

# LE POINT SUR LA CONTROVERSE À PROPOS DE LA ROSIGLITAZONE

A. J. SCHEEN (1), J. DE FLINES (2), N. PAQUOT (3)

**RÉSUMÉ :** Le but de cet article est de faire le point sur la controverse récente à propos de la rosiglitazone (Avandia®), agent insulinosensibilisateur utilisé comme antidiabétique oral dans le traitement du diabète de type 2. Nous présenterons et discuterons brièvement 1) les résultats de la méta-analyse qui a éveillé la suspicion quant à un excès possible de complications coronaires sous rosiglitazone; 2) les résultats plus favorables du grand essai prospectif RECORD, mais limités actuellement à une analyse intermédiaire; et 3) les données rassurantes de plusieurs vastes registres américains comparant le devenir cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2 traités par différents types d'antidiabétiques oraux. Nous concluons, à la lumière de la position récente du comité consultatif de la Food and Drug Administration américaine, en donnant quelques recommandations pratiques.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète sucré - Infarctus du myocarde - Méta-analyse - Mortalité cardio-vasculaire - Rosiglitazone - Thiazolidinedione*

WHAT ABOUT THE CONTROVERSY REGARDING ROSIGLITAZONE

**SUMMARY :** The present article aims at summarizing the recent controversy about rosiglitazone (Avandia®), an insulin sensitizer used as oral antidiabetic agent in the treatment of type 2 diabetes. We will present and briefly discuss 1) the results of the meta-analysis that raised suspicion about a possible excess of coronary complications with rosiglitazone; 2) the more favourable results of the large prospective clinical trial RECORD, but which are currently limited to an interim analysis; and 3) the reassuring data from several large US databases comparing the cardiovascular prognosis of type 2 diabetic patients treated with different antidiabetic drugs. We will conclude, referring to the recent position statement of the Advisory Committee of the Food and Drug Administration, by providing some practical recommendations.

**KEYWORDS :** *Diabetes - Rosiglitazone - Meta-analysis - Myocardial infarction - Cardiovascular mortality - Thiazolidinedione*

## INTRODUCTION

Les thiazolidinediones ou glitazones agissent comme agents insulinosensibilisateurs en activant des récepteurs nucléaires, appelés PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) de type gamma ou PPAR- $\gamma$  (1, 2). Deux molécules sont commercialisées, la pioglitazone (Actos®) et la rosiglitazone (Avandia®), et sont utilisées comme antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2. Selon les dernières recommandations internationales (3), elles sont positionnées comme second choix thérapeutique, en combinaison avec la metformine après échec de la monothérapie, en alternative à l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant ou d'une insuline basale. La récente étude ADOPT (4) a montré une durabilité plus soutenue de l'effet antihyperglycémiant avec la rosiglitazone par comparaison au glibenclamide, ce qui pourrait orienter davantage vers une combinaison metformine-rosiglitazone (Avandamet®) que vers une combinaison metformine-sulfamide. Ces résultats doivent cependant être intégrés de façon plus large en tenant compte des avantages et désavantages potentiels de la rosiglitazone dans la prise en charge du diabète de type 2 (5).

Les glitazones, en réduisant l'insulinorésistance et grâce à divers effets pléiotropes, améliorent certains marqueurs de risque cardio-vasculaire (6). C'est pourquoi, elles ont été présentées comme agents protecteurs potentiels vis-à-vis des maladies liées à l'athérombose chez les patients diabétiques de type 2, une population à très haut risque de coronaropathie en raison de l'association fréquente avec un syndrome métabolique (7). De façon intéressante, les glitazones réduisent le risque de resténose après angioplastie coronaire chez les patients diabétiques comme montré dans deux méta-analyses récentes (8, 9). Jusqu'à présent, les données les plus solides proviennent de l'étude de prévention cardio-vasculaire avec la pioglitazone dans la population diabétique de type 2 à haut risque cardio-vasculaire dont nous avons analysé les résultats précédemment (10). Dans cette étude comparant une dose de 45 mg de pioglitazone à un placebo (ce qui aboutissait à un meilleur contrôle glycémique avec une différence d'HbA<sub>1c</sub> de 0,5 % environ entre les deux groupes) (11), la pioglitazone réduit le nombre de décès, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 16 % ( $p=0,027$ ); il s'agissait là, non pas du critère de jugement primaire de l'étude, mais bien d'un des critères de jugement secondaires considéré comme principal, point qui a d'ailleurs été assez controversé (12). Cette protection est d'autant plus importante que les patients sont à haut risque, comme les sujets avec déjà des antécédents d'infarctus du myocarde : réductions significatives de 28 % des

