

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le lundi 7 avril 2014

Par Mme Adèle Dailliez-de Witte

Le retrait d'Avandia[®] et les leçons à en tirer

Membres du jury :

Président : Mme Hélène Gras, Professeur de Chimie Thérapeutique.

Assesseur : Pr Anne-Catherine Perroy-Maillols, professeur de Droit et déontologie pharmaceutique, pharmacien et avocat au Barreau de Paris.

Membre extérieur : Dr Jean-Benoit Hebbinckuys, médecin généraliste.



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
----	--------	------------	---------------------------

Mme GOOSSENS Laurence Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je souhaite tout particulièrement remercier ma présidente de thèse Mme Gras pour sa disponibilité et sa réactivité lors de nos échanges très fructueux.

Merci aux membres de mon jury, Mme Perroy et au Dr Hebbinckuys, de m'avoir lu et d'être présent pour ma soutenance.

Merci beaucoup à mon mari, François-Régis de m'avoir soutenu et accompagné de mes premières années d'études à la faculté jusqu'à ce jour de ma soutenance.

Enfin, merci infiniment à mes parents de m'avoir permis de suivre ces études dans les meilleures conditions pour réussir, financièrement et moralement.

I. Introduction.....	12
II. Le DT2 avant l'AMM de rosiglitazone (avant 2000)'.....	16
1. Le rôle des PPAR	16
2. La découverte d'une nouvelle classe : les thiazolidine-diones ou glitazones (TZD).....	17
3. Créneau spécifique des glitazones	18
4. La glycémie et le risque cardio-vasculaire	19
5. Efficacité des glitazones	24
6. La sécurité des glitazones en 2000	30
III. De l'AMM au retrait d'Avandia®	34
1. L' étude DREAM	38
2. L'étude ADOPT	40
3. La méta-analyse de Nissen.....	48
4. L'étude RECORD	51
IV. Après le retrait du marché d'Avandia® en France.....	60
1. Les conséquences pour GSK.....	60
Chute des ventes d'Avandia® '	60
Chute de la bourse	62
Procès et amendes	62
2. Les conséquences pour pioglitazone	65
L'étude PROactive	68
Pioglitazone et cancer de la vessie	69
Chute des ventes d'Actos®	73
V. Les leçons à tirer de cette affaire	74
1. Des événements récents dans l'Affaire Avandia®	74
2. Un expert peu fiable	75
3. De nouvelles recommandations des autorités de santé.....	76
4. Le système « Sentinelle » crée par la FDA	77
5. Les limites de la méta-analyse de Nissen.....	79
6. Un besoin important d'études observationnelles	80
7. Les recommandations	80
8. Conclusion.....	81
9. Les nouvelles thérapeutiques du diabète de type 2	83
VI. Glossaire.....	85
VII. Bibliographie	89
VIII. Annexes.....	93

I. Introduction¹

Faisons le point sur la prise en charge en 2012 du diabète de type 2 avec les recommandations de la société francophone du diabète : SFD (selon la traduction des recommandations de l'ADA : *American Diabetes Association* et de l'EASD : *European Association for the Study of Diabetes*).

Soigner la glycémie de type II est devenu de plus en plus complexe, et d'une certaine manière, sujet de controverse, en raison du nombre d'agents pharmacologiques disponibles aujourd'hui, en raison des inquiétudes suscitées par leurs possibles effets indésirables et de nouvelles incertitudes quant aux bénéfices d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications cardiovasculaires du diabète.

L'ADA et l'EASD recommandent une stratégie centrée sur le patient pour la prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2. La réduction du risque doit être multifactorielle. Ceci repose sur le fait que les patients diabétiques de type 2 ont un risque plus élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire ; la prise en charge agressive des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (le contrôle de la pression artérielle et des lipides, le traitement antiplaquettaire et l'arrêt du tabac) procure certainement des bénéfices encore plus importants que le contrôle de la glycémie au sens strict.

Au niveau épidémiologique, la prévalence et l'incidence du diabète de type 2 augmentent dans le monde entier, particulièrement dans les pays en voie de développement, en rapport avec l'augmentation de l'obésité et l'occidentalisation du style de vie. L'impact économique des systèmes de santé augmente de façon exponentielle en raison des coûts du traitement du diabète et de ses complications. Le diabète de type 2 reste une cause majeure de maladie cardiovasculaire, de cécité, d'insuffisance rénale terminale, d'amputation et d'hospitalisation. Il est aussi associé à une augmentation du risque de cancer, de maladie psychiatrique grave, de déclin cognitif, de maladie chronique du foie, d'arthropathie accélérée et d'autres conditions handicapantes ou létales. Des stratégies de prise en charge efficace sont donc d'une importance évidente.

Les médicaments anti-hyperglycémisants ciblent un ou plusieurs défauts physiopathologiques du diabète de type 2, ou modifient les processus physiologiques impliqués dans l'appétit, l'absorption ou l'excrétion des nutriments. Au total, le diabète de type 2 est une maladie hétérogène tant dans sa pathogénie que dans ses manifestations cliniques, éléments à prendre en compte pour déterminer la stratégie thérapeutique optimale pour un patient particulier.

Devant l'épidémiologie grandissante de cette pathologie, l'importance de la prise en charge du diabétique de type II et de ses complications, et le contexte actuel très changeant, j'ai souhaité revenir sur « l'Affaire Avandia® » dont on a peu entendu parler en France.

Nous allons voir ensemble de façon chronologique les principales étapes de la vie de ce médicament. Nous ferons, dans une première partie, le bilan de la classe des antidiabétiques avant l'arrivée de rosiglitazone sur le marché, puis nous étudierons l'impact de cette nouvelle molécule dans l'histoire des antidiabétiques et enfin nous analyserons les conséquences du retrait de rosiglitazone du marché.

Tout d'abord, voici un rappel des différents traitements disponibles en 2012 ci-dessous.

¹ Inzucchi and al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96 et *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. Reproduction de la traduction et diffusion de la version française avec l'autorisation de l'ADA et de l'EASD.

Tableau 1 - Traitements disponibles pour le diabète de type 2.

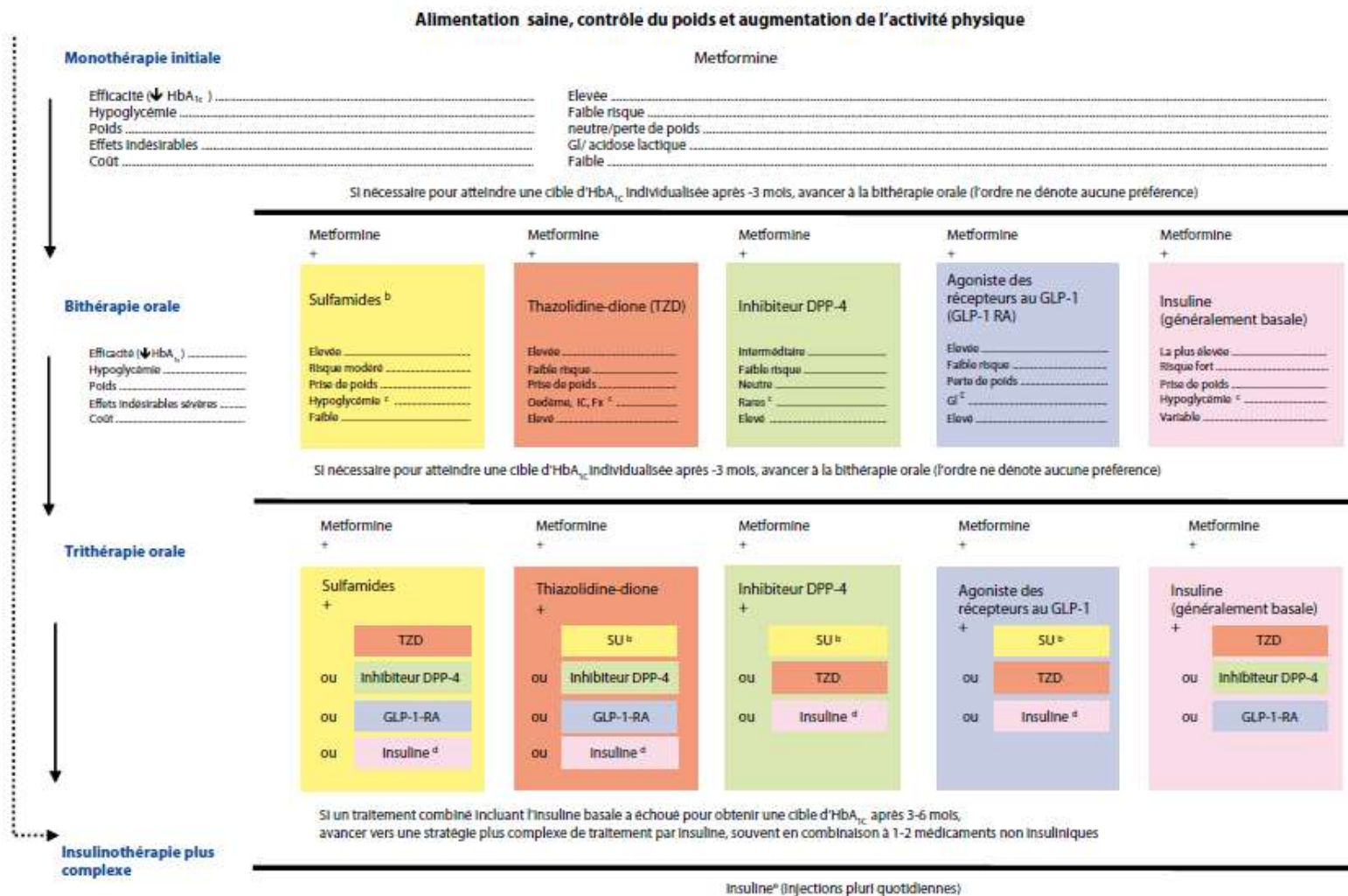
A savoir, qu'en France, les thiazolidinediones (TZD, rosiglitazone et pioglitazone) ont été retiré du marché.

CLASSES	MOLECULES	MECANISMES D'ACTION		RECU	EFFETS INDESIRABLES	COUTS
Biguanides	Metformine médicament de 1 ^{ère} ligne du diabète de type 2, le plus utilisé.	Active l'AMP- kinase	Diminue la production hépatique de glucose	Expérience très complète. Pas de prise de poids Pas d'hypoglycémie Probable réduction des événements cardio-vasculaires (UKPDS)	gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales) Risque d'acidose lactique (rare) Déficit en vit B12 Nombreuses CI : insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation.	Bas
Sulfamides hypoglycémiant la plus ancienne classe des sulfamides sécrétagogues de l'insuline	2 ^{ème} génération • Glibenclamide • Glipizide • Gliclazide ^b • Glimépiride • Répaglinide	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules β	Augmente la sécrétion d'insuline	Expérience complète Diminue le risque micro-vasculaire (UKPDS)	Hypoglycémie Prise de poids Réduirait le pré- conditionnement ischémique myocardique? Permanence d'effet faible	Bas
Metiglinides (glinides) = sécrétagogues de plus courte durée d'action	• Répaglinide • Natéglinide	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules β	Augmente la sécrétion d'insuline	Diminue les excursions de la glycémie post- prandiale Souplesse d'adaptation des doses	Hypoglycémie Prise de poids Réduirait le pré- conditionnement ischémique myocardique? Nécessite de prises multiples	Élevé
Thiazolidinediones (TZD)	• Pioglitazone • Rosiglitazone ^c	Active le facteur de transcription nucléaire PPAR gamma	Augmente la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypoglycémie Permanence d'effet Augmente le HDL- cholestérol Diminue les triglycérides (pioglitazone) Diminue les événements CV (Proactive, pioglitazone)	Prise de poids Œdème/ insuffisance cardiaque Fractures Augmentation du LDL- cholestérol (rosiglitazone) Augmentation IDM (méta-analyse, rosiglitazone)? Augmentation du risque de cancer de vessie (pioglitazone)?	Élevé
Inhibiteur de α-Glucosidase	• Acarbose • Miglitol • Voglibose ^{b,d}	Inhibe l' α - glucosidase intestinale	Ralentit la digestion/ absorption intestinale des hydrates de carbone	Pas d'hypoglycémie Diminue les excursions de la glycémie post-prandiale Diminue les événements CV (STOP NIDDM)? Pas d'effet systémique Pas d'hypoglycémie	Efficacité modeste sur l'HbA1c EI : gastro-intestinaux (flatulence, diarrhée) Nécessite de prises multiples	Modéré
DPP-4 inhibiteurs	• Sitagliptine • Vidagliptine Saxagliptine • Linagliptine Alogliptine ^{b,d}	Inhibe l'activité DPP-4, Augmentant les incrétines actives post prandiales (GLP-1, GIP)	Augmente la sécrétion d'insuline (glucose dépendante) Diminue la sécrétion du glucagon (glucose dépendante)	Pas d'hypoglycémie Bien toléré	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c Urticaire/angio-œdème? Pancréatite	Élevé

Chélateur des sels biliaires	Colesevelam	S'associe aux sels biliaires dans le tractus intestinal, augmente la production hépatique de sels biliaires ; Active le récepteur farmésolide (FXR) dans le foie?	Inconnues Diminution de la production hépatique de glucose? Augmentation du niveau des incrélines?	Pas d'hypoglycémie Diminution du LDL cholestérol	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c Constipation Augmentation des triglycérides Pourrait diminuer l'absorption d'autres médicaments	Élevé
Agoniste dopaminergique	Bromocriptine (libération immédiate) ^d	Active les récepteurs dopaminergiques	Module la régulation hypothalamique du métabolisme. Augmente la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypoglycémie Diminution des événements CV (<i>Cycloset Safety trial</i>)?	Généralement efficacité modeste sur l'HbA1c Vertiges, syncopes Nausées, Fatigue, Rhinite	Élevé
Agoniste du récepteur GLP-1	Exenatide à libération prolongée Liraglutide	Active le récepteur GLP-1	Augmente la sécrétion d'insuline (glucose dépendante) Diminue la sécrétion du glucagon (glucose dépendante). Ralentit la vidange gastrique. Augmente la satiété	Pas d'hypoglycémie Réduction du poids Potentiel pour une amélioration de la masse/ fonction des cellules β? Action cardiovasculaire protectrice?	Els gastro-intestinaux (nausées/ vomissements) Pancréatite aigue? Hyperplasie des cellules C/ tumeur médullaire thyroïdienne chez l'animal? Injectable Nécessite un apprentissage	Élevé
Agoniste de l'amyline	Pramlintide ^d	Active les récepteurs amyline	Diminue la sécrétion de glucagon Ralentit la vidange gastrique Augmente la satiété	Diminution des excursions de la glycémie post-prandiale Réduction du poids	Efficacité généralement modeste sur l'HbA1c EI : gastro-intestinaux (nausées/ vomissements) Hypoglycémie sauf si la dose est réduite de façon concomitante Injectable Prise multiple	Élevé
Insuline	Humaine NPH Humaine ordinaire Lispro Aspart Glulisine Glargine Detemir Pre-mix (plusieurs sortes)	Active les récepteurs de l'insuline	Augmente la captation de glucose Diminue la production hépatique de glucose	Efficace universellement En théorie efficacité illimitée Réduit les risques micro-vasculaires (UKPDS)	Hypoglycémie Prise de poids Effets mitogéniques? Injectable Nécessite un apprentissage Stigmatisation (selon les patients)	Variable ^f

^a Utilisation limitée aux Etats-Unis/Europe ; ^b Pas commercialisé aux Etats-Unis ; ^c Prescription quasiment restreinte aux Etats-Unis, retiré en Europe ; ^d Pas commercialisé en Europe, ^e Pourrait être disponible en tant que générique en 2012, avec une réduction significative attendue des coûts ; ^f Dépend du type (analogue de l'insuline humaine) et des doses.
DPP-4 : dipeptidyl peptidase IV ; GIP : glucose-dépendent insulinotropic peptide ; GLP-1 : glucagon-like peptide 1 ; HDL-C : HDL-cholestérol ; LDL-C : LDL-cholestérol ; PPAR : peroxyome proliferator-activated receptor ; Pro ACTIVE : Propective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events [60] ; STOP-NIDDM : Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [134] ; UKPDS : UK Prospective Diabetes Study [29-33].

Figure 1 – Stratégies thérapeutiques du diabète de type 2



Chez la majorité des patients, commencer avec des modifications du style de vie ; la monothérapie par metformine est ajoutée dès le diagnostic ou peu après (sauf en cas de contre-indication explicite). Si la cible d'HbA_{1c} n'est pas atteinte après environ trois mois, considérer une des cinq possibilités de traitement associé à la metformine : un sulfamide hypoglycémiant, un TZD, un inhibiteur de DPP-4, un agoniste du récepteur GLP-1, ou une insuline basale (l'ordre dans le tableau est déterminé par l'ancienneté des médicaments et leur voie d'administration). Le choix est fondé sur les caractéristiques du patient et du médicament, avec comme objectif essentiel d'améliorer l'équilibre glycémique tout en minimisant les effets secondaires.

L'insuline est probablement plus efficace que la majorité des autres médicaments en troisième ligne de traitement, particulièrement quand l'HbA_{1c} est très élevée.

DPP-4-i : inhibiteur de la DPP-4 ; Fx : fracture ; GI : gastro-intestinal ; GLP-1 : agoniste de récepteur de GLP-1 ; F : insuffisance cardiaque ; SU: sulfamide hypoglycémiant.

II. Le DT2 avant l'AMM de rosiglitazone (avant 2000)^{2,3}

1. Le rôle des PPAR

Dans cette partie, nous allons spécifiquement développer la classe des TZDs.

La découverte du rôle crucial des PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors), au début des années 1980, en tant que régulateurs du métabolisme lipidique et du métabolisme du glucose a suscité l'intérêt dans le développement de ligands synthétiques pour le traitement du diabète de type 2. C'est une nouvelle approche dans le traitement du diabète de type 2.

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique.²

En effet, le PPAR γ intervient dans des processus physiopathologiques cruciaux tels que la différenciation, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'athérosclérose et le cancer. Un rôle du PPAR γ dans le diabète de type 2 est clairement suggéré par le fait que les thiazolidinediones améliorent la sensibilité de la réponse à l'insuline. Par son implication dans la différenciation, dans la régulation du métabolisme, dans le maintien de la sensibilité à l'insuline, le PPAR γ constitue dorénavant une cible pharmacologique de premier plan.³

Dans ce contexte, avant 2000, de nombreuses études sont encore nécessaires pour vérifier l'effet anti-inflammatoire et anti-athéroscléreux des PPARs- γ .

² Boccara, Cohen. Effets cardiovasculaires des thiazolidinediones. Sang Thrombose Vaisseaux 2004 ; 16, n° 3 : 151-9.

³ Fruchart. PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse. M/S n° 1, vol. 19, janvier 2003. 20-22.

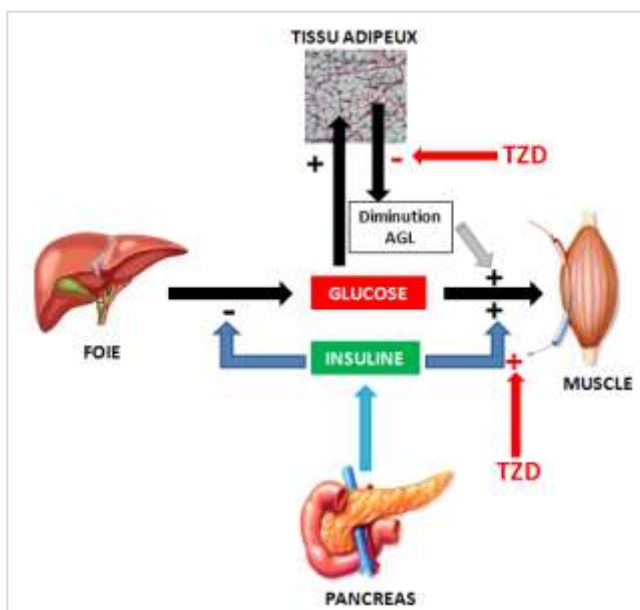
2. La découverte d'une nouvelle classe : les thiazolidine-diones ou glitazones (TZD)

Les thiazolidinediones sont de puissants activateurs de PPAR- γ qui améliorent la résistance à l'insuline et constituent une nouvelle classe d'agents pharmacologiques pour le traitement du diabète de type 2.

L'histoire des agonistes PPAR a commencé en janvier 1997 par la découverte du premier glitazone à être approuvé pour le diabète de type 2 : Troglitazone (Rezulin®).

Mécanisme d'action des thiazolidinediones.

Figure 2 - Mécanisme d'action.



Les PPARs sont des récepteurs nucléaires de la sous-famille des récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide 9-cis rétinolique.

Les PPARs sont des facteurs de transcription qui n'activent la transcription de gènes que lorsqu'ils ont fixé un ligand et formé un hétérodimère, en association avec l'acide 9-cis rétinolique.

Trois isotopes des PPARs ont été identifiés : PPAR alpha, PPAR gamma et PPAR lambda.

Le PPAR gamma induit la différenciation adipocytaire et a pour ligand synthétique les TZDs.

Les TZDs sont des agonistes puissants du PPAR gamma.

La stimulation du PPAR gamma améliore la sensibilité périphérique à l'insuline par différents mécanismes :

- L'augmentation de l'expression du transporteur du glucose (GLUT 4) ;
- La régulation de la sécrétion par les adipocytes de facteurs de signalisation affectant la sensibilité à l'insuline du muscle ;
- La création d'un turn-over dans le tissu adipeux, favorisant la formation de petits adipocytes plus sensibles à l'insuline.

La localisation principale des activateurs des récepteurs PPAR gamma sont les hépatocytes, le muscle squelettique et les adipocytes (figure 2).

C'est ainsi que les TZDs agissent sur le muscle squelettique en augmentant le captage du glucose, la glycolyse et la synthèse de glycogène.

Dans le tissu adipeux, on note une augmentation du captage du glucose, de l'oxydation du glucose et de la lipogenèse. Enfin, la néo-glycogénèse hépatique est diminuée.

L'effet bénéfique du PPAR gamma pourrait s'expliquer par sa capacité à induire l'apoptose des grands adipocytes totalement différenciés. Cet effet pro-apoptotique, combiné à la capacité de

différencier les adipocytes, tend à remplacer les grands adipocytes par les petits adipocytes créant ainsi un turn-over dans le tissu adipeux.

Les petits adipocytes sont plus sensibles à l'insuline et captent mieux le glucose et ont une fonction lipolytique inférieure à celle des gros adipocytes ; enfin, ils libèrent donc moins d'acides gras libres dans la circulation générale.

3. Créneau spécifique des glitazones⁴

L'introduction de la classe des glitazones a été perçue comme une avancée thérapeutique certaine dans la prise en charge du diabète de type 2. En tant qu'antidiabétique oral, la classe des glitazones exerce des effets anti-hyperglycémiques du même ordre de grandeur que les deux classes traditionnelles principales (metformine, sulfonurées).

La plupart des sujets diabétiques de type 2 présentent une tendance naturelle à l'échappement du contrôle glycémique, et ce à tous les stades thérapeutiques. Pour cette raison, la mise à la disposition d'une nouvelle classe thérapeutique, active par voie orale, et agissant sur des sites physiopathologiques distincts de ceux des classes traditionnelles représente un progrès certain.

Les atouts principaux de la classe des glitazones sont donc à *a priori*:

- le mécanisme d'action synergique avec les classes existantes (metformine, inhibiteurs de l' α -glucosidase) ;
- l'amélioration fonctionnelle des cellules β ;
- l'effet insulino-sensibilisant marqué, dans le cadre de la reconnaissance de la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique comme cibles thérapeutiques ;
- les effets extra-glycémiques marqués.

Ces activités induisent un meilleur contrôle glycémique, dont on peut espérer des bénéfices à long terme sur les complications microvasculaires et macrovasculaires et sur la morbi-mortalité globale des sujets diabétiques de type 2. La réalité objective de ces effets n'est pas encore documentée pour la classe des glitazones.

⁴ M.P Hermans. Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux : les glitazones. Louvain Médical. 2005 ; n° 124, p 89-95.

4. La glycémie et le risque cardio-vasculaire⁵

Il est important de revenir sur le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type II non traités, avant d'évoquer les traitements, car nous allons voir dans les études qui vont suivre que le risque cardio-vasculaire est important chez les diabétiques de type 2 naïfs de traitement.

L'étude UKPDS 35 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) analyse **l'association de la glycémie avec les complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète de type 2.**

L'objectif de cette étude prospective observationnelle est de déterminer la relation entre l'exposition à la glycémie au cours du temps et le risque de complication macrovasculaires ou microvasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.

Dans 23 cliniques hospitalières d'Angleterre, d'Ecosse, et d'Irlande du Nord, 4585 patients blancs, asiatiques, indiens, et Afro-antillais ont été randomisé pour participer à l'étude ; 3642 ont été inclus dans des analyses de risque relatif.

Les critères d'évaluation primaire étaient les décès liés au diabète et toutes causes de mortalité. Les critères d'évaluation secondaire étaient l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'amputation (y compris la mort due à une maladie vasculaire périphérique), et la maladie micro-vasculaire (principalement la photo-coagulation rétinale). Le critère final était l'insuffisance cardiaque non fatale et l'extraction de la cataracte.

Après trois mois de période de régime alimentaire, les patients ont été stratifiés en fonction de leur concentration de glycémie à jeun et de leur poids. Les 3867 patients, qui avaient des concentrations de glucose plasmatique à jeun entre 6,1 et 15,0 mmol/l et l'absence de symptômes d'hyperglycémie, ont été randomisés par un contrôle de glucose, principalement avec un régime, ou un traitement intensif avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline.

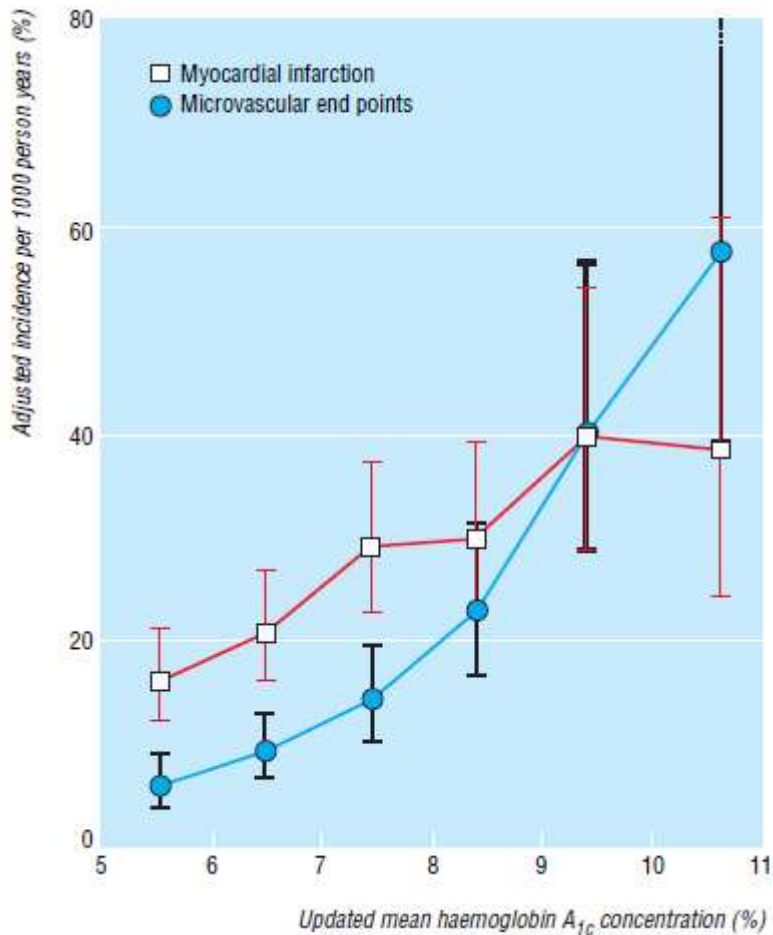
Le but du groupe alloués au traitement conventionnel (n = 1138) a été d'obtenir une concentration de glucose plasmatique à jeun <15 mmol/l. Mais si la concentration augmente d'une valeur >15 mmol/l ou des symptômes d'hyperglycémie apparaissent, les patients sont secondairement randomisés pour l'utilisation non-intensive de traitements pharmacologiques, en vue de réaliser des concentrations de glucose plasmatique à jeun <15 mmol/l et sans symptômes.

L'objectif du groupe affecté à un contrôle intensif (n = 2729) est de parvenir à une concentration en glucose plasmatique à jeun <6 mmol / l, principalement avec un seul traitement pharmacologique.

⁵ Stratton and al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 12 august 2000, Vol 321; 405-412.

Figure 3 - Taux d'incidence d'infarctus du myocarde et des complications micro-vasculaires par catégorie de mise à jour (IC=95%).

