site web de L'Agence Européenne du Médicament [consulté le 15 juillet 2011]

Disponible sur Internet <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/001039/wc500044316.pdf>

4/Site web de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) [En ligne]. Jacksonville, Floride [consulté le 20 juillet 2011]. Disponible sur Internet <www.aace.com/pub. Accessed 9-30-2010>

5/Incrétines et diabète de type 2

M. Buysschaert

La Revue de la Médecine Générale octobre 2009 :266

6/Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes

B.D. Green, P.R. Flatt, C.J. Bailey

Diabetes and Vascular Disease Research 2006, 3: 159

7/Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers.

A.J. Bergman, C. Stevens, Y.Y. Zhou, B. Yi, M. Laethem, M. De Smet, K. Snyder, D. Hilliarcl, W. Tanaka, W. Zeng, M. Tanen, A.Q. Wang, L. Chen, G. Winchell, M.J. Davies, S. Ramael, J.A. Wagner, G.A. Herman

Clinical Therapeutics 2006;28, Number 1

8/Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc. Januvia®, sitagliptin; February 2, 2010

9/Dictionnaire VIDAL [Logiciel en ligne]. Galvus® vildagliptine. février 2011 [consulté en juillet 2011]

10/ Mentions légales complètes, onglyza®. Bristol-Myers Squibb/Wilmington, Del: AstraZeneca, Princeton, NJ (2009)

11/Dipeptidylpeptitase-4 inhibitors (gliptins) focus on drug-drug interactions

A.Scheen

Clin Pharmacokinet 2010;49: 673-668

12/Absorption, metabolism, and excretion of [14c] vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans.

H. He, P. Tran, H. Yin, H. Smith, Y. Batard, L. Wang, H. Einolf, H. Gu, J.B. Mangold, V. Fischer, D. Howard

Drug Metab Dispos. 2009;37:536-44

13/Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects.

Y.L. He, R. Sabo, G.J. Riviere, G. Sunkara, S. Leon, M. Ligueros-Saylan, M. Rosenberg, W.P. Dole, D. Howard

Current Medical Research and Opinion 2007;23:1131–1138

14/The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-iv inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers.

Y.L. He, B.M. Sadler, R. Sabo, S. Balez, Y. Wang, J. Campestrini, A. Laurent, M. Ligueros-Saylanand, D. Howard

ClinPharmacokinet 200 :46:787-802.

15/Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses

*Revue Precrre.*2011.31 (338 suppl) :147-9

16/Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes

P. Aschner, M.S. Kipnes, J.K. Lunceford, M. Sanchez, C. Mickel, D.E. Williams-Herman

Diabetes Care, 2006: 29:2632–2637

17/Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone

B. Charbonnel, A. Karasik, J. Liu, M. Wu, G. Meininger

Diabetes Care 2006: 29:2638–2643

18/Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study

J. Rosenstock, R. Brazg, P.J. Andryuk, K. Lu, P. Stein

Clinical Therapeutic 2006:28, Num 10

19/Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial

M.A. Nauck, G. Meininger, D. Sheng, L. Terranella, P. Stein

Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007:9: 194–205

20/Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin

K. Hermansen, M. Kipnes, E. Luo, D. Fanurik, H. Khatami, P. Stein
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007:9: 733–745

21/Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus

I. Raz, M. Hanefeld, L. Xu, C. Caria, D. Williams-Herman, H. Khatami
Diabetologia 2006: 49:2564–2571

22/Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes

R. Scott, M. Wu, M. Sanchez, P. Stein
Int J Clin Pract, 2007: 61: 171–180

23/Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes

I. Raz, Y. Chen, M. Wu, S. Hussain, K.D. Kaufman, J.M. Amatruda, R.B. Langdon, P. Stein, M. Alba
Current Medical Research and Opinion 2008: 24: 537–550

24/Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes

M. Hanefeld, G.A. Herman, M. Wu, C. Mickel, M. Sanchez, P. Stein
Current Medical Research and Opinion 2007: 23: 1329–1339

25/Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes

R. Scott, T. Loeys, M.J. Davies, S.S. Engel
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008:10: 959–969

26/Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study

D. Williams-Herman, J. Johnson, R. Teng, E. Luo, M.J. Davies, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein, J.M. Amatruda
Current Medical Research and Opinion 2009: 25: 569–583