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Assistante, (3) Professeur de clinique, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

récidives d'infarctus du myocarde ou de 37 % des nouveaux cas de syndrome coronarien aigu; tendance à une diminution de 15 % du critère composite pré-spécifié comprenant les décès cardio-vasculaires et les infarctus non mortels (13). Cependant, les critères d'efficacité, primaire ou secondaires, de l'étude PROactive ne prennent pas en compte les cas d'insuffisance cardiaque congestive, dont quelques-uns ont été sévères sous pioglitazone. Ceci a été critiqué (12), car il est connu que les glitazones sont associées à un risque significativement accru d'œdème et de décompensation cardiaque (14, 15), manifestation indésirable d'ailleurs observée dans PROactive (10-13).

Une controverse considérable a été initiée récemment suite à la publication d'une méta-analyse suggérant un risque accru d'infarctus myocardiques et de mortalité cardio-vasculaire (16) et la réponse apportée peu après par la parution des résultats de l'étude RECORD, certes plus rassurants mais limités actuellement à une analyse intermédiaire (17). Depuis lors, des données comparatives de plusieurs vastes registres en vie réelle sont également disponibles et, dans le contexte, intéressantes à analyser. La Food and Drug Administration (FDA) américaine est en train de réévaluer le rapport efficacité-sécurité de la rosiglitazone, avec une première évaluation nettement en faveur de la poursuite de la commercialisation de ce médicament (18). Le but de cette mise au point est de résumer l'état actuel de la question concernant la controverse à propos de la rosiglitazone, en concluant par quelques recommandations pratiques à l'intention du clinicien qui pourrait être perplexe quant à l'attitude à adopter.

## MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES

Nissen et Wolski ont publié, le 21 mai 2007 dans le *New England Journal of Medicine*, les résultats d'une méta-analyse de 42 essais cliniques randomisés (40 essais de moindre envergure plus ADOPT et DREAM) (16). Ces essais rencontraient les critères suivants : durée de suivi d'au moins 24 semaines, l'existence d'un groupe contrôle n'utilisant pas la rosiglitazone (placebo ou comparateur actif) et la disponibilité de données concernant les infarctus du myocarde et la mortalité cardio-vasculaire. L'âge moyen des patients était de 56 ans et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) de 8,2 % en moyenne. La posologie journalière de la rosiglitazone était généralement de 4 ou 8 mg. La méta-analyse met en évidence un odds ratio plus élevé pour la survenue d'infarctus du myocarde (1,43;  $p = 0,03$ )