La concentration moyenne d'HbA1c est ajustée à l'âge, au sexe et à l'ethnie, exprimée pour des hommes blancs âgés entre 50-54 ans au moment du diagnostic et avec une durée moyenne de diabète de 10 ans.



L'incidence des complications cliniques était significativement associée à la glycémie. Chaque réduction de 1% de l'HbA1c moyenne était associée à une réduction du risque de 21% pour tous les critères d'évaluations liés au diabète (IC : 95%, de 17% à 24%, $P < 0,0001$), 21% des décès liés au diabète (15% à 27%, $P < 0,0001$), 14% pour l'infarctus du myocarde (8% à 21%, $P < 0,0001$), et 37% pour les complications micro-vasculaires (33% à 41%, $P < 0,0001$).

Aucun seuil de risque n'a été observé pour chacun des critères d'évaluations.

On peut conclure que chez les patients diabétiques de type 2, le risque de complication liée au diabète a été fortement associée à leur hyperglycémie. Toute réduction du taux d'HbA1c est susceptible de réduire le risque de complications, avec un plus faible risque survenant chez ceux ayant des valeurs d'HbA1c dans la normale (<6,0%).

L'analyse des essais cliniques et l'analyse observationnelle du contrôle intensif de la glycémie ont suggéré que même une réduction modeste de la glycémie a le potentiel de prévenir les décès dus à des complications liées au diabète, comme la maladie cardiovasculaire et cérébro-vasculaire qui compte pour 50-60% de la mortalité dans cette étude et dans d'autres populations diabétiques.

Les personnes avec de très forte concentration glycémique serait le plus susceptible de bénéficier d'une réduction de la glycémie car ils sont particulièrement à risque des complications de diabète de type 2, mais les données suggèrent que l'amélioration du contrôle glycémique sur toute la gamme diabétique est susceptible de réduire le risque des complications diabétiques.

On peut conclure que le risque de développer des complications du diabète augmente avec des concentrations croissantes d'hyperglycémie. La réduction de l'hyperglycémie chez ces personnes réduit le risque de complications. L'étude nous informe qu'il existe une relation directe entre le risque de complications du diabète et la glycémie au cours du temps.

Aucun seuil de la glycémie n'a été observé pour une modification du risque pour l'un des résultats cliniques examinés.

La baisse de la glycémie diminue le risque de complications.

Le taux d'augmentation du risque de maladie micro-vasculaires avec une hyperglycémie est supérieur à celui pour les maladies macro-vasculaires.

Nous allons étudier une deuxième **étude sur la mortalité cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2⁶** nommée « Mortalité due aux maladies coronariennes chez les sujets diabétiques de type 2 et chez les sujets non diabétiques avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde » pour appuyer les résultats de la précédente.

Le diabète de type 2 est associé à une augmentation marquée du risque de maladie coronariennes. Il a été débattu que les patients diabétiques sans infarctus du myocarde devraient être traités de manière aussi agressive pour les facteurs de risque cardiovasculaire que les patients qui ont eu des infarctus du myocarde.

Pour répondre à cette question, l'étude a comparé pendant 7 ans, l'incidence de l'infarctus du myocarde (fatal et non mortels) chez 1373 sujets non diabétiques aux 1059 sujets diabétiques, tous issus d'une étude de population finlandaise.

Voici les résultats de cette étude :

Tableau 2 – Incidence d'événements cardiovasculaires à 7 ans de suivi en relation avec l'histoire de l'infarctus du myocarde chez les sujets diabétiques de type 2 et chez les non diabétiques.

EVENT	NONDIABETIC SUBJECTS			SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES			ALL SUBJECTS	
	PRIOR MI (N=69)	NO PRIOR MI (N=1304)	P VALUE	PRIOR MI (N=169)	NO PRIOR MI (N=890)	P VALUE	P VALUE FOR PRIOR MI VS. NO PRIOR MI	P VALUE FOR DIABETES VS. NO DIABETES
Fatal or nonfatal MI								
Incidence during follow-up	18.8	3.5	<0.001	45.0	20.2	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	3.0	0.5		7.8	3.2			
Fatal or nonfatal stroke								
Incidence during follow-up	7.2	1.9	0.01	19.5	10.3	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	1.2	0.3		3.4	1.6			
Death from cardiovascular causes								
Incidence during follow-up	15.9	2.1	<0.001	42.0	15.4	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	2.6	0.3		7.3	2.5			

*P values were calculated with Cox proportional-hazards models. The Cox models were adjusted for age and sex. MI denotes myocardial infarction.

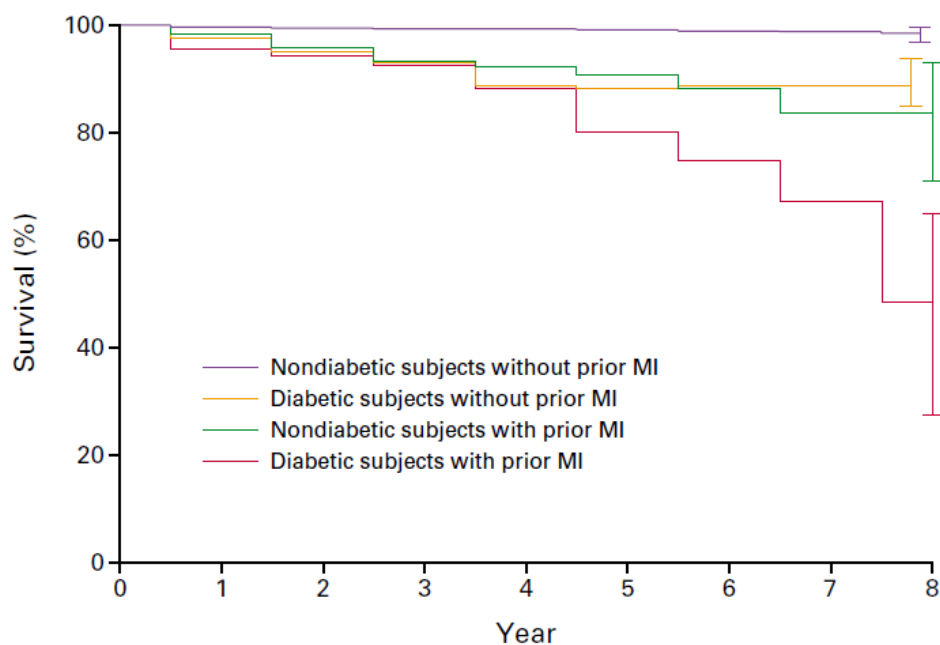
⁶ Haffner and al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; Vol 339, N° 4 ; 339:229-34.

Les taux d'incidence d'infarctus du myocarde à 7 ans, chez les sujets non diabétiques avec et sans antécédents d'infarctus du myocarde à la référence étaient 18,8% et 3,5 %, respectivement (P <0,001). Les taux d'incidence à 7 ans d'infarctus du myocarde chez les sujets diabétiques avec et sans antécédents d'infarctus du myocarde à la ligne de base étaient 45,0% et 20,2%, respectivement (P <0,001). Le risque relatif en cas de décès par maladie coronarienne pour les sujets diabétiques sans antécédent d'infarctus du myocarde par rapport aux sujets non diabétiques avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas significativement différent de 1,0 (RR : 1,4; IC : 95%, 0,7 à 2,6), ce qui suggère des risques similaires d'infarctus dans les deux groupes.

Les données suggèrent donc que les patients diabétiques sans infarctus du myocarde ont un risque plus élevé d'infarctus du myocarde que les patients non diabétiques présentant des antécédents d'infarctus du myocarde. Ces données fournissent une justification pour le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de manière aussi agressive que chez les patients non diabétiques présentant un antécédent d'infarctus du myocarde.

Figure 4 - Estimations de Kaplan Meier sur la probabilité de décès due à une maladie coronarienne chez 1059 sujets diabétiques de type 2 et chez 1378 sujets non diabétiques avec ou sans antécédents d'IDM.

MI signifie myocardial infarction. Un trait indique 95% d'intervalle de confiance.



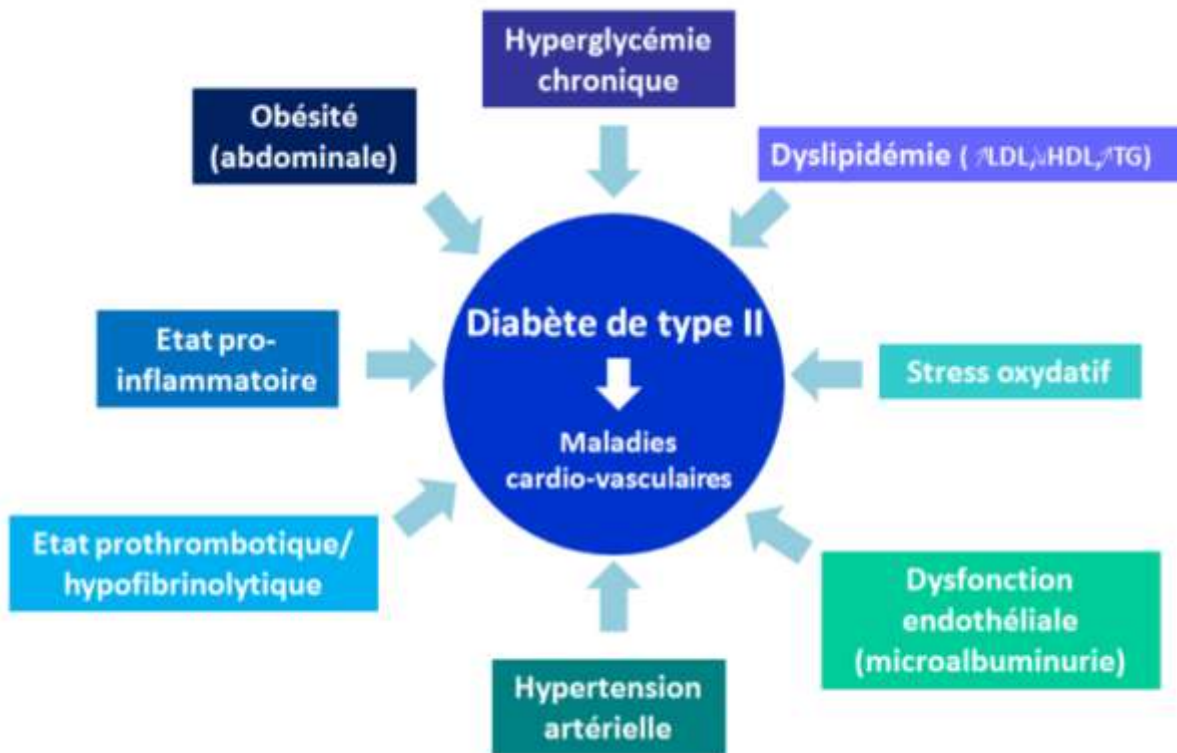
On peut donc conclure sur le lien étroit entre la glycémie et le risque cardio-vasculaire en 2000. Il est essentiel de mieux comprendre les déterminants de la surmortalité cardiovasculaire des patients diabétiques afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques et de réduire les événements cardiovasculaires fatals et non fatals dans cette population à risque.

En 2000, les études ont confirmé que les patients diabétiques sont plus susceptibles d'être atteints de problème cardio-vasculaire que chez les sujets sains avec ou sans antécédents d'événements cardio-vasculaire.

L'étude UKPDS (étude prospective de suivi de patients diabète de type 2) a montré que sur un suivi de 10 ans, chaque augmentation de 1 % de l'HbA1c augmentait de 14 % le risque d'infarctus du

myocarde fatal ou non, de 12 % le risque d'accident vasculaire cérébral fatal ou non et de 43 % le risque d'amputation.

Figure 5 : Approche thérapeutique globale pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type II⁷.



Le patient diabétique de type 2 combine souvent plusieurs pathologies, dont une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, et d'autres anomalies plus occultes comme une dysfonction endothéliale, un statut pro-inflammatoire et un état pro-thrombotique.

L'ensemble de ces anomalies est regroupé sous le vocable de syndrome métabolique et représente un risque majeur de morbi-mortalité cardio-vasculaire. L'insuffisance coronarienne (dans plus de 50 % des cas) et les accidents cérébro-vasculaires représentent la première cause de mortalité parmi les patients diabétiques de type 2, étant responsables de près de 75 % des décès.

Les complications de macroangiopathie, très fréquentes chez le patient diabétique de type 2, résultent le plus souvent de la présence concomitante de multiples facteurs de risque vasculaire.

⁷ Scheen and al. Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : Plaidoyer pour une prise en charge globale. Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 566-571.

5. Efficacité des glitazones⁸

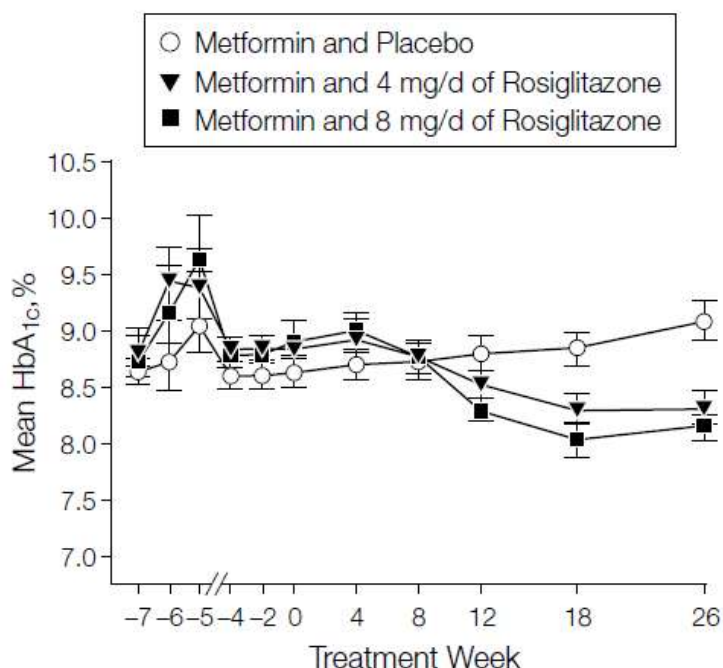
Une étude sur l'efficacité de rosiglitazone en combinaison avec la metformine publiée dans le JAMA, le 5 avril 2000, étudie les effets d'une combinaison de traitement entre metformine et rosiglitazone dans le diabète de type 2. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement metformine-rosiglitazone chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlé avec la metformine seule.

C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlé par placebo d'avril 1997 à mars 1998. 36 centres ambulatoires aux Etats-Unis ont été mobilisés. L'essai comprenait 348 patients entre 40-80 ans, avec une glycémie moyenne à jeun de 12 mmol/L, un taux moyen d' HbA1c de 8,8% et un IMC moyen de 30,1kg/m².

116 patients ont reçus 2,5g/d de Metformine + placebo, 119 patients ont reçus 2,5g/d de metformine + 4mg/d de rosiglitazone ou 113 patients ont reçus 2,5g/d de metformine + 8mg/d de rosiglitazone pendant 26 semaines.

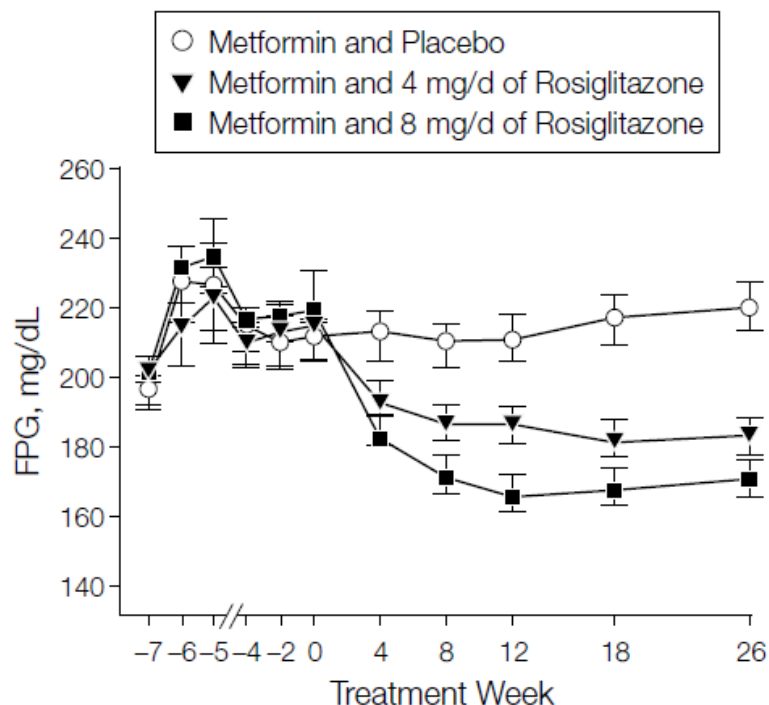
Les critères primaires ont été l'évolution du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun. Les critères secondaires ont été la sensibilité à l'insuline, la fonction des cellules β , comparé entre la référence et la semaine 26, par groupe de traitement. Voici les résultats de cette étude :

Figure 6 - Evolution du taux d' HbA1c jusqu' à la semaine 26 chez les patients traités par metformine-rosiglitazone comparé à la metformine seule.



⁸ Fonseca *and al.* Effect of Metformine and Rosiglitazone Combination Therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. JAMA, April 5, 2000 – Vol 283, N°13, 1695-1702.

Figure 7 - Evolution de la concentration de la glycémie à jeun jusqu'à la semaine 26 chez les patients traités par metformine-rosiglitazone comparé aux patients traités par la metformine seule.



Le taux d' HbA1c, le taux de la glycémie à jeun, la sensibilité à l'insuline, la fonction des cellules β s'améliorent significativement avec le traitement metformine-rosiglitazone de manière dose-dépendante.

Le principal taux d'HbA1c diminue de 1% dans le groupe metformine-rosiglitazone 4mg/d et de 1,2% dans le groupe metformine-rosiglitazone 8mg/d et le taux de la glycémie à jeun diminue de 2,2mmol/L et 2,9mmol/L respectivement comparé au groupe metformine-placebo ($p < 0.001$).

Sur tous les patients qui ont reçus metformine-rosiglitazone 8mg/d, 28,1% d'entre eux ont atteint un taux d' HbA1c de 7% ou moins.

L'augmentation dose-dépendante du poids corporel et du taux de cholestérol total et de LDL-C a été observé. ($p < 0.001$ pour les 2 groupes rosiglitazone vs placebo).

La proportion de patient déclarant des expériences indésirables était comparable dans tous les groupes.

Les plus communs des effets indésirables ont été l'infection des voies respiratoires, les diarrhées et les maux de tête.

Un décès est dû à un infarctus du myocarde aigu dans le groupe metformine-rosiglitazone 4mg/d mais a été jugé sans rapport avec l'étude.

Une autre étude démontre l'efficacité de rosiglitazone en monothérapie⁹ chez 493 patients randomisés diabétiques de type 2.

Les critères d'inclusion à l'étude étaient les patients âgés entre 36 et 81 ans avec un diagnostic de diabète de type 2. Ces derniers sont éligibles à l'étude si leur glycémie à jeun était comprise entre 7,8-16,7mmol/L, leur taux de peptide C à jeun supérieur à 0,26nmol/L et un IMC compris entre 22-38kg/m².

Avant de commencer l'étude, 27% des patients ont été suivis par seulement un régime et de l'exercice, et 73% des patients ont reçu un traitement oral anti-hyperglycémique (principalement sulfonylurées).

L'étude a été divisée en trois phases: une période de sélection de 14 jours maximum (au cours de laquelle tous les patients ont arrêté leurs traitements), une période de référence en double-aveugle de 4 semaines avec le placebo, et une période de traitement en double-aveugle de 26 semaines. Après avoir terminé la période de référence, les patients ont été randomisés et assignés à recevoir soit un placebo (n=158), soit 2 mg deux fois/jour de rosiglitazone (bd) (n=166), soit 4 mg de rosiglitazone deux fois/jour (bd) (n=169).

Tous les patients ont subi un examen physique complet au moment du dépistage et à la fin de la période de traitement. Les antécédents médicaux, les rapports des événements indésirables et des évaluations standards du laboratoire (hématologie, analyse d'urine) ont été obtenus lors de chaque visite. Des électrocardiogrammes ont été effectués au moment du dépistage, à la baseline, aux semaines 12 et 26 de la période de traitement en double aveugle.

L'indicateur principal pour évaluer les effets sur le contrôle glycémique était le changement de l'HbA1c entre la baseline jusqu'à la semaine 26 dans le groupe rosiglitazone par rapport au groupe placebo.

⁹ Lebovitz *and al.* Rosiglitazone Monotherapy Is Effective in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86, No. 1 ; 280-288.

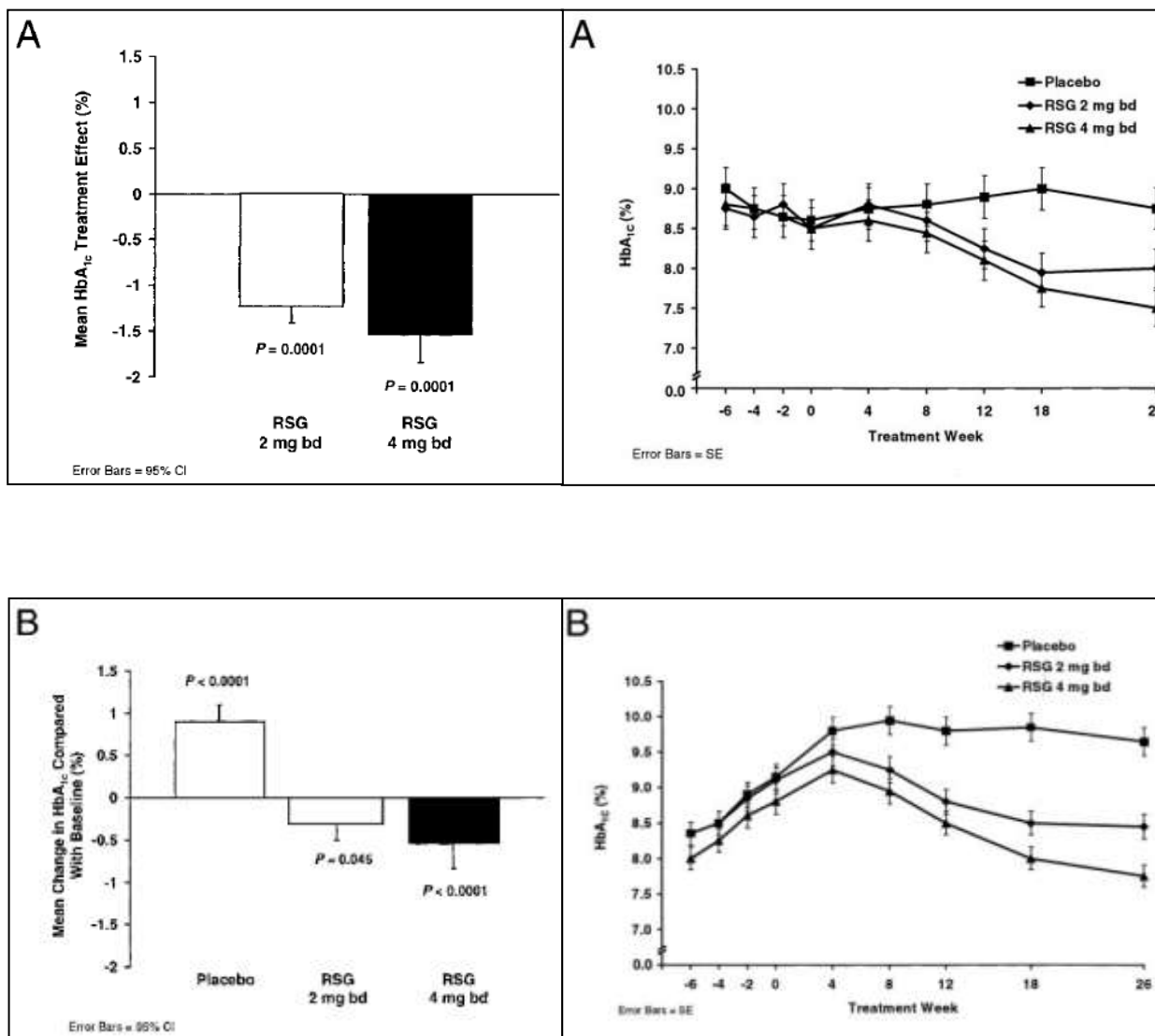


Figure 8- Evolution moyenne d' HbA_{1c} en % par rapport au placebo (A) et à la base (B) à la semaine 26 de traitement par rosiglitazone.

Figure 9- HbA_{1c} moyenne au cours du temps dans la population avec seulement un régime alimentaire (A) et chez les patients traités par rosiglitazone (B).

Rosiglitazone (2 et 4 mg, 2 fois/jr) diminue en moyenne l'HbA_{1c} de respectivement 1,2 et 1,5 % points, (P=0,0001), comparé au placebo (Figure 8A).

A 26 semaines, rosiglitazone (2 et 4 mg, 2 fois/jr) diminue respectivement par 0,3% points (P =0,045) et 0,6% points (P<0.0001) en moyenne l'HbA_{1c} par rapport à la base dans la population « intention de traiter » ; alors que le placebo a augmenté en moyenne l'HbA_{1c} par 0,9% points (P<0.0001 ; Figure 8B).

La proportion de patient traités par rosiglitazone (2 et 4 mg, 2 fois/jr), qui ont atteint une réduction de 1% point ou plus de l'HbA_{1c} par rapport à la base sont respectivement de 29,5% et 36,1% vs 3,8% dans le groupe placebo. Parmi les patients naïfs recevant un placebo, la valeur moyenne d'HbA_{1c} est restée stable tout au long de l'étude (Figure 9A).

Les patients préalablement traités avec un seul agent anti-hyperglycémique oral, voient leur taux moyen d'HbA1c sous placebo augmenter progressivement à partir de la semaine -6 jusqu'à la semaine 4 et reste stable jusqu'à la fin de la phase de traitement (Figure 9B).

Les patients traités par rosiglitazone, les patients naïfs de traitement comme les patients traités précédemment ont vu leur taux moyen d'HbA1c diminué à partir de la semaine 8, qui étaient maximales à 18-26 semaines de traitement (figure 8, A et B).

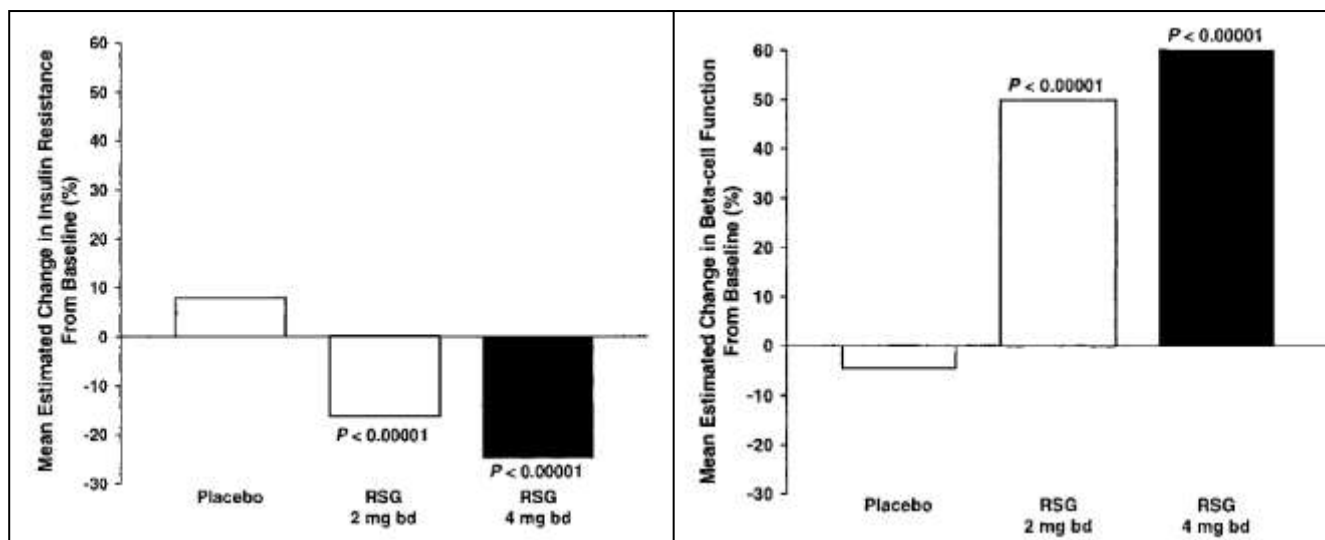


Figure 10- Estimation de l'amélioration de la résistance à l'insuline, selon le modèle HOMA. Les données en % sont des diminutions de l'insulino- résistance (amélioration de la sensibilité à l'insuline) par rapport aux valeurs initiales. La rosiglitazone (4 mg et 8 mg / jr) améliore respectivement l'action de l'insuline de 16% et 25%.