27/Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes

D. Williams-Herman, J. Johnson, R. Teng, G. Golm, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein, J.M. Amatruda
Diabetes, Obesity and Metabolism 2010:12: 442–451

28/Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study

T. Seck, M. Nauck, D. Sheng, S. Sunga, M.J. Davies, P. Stein, K.D. Kaufman, J.M. Amatruda
Int J Clin Pract, 2010: 64: 562–576

29/Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes
D. Williams-Herman, S.S Engel, E. Round, J. Johnson, G.T. Golm, H. Guo, B.J. Musser, M.J. Davies, K.D. Kaufman, B.J Goldstein
BMC Endocrine Disorders 2010, 10:7

30/Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique chez des patients ayant un diabète de type II insuffisamment contrôlé par une sulphonylurée
A.J Garber, J.E. Foley, M.A. Banerji, S. Gudbjörnsdottir, R.P. Camisasca, A. Couturier, M.A. Baron
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008 :10 :1047-1056

31/La vildagliptine associée à la pioglitazone améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par une thiazolidinedione en monothérapie: une étude randomisée contre placebo
A.J.Garber, A. Schweizer, M.A. Baron, E. Rochotte, S. Dejager
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007: 9:166-174

32/Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study
G. Bolli, F. Dotta, E. Rochotte, S.E. Cohen
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008: 10: 82–90

33/Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes
J. Rosenstock, S.W. Kim, M.A. Baron, R.P. Camisasca, F. Cressier, A. Couturier, S. Dejager
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007 : 9 :175–185

34/Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique pendant 24 semaines chez des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés sous metformine
E. Bosi, R.P. Camisasca, C. Collober, E. Rochotte, A.J. Garber
Diabetes Care, 2007:30 :890-5

35/Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial
A. Schweizer, S. Dejager, E. Bosi
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009:11:804–812

36/Vildagliptin add-on to metformine produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from 2-year study
D.R. Matthews, S. Dejager, B. Ahren, V. Fonseca, E. Ferrannini, A. Couturier, J.E. Foley, B. Zinman
Diabetes, Obesity and Metabolism 2010: 12: 780-789

37/Efficacité et tolérance de la vildagliptine sur 52 semaines, comparée au glimepiride, chez des patients diabétiques de type II insuffisamment équilibrés sous metformine
E. Ferrannini, V. Fonseca, B. Zinman, D. Matthews, B. Ahren, S. Byiers, Q. Shao, S. Dejager
Diabetes, Obesity and Metabolism 2009:11: 157-166

- 38/Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial
C. Pan, W. Yang, J.P. Barona, Y. Wang, M. Niggli, P. Mohideen, Y. Wang, J.E. Foley
Diabetic Medicine, 2008; 25: 435–441
- 39/Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in muslim type 2 diabetes patients during Ramadan
D. Devendra, B. Gohel, V. Bravis, E. Hui, S. Salih, S. Mehar, M. Hassanein
Int J Clin Pract, 2009; 63: 1446–1450
- 40/Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes
F. X. Pi-Sunyer, A. Schweizer, D. Mills, S. Dejager
Diabetes Res Clin Pract, 2007;76:132–138
- 41/Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: A retrospective analysis of the GALIANT study
M.A. Banerji, D. Purkayastha, B.H. Francis
Diabetes Res Clin Pract 2010;90:182-190
- 42/Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in japanese patients with type 2 diabetes mellitus
M. Kikuchi, M. Haneda, D. Koya, K. Tobe, Y. Onishi, A. Couturier, N. Mimori, Y. Inaba, M. Goodman
Diabetes Res Clin Pract, 2010; 89: 216 – 223
- 43/Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes
R.E. Pratley, S. Jauffret-Kamel, E. Galbreath, D. Holmes
Horm Metab Res 2006; 38: 423-428
- 44/Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes
J. Rosenstock, M.A. Baron, S. Dejager, D. Mills, A. Schweizer
Diabetes care 2007;30:217-223
- 45/Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study
S. Dejager, S. Razac, J. E Foley, A. Schweizer
Horm Metab Res 2007; 39: 218 – 223
- 46/Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response
S. Ristic, S. Byiers, J. Foley, D. Holmes
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2005: 7: 692–698

47/Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia

W.A. Scherbaum, A. Schweizer, A. Mari, P.M. Nilsson, G. Lalanne, S. Jauffret, J.E. Foley
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008; 10: 675–682