et pour la mortalité cardio-vasculaire (1,64;  $p = 0,06$ ) dans le groupe rosiglitazone par comparaison au groupe non rosiglitazone (Tableau I). Cette méta-analyse a jeté un pavé dans la mare puisqu'elle va à l'encontre des espoirs fondés dans la glitazone. Comme on pouvait s'y attendre, elle suscite, depuis lors, beaucoup de réflexions et de controverses et pratiquement tous les grandes revues internationales y ont fait largement écho (19-22). En effet, elle suggère un risque paradoxalement accru d'infarctus du myocarde et de décès de cause cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2 traités par rosiglitazone par comparaison à ceux ne recevant pas de rosiglitazone. Cependant, cette publication offre les avantages, mais s'expose aussi aux limites de la méthodologie des méta-analyses (23). Elle est d'autant plus critiquable, dans le cas présent, qu'aucun des essais inclus dans cette méta-analyse n'était conçu pour étudier la morbidité cardio-vasculaire, que les protocoles étaient très disparates (posologie, durée du suivi, comparateur, profil de patients, ...), que les auteurs n'ont pas eu accès aux données source et ont dû se contenter des données publiées (non nécessairement validées sur le plan cardio-vasculaire puisqu'il ne s'agissait pas là d'un critère de jugement principal) et que le nombre total d'événements analysés, malgré le nombre important d'essais pris en compte, était relativement restreint : 86 cas d'infarctus myocardique sous rosiglitazone versus 72 sous comparateur et 39 décès de cause cardio-vasculaire sous rosiglitazone versus 22 sous comparateur (16). Par ailleurs, certaines des études reprises dans la méta-analyse testaient la rosiglitazone hors indication officielle, dans des situations connues comme étant plus à risque, avec des patients diabétiques insulino-traités (indication non reconnue en Europe) ou même présentant une décompensation cardiaque légère à modérée (contre-indication reconnue). Enfin, cette méta-analyse a exclu des études où il n'y avait eu aucun cas d'infarctus ou de décès cardio-vasculaire. Compte tenu des limites de cette méta-analyse, reconnues par les auteurs eux-mêmes (16) et stigmatisées dans l'éditorial (24), il convient sans doute de rester prudent avant de tirer quelque conclusion définitive (19-22).

## RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES DE L'ÉTUDE RECORD

La grande étude prospective RECORD («Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes»), actuellement en cours, compare la combinaison

TABLEAU I : COMPARAISON DES RISQUES RELATIFS D'INFARCTUS DU MYOCARDE ET DE MORTALITÉ CARDIO-VASCULAIRE (CV) SOUS ROSIGLITAZONE *VERSUS* UN COMPARATEUR (METFORMINE ET/OU SULFAMIDE, SAUF DANS LA MÉTA-ANALYSE QUI COMPORTE DE NOMBREUSES ÉTUDES *VERSUS* PLACEBO) DANS L'ÉTUDE ADOPT, DANS LA MÉTA-ANALYSE DE NISSEN ET WOLSKI, DANS L'ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE RECORD ET DANS DEUX REGISTRES DE VIE RÉELLE.

ETUDES	ADOPT (*)	META-ANALYSE Nissen & Wolski	RECORD	Ingenix Research Database (**)	Wellpoint Observational Study (***)
Infarctus du myocarde	1,33 (0,80-2,21) p = 0,27	1,43 (1,03-1,98) p = 0,03	1,16 (0,75-1,81) p = 0,50	0,92 (0,73-1,16) NS	1,029 (0,886-1,194) p = 0,71
Mortalité CV	0,80 (0,17-3,86) p = 0,78	1,64 (0,98-2,74) p = 0,06	0,83 (0,51-1,36) p = 0,46	ND	ND

(\*) Ces chiffres d'ADOPT poolés (rosiglitazone *versus* metformine et glibenclamide en monothérapie)

sont repris d'un tableau de la méta-analyse de Nissen et Wolski (16)

(\*\*) Ingenix Research Database analysée par McAfee et al 2007 (31)

(\*\*\*) WellPoint observational study (cité dans Rosen 2007) (18)