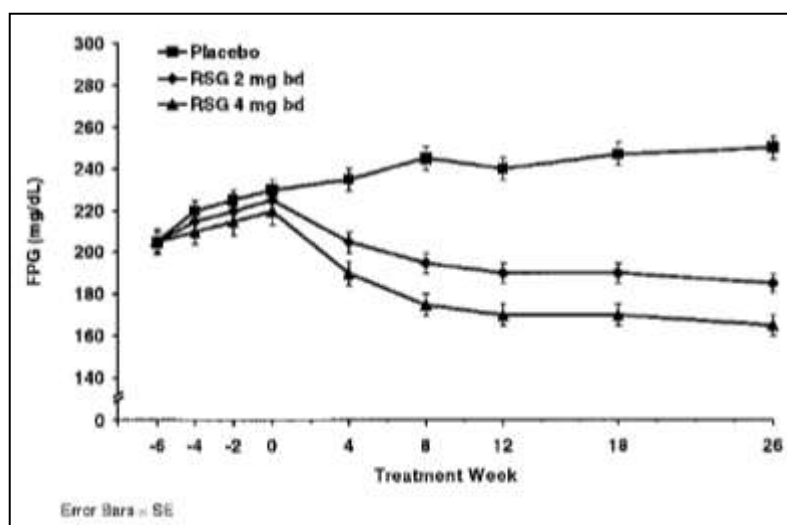
Figure 11- Estimation de la fonction des cellules β , selon le modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment). Les données sont l'évolution du % par rapport à l'évolution initiale. Rosiglitazone (4 et 8 mg / jr) a entraîné respectivement une amélioration de 50% et 60%.

Les estimations de HOMA sur l'insulinorésistance ont montré respectivement des réductions de 16,0% et de 24,6% dans les groupes rosiglitazone (2 et 4 mg bd), ($P < 0,00001$ par rapport au placebo pour les deux groupes). Dans le groupe placebo, la résistance à l'insuline estimée a augmenté de 7,9% (Figure 10).

Les estimations de HOMA sur la fonction des cellules β et la résistance à l'insuline ont montré des moyennes d'augmentations significatives de la fonction des cellules β et des réductions de résistance à l'insuline chez les patients traités par la rosiglitazone.

À 26 semaines, les patients traités avec rosiglitazone (2 mg et 4mg bd) ont enregistré une hausse estimée de la fonction des cellules β respectivement de 49,5% et 60,0%, ($P < 0,00001$ par rapport au groupe placebo pour les deux groupes), au contraire, la fonction des cellules β est diminué de 4,5% dans le groupe placebo (Figure 11).

Figure 12 – La glycémie à jeun moyenne (FPG) au cours du temps chez les patients traités par rosiglitazone.



Le traitement avec rosiglitazone (4 mg, 2 fois/jr) réduit considérablement la glycémie à jeun (FPG).

Dans cette étude, des données sur la sécurité de la rosiglitazone ont été démontré.

Les proportions de patients avec au moins un événement indésirable pendant la phase de traitement en double aveugle dans le groupe rosiglitazone (73,1 à 74,3%) étaient similaires à la proportion dans le groupe placebo (69,9%). Il n'y avait aucun changement significatif des signes vitaux ou des paramètres de l'électrocardiogramme pour la rosiglitazone à la baseline par rapport aux patients traités par placebo. 31 patients ont développé un œdème lors de l'étude : 3 dans le groupe placebo, 10 dans le groupe rosiglitazone 2 mg (bd), et 18 dans le groupe 4 mg (bd) de rosiglitazone. Tous les cas d'œdème étaient d'intensité légère (25 cas) ou modérée (6 cas), et aucun patient n'a été retiré en raison de l'œdème.

Les données de cette étude multicentrique clinique montrent que rosiglitazone en monothérapie est efficace et bien toléré pour les patients diabétiques de type 2 traités pendant 26 semaines.

Pour la population étudiée, la rosiglitazone a diminué l'HbA1c de 0,3 % points (2 mg bd) ou 0.6 % points (4 mg bd) à partir des valeurs de référence après 6 mois de traitement. Dans les patients ayant reçu 4 mg de rosiglitazone 2 fois/j, 58,6% ont obtenu une moyenne d'HbA1c cible de 8,0% ou moins et 29,6% ont obtenu une moyenne d' HbA1c cible de 7,0% ou moins. En revanche, 6 mois de traitement avec le placebo a entraîné une augmentation du taux moyen d'HbA1c de 0,9 % points depuis la baseline, avec seulement 20,3% des patients atteignant une HbA1c de 8% ou moins et 5,1% atteignant 7% ou moins.

L'effet du traitement de la rosiglitazone, était donc de diminuer l' HbA1c en moyenne de 1,2 % points (rosiglitazone 2 mg bd) et de 1,5 % point (rosiglitazone 4 mg bd).

La réalisation des objectifs glycémiques a été fortement influencée par la gestion pré-étude de la thérapie du glucose. Les patients préalablement traités avec un régime alimentaire et de l'exercice ont mieux répondu que ceux qui étaient déjà traités en monothérapie. Chez les patients naïfs de traitement avant l'étude, le traitement par 4 mg de rosiglitazone 2 fois/j a diminué le taux moyen d'HbA1c à la base de 8,5% à 7,5% en 26 semaines.

En revanche chez les patients préalablement traités par un médicament anti-hyperglycémique, le traitement par 4 mg de rosiglitazone 2 fois/j, a donné un taux moyen d'HbA1c de 7,9%.

Ces résultats fournissent un appui pour une utilisation de la rosiglitazone dès le début d'une prise en charge chez les patients diabétiques de type 2 peu contrôlés, avec seulement un régime alimentaire et de l'exercice.

Les effets de la rosiglitazone sont une diminution du niveau d'insuline plasmatique, une augmentation du poids corporel, une augmentation du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol et la baisse des acides gras libres plasmatiques. Ces effets sont en accord avec ce que l'on attend d'un agoniste puissant PPAR γ .

On peut conclure que la rosiglitazone en monothérapie est efficace pour le diabète de type 2 lorsqu'il est utilisé chez les patients déjà traités par un régime alimentaire et de l'exercice ou chez des patients préalablement traités avec une monothérapie anti-hyperglycémique. L'efficacité démontrée de la rosiglitazone à améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la sécrétion d'insuline a été bien tolérée, et il semble n'y avoir aucun signe d'hépatotoxicité.

6. La sécurité des glitazones en 2000¹⁰

Dans ce paragraphe, nous allons étudier de plus près les données sur la sécurité de la rosiglitazone.

La troglitazone était disponible en Grande-Bretagne pendant quelques semaines en 1997, avant que son distributeur (Glaxo Wellcome) retire le médicament du marché en réponse aux rapports du Japon et des États-Unis d'hépatotoxicité grave et imprévisible. Aux États-Unis, la troglitazone a été retirée en mars 2000, lorsque la FDA (Food and Drug Administration) a reçu des rapports de 61 décès d'insuffisance hépatique et de 7 greffes du foie associées au médicament. La troglitazone reste disponible au Japon et dans plusieurs autres pays.

Le dosage de la rosiglitazone une à deux fois par jour améliore le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2.¹¹

L'étude n° 49656/024 de 26 semaines est une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et la tolérance du traitement par rosiglitazone lorsqu'elle est administrée à des patients atteints de diabète non insulino-dépendant (DNID) en utilisant un régime de dosage une à deux fois par jour, et pour déterminer la posologie équivalente.

L'étude de phase IIIa se déroule entre le 30 janvier 1997 et le 12 février 1998. Il y a 65 centres aux USA.

Le but de cette étude est d'examiner l'innocuité et l'efficacité de RSG en monothérapie à des doses de 4 mg et 8 mg une à deux fois par jour.

Le paramètre primaire d'efficacité est la variation moyenne de l'HbA1c à la fin de la période de traitement en double aveugle. Les paramètres secondaires d'efficacité sont le changement moyen par rapport à la référence : glycémie à jeun, la fructosamine, l'insuline immunoréactive, C-peptide, les lipides (à savoir, le cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, VLDL-cholestérol, des acides gras libres et triglycérides), et l'albumine urinaire / créatinine.

¹⁰ Andrew J Krentz. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. *BMJ* 2000;321:252-3.

¹¹ Grunberger and al. Once and Twice-Daily Dosing With Rosiglitazone Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, Vol 24, N° 2, february 2001, 308-315.

La population de l'étude sont des hommes et des femmes (plus en âge de procréer), de 40 à 80 ans, avec un diagnostic de diabète de type 2, la glycémie à jeun comprise entre 140mg/dL et 300mg/dL et le taux de peptide C à jeun $\geq 0,8$ ng/mL au dépistage, étaient admissibles à l'étude.

Les sujets ayant une maladie rénale ou hépatique cliniquement significative, une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque de classe III / IV, des leucocytes $<3.0 \times 10^9/L$, une numération plaquettaire $<120 \times 10^9/L$, une hémoglobine <11 g/dL pour les hommes ou <10 g/dL pour les femmes, ou une neuropathie diabétique ont été exclus.

Tableau 3 - Effets indésirables

Nombre de sujets	RSG 4mg 1 fois/jr	RSG 2mg 2 fois/jr	RSG 8mg 1 fois/jr	RSG 4mg 2 fois/jr	Placebo
Randomisé, N	194	196	187	197	185
Complété, n (%)	148 (76.3)	161 (82.1)	145 (77.5)	159 (80.7)	114 (61.6)
Retiré de l'essai à causes d'évènements indésirables n (%)	12 (6.2)	11 (5.6)	10 (5.3)	10 (5.1)	20 (10.8)
EI les plus fréquents pendant le traitement					
Nombre de sujets avec des EI (n, %)	154 (79.4)	144 (73.5)	136 (72.7)	144 (73.1)	132 (71.4)
Infection des voies respiratoires	29 (14.9)	24 (12.2)	28 (15.0)	13 (6.6)	17 (9.2)
Blessure	15 (7.7)	15 (7.7)	24 (12.8)	18 (9.1)	6 (3.2)
Maux de tête	15 (7.7)	14 (7.1)	13 (7.0)	10 (5.1)	9 (4.9)
Fatigue	5 (2.6)	3 (1.5)	13 (7.0)	8 (4.1)	17 (9.2)
Myalgie	2 (1.0)	4 (2.0)	10 (5.3)	6 (3.0)	5 (2.7)
Douleur dos	6 (3.1)	7 (3.6)	7 (3.7)	16 (8.1)	7 (3.8)
Hypertriglycéridémie	8 (4.1)	1 (0.5)	6 (3.2)	10 (5.1)	4 (2.2)
Hypercholestérolémie	7 (3.6)	10 (5.1)	3 (1.6)	11 (5.6)	0
Douleur	8 (4.1)	3 (1.5)	2 (1.1)	5 (2.5)	11 (5.9)
Aggravation de l'hypertension	4 (2.1)	11 (5.6)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)

EI sévères (n, %)					
Nombre de sujet avec des EI sévère non mortel (n, %)	7 (3.6)	8 (4.1)	8 (4.3)	13 (6.6)	7 (3.8)
Trouble de l'artère coronaire	1 (0.5) [0]	0	2 (1.1) [0]	1 (0.5) [0]	0
Blessure	0	1 (0.5) [0]	1 (0.5) [0]	1 (0.5) [0]	0
Désordre cérébro-vasculaire	0	0	0	2 (1.0) [0]	0
	RSG 4mg 1 fois/jr	RSG 2mg 2 fois/jr	RSG 8mg 1 fois/jr	RSG 4mg 2 fois/jr	Placebo
Calcul rénaux	0	0	0	2 (1.0) [0]	0
Angine de poitrine	0	1 (0.5) [0]	0	1 (0.5) [0]	0
Infarctus du myocarde	0	0	0	1 (0.5) [0]	1 (0.5) [0]
Désordre vasculaire	0	1 (0.5) [0]	0	0	1 (0.5) [0]
Douleur de poitrine	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Hypertension	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Syncope	0	0	1 (0.5) [0]	0	0
Convulsions	0	0	1 (0.5) [0]	0	0
Névrite optique	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Obstruction Intestinal	0	1 (0.5) [0]	0	0	0
Désordre Rectal	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Arythmie	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Arythmie Atrial	0	0	1 (0.5) [0]	0	0
Fibrillation Atrial	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Tachycardie Supraventriculaire	0	1 (0.5) [0]	0	0	0
Cholécystite	0	1 (0.5) [0]	0	0	0
Cholélithiase	0	0	1 (0.5) [0]	0	0
Hyperglycémie	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Arthropathie	0	0	0	1 (0.5) [0]	0
Aggravation Angine de poitrine	0	1 (0.5) [0]	0	0	0
Thrombose Coronaire	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Carcinome basocellulaire	0	0	1 (0.5) [0]	0	0
Tumeur maligne du sein	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Carcinome	0	0	0	1 (0.5) [0]	0
Carcinome du colon	0	0	0	1 (0.5) [0]	0
Tumeur maligne du pancréas	1 (0.5) [0]	0	0	0	0

Carcinome utérin	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Anémie	0	0	0	1 (0.5) [1]	0
Désordre Utérin NOS	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Asthme	0	1 (0.5) [0]	0	0	0
Pneumonie	0	0	0	0	1 (0.5) [0]
Réaction Photosensible	0	0	0	1 (0.5) [0]	0
Infection des voies urinaires	1 (0.5) [0]	0	0	0	0
Sujets avec EI sévère mortels (n, %)	1 (0.5)	0	0	0	0
Blessure	1 (0.5) [0]	0	0	0	0

Le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol ont augmenté par rapport au niveau de départ et dans tous les groupes de traitement, avec des plus fortes augmentations observées chez les patients traités par la rosiglitazone; l'augmentation du LDL- cholestérol peut être partiellement compensée par une augmentation correspondante du taux de HDL-cholestérol. Les modifications de taux de triglycérides (TG) sériques étaient faibles et comparables dans tous les groupes de traitement.

Une plus longue expérience sera nécessaire pour déterminer les effets cohérents sur les niveaux de lipides. La rosiglitazone a été généralement bien tolérée. Statistiquement, une diminution dose-dépendante significative de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées dans tous les groupes de traitement contenant la rosiglitazone, mais ces changements sont généralement survenues dans les 90 premiers jours de traitement et sont restés stable par la suite.



Le traitement par la rosiglitazone a également été associé à une augmentation significative du poids, ce qui peut être attribué à la rétention d'eau associé aux thiazolidinediones, à la différenciation des adipocytes, et à l'augmentation de l'appétit.

Le traitement par la rosiglitazone n'a pas été associé à des effets secondaires hépatiques. La diminution de l'HbA1c de 1,5% avec un dosage de rosiglitazone maximum (4 mg, 2 fois/j) se compare bien avec les effets des sulfonylurées ou de la metformine, dans les groupes de patients avec des concentrations initiales d' HbA1c comparable (environ 9%). Ainsi, parce que rosiglitazone a une efficacité comparable à celle de ces agents et n'est pas associé à une hypoglycémie ou une intolérance gastro-intestinale, les avantages de rosiglitazone dans la réduction de la glycémie devrait s'appliquer à un large éventail de patients atteints de diabète de type 2.

Dans l'ensemble, rosiglitazone améliore significativement le contrôle glycémique et elle est bien tolérée. Parce que les réponses varient selon les antécédents thérapeutiques des patients, il apparaît que rosiglitazone une fois par jour peut suffire comme traitement de première intention pour les patients avec des diagnostics récents, alors que le dosage de 4 mg, 2 fois/j peut être nécessaire chez les patients atteints de diabète plus avancée.

III. De l'AMM au retrait d'Avandia®¹²

Tableau 1 – Résumé de l'historique d'Avandia®

1999	avril	L'ADA déclare que les propriétés de la rosiglitazone ne sont partagées par aucun autre et qu'elle offre de nouvelles options aux prescripteurs	
	25-mai	La FDA autorise la commercialisation de la rosiglitazone en monothérapie avec des précautions d'emploi pour les patients insuffisants cardiaques	
	octobre	L'EMA rejette la demande d'AMM par 14 votes sur 25	
2000	juillet	La rosiglitazone reçoit une AMM européenne avec les précautions d'emploi pour les patients insuffisants cardiaques, GSK doit fournir deux études post-marketing de surveillance CV	
	octobre	La pioglitazone reçoit une AMM européenne	
2001	janvier	FDA émet des avertissements sur un potentiel risque d'insuffisance cardiaque avec rosiglitazone.	
2002	décembre	Les notices de rosiglitazone et pioglitazone ont obtenu de nouvelles mises en garde sur le risque accru d'insuffisance cardiaque.	
2004	juin	GSK a été condamné à publier des résumés des résultats de tous les essais cliniques sur son site Web une fois qu'un produit a été lancé.	
2005	septembre	Une méta-analyse interne de GSK a révélé 29% d'augmentation non significative du risque d'événements cardiovasculaire ischémique.	
2006	février	Commercialisation aux USA d'Advantaryl®	
	avril	La FDA publie de nouvelles alertes sur les risques d'événements cardio-vasculaires	
	juin	L'EMA autorise la mise sur le marché d'Avaglim®	
	septembre	Résultats étude DREAM	
	décembre	Résultats étude ADOPT	
2007	début	Les ventes de rosiglitazone ont augmenté. Il était le deuxième médicament de GSK (3b \$/an)	
	21-mai	Le NEJM publie la méta-analyse de Nissen	
	05-juin	Résultats intermédiaires de RECORD	
	06-juin	1ère Black box warning sur l'IC congestive pour les TZDs	
	30-juil	Réunion des experts à la FDA, ils décident de continuer à autoriser Avandia®	
	octobre	L'EMA recommande de nouvelles précautions pour les patients souffrant de maladies cardiaques ischémiques	
	14-nov	2ème Black box warning, la FDA édite de nouvelles alertes sur une possible augmentation de l'ischémie myocardique et notamment de l'IDM	
2008	décembre	La FDA publie des recommandations exigeant des essais avec des résultats cardio-vasculaires pour les médicaments diabétiques	
2009	juin	L'essai RECORD est publié dans le Lancet	
2010	juin	Nissen et Wolski publient les résultats d'une méta-analyse sur 35531 patients par 14 essais	
	13-14 juil	Un panel de la FDA vote le maintien de la rosiglitazone sur le marché nord-américain	
	15-juil	MHRA vote le retrait de la rosiglitazone, L'essai TIDE est suspendu par la FDA	
	26-juil	La MHRA envoie une lettre d'alerte aux prescripteurs au Royaume-Uni	
	septembre	La FDA annonce l'utilisation restreinte de rosiglitazone, l'EMA recommande la suspension	

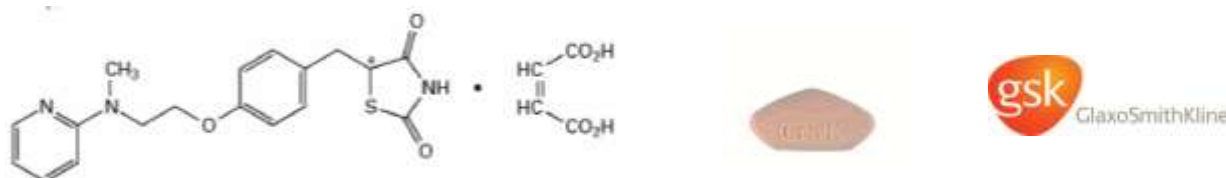
¹² M.Mutalik. The Story of Glitazones. Int J Cur Biomed Phar Res. 2011; 1(3): 141-147.

2011	février	La FDA sort une communication de pharmacovigilance sur Avandia®, la notice contient maintenant des informations mises à jour sur le risque cardio-vasculaire et l'utilisation pour certains patients
2013	05-06 juin	Réexamination des résultats RECORD par un comité. 13/26 ont voté pour alléger les REMS
	25 nov	Suppression de certaines restrictions du programme de gestion de risque par la FDA. Réhabilitation d'Avandia®.

Nous allons étudier l'histoire d'Avandia® chronologiquement par les dates les plus importantes ayant marquées cette affaire.

- ▶ En mai 1999, la FDA autorise la commercialisation de rosiglitazone en monothérapie avec des précautions sur la notice pour l'utilisation du médicament par les patients insuffisants cardiaques.

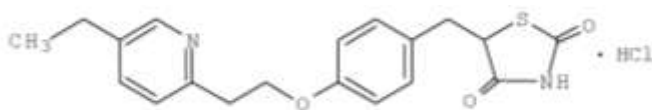
Figure 1 - Formule de la rosiglitazone maleate : $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$, comprimé d'Avandia® et logo de GSK.



GlaxoSmithKline (GSK) est né en décembre 2000 de la fusion entre Glaxo Wellcome plc et SmithKline Beecham. SmithKline Beecham était elle-même issue de la fusion de SmithKline Corp. (Philadelphia - USA) et de Beecham plc (Londres -UK) en 1989 et GlaxoWellcome était née en 1995 de la fusion entre Glaxo et Wellcome.

- ▶ Le 16 juin 1999, la FDA autorise la commercialisation de la pioglitazone (Actos® par Takeda).

Figure 2 – Formule de pioglitazone hydrochloride : $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$



- ▶ En octobre 1999, l'EMA (European Medicines Agency) rejette l'application de l'AMM pour rosiglitazone par 14 votes contre 25. On ne connaît pas les raisons de ce refus à ce jour.

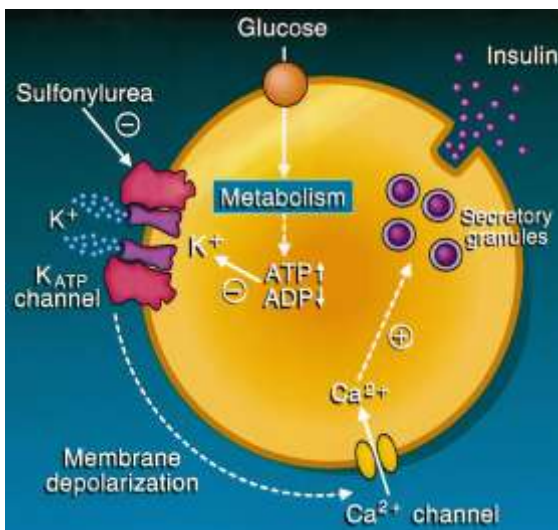
En juillet 2000, l'EMA donne l'autorisation de commercialiser la rosiglitazone. Cependant, GlaxoSmithKline a été invité à effectuer deux études de surveillance supplémentaires.

La première, l'étude **211**, réalisée en aveugle, visait à évaluer l'effet de la rosiglitazone sur la structure et la fonction cardiovasculaire des diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. La seconde, l'étude **RECORD** « **Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes** », devait examiner la morbidité et la mortalité cardiovasculaire sur 6 ans.

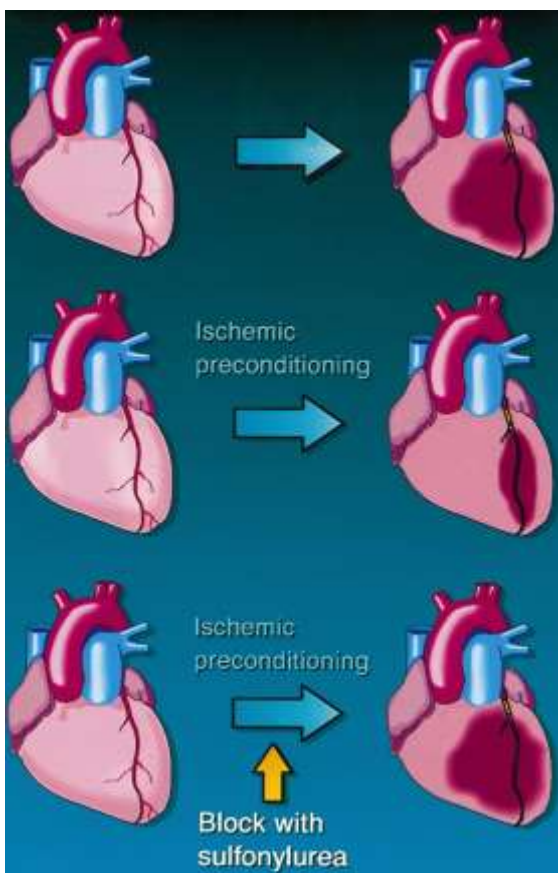
« Nous n'avons toujours pas une idée claire des raisons pour lesquelles, après l'avoir initialement rejetée en octobre 1999, l'EMA a donné une AMM à la rosiglitazone en juillet 2000, en l'absence de nouvelles preuves » estime **Dr Deborah Cohen**, responsable des investigations au *British Medical Journal*.

Pour mieux comprendre cette surveillance, revenons sur le risque cardio-vasculaire des sulfamides¹³ :

Figure 3 – Mécanisme d'action des sulfamides.



Les sulfamides vont agir au niveau de la cellule bêta-pancréatique en inhibant les canaux potassiques ATP-sensibles. La fermeture de ces canaux induit un arrêt du flux sortant de K⁺ de la cellule, et donc une dépolarisation au niveau de sa membrane. Cette dépolarisation active par la suite des canaux calciques voltage-dépendants, induisant un flux entrant de Ca²⁺ qui va provoquer l'exocytose des vésicules contenant l'insuline. Les sulfamides stimulent donc la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.



Voyons le phénomène de preconditionnement myocardique à l'ischémie : Des épisodes répétés de courtes périodes d'ischémie protègent le myocarde contre une agression ischémique ultérieure plus prolongée.

Le phénomène de preconditionnement ischémique est médié par l'ouverture des canaux K_{ATP} myocardiques. Le blocage des canaux K_{ATP} par certains sulfamides peut entraîner une perte du preconditionnement.

Pour conclure sur les sulfamides, il est évident que les sulfamides ont des actions importantes au sein du système cardio-vasculaire qui vont au-delà de leur capacité à induire la libération de l'insuline.

Chez les patients diabétiques présentant une ischémie myocardique, les sulfamides peuvent être nocifs en empêchant les mécanismes cardioprotecteurs endogènes d'agir, ce qui conduit à la mort des cellules et aux arythmies causées par une post-dépolarisation retardée.

En revanche, les sulfamides peuvent également empêcher les arythmies de réentrée, telles que la

¹³ A. Brady and al. The Sulfonylurea Controversy: More Questions From the Heart. JACC Vol. 31, No. 5. April 1998:950–6.

fibrillation ventriculaire, au cours de l'ischémie. Jusqu'à ce que, des sulfamides plus sélectif des tissus soient disponibles, les médecins s'occupant de patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiaque ischémique devraient considérer les effets complexes des sulfamides agissant dans le myocarde ischémique.

- ▶ En octobre 2000, la pioglitazone est approuvé en Europe.
- ▶ En 2001: la FDA a approuvé les avertissements sur le potentiel d'insuffisance cardiaque avec la rosiglitazone.
- ▶ 2002: Les notices de rosiglitazone (Avandia®) et de pioglitazone (Actos®) obtiennent de nouveaux avertissements sur le risque accru d'insuffisance cardiaque.
- ▶ 2004: Avec un nombre croissant de personnes prenant la rosiglitazone, des signaux d'effets indésirables ont été recueillis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- ▶ En juin 2004, en règlement à New York, GlaxoSmithKline (GSK) a été condamné à publier des résumés des résultats de tous les essais cliniques sur son site Web une fois qu'un produit a été lancé.
- ▶ En septembre 2005, une méta-analyse interne de GSK montre 29% d'augmentation non significative du risque d'événements cardiovasculaires ischémiques. GlaxoSmithKline et la FDA ont informé les médecins des rapports d'apparition ou d'aggravation d'œdèmes maculaires diabétiques et de rétention d'eau dans les yeux. En effet, les événements pouvaient provoquer des troubles de la vision chez les patients prenant de la rosiglitazone.

Dans la même année, il a été montré qu'un agoniste PPAR α , muraglitazar (Pargluva®) a augmenté les événements indésirables cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde lors de la phase 2 et 3 des essais cliniques. Après la publication d'une analyse des résultats cardiovasculaires, muraglitazar n'a pas été approuvé par la FDA, et le développement a ensuite été arrêté par le fabricant.

- ▶ 2006: GlaxoSmithKline a obtenu l'approbation pour un produit combiné : la rosiglitazone et le glimépiride aux États-Unis et en Europe. La FDA l'autorise sous le nom d'Avandaryl® en février 2006.
- ▶ En avril 2006, la FDA a approuvé de nouveaux avertissements sur les risques d'événements cardiovasculaires avec la rosiglitazone. L'EMA a approuvé la combinaison rosiglitazone-glimépiride par le nom Avaglim® en juin 2006.
- ▶ Fin 2006 et début 2007, les ventes de rosiglitazone étaient en hausse. Il était le deuxième médicament le plus important de GlaxoSmithKline, avec un chiffre d'affaire estimé à 3 milliards de dollars par an, et il a été mieux vendu que son rival, la pioglitazone. En réponse aux préoccupations soulevées et aux anciennes alertes de l'OMS sur la maladie cardiaque, GlaxoSmithKline a réalisé une méta-analyse et a confirmé une augmentation des événements cardiaques à la FDA et l'EMA en 2006.
- ▶ En août 2006, GlaxoSmithKline a présenté à la FDA une étude basée sur la population et une méta-analyse de 42 essais cliniques, ce qui, selon l'agence, a fourni des données contradictoires sur l'innocuité cardiovasculaire du médicament.