48/Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study

Y. Iwamoto, A. Kashiwagi, N. Yamada, S. Terao, N. Mimori, M. Suzuki, H. Tachibana
Diabetes, Obesity and Metabolism 2010;12: 700–708

49/An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials

M. Ligueros-Saylan, J.E. Foley, A. Schweizer, A. Couturier, W. Kothny
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2010; 12: 495–509

50/Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ace inhibitor-associated angioedema

N.J. Brown, S. Byiers, D. Carr, M. Maldonado, B.A. Warner
Hypertension. 2009; 54: 516-523

51/Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies

A. Schweizer, S. Dejager, J.E. Foley, W. Kothny
Vascular Health and Risk Management 2011;7: 49–57

52/Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes, systematic review and meta-analysis

R.E. Amori, J. Lau, A.G. Pittas
JAMA, 2007;298: 194-206

53/The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone.

R.A. Defronzo, M.N. Hissa, A.J. Garber, J.L. Gross, R.Y. Duan, S. Ravichandran, R.S. Chen.
Diabetes Care 2009;32:1649-1655

54/Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone.

P. Hollander, J. Li, E. Allen, R. Chen
J ClinEndocrinolMetab, 2009; 94:4810–4819

55/Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial

A.R. Chacra, G.H. Tan, A. Apanovitch, S. Ravichandran, J. List, R. Chen
Int J ClinPract, 2009; 63: 1395–1406

56/Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes

J. Rosenstock, C. Aguilar-Salinas, E. Klein, S. Nepal, J. List, R. Chen
Current Medical research and opinion, 2009; 25: 2401–2411

57/Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial.

M. Jadzinsky, A. Pfützner, E. Paz-Pacheco, Z. Xu, E. Allen, R. Chen
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009;11: 611–622

58/Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks.

A. Pfützner, E. Paz-Pacheco, E. Allen, R. Frederich, R. Chen
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2011: 13: 567–576

59/Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes.

J. Rosenstock, S. Sankoh, J.F. List
Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008: 10: 376–386

60/Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin a retrospective observational pharmacy claims analysis

R. Garg, W. Chen, M. Pendergrass
Diabetes Care, 2010: 33: 2349-2354

61/Pancreatitis associated with the use of sitagliptin and orlistat combination: a case report

R. Garg, C. Hussey, S. Ibrahim
Diabet Med. 2010;27:485-6.

62/Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin

B.N Gross, L.B. Cross, J. Foard, Y. Wood
Ann Pharmacother. 2010;44:394-5

63/ Sitagliptin in treatment of diabetes complicated by chronic hepatitis C

H. Yanai
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2010;9:442-3

64/A case of drug-induced hepatic injury associated with sitagliptin

M. Toyoda-Akui, H. Yokomori, F. Kaneko, Y. Shimizu, H. Takeuchi, K. Tahara, T. Motoori, M. Ohbu, M. Oda, T. Hibi
Intern Med, 2011: 50: 1015-1020

65/Angio-oedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker: a first case report

S. Skalli, N. Wion-Barbot, M. Baudrant, S. Lablanche, P. Y. Benhamou, S. Halimi
Diabet Med, 2010: 27: 485–488

66/Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports

S. Desai, A. Brinker, J. Swann, S. Iyasu
Arch intern med, 2010: 170:1169-71

67/Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use

D.P. Kao, H.E. Kohrt, J. Kugler
Diabet Med, 2008: 25: 1229–1230

68/Sitagliptin-induced hemolysis

R. Bekur, M.V. Nagaraja, K.N. Shivashankara, W. Stanley
*Indian J. Pharmacol.*2010;42:320-1

69/Severe leucopenia associated with sitagliptin use

D. Pitocco, F. Zaccardi, F. Martini, G. Scavone, T. Musella, S. Caputo, G. Ghirlanda
Diabetes Res Clin Pract, 2011: 91: e30-e32

70/Vildagliptin-induced acute pancreatitis

C.M. Girgis, B.L. Champion
Endoc Pract 2011:17: e48-50

71/Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the world health organization vigibase

M.J. Willemen, A.K. Mantel-Teeuwisse, S.M. Straus, R.H. Meyboom, T.C. Egberts, H.G. Leufkens
Diabetes Care. 2011:34:369-74

72/Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events

B. Ahre' n
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009: 23:487–498

73/Conférence nationale de santé, rapport de HCSP

Adsp; 1998.25 :6-12

74/Effets indésirables ou toxiques des médicaments en médecine générale : un an de recueil.
J.C.Grange.