ND : non disponible; NS : non significatif

rosiglitazone-metformine ou rosiglitazone-sulfamide avec l'association classique metformine-sulfamide (groupe témoin) (25). Actuellement, seuls les résultats d'une analyse intermédiaire après une période moyenne de 3,75 années de suivi (sur les 6 années prévues), non pré-programmée mais publiée en urgence en réponse à la méta-analyse sus-mentionnée, sont disponibles (17). Le critère principal d'évaluation de cette étude, ayant enrôlé 4.447 patients diabétiques de type 2, était précisément une hospitalisation ou un décès de cause cardio-vasculaire, contrairement à tous les essais cliniques inclus dans la précédente méta-analyse. Par ailleurs, l'avantage de cette étude est que les événements cardio-vasculaires ont fait l'objet d'une adjudication précise par un comité central indépendant. Il est important de noter également que le comparateur dans cette étude n'est pas un placebo, mais bien un traitement actif reconnu; de plus, cette étude teste la rosiglitazone en combinaison, c'est-à-dire dans son indication officielle en Europe, et se rapproche donc davantage de la réalité de terrain que nombre des études incluses dans la méta-analyse précédente reprenant beaucoup d'essais en monothérapie (dont les deux grandes études DREAM et ADOPT) ou même en combinaison avec l'insuline. Au total, 217 patients ont présenté le critère principal (validé par le processus d'adjudication) dans le groupe rosiglitazone versus 202 dans le groupe témoin (hasard ratio : 1,08; 0,89-1,31; p = 0,43). La différence est non significative sur le plan statistique et, d'un point de vue clinique, s'explique entièrement par une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque congestive dans le groupe rosiglitazone (38 *versus* 17), un effet secondaire bien connu de cette classe pharmacologique (13, 14). Le nombre d'infarctus myocardiques a tendance à être plus élevé dans le groupe rosi-

glitazone que dans le groupe sans rosiglitazone alors que le nombre de décès de cause cardio-vasculaire a tendance, au contraire, à être plus bas, aucune de ces différences n'étant statistiquement significative (Tableau I). Enfin, si on considère le critère d'évaluation le plus souvent retenu dans les grandes études de prévention cardio-vasculaire (MACE = «Major Adverse Cardiovascular Events»), à savoir les décès de causes cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde et les AVC (26), le nombre d'événements adjudiqués est de 93 avec la rosiglitazone et 96 sans la rosiglitazone (HR : 0,97; 0,73-1,29; p = 0,83). Sous réserve d'une puissance statistique peut-être insuffisante, les données disponibles actuellement dans RECORD ne montrent donc pas d'augmentation significative des hospitalisations ou décès de causes cardio-vasculaires dans le groupe de patients recevant la rosiglitazone par comparaison au groupe sans rosiglitazone (témoin). Ces résultats ont également été critiqués, notamment en raison du fait que cette analyse intermédiaire n'avait pas été pré-spécifiée, mais uniquement motivée par l'urgence suite à la publication trois semaines auparavant de la méta-analyse. Il en résulte un manque de puissance pour conclure de façon définitive actuellement (27, 28). La polémique est telle que l'Editeur en Chef du New England Journal of Medicine a cru bon de rédiger lui-même un Editorial sur le sujet concluant à l'existence d'une incertitude à propos de la sécurité de la rosiglitazone (29). Au vu de l'importante controverse actuelle, les résultats finaux de RECORD sont évidemment attendus avec le plus grand intérêt.

## OBSERVATIONS DANS LES REGISTRES EN VIE RÉELLE

Plusieurs études récentes ont analysé les données obtenues par de grandes compagnies d'assurance des soins de santé américaines. Une première étude rétrospective de cohorte a comparé le risque de maladie coronarienne chez 25.140 patients diabétiques de type 2 traités par une thiazolidinedione ou par l'association sulfamide-metformine (30). Elle conclut à l'absence d'effet cardioprotecteur ou délétère des glitazones par comparaison au groupe de référence, après ajustement pour le risque cardio-vasculaire de base plus élevé sous glitazone. Cette étude n'a pas analysé séparément les cas traités par rosiglitazone.