En septembre 2006, les résultats de l'étude DREAM sont disponibles :

1. L' étude DREAM

Analysons plus précisément l'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardio-vasculaire.¹⁴

L'association peut paraître surprenante car le ramipril est une molécule de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et permet d'améliorer la survie après un infarctus du myocarde ou un accident ischémique.

Pour résumé, l'étude DREAM ("Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication") est une étude de supériorité en double insu, contrôlée versus placebo, spécifiquement conçue pour étudier les effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ramipril 15 mg/jour) et/ou d'une thiazolidinedione (rosiglitazone 8 mg/jour) sur la survenue d'un diabète ou d'un décès (critère primaire) et sur la récupération d'une normoglycémie (critère secondaire) chez 5269 sujets adultes âgés de 30 ans ou plus avec diminution de la tolérance au glucose et/ou légère élévation de la glycémie à jeun, mais sans maladie cardio-vasculaire pendant une médiane de 3 ans.

Après 3 années, l'utilisation du ramipril ne réduit pas significativement l'incidence du diabète ou des décès.

Par contre, le traitement par rosiglitazone réduit d'environ 60 % l'incidence de diabète de type 2 et accroît de 70 % les chances de récupérer une glycémie normale. Le fait de savoir si ce résultat remarquable correspond bien à une réelle prévention du diabète de type 2 et n'est pas qu'un simple effet masquant du traitement doit être vérifié lors d'un nouvel examen après sevrage de la médication. Enfin, l'incidence des événements cardio-vasculaires est faible et fort comparable dans les différents groupes, à l'exception de la survenue plus fréquente de décompensation cardiaque sous rosiglitazone. Ces résultats suggèrent que l'inhibition du système rénine-angiotensine ne doit pas être utilisée en tant que telle pour prévenir le diabète chez des sujets sans risque cardio-vasculaire élevé et renforcent les promesses placées dans le traitement par glitazone au tout début de l'histoire naturelle du diabète de type 2.

A la fin de l'étude, 59 personnes avaient quitté le groupe rosiglitazone et 46 le groupe placebo. 306 (11,6%) des individus sous rosiglitazone et 686 (26,0%) sous placebo ont développé le critère principal (risque relatif : 0,40 ; IC 95% 0,35 -0,46; p <0,0001); 1330 (50,5%) individus dans le groupe rosiglitazone et 798 (30,3%) dans le groupe placebo sont devenus normoglycémiques (1,71 ; 1,57 - 1,87; p <0,0001).

On peut conclure que la rosiglitazone à 8 mg par jour pendant 3 ans réduit considérablement l'incidence de diabète de type 2 et augmente la probabilité de récupération d'une normoglycémie chez les adultes ayant une glycémie à jeun ou une intolérance au glucose, ou les deux.

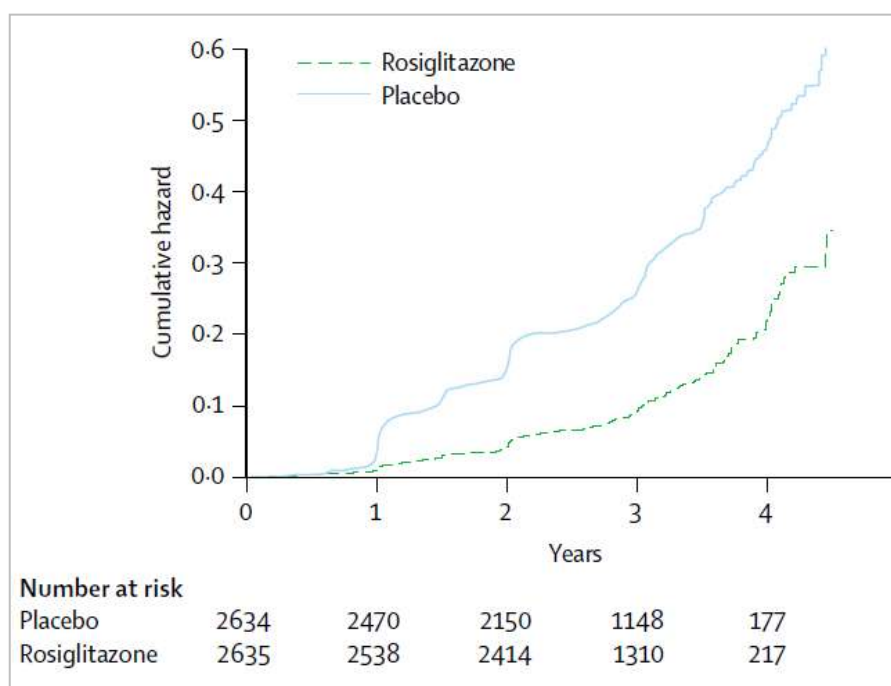
¹⁴ A.J. Scheen. Etudes clinique du mois : L'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardio-vasculaire. Rev Med Liege 2006; 61 : 10 : 728-732.

Tableau 2 – Critère primaire et autres critères

	Rosiglitazone group (n=2635)	Placebo group (n=2634)	HR (95% CI)	p
Composite primary outcome*	306 (11.6%)	686 (26.0%)	0.40 (0.35–0.46)	<0.0001
Diabetes	280 (10.6%)	658 (25.0%)	0.38 (0.33–0.44)	<0.0001
Diagnosed by FPG/OGTT	231 (8.8%)	555 (21.1%)	0.38 (0.33–0.44)	<0.0001
Physician diagnosed	49 (1.9%)	103 (3.9%)	0.47 (0.33–0.66)	<0.0001
Death	30 (1.1%)	33 (1.3%)	0.91 (0.55–1.49)	0.7
Regression (FPG <6.1 mmol/L)†	1330 (50.5%)	798 (30.3%)	1.71 (1.57–1.87)	<0.0001
Regression (FPG <5.6 mmol/L)†	1016 (38.6%)	540 (20.5%)	1.83 (1.65–2.04)	<0.0001
Cardiovascular events composite*	75 (2.9%)	55 (2.1%)	1.37 (0.97–1.94)	0.08
Myocardial infarction	15 (0.6%)	9 (0.3%)	1.66 (0.73–3.80)	0.2
Stroke	7 (0.3%)	5 (0.2%)	1.39 (0.44–4.40)	0.6
Cardiovascular death	12 (0.5%)	10 (0.4%)	1.20 (0.52–2.77)	0.7
Confirmed heart failure‡	14 (0.5%)	2 (0.1%)	7.03 (1.60–30.9)	0.01
New angina	24 (0.9%)	20 (0.8%)	1.20 (0.66–2.17)	0.5
Revascularisation	35 (1.3%)	27 (1.0%)	1.29 (0.78–2.14)	0.3
Myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death	32 (1.2%)	23 (0.9%)	1.39 (0.81–2.37)	0.2

Data are number (%). *Rows are not mutually exclusive for components of the composite—if a participant had more than one component of the composite then they are counted in the relevant row. †Regression implies achieving a normal fasting glucose concentration (as defined in both rows) and 2-h plasma glucose level. ‡Defined as acute treatment with at least two of the following criteria: typical signs and symptoms, typical radiological evidence, use of diuretics, vasodilators, or inotropes. FPG=fasting plasma glucose. OGTT=oral glucose tolerance test.

Figure 4 - Délai de survenue du résultat primaire



L'étude DREAM exclu explicitement les individus avec des maladies cardiovasculaires précédemment diagnostiqués car le ramipril réduit les événements cardio-vasculaires de ces individus.

Il a eu 16 cas d'insuffisance cardiaque. Cette estimation doit être interprétée avec prudence et d'autres analyses de ces données, ainsi que des données provenant d'autres études sont nécessaires afin de mieux identifier les personnes à risques.

Les résultats de cette étude suggèrent que la rosiglitazone, ajouté aux recommandations de mode de vie, réduit considérablement le risque de développer un diabète d'environ deux tiers, offrant une nouvelle approche préventive. Équilibrer à la fois les bénéfices et les risques suggèrent que pour 1000 personnes traitées par la rosiglitazone pendant 3 ans, environ 144 cas de diabète seront évités.

Enfin, l'observation de la rosiglitazone, qui augmente la probabilité de récupération d'une normoglycémie d'environ 70-80%, suggère qu'elle traite la dysglycémie aussi bien que la réduction de la fréquence du diabète.

Le dernier point concerne les événements cardiovasculaires: aucun effet significatif n'a été enregistré sur la réduction de ces événements sous ramipril comme sous rosiglitazone. Ce résultat n'est pas surprenant s'agissant d'une population à risque cardiovasculaire modéré (seulement 2,1 % d'événements cardiovasculaires composites ont été enregistrés en trois ans sous placebo). Toutefois, le bénéfice avec la rosiglitazone doit être mis en balance avec un risque d'insuffisance cardiaque qui ne peut être négligé.

L'étude DREAM fournit une preuve additionnelle qu'il est possible de prévenir le diabète de type 2.

- ▶ En décembre 2006, les résultats de l'étude ADOPT¹⁵ (A Diabetes Outcome Progression Trial), sont publiés dans le New England Journal of Medicine. ADOPT est sponsorisée et analysée par GSK.

2. L'étude ADOPT

Présentée au congrès de l'International Diabetes Federation (IDF) à Cape Town en décembre 2006, l'étude ADOPT et ses conclusions représentent incontestablement, sur le plan clinico-scientifique, un fait marquant en diabétologie.

Le but de cette étude prospective, initiée en 2000, était de comparer chez des diabétiques de type 2 d'installation récente et n'ayant bénéficié préalablement d'aucun médicament anti-hyperglycémiant, l'efficacité, en terme de contrôle glycémique, d'un traitement administré pendant 4 ans en monothérapie par rosiglitazone (Avandia®), metformine (Glucophage®) ou glibenclamide (Micronase 1).

Il s'agit d'une étude multicentrique (Amérique du Nord et Europe) incluant en phase active 4 351 diabétiques de type 2 (2 511 sujets masculins ; 30-75 ans). Ils ont été randomisés en double aveugle et subdivisés en trois cohortes, le groupe 1 (n=1 456) recevant de la rosiglitazone (à la dose initiale de

¹⁵ Haffner and al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

4 mg), le groupe 2 (n=1 454) de la metformine (500 mg) et le groupe 3 (n=1 441) du glibenclamide (2,5 mg). Tous ces patients ont été suivis pendant quatre ans (médiane). Les critères d'inclusion impliquaient une glycémie à jeun imparfaite entre 126 et 180 mg/dl sous traitement hygiéno-diététique. La présence d'une insuffisance cardiaque (*New York Heart Association*, classe I à IV), d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'une hépatopathie chronique ou d'une insuffisance rénale étaient des facteurs formels d'exclusion.

L'objectif primaire était l'analyse, dans chacun des trois groupes, de l'intervalle de temps qui précédait un éventuel échec de la monothérapie, défini par une glycémie à jeun au-delà de 180 mg/dl, malgré une posologie médicamenteuse maximale.

Le tableau 3 montre, qu'au terme du suivi, le risque d'échec d'une monothérapie défini par une glycémie à jeun > 180 mg/dl, était, dans le groupe rosiglitazone, réduit de 32 % par rapport à la metformine et de 63 % par rapport au glibenclamide ($p < 0.001$). La diminution du risque était de 46 % pour la metformine comparé au glibenclamide ($p < 0.001$). Ces résultats restaient comparables dès lors qu'on identifiait l'échec thérapeutique par une glycémie à jeun supérieure à 140 mg/dl (réduction de risque de 34% et de 62 % pour la rosiglitazone par rapport à la metformine et au glibenclamide) ($p < 0.001$). L'effet thérapeutique d'Avandia® (vs. metformine) était significativement plus marqué chez les sujets âgés de plus de 50 ans et chez ceux dont le tour de taille à l'inclusion dépassait 110 cm.

Tableau 3. Echec de la monothérapie.¹⁶

ÉCHEC DE LA MONOTHÉRAPIE (GLYCÉMIE À JEUN > 180 MG/DL) : RÉSUMÉ			
	Rosiglitazone (n=1456)	Metformine (n=1454)	Glibenclamide (n=1441)
Patients concernés par l'échec(n)*	143	207	311
Incidence à 5 ans (%)*	15	21	34
* Réduction du risque significative ($p < 0.001$) pour rosiglitazone vs. metformine ou glibenclamide			

Effets secondaires

L'administration de rosiglitazone s'est accompagnée d'une prise pondérale de 4.8 kg (sans modification significative du rapport taille/hanche) alors qu'un traitement par metformine amenait une perte de poids de 2.9 kg au terme de l'étude. Un gain pondéral sous glibenclamide (1.6 kg) n'a été observé qu'au cours de la première année du suivi.

La fréquence de décompensation cardiaque était identique dans les groupes rosiglitazone et metformine mais elle était significativement inférieure dans la cohorte traitée par glibenclamide.

Dans l'ensemble, les proportions de patients avec des événements cardiovasculaires étaient similaires dans les groupes rosiglitazone et metformine, mais étaient plus faibles dans le groupe glibenclamide.

¹⁶ Peumont et al. Quelle monothérapie antihyperglycémique au début d'un diabète de type 2 ? Analyse de l'étude « ADOPT ». *Louvain Médical*. 2007 ; 126, 2 : 53-58.

Une intolérance digestive était plus habituelle chez les patients sous metformine et il y avait davantage d'hypoglycémies sous glibenclamide.

Des fractures osseuses étaient observées chez 60 patientes sous rosiglitazone vs. 30 et 21 sous metformine et glibenclamide ($p < 0.01$).

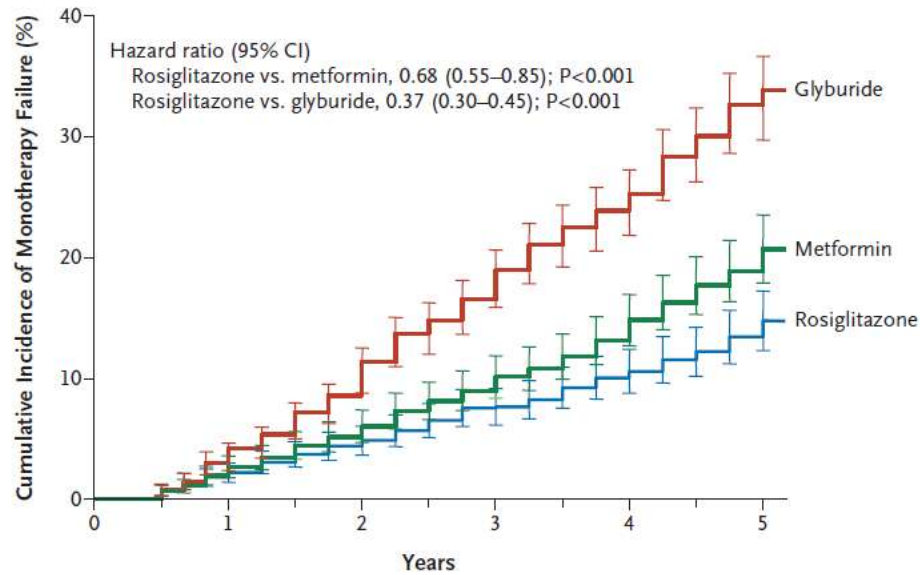
Aucune hépato-toxicité des glitazones n'a été mise en évidence dans cette étude.

Tableau 4. Effets Indésirables, interactions médicamenteuses, hospitalisation et décès.

Variable	Rosiglitazone (N=1456)		Metformin (N=1454)		Glyburide (N=1441)	
	Serious Events	Total Events	Serious Events	Total Events	Serious Events	Total Events
Adverse events — no. of patients (%)						
Total events	346 (23.8)	1338 (91.9)	331 (22.8)	1341 (92.2)	308 (21.4)	1321 (91.7)
Cardiovascular disease	49 (3.4)	62 (4.3)	46 (3.2)	58 (4.0)	26 (1.8)†	41 (2.8)
Myocardial infarction						
Fatal	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.2)
Nonfatal	22 (1.5)	25 (1.7)	18 (1.2)	21 (1.4)	11 (0.8)	15 (1.0)
Congestive heart failure (investigator-reported)	12 (0.8)	22 (1.5)	12 (0.8)	19 (1.3)	3 (0.2)†	9 (0.6)†
Stroke	13 (0.9)	16 (1.1)	17 (1.2)	19 (1.3)	12 (0.8)	17 (1.2)
Peripheral vascular disease	7 (0.5)	36 (2.5)	6 (0.4)	27 (1.9)	4 (0.3)	31 (2.2)
Gastrointestinal events	8 (0.5)	335 (23.0)	7 (0.5)	557 (38.3)‡	3 (0.2)	316 (21.9)
Nausea	2 (0.1)	112 (7.7)	0	170 (11.7)‡	0	99 (6.9)
Vomiting	0	58 (4.0)	1 (0.1)	84 (5.8)†	0	45 (3.1)
Diarrhea	1 (0.1)	129 (8.9)	1 (0.1)	345 (23.7)‡	0	142 (9.9)
Abdominal discomfort	5 (0.3)	161 (11.1)	6 (0.4)	224 (15.4)‡	3 (0.2)	163 (11.3)
Hypoglycemia§	1 (0.1)	142 (9.8)	1 (0.1)	168 (11.6)	8 (0.6)†	557 (38.7)‡
Weight gain	3 (0.2)	100 (6.9)	0	18 (1.2)‡	0	47 (3.3)‡
Edema	2 (0.1)	205 (14.1)	0	104 (7.2)‡	2 (0.1)	123 (8.5)‡

La comparaison pour les événements de maladies cardiovasculaires dans leur ensemble et par type, comme pour la maladie vasculaire périphérique, ont été calculés par le modèle à risques proportionnels de Cox. † $P \leq 0.05$ pour la comparaison entre le groupe de traitement et le groupe rosiglitazone. ‡ $P \leq 0.01$ pour la comparaison entre le groupe de traitement et le groupe rosiglitazone.

Figure 5. Estimations Kaplan–Meier de l’incidence cumulée d’échec d’une monothérapie à 5 ans.

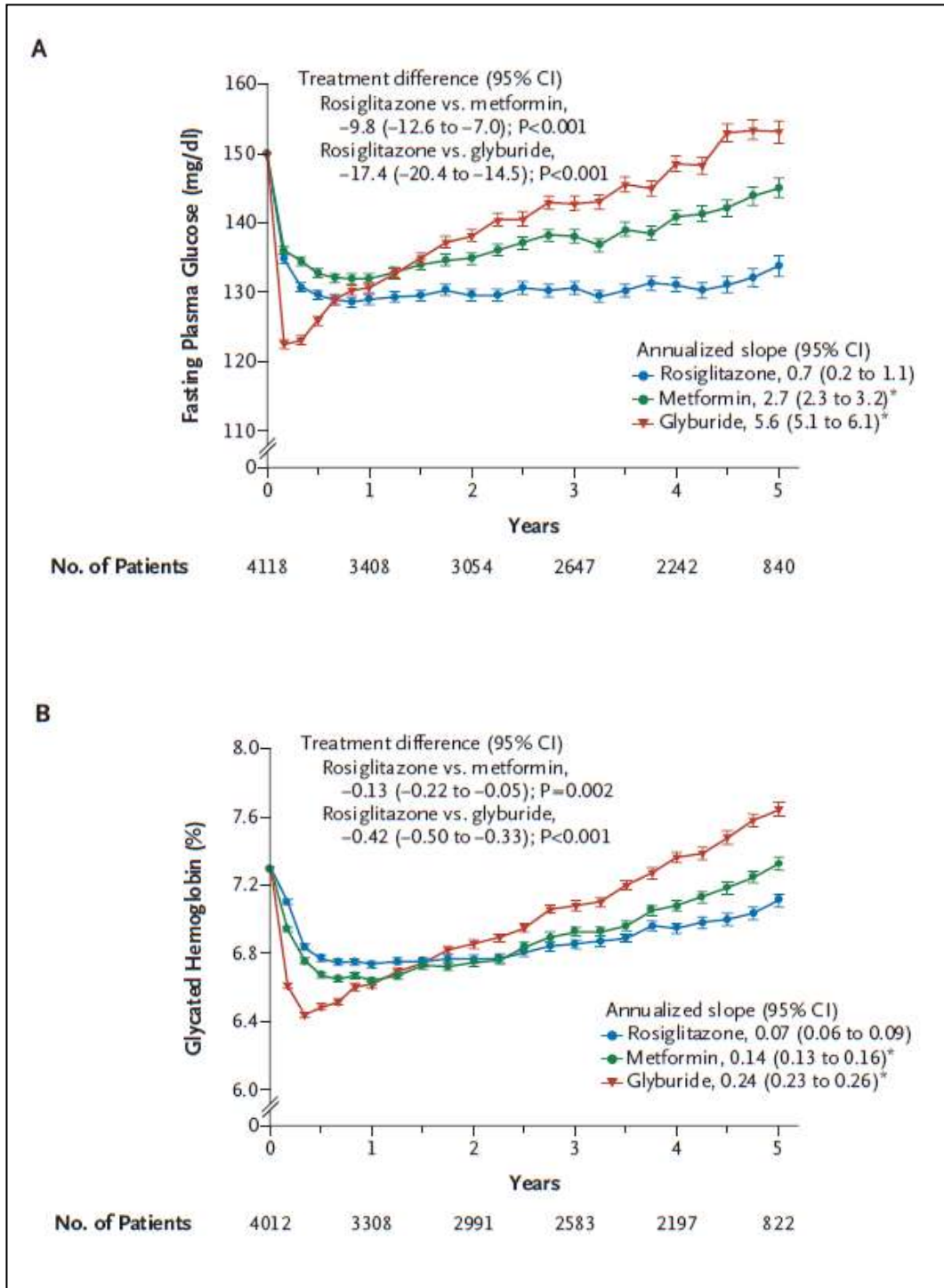


No. at Risk						
Rosiglitazone	1393	1207	1078	957	844	324
Metformin	1397	1205	1076	950	818	311
Glyburide	1337	1114	958	781	617	218

Le traitement a été considéré comme ayant échoué si un patient avait un niveau confirmé de glycémie à jeun >180 mg/dL. La réduction des risques est inscrite pour les comparaisons des groupes deux à deux d'une base covariable ajustée du modèle Cox. L'incidence cumulée ajustée, estimé par Gray, pour tous les décès étaient plus petite que les estimations de l'échec du traitement de Kaplan-Meier: 10% dans le groupe sous rosiglitazone, 15% dans le groupe metformine, et 25% dans le groupe sous glibenclamide. Les barres I indiquent que l'IC est à 95%.

Figure 6 - Glycémie à jeun (A), hémoglobine glyquée (B) au fil du temps, selon le groupe de traitement.

Le nombre total de patients inclus pour chaque mesure à des moments annuels est indiqué sous chaque graphique. La sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β ont été déterminées par le modèle d'homéostasie (HOMA 2) et sont exprimés en pourcentage de la valeur dans une population normale de référence. La différence de traitement est exprimée en % de la différence relative entre le groupe rosiglitazone et chaque groupe de comparaison à 4 ans. Les astérisques indiquent les différences significatives entre le groupe rosiglitazone et les autres groupes de traitement avec l'ajustement de Hochberg.



Un examen plus approfondi des données sur les événements indésirables a identifié un taux plus élevé de fractures dans le groupe recevant de la rosiglitazone.

Tableau 5- Nombre de patient avec des fractures au cours de l'essai.

	Rosiglitazone	Metformin	Glyburide
	<i>number of patients (percent)</i>		
Men	32 (3.95)	29 (3.36)	28 (3.35)
Women	60 (9.30)	30 (5.08)*	21 (3.47)*
Lower limb	36 (5.58)	18 (3.05)†	8 (1.32)*
Upper limb	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49)†
Spinal	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.17)

* P<0.01 for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

† P<0.05 for the comparison with rosiglitazone (unadjusted, contingency chi-square test).

Le nombre d'hommes avec des fractures ne diffèrent pas selon le groupe de traitement.

Plus de femmes dans le groupe rosiglitazone ont subi des fractures des membres supérieurs impliquant l'humérus et l'os de la main.

Les fractures des membres inférieurs ont augmenté principalement dans le pied.

Plus précisément, le nombre de femmes avec des fractures de la hanche ne différaient pas (deux patients traités par rosiglitazone, deux par metformine, et aucune recevant glibenclamide).

Nous verrons plus en détail le lien entre les fractures osseuses et la prise concomitante du traitement par la rosiglitazone.

Nous pouvons conclure sur l'étude ADOPT, qui a comparé, en monothérapie de première ligne, la rosiglitazone à des médicaments plus anciens, aux modes d'action différents, que sont la metformine et le glibenclamide.

ADOPT démontre que la prescription de la rosiglitazone pendant une période de quatre ans retarde l'échec d'une monothérapie lorsqu'elle est administrée comme traitement inaugural d'un diabète de type 2 d'installation récente, et cela en comparaison avec la metformine et surtout le glibenclamide.

L'observation est validée, que l'échec soit identifié par une glycémie à jeun supérieure à 180 ou à 140 mg/dl. En terme d'HbA1c, les différences constatées en faveur de la rosiglitazone en fin d'étude (-0.13 % vs. metformine et -0.42% vs. glibenclamide) sont certes significatives mais moins évidentes, en particulier en comparant rosiglitazone et metformine. Cela étant, l'intervalle de temps pour que l'HbA1c dérive au-delà de 7% est plus long pour les patients sous rosiglitazone. Quant au pourcentage de sujets qui, au terme de l'étude, gardent un HbA1c inférieure à 7%, c'est à nouveau par rapport au glibenclamide que la rosiglitazone affiche son avantage, même si la comparaison avec la metformine est significative mais d'ampleur nettement moindre.

Sur la base de cette étude, il est raisonnable de considérer que la rosiglitazone agit essentiellement en augmentant l'insulino-sensibilité, comme démontré par le modèle HOMA.

L'analyse des effets « satellites » de chacun des médicaments n'apporte pas, pour le clinicien, de réelles surprises, en particulier un gain pondéral sous rosiglitazone et une perte de poids sous metformine.

L'étude RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes*) devrait mieux évaluer les effets cardio-vasculaires de la rosiglitazone au cours de six

années de suivi. Cette étude permettra aussi de confirmer ou d'infirmer l'observation d'une augmentation du taux de fractures osseuses sous rosiglitazone. En effet, il faut de la puissance statistique pour mesurer un effet rare.

En conclusion, la rosiglitazone confirme qu'elle a sa place à part entière dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. ADOPT met en relief ses avantages, en particulier par rapport au glibenclamide, et dans une moindre mesure, par rapport à la metformine qui reste une insulino-sensibilisant efficace de première ligne. La prescription raisonnable de glitazones doit intégrer les bénéfices que l'étude ADOPT met en relief, mais aussi les effets secondaires. Quoiqu'il en soit, la palette thérapeutique des diabétologues se voit définitivement enrichie d'une nouvelle molécule.

- ▶ 2007 : En février 2007, GlaxoSmithKline a envoyé une lettre aux professionnels de Santé disant qu'un essai clinique a trouvé de façon « significative » un risque plus élevé de fracture chez les femmes traitées par la rosiglitazone par rapport à ceux qui ont reçu la metformine ou glyburide.
- ▶ En mars 2007, Takeda a envoyé une lettre aux professionnels de santé disant que l'examen de ses essais cliniques a montré un risque accru de fracture chez les femmes qui ont reçu leur médicament.

Nous allons donc voir dès à présent le lien existant ou non entre Avandia® et les fractures osseuses grâce à l'étude de la publication suivante :

L'os est une cible pour les antidiabétiques contenant de la rosiglitazone¹⁷

Cet article montre que, in vivo, l'administration de la rosiglitazone résulte une perte osseuse significative. Lorsque la rosiglitazone (20µg / g poids corporel/j) a été administré à des souris C57BL / 6 de 6 mois, non diabétique pendant 7 semaines, une diminution significative de la densité minérale osseuse dans tout le corps a été observée.

L'analyse de la microarchitecture osseuse a démontré une diminution dans le volume osseux, la largeur trabéculaire et une augmentation de l'espacement trabéculaire.

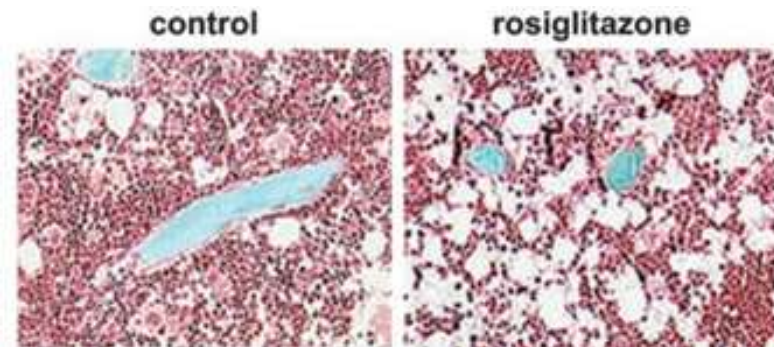
L'analyse histo-morphométrique a montré une diminution du taux de formation osseuse, avec une augmentation simultanée de la teneur en graisse dans la moelle osseuse. Les changements dans la morphologie et la structure osseuse sont accompagnées par des changements dans l'expression des gènes marqueurs spécifiques des adipocytes et des ostéoblastes.

Ces données suggèrent que la thérapie de la rosiglitazone peut constituer un risque important d'effets nocifs squelettiques chez les humains.

Étant donné que PPAR- γ est exprimée dans l'os, en particulier dans les cellules souches mésenchymateuses avec les preuves in vitro que les fonctions PPAR- γ 2 de la rosiglitazone activé agit comme un régulateur dominant négatif de la différenciation des ostéoblastes, les auteurs ont testé l'effet de l'administration in vivo de la rosiglitazone sur les os des murins.

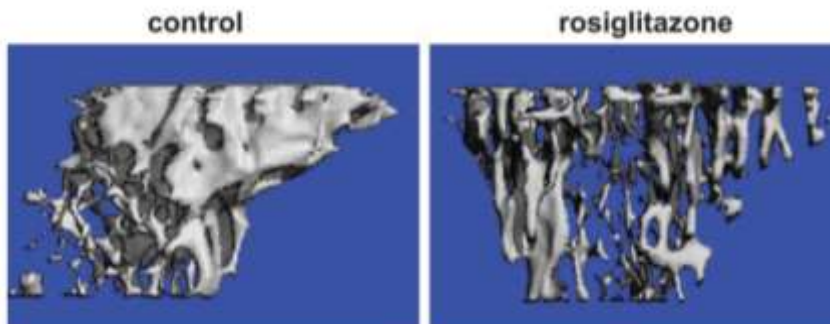
¹⁷ Rzonca and al. Bone Is a Target for the Antidiabetic Compound Rosiglitazone. Endocrinology, January 2004, 145(1):401-406.

Figure 7- Microphotographies représentatives du tibia spongieux.



En effet, l'analyse histomorphométrique de l'os trabéculaire du tibia proximal a révélé que l'administration de la rosiglitazone a augmenté à la fois la teneur en matières grasses et le nombre d'adipocytes par 3 fois. Ceci a été accompagnée d'une diminution de la surface des ostéoblastes et / ou de leurs activités.

Figure 8- Résultats représentatives par micro-CT du tibia proximal des animaux traités par rosiglitazone et du groupe contrôle.



Micro-CT du tibia : Elle démontre une perte importante de l'os, ainsi que des changements dans plusieurs paramètres morpho-métriques de la microarchitecture de l'os dans le groupe d'animaux traités par rosiglitazone.

Les résultats indiquent donc que la moelle osseuse murine est une cible pour la rosiglitazone. Ces résultats suggèrent que le traitement par la rosiglitazone peut poser un risque important pour l'os humain.

- Un événement, qui a transformé toute l'histoire de la rosiglitazone, était une méta-analyse publiée dans le New England Journal of Medicine le 14 juin 2007 par Steven Nissen (le chef de la médecine cardiovasculaire à la clinique de Cleveland dans l'Ohio) et Kathy Wolsky (statisticienne).

L'étude a affirmé que la rosiglitazone était associée à une importante augmentation du risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo ou d'autres schémas antidiabétiques. La méta-analyse a été réalisée sur la base de la disponibilité des résultats de l'infarctus du myocarde et de décès dus aux maladies cardio-vasculaires ; dans lequel les chercheurs ont constaté que sur 116 études potentielles, 42 essais rencontrés le critère d'inclusion et les résultats de ces 42 essais

cliniques sur la rosiglitazone ont été regroupés à partir desquels il a été suggéré que la rosiglitazone augmente le risque de crise cardiaque.

Il a été constaté que les patients sous rosiglitazone étaient 43% plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque ou d'être hospitalisés pour des artères coronaires bouchés que d'autres médicaments.

Il a été suggéré que l'utilisation de la rosiglitazone expose l'utilisateur à un risque d'insuffisance cardiaque plus élevé de 60% et d'un risque de décès plus élevé de 29% que d'autres médicaments.

3. La méta-analyse de Nissen

Faisons un focus sur la méta-analyse de Nissen et Wolsky : **Effet de la rosiglitazone sur le risque d'infarctus du myocarde et décès d'origine cardiovasculaire**¹⁸

Les auteurs ont effectué des recherches sur la littérature publiée, sur le site Web de la FDA, et sur le registre des essais cliniques tenus par GlaxoSmithKline.

Les critères d'inclusion de la méta-analyse ont inclus une étude d'une durée supérieure à 24 semaines, l'utilisation d'un groupe témoin randomisé ne recevant pas de rosiglitazone et la disponibilité des données sur les résultats d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiovasculaires. Sur 116 études potentiellement pertinentes, 48 essais remplissaient les critères d'inclusion. Ils ont compilé toutes les occurrences d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardio-vasculaire.

6 des 48 essais n'ont pas signalé d'infarctus du myocarde ou de décès de causes cardiovasculaire et par conséquent n'ont pas été inclus dans l'analyse. Sur les 42 études restantes, 38 ont déclaré au moins un infarctus du myocarde, et 23 ont déclaré au moins un décès de cause cardio-vasculaire. Dans ces essais, 15565 patients ont été assignés au hasard à des schémas thérapeutiques dont la rosiglitazone, et 12282 ont été affectés à des groupes de comparaison avec des schémas qui n'incluaient pas la rosiglitazone.

¹⁸ Nissen and al. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71.

Tableau 6 - Evénements d'infarctus du myocarde et des décès de causes cardio-vasculaires qui ont été signalés dans les 42 essais cliniques examinés. Une partie seulement du tableau a été représenté.

Study	Rosiglitazone Group			Control Group		
	No. of Patients	Myocardial Infarction	Death from Cardiovascular Cause	No. of Patients	Myocardial Infarction	Death from Cardiovascular Cause
		<i>number</i>			<i>number</i>	
AVA100193	394	1	1	124	0	0
DREAM	2635	15	12	2634	9	10
ADOPT	1456	27	2	2895	41	5
Total		86	39		72	22

Tableau 7- Risques d'IDM et de décès de causes cardiovasculaires pour les patients recevant de la rosiglitazone versus d'autres traitements comparateurs.

Comparator Drug	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Myocardial infarction		
Metformin	1.14 (0.70–1.86)	0.59
Sulfonylurea	1.24 (0.78–1.98)	0.36
Insulin	2.78 (0.58–13.3)	0.20
Placebo	1.80 (0.95–3.39)	0.07
Combined comparator drugs	1.43 (1.03–1.98)	0.03
Death from cardiovascular causes		
Metformin	1.13 (0.34–3.71)	0.84
Sulfonylurea	1.42 (0.60–3.33)	0.43
Insulin	5.37 (0.51–56.52)	0.16
Placebo	1.22 (0.64–2.34)	0.55
Combined comparator drugs	1.64 (0.98–2.74)	0.06

Le tableau 7 énumère les RR pour l'infarctus du myocarde et les décès d'origine cardiovasculaire associée à la rosiglitazone pour les sous-groupes définis selon le médicament de comparaison.

Dans les 42 essais, l'âge moyen des sujets était d'environ 56 ans, et le taux moyen d'hémoglobine glyquée était d'environ 8,2%. Dans le groupe rosiglitazone, par rapport au groupe témoin, le risque relatif pour l'infarctus du myocarde était de 1,43 (IC = 95% ; 1,03 à 1,98, p = 0,03), et le RR pour la mort de causes cardio-vasculaires était de 1,64 (IC = 95% ; 0,98 à 2,74, p = 0,06).

Cependant, l'étude comporte des limites importantes. Ils ont regroupé les résultats d'un groupe d'études qui n'était pas à l'origine destiné à explorer des résultats cardio-vasculaires. La plupart des essais n'ont pas statué de manière centrale les résultats cardio-vasculaires. Beaucoup de ces essais étaient de petite taille et de courte durée, ce qui entraîne peu d'événements cardiovasculaires ou de décès. En conséquence, les intervalles de confiance pour les risques relatifs des infarctus du

myocarde et des décès d'origine cardiovasculaire sont larges, ce qui entraîne une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du risque observée.

Une méta-analyse est toujours considérée comme moins convaincante qu'un vaste essai prospectif.

Selon les auteurs, leurs données indiquent le besoin urgent d'évaluations globales pour clarifier les risques cardiovasculaires de la rosiglitazone. Leurs données suggèrent un risque cardio-vasculaire associé avec l'utilisation de la rosiglitazone. Les auteurs concluent que la rosiglitazone a été associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et à une augmentation du risque de décès d'origine cardiovasculaire avec une valeur significative limitée.

- ▶ En juillet 2007, le comité consultatif de la FDA a trouvé une augmentation du risque cardiaque ischémique avec la rosiglitazone. Il a voté pour maintenir le médicament sur le marché, mais la méta-analyse de Nissen a fait émettre à la FDA une «alerte de sécurité» pour l'utilisation d'Avandia.
- ▶ En octobre 2007, l'EMA a recommandé de nouveaux avertissements pour l'utilisation de rosiglitazone par les patients présentant une cardiopathie ischémique.
- ▶ En novembre, la FDA a approuvé de nouveaux avertissements sur la rosiglitazone qui pourrait augmenter les événements ischémiques du myocarde, incluant l'infarctus du myocarde.

Figure 9 - Black box warning en 2006.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AVANDIA safely and effectively. See full prescribing information for AVANDIA.

AVANDIA® (rosiglitazone maleate) Tablets
Initial U.S. Approval: 1999

WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE AND MYOCARDIAL ISCHEMIA

- Thiazolidinediones, including rosiglitazone, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients (5.1). After initiation of AVANDIA, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of AVANDIA must be considered.
- AVANDIA is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of AVANDIA in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated. (4, 5.1)
- A meta-analysis of 42 clinical studies (mean duration 6 months; 14,237 total patients), most of which compared AVANDIA to placebo, showed AVANDIA to be associated with an increased risk of myocardial ischemic events such as angina or myocardial infarction. Three other studies (mean duration 41 months; 14,067 total patients), comparing AVANDIA to some other approved oral antidiabetic agents or placebo, have not confirmed or excluded this risk. In their entirety, the available data on the risk of myocardial ischemia are inconclusive. (5.2)

- ▶ En décembre, l'Agence de réglementation des produits de santé et de la médecine du Royaume-Uni a averti que le médicament pourrait être associé à un petit risque d'augmentation d'ischémie cardiaque.
- ▶ Le 15 janvier 2008, deux membres de la FDA ont informé que le médicament était maintenu sur le marché, et ont proposé une série de modifications de la notice, y compris une « boîte noire d'avertissement » quant à son effet sur le risque de crise cardiaque et sur les nouvelles

contre-indications chez les patients à haut risque, chez ceux ayant des antécédents de maladie coronarienne ou ceux utilisateurs à long terme de l'insuline.

Une analyse de mise à jour interne de GSK ne mentionne aucune preuve de risque d'infarctus ou d'autres événements cardiovasculaires majeurs. Un autre examen sur la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone a mentionné que les analyses des résultats cardiovasculaires ont été controversées. Il est mentionné que la méta-analyse de Nissen et Wolski avait suggéré un risque cardiovasculaire accru, mais cela n'a pas été pris en charge par une analyse intermédiaire de l'essai RECORD. Il a été également mentionné que les bienfaits cardiovasculaires de la pioglitazone ont également été mis en doute. Le Comité consultatif National de Pharmaco-Vigilance de l'Inde, qui a passé en revue les données scientifiques en janvier 2008 et en avril 2008, a recommandé à tous les fabricants de la rosiglitazone de poser une « black box warning » sur le packaging, et d'alerter les consommateurs et les médecins au sujet de ces risques éventuels pour la santé.

- ▶ En juin 2009, l'essai RECORD a été publié, celui-ci a trouvé qu'il n'y avait pas d'augmentation d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ou de décès avec la rosiglitazone comparativement à la metformine + sulfonyleurée, mais le taux d'insuffisance cardiaque provoquant l'admission à l'hôpital ou la mort a été augmentée. Finalement, la FDA a mandaté une étude comparant rosiglitazone et la pioglitazone avec le placebo, connu sous le nom de « Thiazolidinedione Intervention with Vitamine D Evaluation » (TIDE). Les résultats de cette étude serait disponible d'ici 2015.

4. L'étude RECORD

Voyons plus en détail l'étude RECORD¹⁹ (Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes):

Cette étude évalue la rosiglitazone en combinaison de traitement à l'oral pour obtenir des résultats cardiovasculaires chez le diabétique de type 2. C'est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert et financée par GSK.

La méthode est la suivante : 4447 patients atteints de diabète de type 2 en monothérapie par la metformine ou par une sulfonyleurée avec une hémoglobine glycosylée moyenne de 7,9% ont été affectés au hasard à un ajout de rosiglitazone (n = 2220) ou à une combinaison metformine+sulfonyleurée (groupe contrôle actif, n = 2227).

Le critère d'évaluation primaire était les hospitalisations d'origine cardiovasculaire ou les décès d'origine cardiovasculaire, avec un risque relatif de non-infériorité de 1,20.

¹⁹ Philip D Home et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125–35.

Tableau 8 - Variation moyenne des facteurs de risque cardio-vasculaire par rapport à la référence, à 5 ans de suivi.

	Background metformin			Background sulfonyleurea		
	Rosiglitazone	Sulfonyleurea	p	Rosiglitazone	Metformin	p
HbA _{1c} (%)	-0.28 (0.03)	0.01 (0.04)	<0.0001	-0.44 (0.03)	-0.18 (0.04)	<0.0001
LDL cholesterol (mmol/L)†	-0.33 (0.04)	-0.50 (0.03)	0.0001	-0.22 (0.04)	-0.53 (0.03)	<0.0001
HDL cholesterol (mmol/L)†	0.12 (0.01)	0.04 (0.01)	<0.0001	0.11 (0.01)	0.07 (0.01)	0.002
Triglycerides (mmol/L)†	-0.14 (0.04)	-0.02 (0.05)	0.046	-0.13 (0.04)	-0.14 (0.04)	0.82
Weight (kg)	3.8 (0.24)	0.0 (0.2)	<0.0001	4.1 (0.2)	-1.5 (0.2)	<0.0001
Blood pressure (mm Hg)						
Systolic	-1.5 (0.5)	-2.2 (0.5)	0.31	-1.5 (0.5)	-0.9 (0.5)	0.34
Diastolic	-3.6 (0.3)	-3.4 (0.3)	0.72	-3.1 (0.3)	-2.4 (0.3)	0.060

Data are mean (SE). HbA_{1c}=haemoglobin A_{1c}. *Estimates of 5-year changes obtained with a baseline-adjusted repeated-measures model for all patient data (and p values for treatment difference). †Lipids were not measured after initiation of any insulin therapy.

Tableau 9 – Décès et hospitalisation tout confondus de causes cardiovasculaire.

	Rosiglitazone (N=2220)	Active control (N=2227)	HR	Rate difference per 1000 person-years	p
CV death or CV hospitalisation	321	323	0.99 (0.85 to 1.16)	-0.2 (-4.5 to 4.1)	0.93
All-cause death	136	157	0.86 (0.68 to 1.08)	-1.7 (-4.3 to 0.9)	0.19
CV death	60	71	0.84 (0.59 to 1.18)	-0.9 (-2.7 to 0.9)	0.32
Myocardial infarction*	64	56	1.14 (0.80 to 1.63)	0.6 (-1.1 to 2.4)	0.47
Stroke*	46	63	0.72 (0.49 to 1.06)	-1.4 (-3.1 to 0.2)	0.10
CV death, MI, or stroke	154	165	0.93 (0.74 to 1.15)	-1.0 (-3.9 to 1.9)	0.50
Heart failure*	61	29	2.10 (1.35 to 3.27)	2.6 (1.1 to 4.1)	0.0010

Data are numbers, HR (95% CI), or rate differences (95% CI). CV=cardiovascular. MI=myocardial infarction. *Fatal and non-fatal.

321 personnes dans le groupe rosiglitazone et 323 dans le groupe témoin actif ont rencontré le critère principal sur une durée moyenne de suivi de 5,5 ans, répondant au critère de non-infériorité (RR : 0,99 ; IC 95% ; 0.85 -1,16).

Le risque relatif était de 0,84 (0,59 -1,18) pour la mortalité cardiovasculaire, 1,14 (0,80 -1,63) pour l'infarctus du myocarde, et 0,72 (0,49 -1,06) pour l'accident vasculaire cérébral.

L'insuffisance cardiaque entraînant l'hospitalisation ou le décès est survenu chez 61 personnes dans le groupe rosiglitazone et chez 29 dans le groupe contrôle actif ((RR : 2,10 (1,35 -3,27)), différence de risque pour 1000 personnes-années : (2,6 (1,1-4,1)).

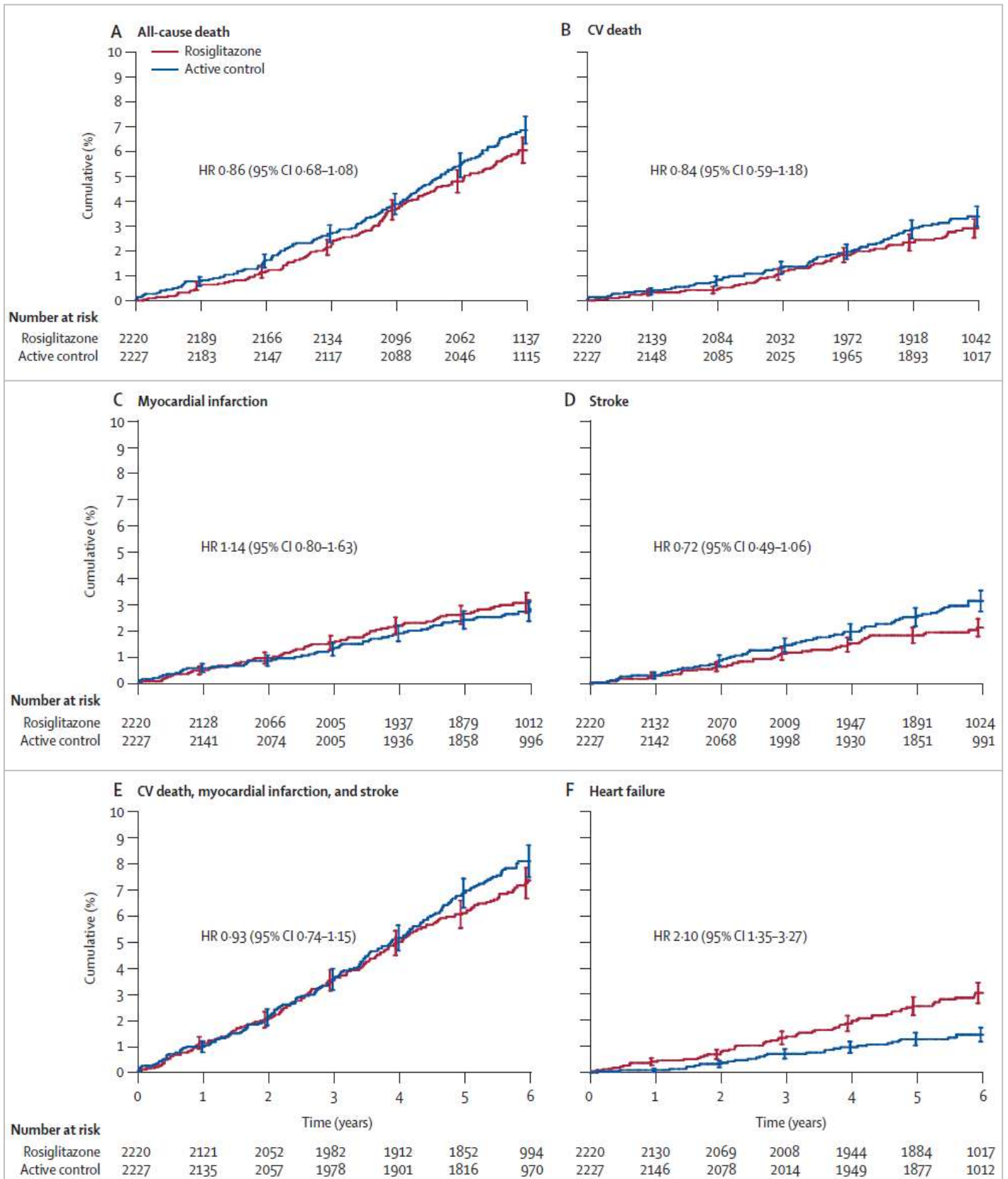
Les taux de fracture supérieure et des membres inférieurs distaux ont augmenté principalement chez les femmes sous rosiglitazone.

L'HbA_{1c} moyenne était plus faible dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe contrôle à 5 ans.

On peut interpréter ces résultats par l'ajout de rosiglitazone à la thérapie hypoglycémiant chez les personnes diabétiques de type 2 a confirmé l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et de certaines fractures, principalement chez les femmes.

Les données ne sont pas concluantes quant à un éventuel effet sur l'infarctus du myocarde, la rosiglitazone n'augmente pas le risque de morbidité cardiovasculaire global ou de la mortalité par rapport aux médicaments standards hypoglycémians.

Figure 10 -Méthode de Kaplan-Meier pour les composants du critère principal. (A) toutes causes de mort ; (B) décès d'origine cardiovasculaire ; (C) infarctus du myocarde ; (D) AVC ; (E) décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ; (F) insuffisance cardiaque.



L'objectif de l'essai RECORD était d'évaluer l'ensemble de la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone, lorsqu'il est associé à un traitement par metformine ou sulfonylurée, par rapport à celui d'un contrôle actif de bithérapie standard, metformine et sulfonylurée.

Le critère d'évaluation primaire inclus le décès d'origine cardiovasculaire ou de toute hospitalisation cardiovasculaire au cours du suivi, qui a eu lieu chez 321 personnes du groupe sous rosiglitazone et 323 personnes du groupe témoin.

L'essai a eu moins de puissance statistique que prévu car le taux d'événement primaire global chez les 4447 patients suivis pendant une durée moyenne de 5,5 ans, était sensiblement inférieur à celui prévu dans le calcul de la puissance du protocole.

Le risque a été doublé avec la rosiglitazone par rapport au groupe contrôle actif (61 vs 29 cas, $p = 0,0010$).

Le critère secondaire de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral a été similaire chez les patients sous rosiglitazone ou dans le groupe contrôle (154 vs 165 cas ; tableau 9).

Dans l'essai RECORD, il y a eu plus de huit cas d'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle (fatal à la fois et non mortels) dans le groupe rosiglitazone, avec un RR de 1,14 et un IC large, qui n'est pas statistiquement significatif. Par conséquent, la preuve, en ce qui concerne un risque potentiel d'infarctus du myocarde des patients avec la rosiglitazone par rapport à celle des témoins, est peu concluante.

Les changements dans les facteurs de risque cardio-vasculaires sur plus de 5 ans montrent la preuve de la supériorité de la rosiglitazone du contrôle glycémique par rapport à la metformine et aux sulfonylurées (tableau 8). Toutefois, le groupe rosiglitazone était plus élevé au niveau du LDL-cholestérol (mais aussi plus de HDL-cholestérol) que le groupe contrôle, et un gain de poids corporel à 5 ans.

Dans cette étude, il a été constaté que la rosiglitazone est similaire, en combinaison de traitement pour le risque d'événements cardio-vasculaires, à la metformine et aux sulfonylurées.

Par conséquent, les trois médicaments affectent les résultats cardiovasculaires globaux de manière semblable.

L'étude ADOPT a soulevé la question des fractures distales chez les femmes. L'étude montre que l'augmentation du risque de fractures semble ciblée sur les membres supérieurs et sur les membres inférieurs, et principalement chez les femmes (tableau 10).

Tableau 10 – Fracture osseuse signalé comme EI sérieux ou non.

	Women		Men		All	
	Rosiglitazone (N=1078)	Active control (N=1075)	Rosiglitazone (N=1142)	Active control (N=1152)	Rosiglitazone (N=2220)	Active control (N=2227)
All	124 (154)	68 (78)	61 (71)	50 (54)	185 (225)	118 (132)
Upper limb	63 (78)	36 (39)	23 (23)	19 (19)	86 (101)	55 (58)
Distal lower limb	47 (49)	16 (17)	23 (24)	11 (11)	70 (73)	27 (28)
Femur/hip	7 (8)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	10 (11)	8 (8)
Spine	8 (8)	4 (4)	6 (6)	5 (5)	14 (14)	9 (9)
Pelvis	0	1 (1)	0	3 (3)	0	4 (4)
Other	11 (11)	10 (10)	14 (15)	15 (15)	25 (26)	25 (25)

Numbers are participants (events). Some participants had more than one fracture and in different areas of the body.

Bien que les données puissent être rassurantes, un suivi plus long dans une population à haut risque, comme chez les personnes âgées, sera probablement justifié avant de tirer une conclusion.

Certaines faiblesses potentielles de l'étude auraient pu avoir un effet sur les conclusions.

L'étude a également eu une puissance statistique limitée pour les composants du critère d'évaluation principal, car elle n'a jamais été destinée à répondre à ces questions.

La non-infériorité du critère d'évaluation primaire était encore atteinte parce que le point d'estimation du RR était proche de 1,00. Que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral soient aggravés ou améliorés par le traitement par la rosiglitazone comparativement à la metformine ou sulfonurée n'est pas claire, mais la mortalité n'est pas augmentée.

Quelles sont donc les implications cliniques pour l'utilisation future de la rosiglitazone?

La rosiglitazone n'est pas recommandée pour les personnes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des problèmes qui auraient pu conduire à un dysfonctionnement du myocarde. La rosiglitazone doit être utilisée avec prudence chez les femmes à risque élevé de fracture.

Bien que notre preuve soit insuffisante pour écarter un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde, causée par la rosiglitazone, par rapport aux autres antidiabétiques, la rosiglitazone n'augmente pas la morbidité cardio-vasculaire globale ou la mortalité cardio-vasculaire.

Revenons à notre histoire¹² :

- ▶ En février 2010, David Graham, le directeur associé de la sécurité des médicaments de la FDA, a recommandé le retrait de la rosiglitazone du marché.
- ▶ L'année 2010 a été marquée par l'annonce d'une enquête sur un nouvel agoniste des PPAR appelé balaglitazone. Le laboratoire du Dr Reddy en Inde a annoncé en juin 2010, le succès de balaglitazone dans la première étude de phase 3. En effet, il répondait au critère primaire de l'étude, c'est-à-dire la réduction de l'HbA1c. Selon le fabricant, les résultats ont démontré la sécurité et l'efficacité de balaglitazone.

- ▶ En juillet 2010, après avoir écouté pendant deux jours des présentations donné par la FDA et les scientifiques de GSK, la majorité du comité consultatif de la FDA a voté, soit de retirer le médicament ou de le restreindre sévèrement, et a exprimé de « graves problèmes de sécurité ». Depuis, la FDA ainsi que le gouvernement indien a suspendu l'essai TIDE.

A la même période, la Commission britannique des médicaments à usage humain a recommandé à l'Agence de la réglementation des médicaments et des produits de santé (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : MHRA) de retirer Avandia® de la vente parce que « ses risques l'emportent sur ses avantages ».

- ▶ Le 23 septembre 2010, la FDA a annoncé que l'utilisation d'Avandia® sera limitée, bien que le médicament reste sur le marché américain. L'utilisation de rosiglitazone est restreint aux patients diabétiques de type 2 qui ne peuvent pas contrôler leur glycémie avec d'autres médicaments.

En même temps, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la suspension des autorisations de commercialisation pour la rosiglitazone sur le marché européen.

Une suspension recommandée faute d'alternative : cette suspension sera maintenue jusqu'à ce que les détenteurs de l'AMM puissent apporter des données convaincantes permettant d'identifier les patients chez lesquels le bénéfice dépasse le risque selon un communiqué de l'EMA.

L'EMA a également décidé de mettre un terme à la vente des combinaisons de la rosiglitazone de GSK – Avandamet® et Avaglim®. Le cas de la rosiglitazone a souligné la nécessité d'une base de preuves solides pour démontrer l'innocuité des médicaments administré à long terme.

- ▶ Le 7 octobre 2010, le Comité indien a recommandé que l'importation / la fabrication de la rosiglitazone devrait être suspendu et que la vente ou la distribution d'Avandia® devrait être interdite. La rosiglitazone a été utilisé par environ 7,10 millions de patients en Inde. Il a été vendu par GSK comme Windamet et Windia, et sa version générique a été fabriquée dans le pays par Sun Pharmaceuticals, les laboratoires du Dr Reddy et Torrent Pharmaceuticals, parmi 30 autres fabricants.
- ▶ A compter du 3 novembre 2010 : Selon l'ANSM, les spécialités contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) sont retirées du marché.
- ▶ En Avril 2011, un livret d'information aux patients mentionne « la rétention d'eau conduit ou aggrave l'insuffisance cardiaque, et le risque d'attaque cardiaque ».
Le 29 Avril 2011, le retrait de la rosiglitazone du marché néo-zélandais a été annoncé par le Ministère de la Santé de la Nouvelle-Zélande.
- ▶ En mai 2011, deux examinateurs de la FDA, David Graham et Kate Gelperin (deux épidémiologistes de la FDA) ont recommandé que l'antidiabétique rosiglitazone soit retiré du marché en raison de son lien avec des événements cardiaques majeurs.

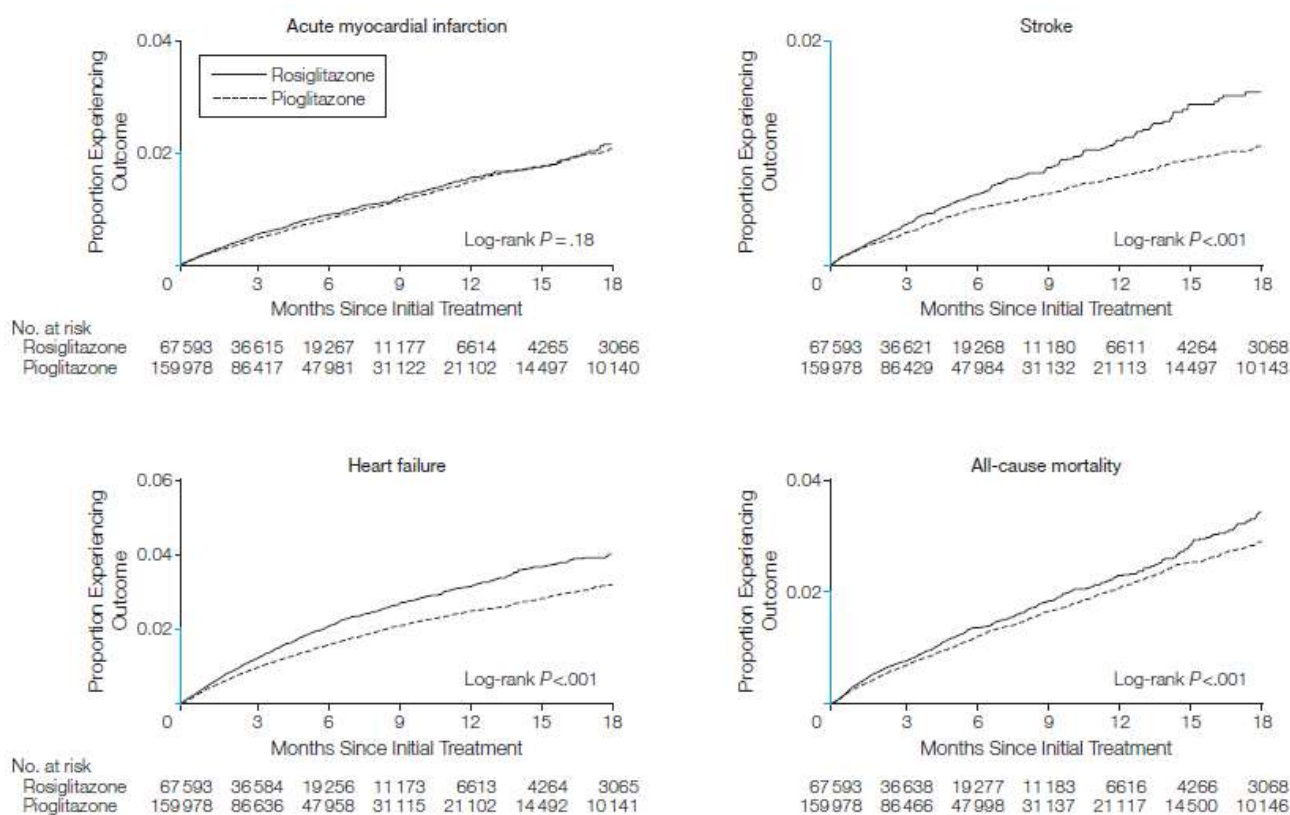
Parmi toutes les recherches sur les agonistes de PPAR, la rosiglitazone et la pioglitazone étaient les deux seuls agents qui avaient atteint le stade de l'utilisation réelle. Sur ces deux médicaments, l'histoire de la vie de rosiglitazone marque une pause. Maintenant, nous attendons de voir ce qu'il adviendra de la pioglitazone - le seul sensibilisateur à l'insuline dans le groupe des agonistes PPAR.

Voici une étude publiée le 28 juillet 2010 par le JAMA : Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone²⁰, qui a pour but de comparer rosiglitazone et pioglitazone sur les critères cardiovasculaires.

On souhaite déterminer si le risque cardiovasculaire est augmenté par la rosiglitazone comparé à la pioglitazone, l'autre thiazolidinedione commercialisé aux Etats- Unis.

Il y a eu la création d'une cohorte observationnelle, rétrospective, de 227 571 bénéficiaires de Medicare âgés de 65 ans ou plus (âge moyen 74,4 ans) qui ont initié le traitement par rosiglitazone ou pioglitazone de juillet 2006 à juin 2009 et qui ont été suivi jusqu'à 3 ans après l'initiation du traitement.

Figure 11 - Incidence cumulative d'IDM, AVC, IC et mortalité de toutes causes chez les patients âgés Medicare traités par rosiglitazone ou pioglitazone par rapport au temps selon Kaplan-Meier.



Segment of y-axes shown in blue indicates the range of 0 to 0.02 cumulative proportion.

Le risque relatif ajusté pour la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone était de 1,06 (IC 95%, 0,96 à 1,18) pour l'IDM ; 1,27 (IC 95% 1,12 à 1,45) pour les AVC; 1,25 (IC à 95% 1,16 à 1,34) pour l'insuffisance cardiaque; 1,14 (IC 95% 1,5 à 1,24) pour la mort, et 1,18 (IC 95% 1,12 à 1,23) pour le composite de l'IDM, accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, ou un décès.

On peut conclure que comparé à la prescription de pioglitazone, celle de rosiglitazone a été associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, d'une insuffisance cardiaque et de mortalité de toutes causes chez les patients de 65 ans ou plus.

²⁰ Graham and al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone. JAMA, July 28, 2010—Vol 304, No. 4.

Les thiazolidinediones ont montré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque par rapport à d'autres traitements avec d'autres médicaments antidiabétiques ou un placebo.

Selon les données de la FDA, il y avait environ 2,84 millions de personnes/an utilisant la rosiglitazone chez les patients de 65 ans ou plus aux États-Unis de 1999 à 2009.

Cependant, cette étude comporte un certain nombre de limites. Il s'agit d'une étude observationnelle, pas d'un essai randomisé.

En conclusion, dans une population de plus de 227 000 patients de 65 ans ou plus qui a commencé le traitement avec une thiazolidinedione, il a été constaté que, comparé à la pioglitazone, la rosiglitazone était associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, de mort et de risque accru du composite d'IDM, d'AVC, d'une insuffisance cardiaque, ou de décès.

Suite à ce constat, certains spécialistes préfèrent prescrire son concurrent japonais, Actos® qui a les mêmes inconvénients en matière de prise de poids et de fractures. Mais qui présente l'avantage d'être plutôt cardioprotecteur. «C'est dommage car Avandia® est très puissant pour améliorer la sensibilité à l'insuline des muscles et du foie. Et c'est le seul médicament qui ralentit l'évolution de la maladie», regrette le Pr Grimaldi, ancien chef du service de diabétologie à la Pitié-Salpêtrière (Paris), dans un entretien pour Le Figaro le 15/07/2010.

En pratique, lors du retrait du marché de rosiglitazone, certains médecins ont recommandé leurs prescriptions dans les pays francophones qui disposaient encore d'Avandia®.

Black box warning en 2012.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE AND MYOCARDIAL INFARCTION

- Thiazolidinediones, including rosiglitazone, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients [See Warnings and Precautions (5.1)]. After initiation of AVANDIA, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of AVANDIA must be considered.
- AVANDIA is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of AVANDIA in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated. [See Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1).]
- A meta-analysis of 52 clinical trials (mean duration 6 months; 16,995 total patients), most of which compared AVANDIA to placebo, showed AVANDIA to be associated with a statistically significant increased risk of myocardial infarction. Three other trials (mean duration 46 months; 14,067 total patients), comparing AVANDIA to some other approved oral antidiabetic agents or placebo, showed a statistically non-significant increased risk of myocardial infarction, and a statistically non-significant decreased risk of death. There have been no clinical trials directly comparing cardiovascular risk of AVANDIA and ACTOS® (pioglitazone, another thiazolidinedione), but in a separate trial, pioglitazone (when compared to placebo) did not show an increased risk of myocardial infarction or death. [See Warnings and Precautions (5.2).]
- Because of the potential increased risk of myocardial infarction, AVANDIA is available only through a restricted distribution program called the AVANDIA-Rosiglitazone Medicines Access Program. Both prescribers and patients need to enroll in the program. To enroll, call 1-800-AVANDIA or visit www.AVANDIA.com. [See Warnings and Precautions (5.3).]

IV. Après le retrait du marché d'Avandia® en France

1. Les conséquences pour GSK

Chute des ventes d'Avandia®^{21,22}

En 2007, les ventes de la gamme Avandia®, pour le diabète de type 2, ont diminué de 22% à £1.2 billion. Les ventes États-Unis ont chuté de 29% à £780 million, avec des ventes au quatrième trimestre, en baisse de 55% à £130 millions suite à la publication de l'article dans le New England Journal of Medicine. Les médecins sont devenus réticents à initier de nouveaux patients sur Avandia® sans nouvelles directives de la FDA.

En dehors des États-Unis, les ventes en Europe ont augmenté de 4% pour l'année à £227 million, et sur les marchés internationaux, les ventes ont reculé de 7% à £212 millions.

En 2010, les ventes des métaboliques ont diminué de 44% à £0.7 billion.

Les ventes de produits Avandia® ont baissé de 44% à £440 millions. Le 23 Septembre 2010, l'Agence européenne du médicament a suspendu l'autorisation de commercialisation pour tous les produits contenant de la rosiglitazone, et la FDA a annoncé des mesures supplémentaires pour s'assurer que les bénéfices d'Avandia® continuent de l'emporter sur les risques.

En conséquence, GSK prévoit que les ventes mondiales de produits contenant de la rosiglitazone, soient minimales dans l'avenir.

Tableau 1 – Evolution des ventes d'Avandia® et de ses dérivés en 2007 et en 2010.

Total						USA			Europe			International		
Produits	Total %	2007 £m	2006 £m	CER%	Croissance £%	2007 £m	CER%	Croissance £%	2007 £m	CER%	Croissance £%	2007 £m	CER %	Croissance £%
Metabolique	8	1,514	1,875	-15	-19	895	-24	-30	294	15	17	325	-2	-6
Avandia		877	1,399	-34	-37	592	-40	-45	113	-10	-10	172	-14	-17
Avandamet		292	204	49	43	147	85	71	111	20	21	34	35	31
Avandaryl		50	42	26	19	41	10	3	3			6	>10 0	>100
Total						USA			Europe			Marché émergents		
Produits		2010 £m	2009 £m	CER%	Croissance £%	2010 £m	CER%	Croissance £%	2010 £m	CER%	Croissance £%	2010 £m	CER %	Croissance £%
Metabolique		678	1,181	-44	-43	238	-59	-59	166	-38	-40	91	-24	-24
Produits Avandia		440	771	-44	-43	237	-45	-44	88	-48	-49	42	-43	-45

²¹ GSK – Annual Report 2007.

²² GSK – Annual Report 2010.

Figure 1 - Indicateurs de performance de GSK en 2007²¹ et 2010²².

Turnover

Year	Turnover (£bn)	CER growth % [‡]
2010	28.4	(1)
2009	28.4	3
2008	24.4	(3)
2007	22.7	2
2006	23.2	9

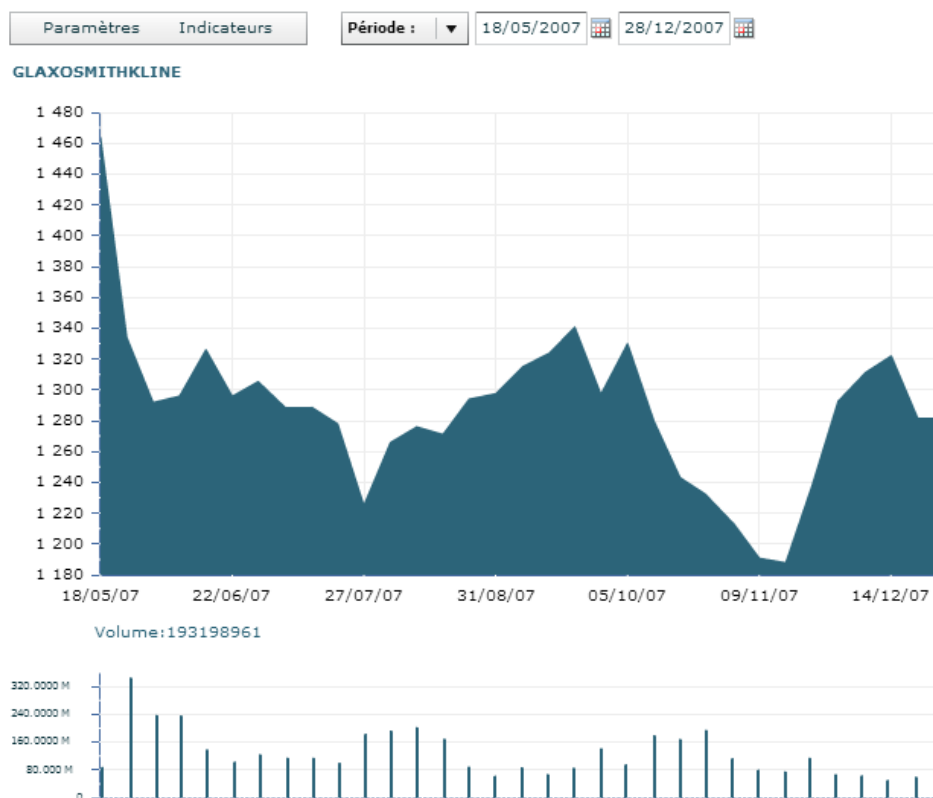
Key developments in 2007

- Group turnover was £22.7 billion, up 2% at constant exchange rates compared with 2006
- Top ten Pharmaceutical products:
 - Seretide/Advair £3,499 million, up 10%
 - Vaccines products £1,993 million, up 20%
 - Avandia products £1,219 million, down 22%
 - Lamictal £1,097 million, up 18%
 - Valtrex £934 million, up 18%
 - Imigran/Imitrex £685 million, up 3%
 - Flixotide/Flovent £621 million, down 1%
 - Coreg £587 million, down 18%
 - Seroquel/Paxil £553 million, down 6%
 - Augmentin £530 million, down 6%
- Other key pharmaceutical growth drivers, Arixtra, Avodart, Boniva and Requip delivered combined sales of £892 million (up 47%)
- Top five Consumer Healthcare products:
 - Lucozade £347 million, up 16%
 - Aquafresh £308 million, up 12%
 - Sensodyne £293 million, up 16%
 - Panadol £262 million, up 14%
 - Horlicks £174 million, up 12%
- The launch of *all* in the USA in June was very successful, with sales of £150 million achieved

En 2007, les ventes d'Avandia® montrent la plus importante décroissance du portefeuille de GSK.

Chute de la bourse

Figure 2. Graphique historique.



Des actionnaires de GSK ont porté plainte contre le laboratoire en lui reprochant de les avoir trompés sur l'innocuité d'Avandia®. Un cabinet d'avocats a fait savoir dans un communiqué qu'il intentait une action collective ("class action") auprès de la justice de New York contre Glaxo.

Les investisseurs craignent une chute du chiffre d'affaires d'Avandia®, deuxième plus forte vente de Glaxo qui a généré 1,6 milliard de sterling (2,368 milliards d'euros) en 2006.

La publication de Nissen a fait dégringoler l'action du groupe britannique. L'action Glaxo, qui a perdu 10% depuis la publication des travaux de Nissen dans le New England Journal of Medicine, cédait 0,53% à 1.313 pence le 12 juin 2007²³.

Suite à cela, le 13 juillet 2007 a lieu à Chicago la Mealey's Avandia® Litigation Conference. Cette conférence a pour but de réunir de nombreux cabinets d'avocats pour répondre à la question : Comment poursuivre GSK avec succès?

Procès et amendes

GlaxoSmithKline a annoncé début janvier 2011 qu'il mettait de côté 3,4 milliards de dollars – effaçant le bénéfice du quatrième trimestre - pour payer les enquêtes gouvernementales aux Etats-Unis et les cas de responsabilité des produits au cours de la commercialisation d'Avandia®.

²³ Capital.fr.Des actionnaires poursuivent Glaxo pour tromperie sur l'Avandia. 12/06/2007.

GSK a déjà enregistré une charge de 2,36 milliards de dollars l'été 2010 pour faire face aux 10 000 à 13 000 poursuites en responsabilité pour Avandia® dont le laboratoire a été confrontée aux États-Unis, ainsi que pour les enquêtes sur l'antidépresseur Paxil et sur les problèmes de fabrication à Puerto Rico.²⁴

En juin 2012, GSK a accepté de plaider coupable à des accusations criminelles et de payer 3 milliards de dollars en amendes pour la promotion d'antidépresseurs pour des usages non approuvés et pour avoir omis de déclarer des données de sécurité au sujet d'Avandia®. L'accord prévoit également des sanctions civiles pour mauvaise commercialisation d'autres médicaments.

L'amende contre GSK pour Paxil®, Wellbutrin®, Avandia® et les autres médicaments est un record sur l'année 2012.²⁵

L'Affaire Avandia® a suscité une motivation certaine de la part des cabinets d'avocats aux États-Unis, certains ont depuis personnalisés leurs sites internet pour les patients sous Avandia®.

Figure 3. Site internet de cabinets d'avocats spécialisés.

The image shows a screenshot of the website **LawyersandSettlements.com**. The page is titled "Avandia (heart failure, hepatitis, fracture risk)". Below the title, there is a form for requesting a free case evaluation. The form includes the following fields and instructions:

- Defendant: (who caused the harm?)**: Avandia (heart attack, fracture risk)
- * Describe the nature of your complaint in one short sentence:** [Text input field]
- * Details of complaint: (briefly describe the damages you have suffered)** [Text input field]
- * First and last name:** [Text input fields]
- * Email address:** [Text input field]
- * Confirm email address:** [Text input field]
- * Phone number(s):** [Text input field]
- * State/Prov, Zip Code:** [Dropdown menu with "-- please select --" and a text input field]
- Best time & way to contact you:** [Text input field]

At the bottom of the form, there is a blue button labeled "Contact Lawyer Now" and a note: "Fields marked * are required." Below the form, there is a disclaimer: "There is absolutely no cost to you to submit this form. Doing so places you under no obligations and does not establish an attorney-client relationship." There are two checkboxes: "I would like to be interviewed by a journalist." and "I would like my story published for the public to see (without name or any contact info)."

The website header includes navigation links: HOME, HOT LEGAL ISSUES, LEGAL NEWS, POTENTIAL LAWSUITS, LAWSUITS FILED, SETTLEMENTS, STATE LAW, BLOG. There is also a search bar with the text "What are you looking for?" and a "SEARCH" button. Social media icons for Twitter, Facebook, Google+, LinkedIn, and Pinterest are visible. On the right side, there are several accreditation logos: "ACCREDITED BUSINESS" (BBB), "CONSUMER ATTORNEYS MEMBER BENEFIT PROVIDER", and "Best Web Appraisal". At the bottom right, there is a "Proud Supporter PUBLIC JUSTICE" logo with the website "www.publicjustice.net".

²⁴ Wilson. New York Times. Glaxo's Legal Problems Lead to New \$3.4 Billion Charge. January 17, 2011.

²⁵ Thomas and al. New York Times. Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement. July 2, 2012.



SAIONTZ & KIRK P.A.
WWW.YOUHAVEALAWYER.COM

Google Custom Search

Search

About Saiontz & Kirk, P.A. Contact Us



24 Hour Legal Hotline
(800)522-0102

Product Liability
Legal Resources

- Holding Corporations Accountable for Dangerous Products
- Understanding the Steps of a Case Evaluation
- No Fees Unless a Recovery is Obtained
- About Our Law Firm
- Personal Injury Lawyer Blog Updates and News

Practice Areas

- Personal Injury
- Automobile Accidents
- Product Liability
- Medical Malpractice
- Cerebral Palsy



Avandia Lawsuit

An increased risk of heart attacks, heart failure and death have been linked to Avandia. Lawsuits are being reviewed nationwide.

REVIEW A LAWSUIT FOR AVANDIA

Email 14 Share 50 Share 21 Tweet 22 +1 8

The lawyers at Saiontz & Kirk, P.A. are reviewing potential Avandia lawsuits nationwide against GlaxoSmithKline for failing to properly warn about health dangers associated with their diabetes drug, Avandia.

Thousands of users have suffered serious and potentially fatal injuries as a result of the Avandia side effects.

Avandia lawsuits are being investigated for users who suffered any of the following injuries:

- Heart Attack
- Stroke
- Congestive Heart Failure
- Liver Failure

Free Consultation & Case Evaluation

To contact our office and review a potential case, provide your contact information below, or call our toll free hotline at (800) 522-0102. No fees unless a recovery is obtained.

First Name:

Last Name:

Phone:

Cell:

Email:

Best Time To Contact

Please Provide Details About The Case

Submit

2. Les conséquences pour pioglitazone

La pioglitazone était indiquée en deuxième intention (après échec ou intolérance à la metformine, en association avec la metformine et/ou les sulfonylurées, ou en association avec l'insuline) dans le contrôle de la glycémie chez les diabétiques de type 2.

Elle a été autorisée dans le cadre d'une procédure européenne centralisée : Actos® (pioglitazone) en 2000, et Competact® (association de pioglitazone et de metformine) en 2006. Ce sont actuellement les seuls médicaments présents sur le marché national pour cette classe d'antidiabétiques.

En juin 2007, la FDA a demandé à GSK et Takeda de placer des "black box warning" sur leurs notices. Désormais, les nouvelles notices avertissent d'un risque accru d'insuffisance cardiaque congestive. Ces nouvelles restrictions font suite à la publication dans le New England Journal of Medicine de la méta-analyse de Nissen et Wolski.

Figure 4 - Black box warning – août 2007

ACTOS®
(pioglitazone hydrochloride) Tablets

WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE

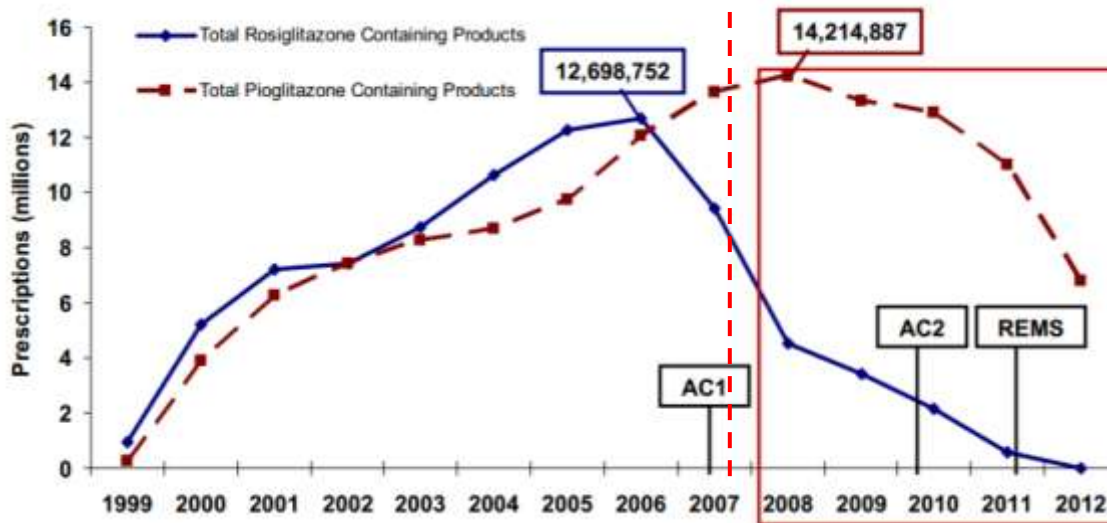
- Thiazolidinediones, including ACTOS, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients (see **WARNINGS**). After initiation of ACTOS, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to the current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of ACTOS must be considered.
- ACTOS is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of ACTOS in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS**).

En juin 2011, environ 230 000 patients sont traités par la pioglitazone en France.²⁶

²⁶ Afssaps - Communiqué de presse - Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) – 9 juin 2011.

Depuis la restriction d'utilisation de rosiglitazone aux Etats-Unis, Takeda profite de la situation :

Figure 5 - Nombre de prescriptions nationales estimées pour les produits contenant de la rosiglitazone et de la pioglitazone, dispensée dans les pharmacies américaines de 1999 à 2012.²⁷



Les prescriptions d'Avandia® ont été switché par les prescriptions d'Actos® depuis fin 2006. La croissance d'Actos® se fait au détriment de celle d'Avandia®.

²⁷ Mary H. Parks, MD Division of Metabolism and Endocrinology Products Office of Drug Evaluation II Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration. Advisory Committee Meeting Avandia® (rosiglitazone maleate). 5 et 6 juin 2013. slide 358.

Takeda profite du retrait du marché d'Avandia® en France et de sa restriction aux USA pour promouvoir son produit, la seule autre glitazone disponible sur le marché.

Son message principal : « Si vous avez un diabète de type 2, Actos® a démontré diminuer la glycémie sans augmenter votre risque d'avoir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ».

Figure 6 - Publicité sur la sécurité de Pioglitazone par Takeda.

Le lancement de la campagne débute le 16 novembre 2007 pour promouvoir la sécurité d'Actos® par Takeda. C'est-à-dire le lendemain de la décision de la FDA, qui maintient Avandia® sur le marché

américain avec des restrictions. Takeda a commencé par des annonces de pleine page dans le New York Times. Les publicités imprimées sont apparus dans 185 publications dans les semaines suivantes.

Les Etats-Unis et la Nouvelle-Zélande sont les deux seules nations à permettre des publicités pharmaceutiques s'adressant aux patients.

If you have type 2 diabetes

ACTOS has been shown to lower blood sugar without increasing your risk of having a heart attack or stroke.

ACTOS, an oral diabetes medication, has a major study in its product label, which showed that it did not increase the risk of having a heart attack or stroke.

ACTOS is not for everyone. Please see the important safety information below.

Ask your doctor if ACTOS is right for you.

For more information about ACTOS or other ACTOS combination products, visit www.actos.com.

Important Safety Information

The prescription medication ACTOS is used along with diet and exercise to lower blood sugar (glucose) in adults with type 2 diabetes. ACTOS is taken once daily either alone or in combination with insulin, sulfonylureas, or meglitinides.

ACTOS is not for everyone. Certain patients with heart failure should not start taking ACTOS. ACTOS can cause or worsen congestive heart failure. Talk to your doctor immediately if you experience rapid weight gain, fluid retention, or shortness of breath.

Do not take ACTOS if you have active liver disease. Your doctor should perform a blood test to check for liver problems before you start ACTOS and periodically thereafter. Talk to your doctor immediately if you experience nausea, vomiting, stomach pain, tenderness, loss of appetite, dark urine, or yellowing of the skin. If you are of childbearing age, talk to your doctor before taking ACTOS, as it could increase your chance of becoming pregnant. Some people taking ACTOS may experience flu-like symptoms, mild-to-moderate swelling of legs and ankles, and anemia. Some people, particularly women, are at higher risk of having bone fractures while taking ACTOS. When taking ACTOS with insulin or sulfonylureas, you may be at risk for low blood sugar. Patients with diabetes should have regular eye exams. If you experience vision problems, consult your doctor immediately. Very rarely, some patients have experienced visual changes while taking ACTOS.

Please see Brief Summary of Prescribing Information on following pages.

Not available in the US.

actos®
pioglitazone HCl

Takeda

«Demandez si Actos® est bon pour vous», cette publicité a pour but de convaincre les patients à consulter leur médecin au sujet des options de traitement et propose un essai gratuit de 30 jours.

Are you taking Avandia® and considering a change? Talk to your doctor about your treatment options.

Ask if ACTOS is right for you.

ACTOS is a prescription medication used to lower blood sugar in adults with type 2 diabetes. ACTOS is not for everyone. Please see the important safety information below. Ask your doctor if ACTOS is right for you.

FOR NEW ALTYD PATIENTS, CALL 1-800-456-0220 FOR A FREE 30 DAY TRIAL.

actos®
pioglitazone HCl

L'étude PROactive

La première présentation de l'étude PROactive, sponsorisée par Takeda, a eu lieu à l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) en septembre 2005.

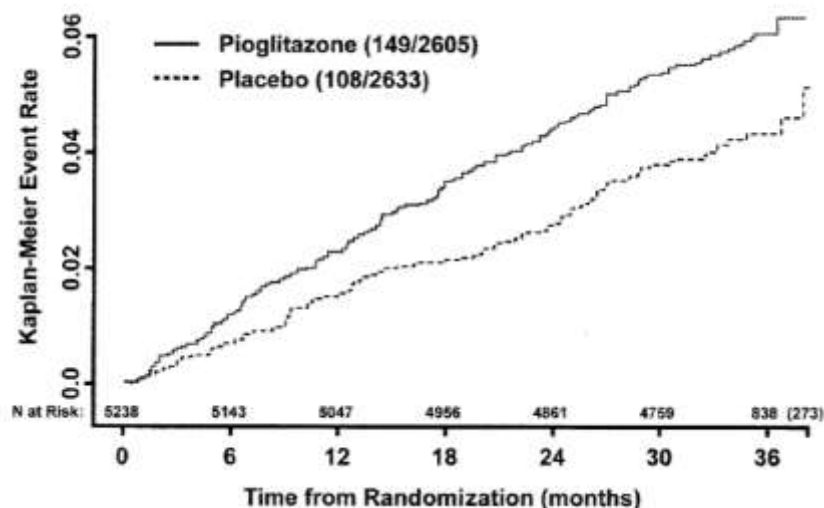
Elle a pour but de démontrer que la pioglitazone n'augmente pas les événements cardio-vasculaires : PROactive pour **PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events**.²⁸

Cet essai clinique inclus des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires préexistantes.

Ces patients étaient à haut risque d'insuffisance cardiaque. Cet essai a analysé les cas d'insuffisance cardiaque pour évaluer les effets du traitement sur la morbidité et la mortalité.

PROactive était une étude de résultats de 5238 patients randomisés soit par la pioglitazone soit par un placebo. Les patients souffrants d'insuffisance cardiaque de la classe II-IV de NYHA au moment du dépistage ont été exclus. Un événement indésirable grave d'insuffisance cardiaque a été définie comme une insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation ou un séjour prolongé d'hospitalisation, était mortelle ou potentiellement mortelles, et/ou ont donné lieu à une incapacité importante ou persistante.

Figure 7 – Estimations du temps selon Kaplan-Meier pour une insuffisance cardiaque grave.



Les résultats ont montrés que plus de patients sous pioglitazone (5,7%) que sous placebo (4,1%) ont eu un événement grave d'insuffisance cardiaque au cours de l'étude (P = 0,007).

Cependant, la mortalité due à une insuffisance cardiaque était similaire (25 sur 2605 [0,96%] pour la pioglitazone contre 22 sur 2633 [0,84%] pour le placebo, P = 0.639).

Parmi les patients atteints d'un événement grave d'insuffisance cardiaque, la mortalité toutes causes confondues était proportionnellement plus faible avec la pioglitazone (40 sur 149 [26,8%] vs 37 sur 108 [34,3%] sous placebo; P= 0,1338).

Proportionnellement moins de patients sous pioglitazone souffrant d'insuffisance cardiaque grave ont continué à avoir un événement de critère primaire (47,7% avec la pioglitazone vs 57,4% avec le

²⁸ Charbonnel and al. Pioglitazone Use and Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes and Preexisting Cardiovascular Disease. Diabetes Care 30:2773–2778, 11 november, 2007.

placebo; P=0,0593) ou de critère secondaire principal (34,9% avec la pioglitazone vs 47,2% avec le placebo; P=0,025).

On peut conclure que bien que l'incidence d'insuffisance cardiaque sévères a été augmenté avec la pioglitazone versus placebo sur la population PROactive totale atteinte de diabète de type 2 et de maladies macrovasculaires, la mortalité et la morbidité n'a pas été augmenté chez les patients avec une insuffisance cardiaque grave.

Toujours dans l'étude PROactive, dans le groupe pioglitazone, il y a eu 14 cas de cancer de la vessie (0,5%) contre 6 dans le groupe placebo (0,2%) pour un suivi moyen de 34,5 mois. Après l'étude en aveugle des 20 cas de cancer de la vessie, des oncologues ont éliminés 11 cas. Il restait 6 cas dans le groupe pioglitazone et 3 cas dans le groupe placebo diagnostiqués dans la seconde année d'exposition.

C'est pourquoi la pioglitazone est suspectée d'entraîner de faibles évènements de cancer de la vessie. Plusieurs études ont suggéré un lien entre le traitement par la pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie.

Pioglitazone et cancer de la vessie

Une grande étude a été réalisée par la CNAMTS, à la demande de l'Afssaps, appelée « Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI ».²⁹

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données du Système national inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) chaînées avec les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La cohorte a inclus 1 491 060 patients diabétiques (diabète défini par la prise d'un traitement médicamenteux spécifique) bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie et âgés de 40 à 79 ans en 2006. Le suivi a porté sur la période de quatre années de 2006 à 2009.

Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 diabétiques. Il y avait 175 cas d'incidents de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone et 1 841 dans le groupe non-exposés. L'utilisation de la pioglitazone était significativement associée à l'incidence du cancer de la vessie (RR ajusté 1,22 [IC 95% 1,05-1,43]). L'analyse par sexe retrouvait une association significative entre la pioglitazone et le cancer de la vessie uniquement chez les hommes (RR ajusté 1,28 [IC 95% 1,09-1,51]). Pour tous les autres cancers étudiés (poumon, ORL, colorectal, sein chez la femme et rein) il n'existait pas d'augmentation de risque associé à l'exposition à la pioglitazone.

L'analyse de cette cohorte de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus sur la cohorte de la Kaiser Permanente Northern California.

En 2003, la FDA a demandé à Takeda de procéder à l'étude de pharmacovigilance *Kaiser Permanente Northern California* sur la pioglitazone pour déterminer si le traitement avec la pioglitazone augmentait le risque de cancer de la vessie. L'étude a concerné des patients atteints de diabète, âgés d'au moins 40 ans, entre le 01/01/1997 et le 31/12/2002, sans diagnostic de cancer de la vessie à l'inclusion dans la cohorte. Il existait un risque significatif accru de cancer de la vessie chez les patients ayant une exposition à la pioglitazone supérieure à 24 mois (HR 1,4 [95% IC 1,03-2,0]) et chez ceux ayant été exposés à une dose cumulée de 28 000 mg de pioglitazone (HR à 1,4 [95% IC 0,96- 2,1]).

²⁹ CNAMTS - Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Rapport final du 7/06/2011.

Les auteurs du rapport intermédiaire de cette étude prévue pour durer 10 ans ont conclu que l'utilisation à court terme de la pioglitazone n'était pas associée à une incidence accrue de cancer de la vessie, mais que l'utilisation de plus de 2 ans était faiblement associée à un risque accru.

Le sur-risque de cancer de la vessie n'est pas significatif dans l'ensemble de la population traitée, mais il le devient parmi les patients exposés le plus longtemps, aux plus fortes doses. Un traitement de plus de 12 mois est associé à une augmentation de 40% du risque de cancer de la vessie (IC 95% [0,9-2,1]). Pour les traitements excédant 24 mois, le sur-risque n'augmente pas (40%), mais l'intervalle de confiance devient significatif ([1,03-2]). La FDA a calculé que le traitement de 100 000 diabétiques durant plus de 12 mois se solde par un excès de 27,5 cancers de la vessie par rapport à une population jamais exposée à la pioglitazone.

En septembre 2010, la FDA a émis, au vu de ces résultats, une alerte et des recommandations aux professionnels de santé. « An increased risk of bladder cancer was observed among patients with the longest exposure to Actos, as well as in those exposed to the highest cumulative dose of Actos ».

Au vu de ces résultats, les Autorités ont décidé de suspendre l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®).

Actos® est retiré du marché le 9 juin 2011 en France.

L'Afssaps a décidé de suspendre l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos® et Competact®), sur avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. En effet, les résultats de l'étude réalisée par la CNAMTS, à la demande de l'Afssaps, qui ont été rendus publics confirment une faible augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone.

L'Afssaps (anciennement ANSM) a recommandé aux patients traités par un médicament contenant de la pioglitazone de ne pas arrêter leur traitement et de consulter leur médecin afin d'adapter leur traitement antidiabétique. Les médecins ont eu la recommandation de ne plus prescrire de médicaments contenant de la pioglitazone.

Après la France, l'Inde suspend la pioglitazone³⁰.

Depuis, fin juin 2013 à New-Delhi en Inde, les autorités de santé indiennes ont suspendu la fabrication, la vente et la distribution de la pioglitazone. Cette décision est essentiellement liée, selon le gouvernement, au risque de cancer de la vessie associé à l'antidiabétique. La pioglitazone est commercialisée en Inde depuis 12 ans, et actuellement prescrite à quelque 3 millions de diabétiques.

Le cas de la France, qui a retiré la pioglitazone en 2011, et de l'Allemagne, qui a imposé de sévères restrictions à l'antidiabétique, sont cités par les autorités indiennes à l'appui de leur décision. Au demeurant, à la même époque, alors que la rosiglitazone aussi était retirée en Europe, l'Inde, de son côté, faisait de même, laissant la pioglitazone seule en lice, jusqu'à ces derniers jours.

Les attitudes française, européenne et américaine sont différentes vis-à-vis de la pioglitazone.

En France, l'ANSM a pris en juin 2011 la décision de suspendre la pioglitazone pour cause d'excès de cancers de la vessie chez les patients traités.

En juillet 2011, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH) de l'EMA recommandait de renforcer les précautions d'emploi, ce qui conduisait l'Allemagne à cesser la prescription de pioglitazone à de nouveaux patients.

³⁰ Bargoin. Après la France, l'Inde suspend la pioglitazone. The heart.org. 6 août 2013.

Enfin, en août 2011, c'était au tour de la FDA d'imposer de nouvelles restrictions, notamment la contre-indication du traitement chez les patients atteints de cancers de la vessie, des précautions chez les patients présentant des antécédents de cancer de la vessie, et l'inclusion dans les RCP d'un avertissement aux patients, incités à consulter en cas d'hématurie, d'urgence mictionnelle ou de douleurs à la miction.

Ces décisions des agences de régulation reposent essentiellement sur deux études : l'étude menée en France par la CNAMTS et la cohorte de la Kaiser Permanente Northern California.

Du côté de l'industrie pharmaceutique indienne, le secrétaire général de l'Indian Pharmaceutical Alliance, suggère que des laboratoires étrangers, qui commercialisent des gliptines (antagoniste DPP-4), beaucoup plus chères, pourraient avoir fait pression en faveur de cette décision.

Dr Vijay Panikar (Bombay), endocrinologue et secrétaire de l'Association for Diabetes Care and Prevention, estime que le gouvernement aurait pu restreindre son utilisation.

La pioglitazone présente un profil « idéal » pour les diabétiques indiens. D'une part parce que les patients présentent une résistance importante à l'insuline. D'autre part parce que la pioglitazone, génériquée depuis plusieurs années en Inde, présente cette grande qualité d'être abordable.

Actuellement, la pioglitazone est « la pierre angulaire du traitement de la plupart des patients », souligne-t-il, généralement en combinaison avec la metformine ou le sulfonyleurée, et souvent dans le cadre d'associations à doses fixes. Le Dr Panikar note d'ailleurs que les doses de pioglitazone utilisées en Inde sont des doses faibles, de 7,5 à 15 mg/j.

« En l'absence de contre-indication à l'utilisation de la pioglitazone, elle doit être utilisée à faible dose », le produit reste sur le marché dans un certain nombre de pays, notamment les Etats-Unis et la Grande-Bretagne.

L'Indian Pharmaceutical Alliance annonce qu'un appel est en cours, pour essayer de faire revenir le gouvernement indien sur cette décision.

Pendant ce temps, aux Etats-Unis, la défense des patients sous pioglitazone par des cabinets d'avocats, s'organise.

Figure 8- Les poursuites judiciaires contre Actos® aux Etats-Unis.



Figure 9 – Poster réalisé par un cabinet d’avocat pour convaincre les patients de poursuivre le laboratoire.

Actos

Actos (pioglitazone) is a type-2 diabetes drug used to control glucose levels in patients over 18 years old. This dangerous drug is manufactured by the Japanese pharmaceutical company, Takeda.

Common Side Effects:

- Weight gain
- Swelling
- Shortness of breath
- Hyper glycemia

Serious Side Effects:

- Bone problems
- Eye problems
- Bladder cancer
- Heart problems
- Heart attack
- Stroke

In 2008 Actos became the **10th most prescribed drug** in the United States.

In 2010, The FDA releases a statement estimating that **2.3 million patients** filled a prescription for Actos and Actos-related drugs within the year.

2011: Bloomberg reports that Actos manufacturer, Takeda, faces **More than 10,000 Lawsuits.**

In 2010 Helen Ge files a **Whistleblower Lawsuit** under the False Claims Act alleging that “the FDA and the public were led to believe that Actos is safer because Takeda failed to properly report all of the Actos related adverse events to the FDA.”

Actos reached **\$48 Million** in sales within weeks of its release in 1999.

By 2008 Actos Exceeds **\$4.6 Billion** in Sales

Year	Sales (Approximate)
1999	\$48 Million
2000	\$100 Million
2001	\$150 Million
2002	\$200 Million
2003	\$250 Million
2004	\$300 Million
2005	\$350 Million
2006	\$400 Million
2007	\$450 Million
2008	\$4.6 Billion

Broken Bones

40% Cancer

Heart Failure

In 2008, The Archives of Internal Medicine published a Swiss medical study, which found that glitazone diabetes drugs such as Actos and Avandia may *double or triple the risk of fractured or broken bones* after one year of use.

Kaiser Permanente Northern California did a 10-year study of Actos, which eventually found that patients who take Actos for more than a year faced a **40% Increased Risk of Bladder Cancer.**

In 2010, Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes found that Actos was linked to 121 heart attacks and 243 cases of heart failure, which caused 217 deaths.

Please contact the law offices of
d'Oliveira & Associates
 at 1-800-992-6878
 for a free legal consultation.

Chute des ventes d'Actos®

Figure 10 - Indicateurs de performances 2011 et 2012^{31,32}

Cardiovascular & Metabolic

FY2011 net sales **¥296.2 billion**

For Type 2 Diabetes

Pioglitazone Hydrochloride



A once-daily dose of type 2 diabetes treatment pioglitazone hydrochloride improves insulin sensitivity and reduces blood glucose levels, without placing an additional burden on the pancreas. The drug is marketed in around 90 countries worldwide. It is also marketed in a fixed-dose combination with metformin, as well as a fixed-dose combination with glimepiride.

Metabolic (Diabetes and Obesity)

FY2010 net sales **¥387.9 billion**

For Type 2 Diabetes

Pioglitazone Hydrochloride



Marché européen

Marché américain

Marché japonais

Fiscal 2011 Net Sales of Core Products				Fiscal 2011 Net Sales of Core Products				Fiscal 2011 Net Sales of Core Products			
		Net Sales (¥ billion) (YoY)				Net Sales (¥ billion) (YoY)				Net Sales (¥ Billion) (YoY)	
<i>Enantone</i> ^{*1}	prostate cancer treatment	31.6	1.7% ↑	<i>Actos</i>	type 2 diabetes treatment	244.5	20.2% ↓	<i>Blopress</i>	hypertension treatment	142.7	3.4% ↑
<i>Takepron</i> ^{*2}	peptic ulcer treatment	16.8	2.8% ↑	<i>VELCADE</i>	multiple myeloma treatment	58.1	14.4% ↑	<i>Takepron</i>	peptic ulcer treatment	76.5	7.9% ↑
<i>Actos</i> ^{*3}	type 2 diabetes treatment	15.8	46.6% ↓	<i>DEXILANT</i>	acid reflux disease treatment	24.1	32.9% ↑	<i>Leuplin</i>	prostate and breast cancer treatment	67.8	2.9% ↑
<small>*1 Takeda also markets <i>Enantone</i> in Europe under the brand names <i>Prostap</i>, <i>Trenantone</i> and <i>Sixantone</i>. *2 Takeda also markets <i>Takepron</i> in Europe under the brand names <i>Ogast</i>. *3 Takeda also markets <i>Actos</i> in Europe under the brand name <i>Glustin</i>.</small>				<i>ULORIC</i>	hyperuricemia and gout treatment	12.9	42.2% ↑	<i>Actos</i>	type 2 diabetes treatment	31.8	33.6% ↓
								<i>Vectibix</i>	cancer treatment	17.2	82.8% ↑
								<i>NESINA</i>	type 2 diabetes treatment	15.5	8.5-fold increase

Les ventes d'Actos® diminuent fortement et cela sur tous les marchés entre 2010 et 2011.

³¹ Annual Report 2011 de Takeda.

³² Annual Report 2012 de Takeda.

V. Les leçons à tirer de cette affaire

L'histoire d'Avandia® a fait réagir les autorités de santé, les communautés scientifiques et les professionnels de santé. Nous allons voir ensemble les leçons qui ont été tirées de cette affaire.

Quelles mesures ont été prises ? Vont-elles permettre d'éviter une nouvelle affaire ? Comment Avandia® va-t-il revenir sur le marché depuis le retrait du programme de gestion de risque ?

Nous tenterons dans cette partie de répondre à ces questions.

1. Des événements récents dans l'Affaire Avandia®^{33,34}.

Le 5 et 6 juin 2013, à Washington, des experts indépendants ont réexaminé, à la demande de la FDA, les résultats de l'essai RECORD. Les résultats de la DCRI (the Duke Clinical Research Institute) ont été rendus publics. L'analyse confirme les observations faites précédemment par GSK dans l'essai clinique selon lesquels Avandia® n'est pas lié à un accroissement de mortalité de toute cause, y compris cardiovasculaire.

La prescription de rosiglitazone est fortement restreinte aux Etats-Unis depuis 2010 et sa commercialisation a été suspendue par l'EMA, voire retiré du marché en France en raison d'une suspicion d'un risque cardiaque dénoncé par les experts de la FDA. L'agence prévoit de se demander si les exigences du programme de gestion de risque qui restreignent sévèrement l'utilisation d'Avandia® devraient être maintenues, modifiées ou levées, ou si le médicament devrait être retiré du marché.

Des accusations peu fondées contre Avandia®.

Le Dr Woodcock, le directeur du Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER) à la FDA a toujours maintenu que les données cliniques concernant Avandia® n'étaient pas suffisamment claires pour conclure qu'il accroissait le risque de mortalité cardiovasculaire. C'est la raison pour laquelle il n'a pas été totalement retiré du marché américain.

Ainsi les médecins aux Etats-Unis pouvaient continuer à le prescrire dans certaines conditions et les malades devaient signer une déclaration indiquant qu'ils comprenaient parfaitement la suspicion du risque cardiaque.

Le jeudi 6 juin 2013, parmi les 26 membres du panel, 13 ont voté pour modifier les REMS, 7 ont voté pour retirer les REMS, 5 ont voté pour maintenir les REMS et 1 a voté pour retirer Avandia® du marché. Sur les 13 qui ont voté pour modifier les REMS, 12 voulaient assouplir les restrictions, c'est-à-dire alléger les REMS.

Les REMS d'Avandia® comprennent un programme de certification du prescripteur, ainsi qu'un système de distribution restreinte. La majorité des membres du comité a suggéré que ces exigences doivent être retirées en faveur d'un guide du médicament et d'un programme de communication.

Le 25 novembre 2013, le comité d'expert de la FDA a voté pour supprimer certaines exigences du programme de gestion de risque.

³³ FDA. Advisory Committee Meeting Avandia® (rosiglitazone maleate) June 5 and 6, 2013.

³⁴ Mahaffey and al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. American Heart Journal. Volume 166, Number 2.240-249.

Cette décision engendre 2 actions principales de la part de la FDA, d'une part les modifications de la notice d'Avandia®, concernant la sécurité cardiovasculaire et d'autre part, la suppression des exigences de pharmacovigilance.

Une fois les modifications définitives, l'indication de la rosiglitazone ne sera plus limitée à certains patients. La FDA prévoit que la nouvelle indication mentionnera que le médicament peut être utilisé avec un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2.

Une fois les modifications apportées aux REMS finalisés, les médecins, les pharmaciens et les patients ne seront plus tenus de s'inscrire dans le programme de REMS pour prescrire, dispenser ou recevoir des médicaments contenant de la rosiglitazone. Les patients pourront également recevoir leur traitement dans les pharmacies.

2. Un expert peu fiable

Bien que les résultats de l'étude RECORD n'aient pas montré de risque accru CV pour Avandia®, Thomas Marciniak de la FDA, chef de l'équipe médicale de la division des produits cardiovasculaires et rénaux, avait remis en question les résultats de cet essai lorsqu'ils avaient été présentés en 2010, et il avait même suggéré un traitement inapproprié des données par GSK.

En 2010, le comité a eu du mal à prendre partie entre les résultats présentés par GSK et la critique de RECORD par Marciniak, au vu notamment des méta-analyses et des études observationnelles précédemment cités, qui suggéraient un risque accru. Mr Marciniak avait jeté un doute considérable sur les résultats complets de RECORD, jouant un rôle déterminant dans la réunion de 2010.

Marciniak avait eu accès aux données de l'essai RECORD, et avait ré-analysé 12% des 4 447 cas rapportés, et identifié de problèmes dans 13% d'entre eux, affirmant que ces données avaient 4 fois plus de chance de favoriser Avandia® plutôt que le comparateur.

En affirmant que ces anomalies étaient dues à un accès illimité de GSK aux données démasquées (à la fin de l'essai en aveugle), il avait réalisé une réévaluation des données en fonction d'une définition revue de la notion d'évènement cardiovasculaire majeur.

Dans le doute, la FDA avait imposé des REMS et donc de sévères restrictions de prescription, dans l'attente d'une réévaluation des résultats par une autre équipe d'experts, la DCRI « the Duke Clinical Research Institute ».

Lors de la réunion des 5 et 6 juin, Marciniak a donc fustigé non seulement l'intégrité de GSK, mais aussi celle des experts de la DCRI, dont il a remis en question la compétence à propos de cet essai et d'autres qu'ils ont eu à évaluer.

Depuis la réévaluation de RECORD par la DCRI, Marciniak a de nouveau tenté de discréditer RECORD. Mais loin d'accepter ses critiques comme en 2010, les responsables de la FDA ont fait observer qu'ils ne voyaient aucune malversation dans l'approche de GSK. Karen Murry Mahoney, principal membre médical de la Division du Métabolisme et des Produits d'Endocrinologie a fait remarquer que Marciniak lui-même avait eu accès aux données non masquées, et en avait profité pour les réattribuer de sa propre initiative, puis rédiger lui-même ses conclusions, pour ensuite se constituer évaluateur de ses propres résultats : elle a donc fait constater le caractère inacceptable de ce travail présenté comme ayant été réalisé « à l'aveugle »

En revanche, le comité a apprécié la qualité de l'examen des données de RECORD par la DCRI, et plusieurs de ses membres ont exprimé leurs regrets au sujet de leurs décisions de 2010.

Il est en effet très probable qu'en absence des manœuvres malfaisantes qui ont faussé la réadjudication des données de RECORD, ou les résultats des analyses de 2007, leur décision aurait été différente.

3. De nouvelles recommandations des autorités de santé³⁵

Fin 2007, la FDA n'avait pas pu lutter contre la pression publique et politique qui a limité l'utilisation d'Avandia® aux Etats-Unis, l'a retiré du marché en Europe et a imposé de nouvelles exigences pour les tests cardio-vasculaires sur tous les nouveaux médicaments-candidats aux diabètes de type 2.

La FDA exige désormais des données de sécurité cardio-vasculaires avant d'approuver de nouveaux médicaments contre le diabète.

Les recommandations de la FDA de 2008

Ces directives avaient pour objet de répondre à la question : Comment démontrer qu'un nouveau traitement antidiabétique pour traiter le diabète de type 2 n'est pas associée à une augmentation inacceptable du risque cardiovasculaire ?

Pour s'assurer qu'un nouveau traitement n'augmente pas le risque cardiovasculaire, le programme de développement d'une nouvelle thérapie antidiabétique de type 2 doit désormais comprendre les éléments suivants.

Pour les nouvelles études cliniques dans la phase de planification:

- Les promoteurs doivent **établir un comité indépendant des paramètres cardiovasculaires** pour statuer de façon prospective, **en aveugle**, des événements cardiovasculaires pendant toute la phase 2 et la phase 3 des essais. Ces événements devraient inclure la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, et peuvent inclure des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, les procédures de revascularisation en urgence, et éventuellement d'autres paramètres.
- Les promoteurs doivent s'assurer que **les essais cliniques de phase 2 et de phase 3 sont conçus et réalisés de telle sorte qu'une méta-analyse peut être effectuée au moment de l'achèvement de ces études**. Pour obtenir des critères suffisants pour permettre une estimation significative de risque, **la phase 2 et la phase 3 devraient inclure des patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires**, tels que les patients atteints de la maladie à un stade relativement avancé, les patients âgés et les patients avec un certain degré d'insuffisance rénale. Parce que ces patients sont susceptibles d'être traités avec l'agent antidiabétique, si elle est approuvée, cette population est plus appropriée qu'une population plus jeune et plus saine pour l'évaluation d'autres aspects de la sécurité du médicament à l'essai.
- Les promoteurs doivent également **fournir un protocole décrivant les méthodes statistiques pour la méta-analyse proposée, y compris les critères d'évaluation qui seront évalués**. Il serait raisonnable d'inclure dans une méta-analyse tous les essais contrôlés par placebo, les essais Add-on (médicament par rapport au placebo, chacun ajouté au traitement standard), des essais contrôlés actifs, et de préserver un niveau de comparaison randomisée de l'étude et inclure, si possible dans la méta-analyse, les facteurs importants de l'étude (la dose, la durée d'exposition...). Il est probable que les essais contrôlés devront durer plus de 3 à 6

³⁵ Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2008.

mois pour obtenir suffisamment d'événements et fournir des données sur le risque cardiovasculaire à long terme.

- Les promoteurs doivent effectuer une méta-analyse des événements cardio-vasculaires importants à travers la phase 2 et la phase 3 des essais et explorer les similitudes et / ou les différences dans les sous-groupes (l'âge, le sexe, la race).

Pour finir les études, avant la soumission de la NDA (New Drug Application) :

- Les promoteurs doivent comparer l'incidence des événements cardio-vasculaires importants survenus avec l'agent expérimental à l'incidence des mêmes types d'événements se produisant avec le groupe contrôle pour montrer que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour le ratio de risque estimé est inférieur à 1,8.
- Si l'application de pré-commercialisation contient des données cliniques qui montrent que la limite supérieure de l'IC à 95% pour le risque accru estimée est comprise **entre 1,3 et 1,8**, un essai de pharmacovigilance sera généralement nécessaire pour montrer définitivement que la limite supérieure de l'IC à 95% pour le ratio de risque estimé est inférieure à 1,3. Cet essai clinique sera une sécurité post-commercialisation requise.
- Si l'application de pré-commercialisation contient des données cliniques qui montrent que la limite supérieure de l'IC à 95% pour le risque accru estimée est **inférieure à 1,3**, un essai post-marketing cardiovasculaire ne sera pas nécessaire.
- Le rapport de cette méta-analyse doit contenir suffisamment de détails pour toutes les analyses; c'est-à-dire toutes les données d'analyse qui permettraient une vérification des résultats.

Le cas de la rosiglitazone, dont la prescription s'est effondrée à la suite d'une décision de la FDA suivie par l'EMA aujourd'hui remise en question, souligne la nécessité d'une base de preuves solides pour évaluer de façon fiable le rapport bénéfice/risque des médicaments administrés à long terme.

La FDA s'est engagée à faire progresser la pharmacovigilance, à la fois pendant le développement de médicaments et dans la période post-commercialisation.

4. Le système « Sentinelle » crée par la FDA³⁶

En mai 2008, le département américain de services de santé et sociaux (HHS) et la FDA a annoncé le lancement de la « sentinelle initiative », un programme à long terme visant à construire et mettre en œuvre un système électronique national de surveillance de la sécurité des médicaments approuvés par la FDA et d'autres produits médicaux. Une fois terminé, le système en cours de développement sera appelé le système Sentinelle.

L'annonce de ce système Sentinelle a suivi l'adoption de la Loi sur les amendements de la FDA (FDAAA), qui est entrée en vigueur en septembre 2007, afin de développer une capacité accrue de pharmacovigilance après que ces produits arrivent sur le marché.

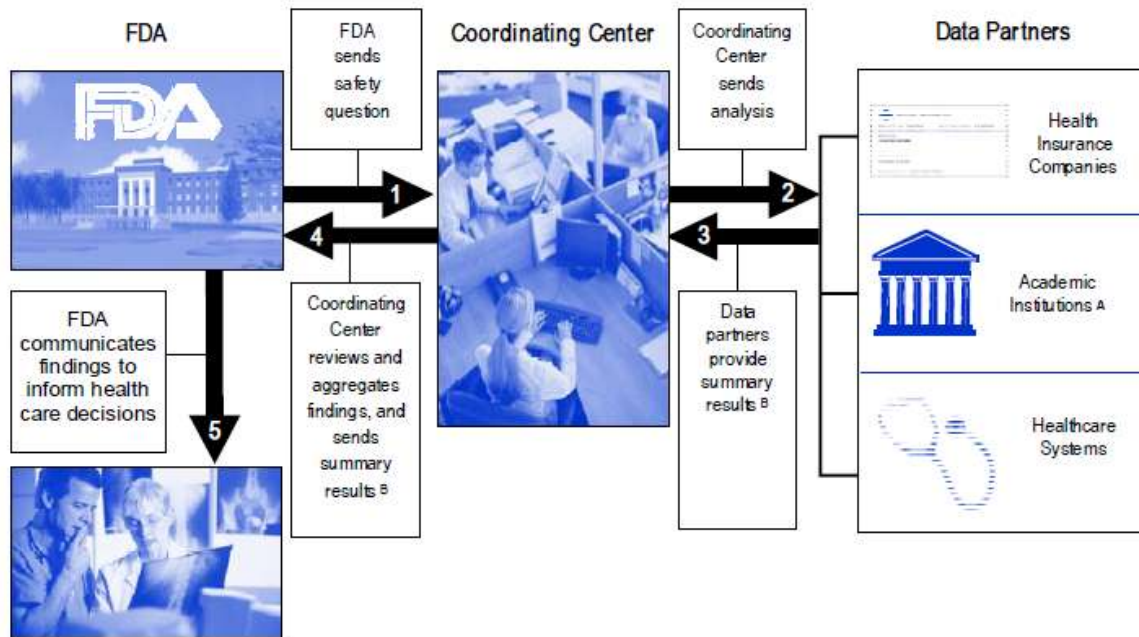
Le système Sentinelle augmentera, mais ne remplacera pas les systèmes de surveillance de la sécurité post-commercialisation existantes de la FDA. Depuis de nombreuses années, les différentes

³⁶ U.S. Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative. Access to electronic healthcare data for more than 25 million lives. Achieving FDAAA section 905 goal one.

parties de la FDA ont recueilli des informations sur les risques des médicaments à travers des programmes qui s'appuient sur des sources externes (tels que les fabricants, les patients et les professionnels de la santé) qui doivent déclarer les effets indésirables liés aux produits médicaux suspects. Ce type de surveillance de la sécurité est connu comme «la surveillance passive». En revanche, le système Sentinelle est un système « actif de surveillance», ainsi appelée parce qu'elle permet à l'Agence d'engager ses propres évaluations de sécurité.

Cette combinaison des systèmes de surveillance actifs et passifs permet de fournir à la FDA un moyen plus complet de surveillance des médicaments et d'autres produits médicaux aux États-Unis.

Figure 1 - Création d'un pilote du système sentinelle appelé « mini-sentinelle ».



- A. Only those academic institutions with electronic healthcare data will receive safety questions for evaluation.
- B. Data partners will provide summary results from analyses conducted within their secure data environments. Those summary results will not include directly identifiable health information.

5. Les limites de la méta-analyse de Nissen

Une méta-analyse est toujours considérée comme moins convaincante qu'un vaste essai prospectif visant à évaluer le résultat d'intérêt. Indépendamment de cette considération, il apparaît que la méta-analyse de Nissen, dont l'influence a été déterminante sur l'opinion publique, présente de graves défauts méthodologiques

Les experts de la FDA ont observé que les résultats de la méta-analyse de Nissen n'étaient pas pertinents pour plusieurs raisons :

L'analyse a regroupé les résultats d'études qui n'étaient pas à l'origine destinées à explorer des résultats cardio-vasculaires. La plupart des essais n'ont pas statué de manière centrale les résultats cardio-vasculaires, et les définitions des infarctus du myocarde n'étaient pas disponibles.

Sur 116 études potentiellement pertinentes, 48 essais remplissaient les critères d'inclusion. Les auteurs ont compilé toutes les occurrences d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardio-vasculaire. 6 des 48 essais n'ont pas signalé d'infarctus du myocarde ou de décès de causes cardiovasculaire et par conséquent n'ont pas été inclus dans l'analyse parce que la mesure de l'effet ne pouvait pas être calculée.

Beaucoup de ces essais étaient de petite taille et de courte durée, ce qui entraîne peu d'événements cardiovasculaires ou de décès. En conséquence, les intervalles de confiance pour les risques relatifs des infarctus du myocarde et des décès d'origine cardiovasculaire sont larges, ce qui entraîne une incertitude considérable au sujet de l'ampleur du risque observée.

Il faut bien distinguer les études versus placebo versus comparateur actif :

80 % des études choisies portaient sur une utilisation d'Avandia® versus placebo. L'Odds Ratio (OR) évalué était dans ces conditions de 1,38 (95% CI: 0,72 ; 2,72) pour les décès toute cause, 1,46 (IC 95% : 0,60 ; 3,77) pour les décès d'origine cardio-vasculaire, 1,8 (IC 95% : 1,03 ; 3,25) pour les IDM ou 1,44 (IC 95% : 0,95 ; 2,20) pour les événements cardiovasculaires majeurs.

Seule l'augmentation des IDM étaient statistiquement significative.

En réalisant une étude en sous-groupe n'incluant que les études introduisant une comparaison versus comparateur actif, le risque devenait de 1,05 (IC 95% : 0,48 ; 2,34), c'est-à-dire comparable aux données de RECORD.

L'étude DREAM n'aurait scientifiquement pas dû être utilisée : dans la mesure où l'hypothèse de sur-risque cardiovasculaire lié à Avandia® était issue d'une interprétation de ses résultats.

La sélection était très hétérogène : La plupart des études incluses étaient de courte durée, sauf 2 études de longues durées, ADOPT et DREAM, dont l'une concernaient des patients qui n'étaient pas diabétiques, ce qui n'est scientifiquement pas acceptable. En retirant ces essais de la méta-analyse de Nissen, l'odds ratio pour les IDM augmente de 1,43 à 1,45 ; mais la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% baisse de 1,03 à 0,88 ; ce qui rend le résultat non-significatif, avec une valeur de p de 0,15 vs. 0,03 dans l'analyse complète.

La FDA est en train de rédiger des recommandations concernant les bonnes pratiques de méta-analyses, qui n'ont manifestement pas été suivies dans le cas d'Avandia®.

La FDA espère que ces recommandations seront utiles à la mise en œuvre des meilleures pratiques possibles, lorsque des investigateurs académiques, des sponsors, ou des experts de la FDA réalisent des méta-analyses destinées à rechercher de nouvelles informations sur des médicaments commercialisés.

6. Un besoin important d'études observationnelles

Il y a donc un besoin significatif d'études de grande qualité qui comparent l'efficacité des traitements et non seulement en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, mais aussi le coût induit et les éléments d'évaluation qui comptent le plus pour les patients, la qualité de vie, la prévention de la morbidité et de la mortalité, en particulier cardiovasculaires.

Comme de nouveaux médicaments sont sans cesse introduits dans la pharmacopée du diabète de type 2, il est important que leur bénéfice et leur sécurité d'utilisation soient testés dans des études les comparant au meilleur traitement disponible au moment de leur introduction, avec des études ambitieuses tant en termes de nombre de patients que de durée du suivi afin de fournir des données de qualité sur des critères de jugement pertinents.

7. Les recommandations¹

Les points clefs des recommandations ADA-EASD 2012 sont :

- Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés.
- L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2.
- La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications.
- Après la metformine, il y a peu de données pour nous guider. L'association à 1 ou 2 antidiabétiques, oraux ou injectables, est raisonnable en évitant autant que possible les effets indésirables.
- In fine, de nombreux patients auront besoin d'une insulinothérapie, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie.
- Autant que possible, toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises de concert avec le patient en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et ses valeurs.
- Une réduction globale du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement.

8. Conclusion³⁷

Une histoire pleine de rebondissements

Lors de son apparition en 2000, rosiglitazone était très attendu par la communauté médicale. En effet, les diabétologues n'avaient pas eu de nouvelles molécules pour le traitement du diabète de type 2 depuis longtemps. Avandia® avait enrichi le panel thérapeutique des antidiabétiques. La vie du médicament suit son cours jusqu'à un événement qui a marqué l'histoire d'Avandia® en 2007 : la méta-analyse de Nissen dont l'influence a été déterminante sur l'opinion publique. La FDA n'avait pas pu lutter contre la pression publique et politique qui a limité l'utilisation d'Avandia® aux Etats-Unis et l'a retiré du marché en Europe en 2010. En effet, rosiglitazone est accusé de risque d'événements cardio-vasculaires puis fustigé par un expert solitaire de la FDA, qui a fortement influencé cette décision. Depuis la réévaluation de l'essai RECORD par la DCRI en 2013, la molécule a été lavée de tout soupçon et sa restriction d'utilisation a été levée le 25 novembre 2013.³⁸ Depuis ce jour, Avandia® accusé à tort, a été réhabilité.

Le switch par pioglitazone

En 2010, suite au retrait d'Avandia® du marché en France, la plupart des patients sous rosiglitazone ont été switchés par une autre glitazone : la pioglitazone. Pour beaucoup de ces patients, le simple « switch » par la pioglitazone n'était pas nécessairement la bonne option. En effet, la pioglitazone a été soupçonné d'augmenter le risque de cancer de la vessie.

Une demande de plus en plus forte pour le retour d'Avandia®

Le retour d'Avandia® fait suite à une demande de plus en plus forte de la part des patients et des professionnels de santé. Son retrait correspondait à une perte de chance pour certains patients.

Les nouvelles mesures

Afin d'éviter que l'histoire ne se reproduise, des nouvelles mesures ont été prises par les autorités. Ce sont les leçons à tirer de cette affaire.

- Processus de développement des médicaments sous haute surveillance

L'histoire des glitazones a alarmé la communauté médicale et les patients sur le processus même du développement de nouveaux médicaments. L'approbation, des médicaments antidiabétiques ne se fera plus exclusivement sur leurs effets glycémiques.

- Surveillance post-commercialisation

Grâce à une pharmacovigilance renforcée et de nouvelles études observationnelles, la surveillance des médicaments antidiabétiques après leur commercialisation est intensifiée.

- Les nouvelles recommandations des Autorités de santé

Les Bonnes Pratiques de méta-analyse et le Système Sentinelle sont deux programmes créés par la FDA, qui découlent des événements post-Avandian®. La surveillance de la sécurité des médicaments approuvés par la FDA est ainsi renforcée.

³⁷ William R. Hiatt and al. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs — Insights from the Rosiglitazone Experience. NEJM 369;14,1285-87. October 3, 2013.

³⁸ FDA. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia. 25-11-2013. Disponible sur www.fda.gov.

Les nouveaux médicaments

On sait que les nouveaux médicaments ont un profil de risque incertain, ils doivent donc être utilisés avec beaucoup de prudence.

Les nouveaux agents antidiabétique, comme l'inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et l'agoniste du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ont été approuvés rapidement.

Les nouveaux mécanismes d'action de ces agents sont appréciés des médecins. Leurs caractéristiques favorables à court terme, leur faible risque d'hypoglycémie et leur effet neutre ou favorable sur le poids ont été des arguments en faveur de ces nouveaux agents.

Les DPP-4 ont représenté plus de 14% du marché des médicaments du diabète en 2010.

De l'autre côté, la recherche de plus de glitazones est toujours en cours.

En effet, la balaglitazone du laboratoire du Dr Reddy a rencontré le critère d'évaluation primaire (réduction de l'hémoglobine glyquée) dans la première phase III de l'essai chez des patients diabétiques de type 2. Roche et Metabolex ont également ces produits en phase II.

Un sujet passionnant

Le choix de ce sujet m'a paru évident lors d'un cours sur Avandia® par Mme Gras en cinquième année industrie. Depuis cette présentation, l'histoire a suivi son cours et on connaît désormais la fin. J'ai pu suivre cette affaire passionnante mais assez polémique de très près durant ces quelques mois où j'ai rédigé ma thèse.

En effet, l'affaire Avandia® a suscité d'importante décision sur la vie de ce médicament, impactant sur le traitement des patients diabétiques de type 2, la décision de traiter des médecins, et sur le choix des autorités de santé.

Beaucoup d'acteurs ont joué un rôle important dans cette histoire.

J'ai commencé à traiter le sujet spontanément, en énumérant uniquement les faits mais j'ai appris la difficulté de me positionner.

Dans cette affaire, le choix des autorités n'a pas été simple. En effet, la FDA est revenue sur sa décision de restreindre Avandia® en 2010 pour ensuite le relaxer 3 ans plus tard.

Comme l'a dit mon professeur, Avandia® est « le Dreyfus des médicaments ». Comme ce dernier, il a été accusé à tort pour être enfin innocenté. Comme dans l'affaire Dreyfus, l'affaire Avandia® a bouleversé la société pendant plus de dix ans. L'éviction de rosiglitazone a été une erreur dans un contexte particulier pour les médicaments.

Cette affaire peut-être considérée comme le symbole de l'iniquité et reste l'un des exemples les plus marquants d'une erreur judiciaire qui risque d'être difficilement réparable, avec un rôle majeur joué par la presse et l'opinion publique.

9. Les nouvelles thérapeutiques du diabète de type 2

La réhabilitation d'Avandia® est récente et la disponibilité du médicament peut prendre un peu de temps. C'est pourquoi, nous allons voir succinctement deux récentes classes thérapeutiques dans le traitement du diabète.

Classes	Inhibiteurs de la DPP4 (voie orale)	Agonistes du GLP1 (injectables)
Mode d'action	Maintenir la concentration de l'hormone endogène	Remplacement de l'hormone
Actuellement disponibles	SITAGLIPTINE (Januvia® Xelevia®), VILDAGLIPTINE (Galvus®)	EXENATIDE (Byetta®), LIRAGLUTIDE (Victoza®)
Bientôt disponibles	SAXAGLIPTINE, LINAGLIPTINE	
Efficacité clinique	Efficacité hypoglycémiant identique des différents Inh DPP4	Effet hypoglycémiant plus marqué que DPP4
	Réduction moyenne de l'HbA1c de 0.7%	Avec Byetta®, Réduction moyenne de l'HbA1c de 0.9%
	Effet hypoglycémiant moindre que la metformine et les sulfamides/glinides	Etudes en cours pour évaluer un possible bénéfice CV car ils ont déjà démontré une diminution de la pression artérielle
	Pas d'hypoglycémies	Pas d'hypoglycémies
	Effet neutre sur le poids	Perte de poids

Les médicaments qui visent le système incretine ont été introduits plus récemment.

Les agonistes du récepteur du GLP-1, injectables, miment les effets du GLP-1 endogène, c'est-à-dire qu'ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante, suppriment la production du glucagon par le pancréas, ralentissent la vidange gastrique et réduisent l'appétit. Leur principal avantage est la perte de poids, modeste chez la plupart des patients mais qui peut être très significative chez certains. Un effet secondaire est la survenue de nausées et de vomissements, particulièrement au début du traitement. Des incertitudes perdurent quant aux risques de pancréatite.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), pris par voie orale, augmentent les concentrations circulantes du GLP-1 actif et du GIP. Leur effet majeur est la régulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon ; ils sont neutres sur le poids.

Typiquement, ni l'une ni l'autre de ces classes thérapeutiques qui agissent sur le système incretine ne provoquent d'hypoglycémie par eux-mêmes.

VI. Glossaire

- **Décompensation cardiaque** signifie une insuffisance cardiaque, c'est-à-dire une incapacité du cœur à fournir un apport sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme, caractérisée par une diminution de la capacité cardiaque à l'effort.

Le premier symptôme habituel de l'insuffisance cardiaque est l'essoufflement à l'effort ; avec l'évolution de la maladie, cet essoufflement devient permanent.

Une classification en 4 stades de gravité croissante est proposée par la New York Heart Association, elle est basée sur l'intensité des symptômes :

-> I : Asymptomatique, gêne lors d'efforts exceptionnels.

-> II : Gêne modérée pour des efforts importants.

-> III : Gêne ressentie lors d'efforts modérés.

-> IV : Gêne lors du moindre effort ou au repos.

- **L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)**, est certainement l'étude la plus importante sur le diabète en ce qui concerne la durée (plus de 20 ans) et le nombre de sujets recrutés (plus de 5 000). L'étude UKPDS a débuté en 1977 et son objectif principal était de vérifier si un meilleur contrôle du diabète prévient les complications au niveau des tissus et des vaisseaux. Les résultats de cette étude ont été rendus publics en 1998.
- **L'indice HOMA (homeostatic model assessment) : L'indice Homa permet d'évaluer la résistance à l'insuline. Il est calculé à partir de la glycémie à jeun et de l'insulinémie à jeun.**

Indice Homa < 2,4 : tolérance normale

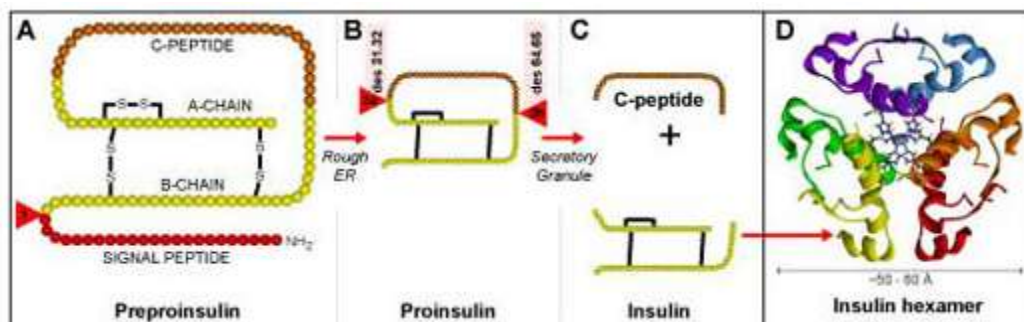
Indice Homa 2,4 à 4 : résistance à l'insuline

Indice Homa > 4 : diabète type 2 léger

Indice Homa > 6 : diabète de type 2.

- **La Proinsuline** : elle est produite par les cellules pancréatiques et se transforme ensuite en insuline et en C-peptide. On ne la trouve qu'en faibles concentrations dans le plasma des sujets sains. Une augmentation des besoins en insuline, comme on peut le constater dans des cas d'insulinorésistance observée dans les stades tardifs de diabète sucre de type 2, peut se traduire par une augmentation de l'expression de la Proinsuline dans le sang. La Proinsuline intacte se dégrade rapidement, mais on la considère comme un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire. On sait que la molécule et ses produits de dégradation bloquent la fibrinolyse par stimulation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). En pratique clinique, on peut utiliser le taux de Proinsuline intacte à jeun le matin comme un indicateur clinique hautement spécifique d'un état d'insulinorésistance, qui peut permettre de sélectionner le traitement de l'insulinorésistance et de suivre son action thérapeutique sur le dysfonctionnement des cellules β . Les patients atteints d'un diabète sucre de type 2, qui ont un taux élevé de Proinsuline intacte à jeun, doivent être considérés comme insulinorésistants et traités comme tels, afin de réduire les risques futurs d'atteinte cardiovasculaire.

- Processus de synthèse de l'insuline** : Dans le processus de synthèse de l'insuline, la conversion de pro-insuline en insuline est sous la dépendance de deux endopeptidases (PC3 et PC2). Elle se fait selon une voie principale passant par la 32-33 desproinsuline, assurant plus de 90 % de la conversion et une voie accessoire passant par la 64-65 desproinsuline. Au cours du DNID en hyperglycémie, il existe une augmentation de la pro-insuline et de la 32-33 desproinsuline par augmentation de la synthèse de pro-insuline et de l'endopeptidase PC3 et une accélération du processus de dégranulation de la cellule β . La glucotoxicité contribue à la baisse de l'insulino-sécrétion par une désensibilisation altérant l'exocytose des granules de sécrétion, puis une altération plus sévère avec altération de la transcription et de l'expression du gène de l'insuline. Chez le DNID, l'insuline vraie ne représente parfois que 40 % de l'insulinémie dosée par méthode radio-immunologique (RIA) classique. Des dosages spécifiques immuno-radiométriques (IRMA) de la pro-insuline et des peptides de conversion existent mais sont très peu diffusés. Le dosage immuno-enzymologique microparticulaire (MELA) est spécifique de l'insuline vraie, alors que le dosage RIA dose l'insuline totale. Le rapport insulinémie vraie (MELA)/totale (RIA) apprécie l'insulinémie efficace. Chez les DNID, le rapport insuline vraie/totale est inversement corrélé à la glycémie à jeun et s'abaisse en situation de déséquilibre chronique. La carence insulinaire est donc plus importante que ne le laisse prévoir le dosage RIA. L'augmentation du taux de pro-insuline et de 32-33 desproinsuline apparaît comme un marqueur potentiel du risque cardio-vasculaire, que des études ultérieures devront confirmer.



- Test oral de tolérance au glucose**

Il implique une période de jeûne, en général nocturne, de 10 à 16 heures avant le test. Seule de l'eau peut alors être ingérée. Au cabinet du médecin, un prélèvement sanguin est effectué et analysé pour obtenir une mesure de référence. En l'attente des résultats du 1er test, un verre de glucola est donné au patient. Il s'agit d'une boisson au cola à forte teneur en sucre (75 grammes de glucose).

Un autre prélèvement sanguin est réalisé 30 minutes après l'ingestion du glucola et son passage dans le sang. D'autres prélèvements sanguins seront effectués 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'absorption du glucola. Chacun des 5 échantillons est analysé pour observer la façon dont le corps réagit à l'absorption du glucola. Pour que les résultats soient fiables, la personne testée doit être en bonne santé.

Les 5 prélèvements sanguins effectués sur une période de 3 heures après l'ingestion de glucola permettront de constater l'augmentation et la diminution du taux de sucre dans le sang au fil du temps. La glycémie d'une personne non diabétique présentera un pic, puis retournera rapidement à la normale. En revanche, une personne diabétique tolérera mal le glucola : sa glycémie présentera un pic, puis diminuera progressivement à un rythme beaucoup plus lent. Le diagnostic est établi si la glycémie est supérieure à 200 mg/dl. Même si le test indique une glycémie élevée, un 2ème test oral de tolérance au glucose sera réalisé avant le diagnostic définitif de diabète afin de s'assurer qu'aucun facteur externe n'a pu fausser les résultats.

- **Tomographie** : La tomographie est une technique qui consiste à reconstruire le volume d'un objet (le corps humain dans le cas de l'imagerie médicale) à partir d'une série de mesures déportées à l'extérieur de l'objet. Ces mesures peuvent être effectuées à la surface même ou à une certaine distance. Le résultat est une reconstruction de certaines propriétés de l'intérieur de l'objet, selon le type d'information que fournissent les capteurs.

VII. Bibliographie

1. Inzucchi and al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96 et *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. Reproduction de la traduction et diffusion de la version française avec l'autorisation de l'ADA et de l'EASD.
2. Fruchart. PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse. *M/S* n° 1, vol. 19, janvier 2003. 20-22.
3. Boccara, Cohen. Effets cardiovasculaires des thiazolidinediones. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004 ; 16, n° 3 : 151-9
4. M.P Hermans. Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux : les glitazones. *Louvain Médical*. 2005 ; n°124, p89-95.
5. Stratton and al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 august 2000, Vol 321; 405-412.
6. Haffner and al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; Vol 339, N° 4 ; 339:229-34.
7. Scheen and al. Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : Plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege* 2005; 60 : 5-6 : 566-571.
8. Fonseca *and al.* Effect of Metformine and Rosiglitazone Combination Therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA*, April 5, 2000 – Vol 283, N°13, 1695-1702.
9. Lebovitz *and al.* Rosiglitazone Monotherapy Is Effective in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86, No. 1 ; 280-288.
10. Andrew J Krentz. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. *BMJ* 2000; 321:252-3.
11. Grunberger and al. Once and Twice-Daily Dosing With Rosiglitazone Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, Vol 24, N° 2, february 2001, 308-315.
12. M. Mutalik. The Story of Glitazones. *Int J Cur Biomed Phar Res*. 2011; 1(3): 141-147.
13. A. Brady and al. The Sulfonylurea Controversy: More Questions From the Heart. *JACC* Vol. 31, No. 5. April 1998:950-6.
14. A.J. Scheen. Etudes clinique du mois : L'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipiril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2006; 61 : 10 : 728-732.
15. Haffner and al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
16. Preumont et al. Quelle monothérapie antihyperglycémique au début d'un diabète de type 2 ? Analyse de l'étude « ADOPT ». *Louvain Médical*. 2007; 126, 2: 53-58.

17. Rzonca and al. Bone Is a Target for the Antidiabetic Compound Rosiglitazone. *Endocrinology*, January 2004, 145(1):401–406.
18. Nissen and al. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356: 2457-71.
19. Philip D Home et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–35.
20. Graham and al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone. *JAMA*, July 28, 2010— Vol 304, No. 4.
21. GSK – Annual Report 2007.
22. GSK – Annual Report 2010.
23. Capital.fr.Des actionnaires poursuivent Glaxo pour tromperie sur l'Avandia. 12/06/2007.
24. Wilson. New York Times. Glaxo's Legal Problems Lead to New \$3.4 Billion Charge. January 17, 2011.
25. Thomas and al. New York Times. Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement. July 2, 2012.
26. Afssaps - Communiqué de presse - Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) – 9 juin 2011.
27. Mary H. Parks, MD Division of Metabolism and Endocrinology Products Office of Drug Evaluation II Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration. Advisory Committee Meeting Avandia® (rosiglitazone maleate). 5 et 6 juin 2013. slide 358.
28. Charbonnel and al. Pioglitazone Use and Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes and Preexisting Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 30:2773–2778, 11 november, 2007.
29. CNAMTS - Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Rapport final du 7/06/2011.
30. Bargoin. Après la France, l'Inde suspend la pioglitazone. *The heart.org*. 6 août 2013.
31. Annual Report 2011 de Takeda.
32. Annual Report 2012 de Takeda.
33. FDA. Advisory Committee Meeting Avandia® (rosiglitazone maleate) June 5 and 6, 2013.
34. Mahaffey and al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *American Heart Journal*. Volume 166, Number 2.240-249.
35. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2008.
36. U.S. Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative. Access to electronic healthcare data for more than 25 million lives. Achieving FDAAA section 905 goal one.
37. William R. Hiatt and al.The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs — Insights from the Rosiglitazone Experience. *NEJM* 369;14,1285-87. October 3, 2013.

38. FDA. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia. 25-11-2013.
Disponibile sur www.fda.gov.

VIII. Annexes

1. Lettre de GSK du 07/03/2006 aux prescripteurs : Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées au long cours par rosiglitazone (Avandia®).
2. Monographie du produit : AVANDIA® du 05/03/2012. PARTIE III : Renseignements pour le consommateur.
3. Résumé des Avis de la Commission de la Transparence

	22/11/2000	24/03/2004	31/05/2006	15/10/2008	03/11/2010
Indications	en bithérapie orale en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.	en monothérapie chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance.	en trithérapie orale en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.	toutes ses indications	toutes ses indications
SMR	Important	Important	Important	Modéré	Insuffisant
ASMR	V	V	V	V	Sans objet

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013/2014

Nom : Dailliez - de Witte

Prénom : Adèle

Titre de la thèse : Le retrait d'Avandia[®] et les leçons à en tirer.

Mots-clés : Avandia[®], rosiglitazone, diabète de type 2.

Résumé : Lors de son apparition en 2000, rosiglitazone était très attendu par la communauté médicale. Avandia[®] avait enrichi le panel thérapeutique des antidiabétiques. La vie du médicament suit son cours jusqu'à un événement qui a marqué l'histoire d'Avandia[®] en 2007 : la méta-analyse de Nissen. Les autorités n'avaient pas pu lutter contre la pression publique et politique qui a limité l'utilisation d'Avandia[®] aux Etats-Unis et l'a retiré du marché en Europe en 2010. En effet, rosiglitazone est accusé de risque d'événements cardio-vasculaires puis fustigé par un expert solitaire de la FDA, qui a fortement influencé cette décision. Depuis la réévaluation de l'essai RECORD par la DCRI en 2013, la molécule a été lavée de tout soupçon et sa restriction d'utilisation a été levée le 25 novembre 2013. Depuis ce jour, Avandia[®] a été réhabilité et « l'Affaire Avandia[®] » tire désormais les leçons de ses erreurs.

Membres du jury :

Président : Mme Hélène Gras, professeur de Chimie Thérapeutique.

Assesseur : Pr Anne-Catherine Perroy-Maillols, professeur de Droit et déontologie pharmaceutique, pharmacien et avocat au Barreau de Paris.

Membre extérieur : Dr Jean-Benoît Hebbinckuys, médecin généraliste.