Thérapie, 1990 : 45 : 331-4

75/Etude de l'incidence et de la prise en charge des effets indésirables des médicaments en médecine générale.

Pattyn G. Thèse de Médecine, Nice: 2003

76/Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes

B. Richter, E. Bandeira-Echtler, K. Bergerhoff, C. Lerch
Vascular Health and Risk Management 2008:4: 753–768

77/Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation

P.C. White, H. Chamberlain-Shea, M.T. de la Morena
Journal of Diabetes and Its Complications, 2010: 24:209–213

78/Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers

N. Hawkes
BMJ 2011;342:d2335

79/Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies.

M. Elashoff, A.V. Matveyenko, B. Gier, R. Elashoff, P.C. Butler
Gastroenterology. 2011:141:150-6.

80/Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis
S.S. Engel, D.E. Williams-Herman, G.T. Golm, R.J. Clay, S.V. Machotka, K.D. Kaufman,
B.J. Goldstein

Int J Clin Pract, 2010: 64: 984–990

81/ Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans

A.E. Butler, R. Galasso, A. Matveyenko, R.A. Rizza, S. Dry, P.C. Butler

Diabetologia, 2010:53:21–26

82/Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines

W. Takasawa, K. Ohnuma, R. Hatano, Y. Endo, N.H. Dang, C. Morimoto

Biochemical and Biophysical Research Communications 2010:401: 7–12

83/Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor or the treatment of type II diabetes mellitus

T. Zerilli, E.Y. Pyon

Clin Ther. 2007:29:2614-34

84/A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies

A. Barnett, J. Allsworth, K. Jameson, R. Mann

Current Medical Research and Opinion 2007:23:1493–1507

85/Diabetes medications and body weight

J. Mitri, O. Hamdy

Expert Opin. Drug Saf. 2009: 8: 573-84

86/Vildagliptin: a new oral treatment for type 2 diabetes mellitus

C. Mathieu, E. Degrande

Vascular Health and Risk Management 2008:4: 1349–1360

87/Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase iv inhibitors: an increased risk of angioedema

E. Grouzmann, F. Livio, T. Buclin

Hypertension 2009:54:468-470

88/Saxagliptin used as monotherapy or in combination with other antihyperglycemic agents does not significantly increase risk of hypoglycemia.

R. Chen, M. Dononvan, J.M. Rusnak

Diabetes. 2009;58: Suppl 1:2082

89/A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective trial to evaluate the effect of vildagliptin in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation

M. Haidinger, J. Werzowa, H.C. Voigt, J. Pleiner, G. Stemer, M. Hecking, D. Döller, W.H. Hörl, T. Weichhart, M.D Säemann

Trials Journal 2010, 11:91

90/Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition

M. Kirby, D.M Yu, S.T. O'connor, M.D. Gorrell

Clinical Science 2010: 118:31–41

91/Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9.

G.R. Lankas, B. Leiting, R. Sinha Roy, G.J. Eiermann, M.G. Beconi, T. Biftu, C.C. Chan, S. Edmondson, W.P. Feeney, H. He, D.E. Ippolito, D. Kim, K.A. Lyons, H.O. Ok, R.A. Patel, A.N. Petrov, K.A. Pryor, X. Qian, L. Reigle, A. Woods, J.K. Wu, D. Zaller, X Zhang, L. Zhu, A.E. Weber, N.A. Thornberry

Diabetes, 2005;54: 2988-94

Annexes

1/Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est utilisé pour classer les médicaments. C'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle. Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoiétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
Q	Médicaments à usage vétérinaire
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

2^e niveau : groupe thérapeutique principal (deux caractères numériques)

3^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique. (un caractère alphabétique)

4^e niveau : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique. (un caractère alphabétique)

5^e niveau : sous-groupe pour la substance chimique. (deux caractères numériques)

Dans notre cas :

A	Voies digestives et métabolisme		
A 10	Médicaments du diabète		
A10B	Antidiabétiques, hors insuline		
A10BH	Autres antidiabétiques, hors insuline		
A10BH01	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)		
			Sitagliptine
02	“	“	Vildagliptine
03	“	“	Saxagliptine

2/MedDRA (Le Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Il contient une série de termes qui catégorisent systématiquement l'information médicale et a été élaboré pour combler un besoin reconnu par la conférence international sur l'harmonisation (CIH), à savoir la nécessité d'uniformiser la terminologie médicale utilisée à l'échelle internationale pour discuter de la réglementation des produits médicaux.

- 001 Très fréquent (> 1 / 10)
- 002 Fréquent (> 1 / 100, <1 / 10)
- 003 Peu fréquent (> 1 / 1 000, <1 / 100)
- 004 Rare (> 1 / 10, 000, <1 / 1, 000)
- 005 Très rare (<1 / 10, 000)

[Système d'organes MedDRA base de données de classe]

- 006 Infections et infestations
- 007 Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)
- 008 Troubles sanguins et du système lymphatique
- 009 Troubles du système immunitaire
- 010 Les troubles endocriniens
- 011 Troubles du métabolisme et la nutrition
- 012 Les troubles psychiatriques
- 013 Troubles du système nerveux
- 014 Troubles oculaires
- 015 Affections de l'oreille et du labyrinthe
- 016 Troubles cardiaques
- 017 Les troubles vasculaires
- 018 Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales
- 019 Troubles gastro-intestinaux
- 020 Troubles hépatobiliaires
- 021 Troubles cutanés et sous-cutanée
- 022 Troubles musculosquelettiques et
- 023 Troubles rénaux et urinaires
- 024 Conditions Grossesse, accouchement et périnatale
- 025 Troubles du système reproducteur et des seins
- 026 Affections congénitales, familiales et génétiques
- 027 Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- 028 Enquêtes
- 029 Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
- 030 Interventions chirurgicales et médicales
- 031 Les circonstances sociales

3/Preferred Terms (PT) and Low Level Terms for Ascertainment of Angioedema (cf article 57)

PT: œdème de Quincke

Angio-œdème aigu, œdème de Quincke allergique, œdème de Quincke, œdème de Quincke grave, urticaire géant, œdème vasculaire.

PT: œdème péribuccale

Œdème péribuccale

Œdème palpébral

Paupière œdème, gonflement de la paupière, gonflement, œdème du visage, un œdème aigu des muqueuses de l'intérieur des lèvres, œdème du visage, œdème des lèvres, œdème des lèvres et du visage.

Œdème de la face

Œdème maxillo-faciale, maxillo-œdème, œdème visage, la lèvre œdématiée, œdème oro-faciales, œdème orofaciale

Angioœdème héréditaire

Déficiência de la C1 estérase

Déficiência C1 estérase inhibiteur

Angioœdème héréditaire

Œdème laryngé

Œdème du larynx, œdème glottique, œdème laryngé, œdème sous-glottique, œdème des cordes vocales.

Syndrome Oculo-respiratoire

Syndrome Oculo-respiratoire

Œdème de la bouche

Œdème de la bouche, gonflement et douleurs dans la bouche.

Œdème périorbitaire

Œdème périorbitaire

Angio-œdème de l'intestin grêle

Angio-œdème de l'intestin grêle

Œdème de la langue

Œdème de la face et de la langue, œdème glottique, œdème de la langue.

4/La fiche CERFA de déclaration des effets indésirables

Figure Fiche CERFA « Déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament ou produit »

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L. 5121-20 et R. 5121-150 à R. 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénoms (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : <i>inscrire 1, 2, ou 3</i></p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p>
--	--	---	---

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> <p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p> <p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>
<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°</p>	
<p>Nom du prescripteur</p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Numéro de lot du produit</p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>
<p>En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot</p>	

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre CI-APRES</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Effacer tout

Imprimer

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.



Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

[Actualités](#)

[Association](#)

[Autres vigilances](#)

[Congrès](#)

[Déclarations](#)

[Documentation](#)

[Industriels](#)

[Infos pratiques](#)

[International](#)

[Liens utiles](#)

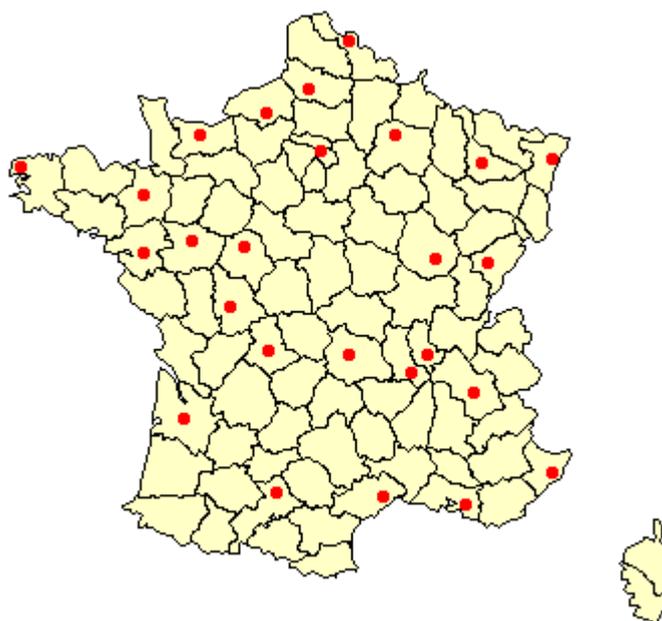
[Objectifs - Enjeux](#)

[Organisation](#)

[Outils](#)

[Réglementation](#)

[Mises à jour](#)



AMIENS	ANGERS	BESANCON	BORDEAUX	BREST	CAEN		
CLERMONT-FERRAND	CRETEIL	DIJON	GRENOBLE	LILLE	LIMOGES		
LYON	MARSEILLE	MONTPELLIER	NANCY	NANTES	NICE	PARIS	POITIERS
REIMS	RENNES	ROUEN	SAINT-ETIENNE	STRASBOURG	TOULOUSE	TOURS	

Résumé

Introduction: Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une nouvelle classe thérapeutique orale disponible pour le traitement du diabète de type II.

Méthode: Revue de la littérature sur les effets indésirables décrits concernant les gliptines commercialisées en France (sitagliptine, saxagliptine et vildagliptine). Inclusion de 46 études princeps et autres essais de phase II et III actuellement publiés, sur un total de 26 779 patients ainsi que 12 articles de pharmacovigilance concernant 893 182 patients. Patients diabétiques de type 2 âgés de 18 à 91 ans.

Objectif: Déterminer le profil d'effet indésirable et de toxicité des gliptines afin d'en améliorer l'utilisation.

Résultats et discussion: Profil de tolérance similaire aux autres ADO. Quelques différences malgré tout. Risque accru d'infection sous gliptine avec notamment un RR d'infection urinaire de 1.52 (IC95% : [1.04- 2.21]) mais un RR d'infection des voies aériennes supérieures de 0.99 soit non significatif. De même, un RR de céphalée sous gliptine de 1.38 (IC95% : [1.10- 1.72]) donc plus fréquentes. La tolérance digestive des inhibiteurs de la DPP-4 semble être identique aux autres ADO, à l'exception de nombreux cas de pancréatites aiguës décrites dans les essais de phase IV. Il n'y a pas d'hypoglycémie.

Conclusion: Les gliptines ont un profil de toxicité réel encore peu connu. Le risque de pancréatite aiguë, méconnu initialement semble de plus en plus décrit en pharmacovigilance. Leur prescription doit être encadrée.

Mots clés: Médecine générale, iatrogénie, diabète de type II, gliptine, effets indésirables, déclaration, pharmacovigilance.

Summary

Introduction: The DPP-4 inhibitors are a new class of drugs available for oral treatment of type 2 diabetes.

Method: Review of the literature concerning the side effects described for gliptins marketed in France (sitagliptin, saxagliptin and vildagliptin). Inclusion of 46 princeps studies and other phase II and III studies currently published on a total of 26 779 patients and 12 articles of pharmacovigilance about 893 182 patients. Patients with type 2 diabetes aged 18-91 years.

Objective: To determine the profile of side effects and toxicity of gliptins to improve utilization.

Results and discussion: Safety profile seems to be similar to other antidiabetic drugs actually used with some differences though. Increased risk of infection in gliptin especially with urinary tract infection, RR: 1.52 (95% CI [1.04, 2.21]) but a RR of upper respiratory tract infection insignificant of 0.99. Similarly, the RR of headache with gliptins: 1.38 (95% CI [1.10, 1.72]), therefore more frequent. Digestive tolerance of DPP-4 inhibitors appears to be identical to the other anti diabetic medications, with the exception of many cases of acute pancreatitis described after marketed authorization. There is no hypoglycemia.

Conclusion: Gliptins have a real toxicity profile little known. The risk of acute pancreatitis, initially unknown seems increasingly described in pharmacovigilance. Their prescription should be framed.

Keys words: General practice, iatrogenic, type 2 diabetes, gliptins, side-effects, recording, drug monitoring.