Une autre étude s'est focalisée sur les effets de la rosiglitazone en prenant comme critère principal les hospitalisations pour infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire (31). Elle a inclus 33.363 patients, suivis en monothérapie, en bithérapie ou en combinaison avec l'insuline, avec des groupes bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs de risque. Le *hazard ratio* dans le groupe rosiglitazone ( $n = 11.512$ ) *versus* dans le groupe non rosiglitazone ( $n = 21.851$ ) est de 0,93 (0,80-1,10) pour le critère combiné principal. Pour l'infarctus aigu du myocarde, le *hazard ratio* est de 0,92 (0,73-1,16) (Tableau I). Les résultats suggèrent que le risque associé à la rosiglitazone est intermédiaire entre celui observé avec la metformine (risque inférieur) et avec les sulfamides (risque supérieur).

Enfin, des données préliminaires d'une autre étude (non publiée) ayant adopté une méthodologie similaire, mais sur un beaucoup plus grand nombre de patients, a été présentée dans le dossier soumis récemment par GlaxoSmithKline à la FDA (32). Elle a inclus 402.845 patients diabétiques de type 2, dont 109.022 traités par TZDs (rosiglitazone ou pioglitazone) et les autres recevant un comparateur actif (metformine et/ou sulfamides). Les résultats confirment l'absence d'augmentation d'événements coronariens dans le groupe traité par rosiglitazone par rapport aux autres groupes, que ce soit en monothérapie ou en bithérapie, et par rapport au groupe traité par pioglitazone.

Ainsi, ces trois études observationnelles sont concordantes et ne montrent pas d'augmentation de risque coronarien dans les situations de vie réelle associée à un traitement par rosiglitazone par rapport aux autres antidiabétiques oraux. Ces résultats ont été confirmés dans deux autres études indépendantes présentées lors de la réunion du Comité consultatif de la FDA (18).

## POSITION DU COMITÉ CONSULTATIF DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Le Comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) et la FDA avaient été prévenues par GlaxoSmithKline en août 2006 des résultats d'une méta-analyse réalisée par la firme elle-même. Celle-ci montrait déjà une augmentation du risque d'événements ischémiques cardiaques (HR : 1,31; 1,01-1,70), alors que les résultats de DREAM et de ADOPT n'étaient pas encore connus. Ces résultats sont donc assez comparables à ceux rapportés dans la méta-analyse publiée avec fracas par Nissen et Wolski quelque 9 mois plus tard (16). La méta-analyse de la firme, réalisée à titre exploratoire, souffre des mêmes faiblesses que celle de l'autre méta-analyse, sauf qu'elle est basée sur les données source et non uniquement sur les données publiées. Il n'empêche que, par souci de clarté, cette information a été insérée dans la notice officielle en Europe dès octobre 2006, ce qui n'a pas été le cas, hélas, aux Etats-Unis. Cette lacune a sans doute conduit Nissen et Wolski, de même que le *New England Journal of Medicine*, à respectivement réaliser et publier cette nouvelle méta-analyse qui, finalement, ne fait que confirmer ce qui était déjà connu (mais devait être pris avec beaucoup de réserves compte tenu des faiblesses déjà rappelées).

Le Comité consultatif de la FDA s'est réuni le 30 juillet 2007 pour analyser le dossier rosiglitazone. En plus des éléments déjà cités, à savoir la méta-analyse de Nissen et Wolski (16) et l'analyse préliminaire de RECORD (17), le Comité a pris connaissance des résultats d'une nouvelle méta-analyse indépendante réalisée par la FDA elle-même ainsi que de plusieurs grands registres observationnels américains (18). La méta-analyse de 42 essais cliniques (par hasard, même nombre que celui des essais inclus dans la méta-analyse de Nissen et Wolski, mais études non strictement identiques) donne des résultats fort proches des deux méta-analyses précédentes, ce qui n'est guère étonnant puisque toutes trois se fondent finalement sur des données de base assez comparables. Dans la méta-analyse de la FDA, le *odds ratio* des événements ischémiques myocardiques atteint 1,4 (1,1-1,8;  $p = 0,02$ ), celui des événements ischémiques myocardiques sévères 1,4 (1,0-2,1;  $p = 0,06$ ) et celui des infarctus du myocarde, des décès cardio-vasculaires et des AVC (correspondant aux MACE) 1,2 (0,7-1,8;  $p = 0,40$ ) (18). Ces résultats ont été comparés à ceux de l'étude RECORD qui n'ont pas confirmé ce risque accru, avec les réserves déjà évoquées quant au manque de

puissance de l'analyse intermédiaire présentée, ce qui limite le niveau de preuve en terme de médecine factuelle (17). Enfin, le Comité a pris connaissance des données rassurantes des deux grandes études observationnelles présentées par GlaxoSmithKline et déjà résumées ci-dessus (31, 32). De plus, ces données ont été confirmées par deux autres banques de données américaines comparant les événements sous rosiglitazone ou sous pioglitazone avec ceux survenant avec les autres antidiabétiques oraux : il s'agit d'une étude conduite par Tricare pour le département de la défense et d'une étude menée par Wellpoint (Tableau I), le plus grand organisme assureur aux Etats-Unis (18). Ces banques de données confirment qu'il ne semble pas y avoir de signal plaidant pour une augmentation du risque cardio-vasculaire avec l'une ou l'autre glitazone par comparaison aux autres antidiabétiques oraux.

Au vu de l'ensemble des données disponibles, le Comité consultatif de la FDA a voté, à une très large majorité (22 pour, 1 contre), le maintien sur le marché américain de la rosiglitazone. Par contre, il a recommandé à la FDA d'attirer l'attention du corps médical sur cette problématique coronarienne (en adaptant notamment la notice scientifique, comme cela avait déjà été fait en Europe). Enfin, il prône la réalisation de nouvelles grandes études susceptibles d'apporter une réponse claire au problème posé car il estime qu'aucune analyse ou sous-analyse des études disponibles actuellement, ni même des essais cliniques en cours, ne permettra de faire l'entière lumière sur la question.

## CONCLUSION

Les données actuelles ne permettent pas de conclure de façon définitive à propos de la sécurité coronarienne de la rosiglitazone. Toutes les données disponibles ont, en effet, leurs faiblesses, soit qu'elle proviennent de méta-analyses d'essais cliniques non conçus pour tester cette hypothèse, soit d'un grand essai clinique (RECORD), précisément construit pour cela, mais dont l'analyse intermédiaire manque de puissance statistique, soit d'études observationnelles dont on connaît le risque de biais potentiels. Actuellement, il est donc impossible d'affirmer que la rosiglitazone a un rôle bénéfique ou délétère vis-à-vis de l'insuffisance coronarienne (infarctus du myocarde, en particulier) et de la mortalité cardio-vasculaire, que ce soit par rapport à un placebo ou à un autre antidiabétique oral utilisé comme comparateur. La seule certitude est qu'elle augmente le risque d'insuf-

fisance cardiaque congestive et qu'elle doit être évitée chez tout patient présentant un tel risque (14, 15), comme déjà clairement indiqué dans la notice scientifique européenne. La FDA vient de conseiller de renforcer cet avertissement en insérant une «black box» dans les notices scientifiques américaines, tant pour la rosiglitazone que pour la pioglitazone.

Le Comité consultatif de la FDA vient de prôner, à une *quasi* unanimité, le maintien de la rosiglitazone sur le marché américain. Il est indispensable de poursuivre les études et les analyses de façon à mieux déterminer la balance bénéfique/risque de la rosiglitazone, et surtout de préciser quels seraient les sujets à risque chez lesquels la rosiglitazone devrait être évitée. Les données disponibles suggèrent un risque coronarien plus élevé lorsque la rosiglitazone est administrée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline; il s'agit là d'une indication reconnue aux Etats-Unis, mais non en Europe, déjà pour des raisons de sécurité (risque accru d'insuffisance cardiaque dans ce sous-groupe) (33). Les données plus récentes suggèrent qu'il faudrait également être prudent chez les patients coronariens connus, en particulier chez les patients recevant des dérivés nitrés en chronique, selon certaines observations préliminaires qui doivent cependant encore être confirmées (18). Par contre, les glitazones, pioglitazone et rosiglitazone, pourraient être bénéfiques pour prévenir la resténose après une angioplastie coronaire et mise en place d'une endoprothèse («stent») chez le patient diabétique, comme suggéré par deux méta-analyses récentes de tous les essais ayant testé spécifiquement cette hypothèse (8, 9).

Au stade actuel, il est donc difficile de donner des recommandations générales basées sur un niveau suffisamment élevé de preuves. Dès lors, l'initiation ou la poursuite d'un traitement par rosiglitazone doit être envisagée au cas par cas, en fonction du profil individuel du patient, et de la balance bénéfique/risque escomptée chez ce patient particulier. Les résultats finaux de l'étude RECORD seront attendus avec intérêt, mais il est probable que d'autres grands essais cliniques devront être réalisés pour mieux préciser le rapport bénéfique/risque de la rosiglitazone, et des thiazolidinediones en général, dans la prévention cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2. Il s'agit là d'un objectif essentiel en terme de santé publique puisque, rappelons-le, les maladies cardio-vasculaires, surtout coronariennes, représentent la première cause de morbi-mortalité. Enfin, les données de pharmacovigilance seront très importantes à obtenir, non seulement aux Etats-Unis, mais

aussi en Europe où les conditions d'utilisation des glitazones sont assez différentes. Elles devront être analysées rigoureusement, loin de la passion qui a animé les débats au cours des dernières semaines.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Yki-Järvinen H.— Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1106-1118.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 1963-1972.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al for the ADOPT Study Group.— Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2427-2443.
5. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al.— Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 (3): CD006063.
6. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R.— A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2097-3104.
7. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
8. Riche DM, Valderrama R, Henyan NN.— Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 384-388.
9. Rosmarakis ES, Falagas ME.— Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2007, **154**, 144-150.
10. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude PROactive : prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
11. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.— Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1279-1289.
12. Yki-Järvinen H.— The PROactive study : some answers, many questions. *Lancet*, 2005, **366**, 1241-1242.
13. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al, on behalf of the PROactive Investigators.— The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 1772-1780.
14. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al.— Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 256-263.
15. De Flines J, Scheen AJ.— Glitazones et insuffisance cardiaque : les point sur les études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1876-1883.
16. Nissen SE, Wolski K.— Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 2457-2471.
17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An interim analysis. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 28-38.
18. Rosen CJ.— The rosiglitazone story lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med*, 2007, 10.1056/NEJMp078167.
19. Krall RL.— Cardiovascular safety of rosiglitazone. *Lancet*, 2007, **369**, 1995-1996.
20. Kazi D.— Rosiglitazone and implications for pharmacovigilance. *BMJ*, 2007, **334**, 1233-1234.
21. Fuster V, Farkouh ME.— Faster publication isn't always better. *Nature Clin Pract*, 2007, **4**, 345.
22. Diamond GA, Bax L, Kaul S.— Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med*, 2007, **8**, August 6 (Epub ahead of print).
23. Scheen AJ.— Comment j'explore... les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 41-46.
24. Psaty BM, Furberg CD.— Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 2522-2524.
25. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) : study design and protocol. *Diabetologia*, 2005, **48**, 1726-1735.
26. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
27. Nathan DM.— Rosiglitazone and cardiotoxicity – Weighing the evidence. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 64-66.
28. Psaty BM, Furberg CD.— The Record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 67-69.
29. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD.— Rosiglitazone – Continued uncertainty about safety. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 63-64.
30. Johannes CB, Koro CE, Quinn SG, et al.— The risk of coronary heart disease in type 2 diabetic patients exposed to thiazolidinediones compared to metformin and sulfonylurea therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, **16**, 504-512.
31. McAfee AT, Koro C, Landon J, et al.— Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, **16**, 711-725.
32. FDA Advisory Committee : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder07.htm#EndocrinologicMetabolic>
33. Scheen A.J.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique