



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université de Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :

Pharmacologie

Présentée et soutenue par :

Jean-Luc Faillie

le : lundi 1^{er} décembre 2014

Titre :

Pharmacoépidémiologie et pharmacologie sociale des médicaments du diabète de type 2 : des données pharmacodynamiques de base à l'utilisation des bases de données. Etudes du risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone et du risque de pancréatite aiguë associé aux incrétinomimétiques.

École doctorale :

Biologie – Santé – Biotechnologie

Unité de recherche :

INSERM 1027, Équipe 6

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Toulouse
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Co-directeur de Thèse :

Madame le Docteur Dominique Hillaire-Buys, Montpellier

Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Jacques Bringer, Montpellier
Madame le Docteur Joëlle Micallef, Marseille

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jacques Bringer, Montpellier
Madame le Docteur Dominique Hillaire-Buys, Montpellier
Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse
Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Toulouse
Monsieur le Professeur Antoine Pariente, Bordeaux

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury et rapporteurs

Monsieur le Professeur Jacques Bringer,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse et de participer à ce jury. Je tiens aussi à vous exprimer ma sincère gratitude pour votre soutien tout au long de mon cursus universitaire. J'espère être, aujourd'hui et dans le futur, à la hauteur de notre belle Faculté de Médecine de Montpellier que vous représentez en tant que doyen.

Madame le Docteur Dominique Hillaire-Buys,

Ton maître en pharmacologie était à Toulouse, le mien est bien sûr à Montpellier! Grâce à ton énergie, ton investissement quotidien, ton optimisme et ta sincérité, j'ai avancé dans ce travail avec plaisir, sans difficultés et je compte bien poursuivre ma route à tes côtés. Je te dois d'être là où je suis, mille fois merci!

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Tout au long de cette thèse, il était rassurant de savoir que je pouvais compter sur votre aide. Mon poste à Montpellier a limité les occasions de participer autant que je l'aurais souhaité à la vie l'équipe toulousaine mais espérons que le futur me donnera encore l'opportunité de collaborer avec vous.

Madame le Docteur Joëlle Micaléff,

Je vous remercie d'avoir évalué ce manuscrit. L'enthousiasme que vous avez manifesté en acceptant d'en être le rapporteur m'a réjoui. Je suis également heureux que Marseille soit associé à ce travail de thèse.

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc,

Durant ces quatre dernières années, nos échanges ont été riches et passionnants. Malgré la distance, j'avais à vos côtés aidés par vos précieux conseils. Merci pour votre soutien, votre rigueur et votre bienveillance. Vous avez cru en moi et j'espère faire honneur à la Pharmacologie Médicale qui vous est si chère.

Monsieur le Professeur Antoine Pariente,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury pour examiner ce travail. J'espère qu'il est digne d'intérêt pour vous et que nous aurons à l'avenir l'occasion de collaborer ensemble.

À tous les autres

À Claire, plus qu'à quiconque. Merci pour ton amour et ton soutien sans faille.

À ma Rose, qui est arrivée au cours de cette thèse et qui depuis s'efforce de nous apporter le maximum de bonheur.

À mes parents. Merci de m'avoir permis de commencer ces études qui semblent de moins en moins interminables... Merci pour votre soutien et votre disponibilité de tous les instants.

À la famille Faillie, Roland, Nadège, Céline, Anne, Benoît, Ginou, Mathieu, Margaux et Eléonore.

À la famille Corratgé, Odile, Manu, Cécile et Suzanne.

Merci pour tous ces moments de bonheur familial partagés ensemble.

À Mamy Antoinette. J'espère hériter de ta vivacité d'esprit à cent ans.

À Pierre. Tu as été un guide, un repère. Nous pensons toujours à toi.

Merci à tous mes amis, ceux qui sont proches et ceux qui sont loin, ceux que je vois souvent et ceux que j'aimerais voir plus souvent.

Merci à l'ensemble du département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie de Montpellier.

À mes collègues et amis avec qui j'ai le plaisir de travailler tous les jours, Marie-Andrée, Christelle, Virginie, Perrine, Céline, Virginie, Michelle, Véronique et Thierry.

Aux différents internes qui sont passés, tous plus sympas les uns que les autres.

À Pierre et Olivier, pour votre aide et votre bienveillance.

Je sais à quel point j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés.

Merci à l'équipe du département de pharmacoépidémiologie de l'université McGill de Montréal.

À Laurent Azoulay et Samy Suissa pour leur investissement dans mon projet, leur disponibilité, leur rigueur scientifique, leur pédagogie et leur extrême gentillesse.

À Valérie, Pierre, Kris pour leur participation si efficace dans mon travail.

À Melissa, Christelle, Sébastien, Tibor, Menglan, Diane, Marissa et bien sûr Jean-Pascal.

Merci pour votre accueil, votre aide et pour ces moments partagés qui ont rendu cette expérience si agréable.

Merci à la Société Francophone du Diabète qui m'a permis de financer ce séjour au Canada. Merci à The North Face, Patagonia et Décathlon pour m'avoir permis d'y survivre... Merci à tous ceux qui m'ont aidé là-bas, en particulier Caroline, Maya, Barbara et Jonatan. Merci à ma famille et aux amis qui m'y ont rejoint, c'était encore mieux de vivre cette expérience canadienne avec vous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
1 PREMIERE PARTIE.....	10
1.1 Les médicaments du diabète et leur pharmacologie	10
1.1.1 Modes d'action principaux des médicaments du diabète de type 2.....	10
1.1.2 Cibles pharmacologiques des médicaments du diabète de type 2	12
1.1.3 Efficacité du contrôle glycémique : les grands essais des médicaments du diabète.....	15
1.2 La pharmacoépidémiologie	20
1.2.1 Définitions.....	20
1.2.2 Intérêts des études pharmacoépidémiologiques	20
1.2.3 Limites des études pharmacoépidémiologiques	21
1.3 La pharmacologie sociale	25
1.3.1 Définition.....	25
1.3.2 Enjeux de la pharmacologie sociale dans la gestion du risque médicamenteux.....	25
2 DEUXIEME PARTIE : Les thiazolidinediones et le risque de cancer de la vessie	28
2.1 Caractéristiques pharmacodynamiques des thiazolidinediones	28
2.1.1 Fonctionnement des PPAR.....	28
2.1.2 Les différents types de PPAR.....	32
2.1.3 Les agonistes des PPAR γ et leurs effets pharmacologiques	35
2.1.4 Mécanisme d'action des thiazolidinediones	38
2.2 PUBLICATION N°1 : La pioglitazone présente le profil pharmacologique d'un glitazar	41
2.2.1 Informations	41
2.2.2 Questions posées.....	41
2.2.3 Contexte : les « glitazars », des agonistes mixtes PPAR α/γ	41
2.2.4 Présentation.....	43
2.2.5 Publication.....	45
2.2.6 Discussion	48

2.3	PUBLICATION N°2 : Erreur de calcul sur le risque de cancer de la vessie dans les résultats d'un essai thérapeutique sur la pioglitazone	51
2.3.1	Informations	51
2.3.2	Questions posées.....	51
2.3.3	Contexte : l'essai PROactive	51
2.3.4	Présentation du travail	52
2.3.5	Publication.....	55
2.3.6	Discussion	58
2.4	PUBLICATION N°3 : Présentation d'une étude pharmacoépidémiologique sur le lien entre pioglitazone et cancer de la vessie avec contrôle optimal des biais ...	63
2.4.1	Informations	63
2.4.2	Présentation du travail	63
2.4.3	Publication.....	65
2.4.4	Discussion	67
2.5	PUBLICATION N°4 : Synthèse sur le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone	69
2.5.1	Informations	69
2.5.2	Questions posées.....	69
2.5.3	Contexte : l'histoire de la commercialisation des précédentes thiazolidinediones	69
2.5.4	Présentation du travail	72
2.5.5	Publication.....	76
2.5.6	Discussion	90
3	Troisième partie : Les incrétinomimétiques et le risque de pancréatite aiguë	96
3.1	Caractéristiques pharmacodynamiques des incrétinomimétiques	96
3.1.1	Les incrétones.....	96
3.1.2	L'effet incréteine.....	97
3.1.3	Rôle des incrétones dans l'homéostasie glucidique	99
3.1.4	L'effet des incrétones chez les patients diabétiques de type 2.....	101
3.1.5	Analogues du GLP-1	103
3.1.6	Inhibiteurs de la DPP-4.....	106

3.2	PUBLICATION N°5 : Etude des notifications de pancréatites associées aux incrétinomimétiques dans la base de pharmacovigilance française.....	110
3.2.1	Informations	110
3.2.2	Question posée.....	110
3.2.3	Contexte.....	110
3.2.4	Présentation du travail	118
3.2.5	Publication.....	120
3.2.6	Discussion	127
3.3	PUBLICATION N°6 : Etude pharmacoépidémiologique du risque de pancréatite aigüe associé à l'utilisation des incrétinomimétiques.....	130
3.3.1	Informations	130
3.3.2	Question posée.....	130
3.3.3	Contexte.....	130
3.3.4	Présentation du travail	135
3.3.5	Publication.....	137
3.3.6	Discussion	151
4	CONCLUSIONS	155
4.1	De l'importance des données pharmacodynamiques.....	155
4.2	La difficile évaluation du risque médicamenteux	157
5	RÉFÉRENCES	159
6	ANNEXES.....	176
6.1	Résumé en anglais.....	176
6.2	Communications	177

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Principaux modes d'action des agents antihyperglycémiants utilisés au cours du diabète de type 2.....	11
Figure 2. Mécanisme d'action des insulinosécrétagogues.....	13
Figure 3. Mécanisme d'action hépatique de la metformine.....	14
Figure 4. Mécanismes de régulation de la transcription des gènes par l'activation des récepteurs PPAR.....	29
Figure 5. Ensemble des gènes contrôlés par l'activation des PPAR γ	31
Figure 6. Principe du mécanisme d'action des agonistes des PPAR α et PPAR γ	34
Figure 7. Mécanismes d'action des thiazolidinediones chez l'Homme.....	40
Figure 8. Echelle de sélectivité PPAR γ /PPAR α des agonistes PPAR.....	48
Figure 9. Séquence chronologique des événements concernant la littérature scientifique et les mesures réglementaires Européennes et Américaines en rapport avec le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone.....	74
Figure 10. Interrogation de la plateforme VigiLyze, outil de recherche et d'analyse de VigiBase™. Identification de la recherche : Substance = « <i>pioglitazone</i> », réaction = « <i>MedDRA HLT - Bladder neoplasms malignant</i> ».....	95
Figure 11. L'effet « incrétine ».....	98
Figure 12. Mécanisme d'action du GLP-1 sur la cellule β pancréatique.....	100
Figure 13. Diminution de l'effet « incrétine » au cours du diabète de type 2.....	102
Figure 14. Photographies d'un monstre de Gila (<i>heloderma suspectum</i>).....	105
Figure 15. Interrogation de la plateforme VigiLyze, outil de recherche et d'analyse de VigiBase™. Identification de la recherche : Substances = agonistes du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4, réaction= « <i>MedDRA HLT acute and chronic pancreatitis</i> »......	129

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des isotypes des récepteurs PPAR.....	33
Tableau 2. Thiazolidinediones : spécialités commercialisées.....	36
Tableau 3. Agonistes mixtes PPAR α/γ arrêtés au cours de leur développement	42
Tableau 4. Caractéristiques principales du GIP et du GLP-1.....	99
Tableau 5. Analogues du GLP-1 : spécialités commercialisées (2014).....	104
Tableau 6. Inhibiteurs de la DPP-4 : spécialités commercialisées (2014).	107
Tableau 7. Caractéristiques et résultats des études pharmacoépidémiologiques du lien entre les incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites.....	133
Tableau 8. Méta-analyse des études pharmacoépidémiologiques du lien entre les incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites.....	151

TABLE DES ABBRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affections Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPK	<i>AMP-dependent protein kinase</i>
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CCK	Cholécystokinine
CE ₅₀	Concentration Efficace 50
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10ème révision
C _{max}	Concentration Maximale
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CRPV-LR	Centre Régional de PharmacoVigilance du Languedoc-Roussillon
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase 4
EIG	Evènements Indésirable Grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GIP	<i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine A1c ou glyquée (parfois appelée glycosylée)
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HD-PS	<i>High-Dimensional Propensity Score</i>
HES	<i>Hospital Episodes Statistics</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMC	Indice de Masse Corporelle
ITT	<i>Intention To Treat</i>

KPNC	<i>Kaiser Permanente Northern California</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MDRD	<i>Modification of the Diet in Renal Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PanIN	<i>Néoplasie pancréatique intra-épithéliale (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)</i>
PMSI	<i>Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information</i>
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
RCP	<i>Résumés des Caractéristiques du Produit</i>
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>
ROR	<i>Reporting Odds Ratio</i>
RR	<i>Risque Relatif</i>
RRR	<i>Réduction Relative du Risque</i>
SGLT2	<i>Sodium/Glucose Cotransporter 2</i>
SNIIRAM	<i>Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie</i>
SU	<i>Sulfonylurées</i>
THIN	<i>The Health Improvement Network</i>
TZD	<i>Thiazolidinediones</i>
UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>

DECLARATION DE LIENS D'INTERET

L'auteur de ce manuscrit déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le sujet traité.

INTRODUCTION

Avec 347 millions de personnes diabétiques dans le monde,^[1] dont 33 millions dans l'union Européenne, le diabète représente, de par ses fréquentes complications, un problème sanitaire mondial imputé à la progression du surpoids, de l'obésité et de la sédentarité.^[2] Cette forte prévalence, la nécessité d'un traitement chronique et la présence de médicaments déjà anciens incitent la commercialisation de nouvelles classes pharmacologiques telles que les glitazones ou les incrétinomimétiques. Ces médicaments connaissent un grand succès et sont largement prescrits aux patients diabétiques mais présentent pourtant un bénéfice modeste sur le contrôle glycémique et un bénéfice non démontré sur la morbi-mortalité. Dans ce contexte d'efficacité modérée, la question de leur sécurité d'emploi est cruciale pour la détermination de leur balance bénéfice-risque.

L'évaluation du risque médicamenteux nécessite l'utilisation de tous les moyens disponibles : les données de bases pharmacodynamiques, les résultats des essais cliniques, l'analyse des notifications spontanées d'effet indésirable et les études observationnelles sur les grandes bases de données médico-administratives. La pharmacoépidémiologie occupe une place de plus en plus importante dans cette évaluation, *a fortiori* dans les maladies chroniques comme le diabète de type 2. Par ailleurs, le risque médicamenteux impliquant de nombreux acteurs sociaux (les patients, les prescripteurs, les industriels, les agences règlementaires...), son évaluation est déterminée par des facteurs qui dépassent parfois le cadre purement scientifique.

Dans une première partie, nous rappellerons les bases pharmacologiques des médicaments du diabète de type 2, nous définirons et traiterons des avantages et des limites de la pharmacoépidémiologie et nous donnerons une définition et discuterons des enjeux de la pharmacologie sociale. Nous présenterons ensuite les publications issues de nos travaux concernant l'étude de risques spécifiques associées à ces nouveaux médicaments. Nous étudierons le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone dans une deuxième partie, et une troisième partie concernera le risque de pancréatite aiguë associé aux incrétinomimétiques. Chaque publication sera replacée dans son contexte et sera poursuivie d'une discussion.

1 PREMIERE PARTIE

1.1 Les médicaments du diabète et leur pharmacologie

L'objectif principal du traitement du patient diabétique est la réduction de la morbi-mortalité. A côté des règles hygiéno-diététiques (régime alimentaire équilibré, activité physique régulière, maintien d'un poids normal, arrêt du tabac), la prise en charge du patient présentant un diabète de type 2 utilise des médicaments appelés communément « antidiabétiques ».

1.1.1 Modes d'action principaux des médicaments du diabète de type 2

Il existe différentes classes pharmacologiques, mais tous les médicaments utilisés dans le diabète de type 2 présentent une action commune antihyperglycémiant. On distingue des médicaments « anciens » (metformine, sulfonyles et glinides, inhibiteurs de l' α -glucosidase) présents depuis plusieurs décennies sur le marché, de ceux introduits plus récemment. La recherche de nouvelles molécules dans ce secteur est très dynamique et les dernières années ont vu la commercialisation de nouveaux médicaments comme les thiazolidinediones, les incrétinomimétiques (analogues du *glucagon-like peptide 1* [GLP-1] et inhibiteurs de la *dipeptidyl-peptidase 4* [DPP-4]) ou plus récemment les gliflozines.

Concernant le mode d'action, les agents antihyperglycémiant qui stimulent l'insulinosécrétion (appelés insulinosécrétagogues : sulfonyles, glinides, incrétinomimétiques) se distinguent de ceux qui ont une action sur la réduction de l'insulinorésistance (metformine, thiazolidinediones). D'autres jouent principalement sur la resorption et l'excrétion du glucose (inhibiteurs de l' α -glucosidase, gliflozines). Enfin, l'apport exogène d'insuline (insulinothérapie) est utilisée en dernier recours dans le diabète de type 2. Les principaux modes d'action des médicaments du diabète de type 2 sont présentés par la figure 1.

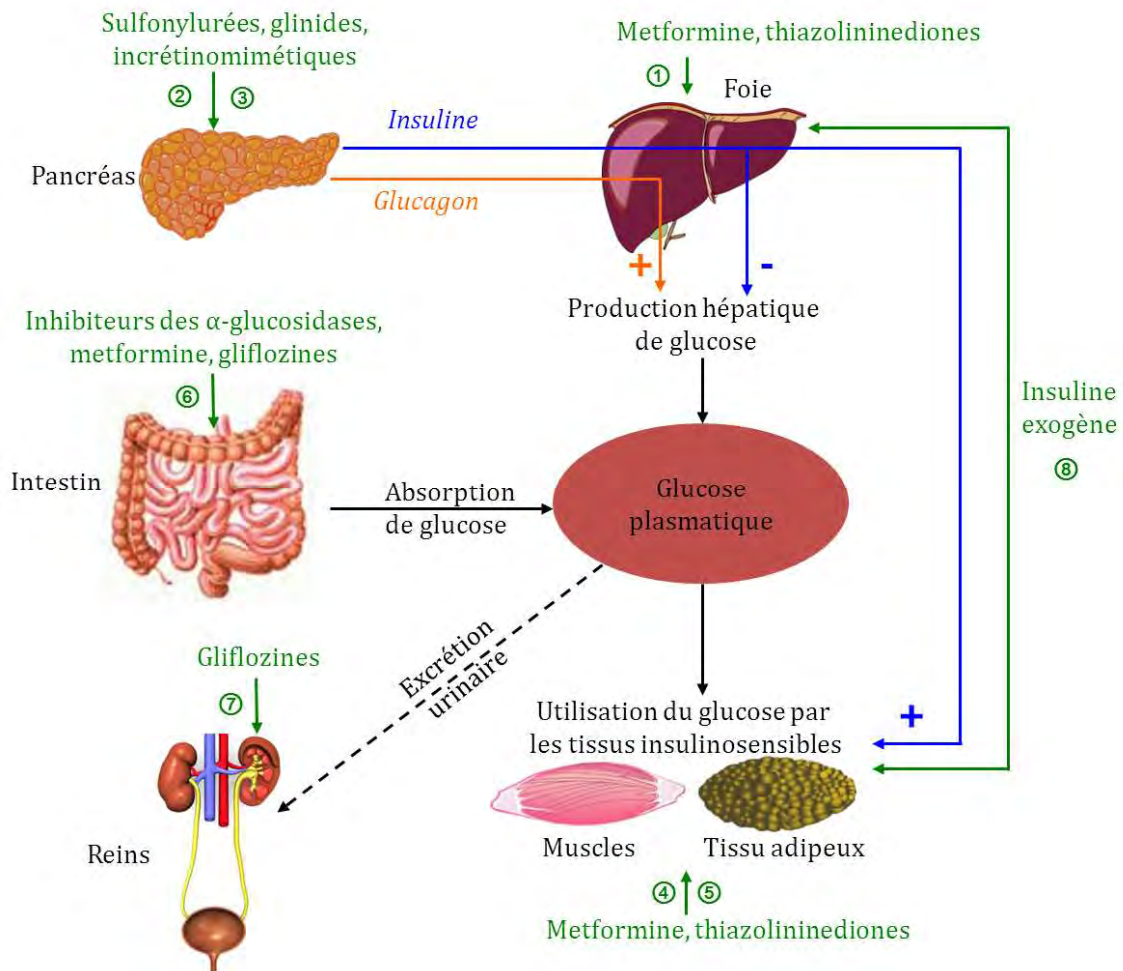


Figure 1. Principaux modes d'action des agents antihyperglycémiant utilisés au cours du diabète de type 2.

1. Augmentation de la sensibilité hépatique à l'insuline : diminution de la production hépatique de glucose (metformine, thiazolidinediones)
2. Augmentation de la sécrétion d'insuline (sulfonylurées, glinides, incrétinomimétiques)
3. Réduction de la sécrétion de glucagon (incrétinomimétiques)
4. Augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline : augmentation de la captation et l'utilisation du glucose par le muscle (metformine, thiazolidinediones)
5. Augmentation de la sensibilité adipocytaire à l'insuline (thiazolidinediones)
6. Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires (inhibiteurs des α -glucosidases, metformine, gliflozines)
7. Augmentation de l'excrétion urinaire du glucose (gliflozines)
8. Apport exogène d'insuline (insulinothérapie)

1.1.2 Cibles pharmacologiques des médicaments du diabète de type 2

Les cibles pharmacologiques des insulinosécrétagogues et de la metformine sont décrites respectivement dans les figures 2 et 3.

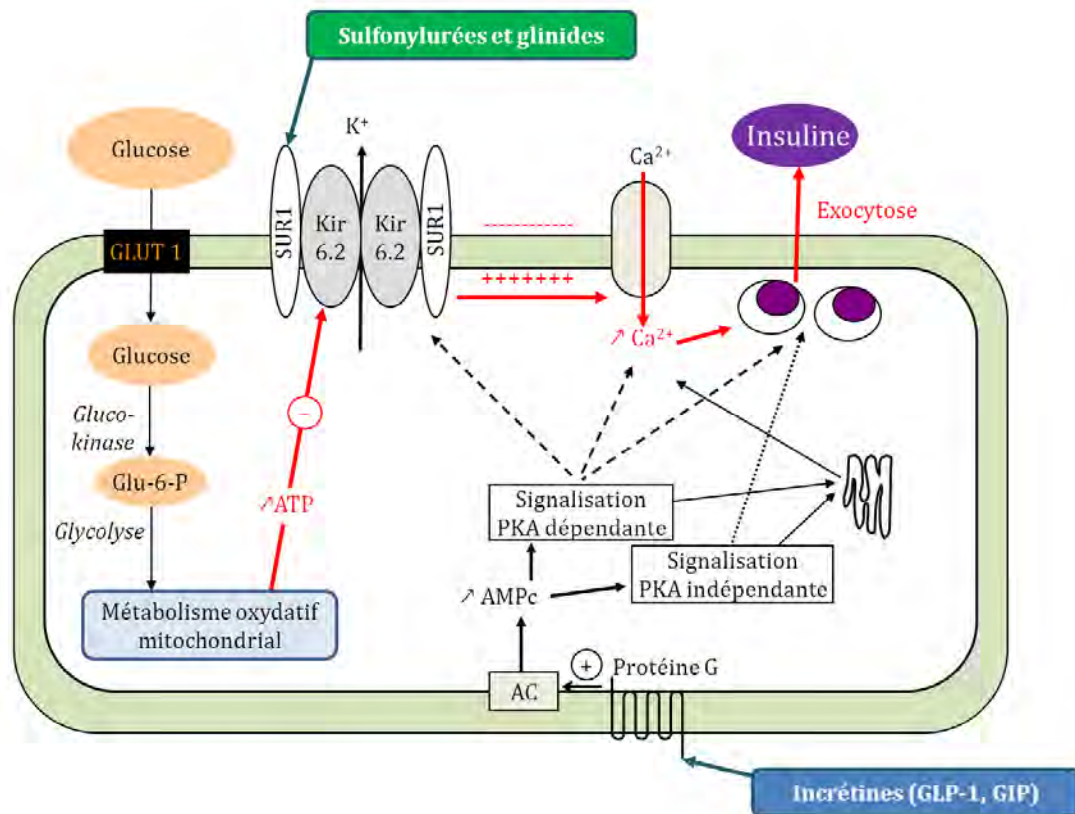


Figure 2. Mécanisme d'action des insulinosécrétagogues

AC : adénylate cyclase, AMPc : AMP cyclique, GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1, GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, PKA : protéine kinase AMPc-dépendante, GLUT1 : Glucose transporter 1.

Au niveau de la cellule β du pancréas, la sécrétion d'insuline est régulée physiologiquement par l'entrée de glucose via le transporteur GLUT-1. Le métabolisme du glucose augmente les niveaux d'ATP, qui inhibe la sortie de K^+ par les canaux K^+ ATP-dépendants. La conductance réduite en K^+ se traduit par une dépolarisation entraînant une entrée de Ca^{2+} et l'exocytose des vésicules d'insuline. Le canal K^+ ATP-dépendant est composé de sous-unités SUR1 et Kir6.2. L'ATP se lie à Kir6.2 et l'inhibe.

SUR1 est la cible pharmacologique des sulfonylurées et des glinides qui inhibent le canal K^+ ATP-dépendant indépendamment de la présence de glucose, induisant ainsi une libération directe d'insuline indépendamment du niveau de la glycémie.

Les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) agissent par l'intermédiaire du récepteur du GLP-1. Ce récepteur est lié à une protéine Gs qui, via l'activation de voies de signalisation dépendantes ou non des PKA, amplifie l'exocytose et la synthèse d'insuline en réponse au glucose (le mécanisme d'action des incrétinomimétiques est décrit plus en détail dans la troisième partie de notre travail).

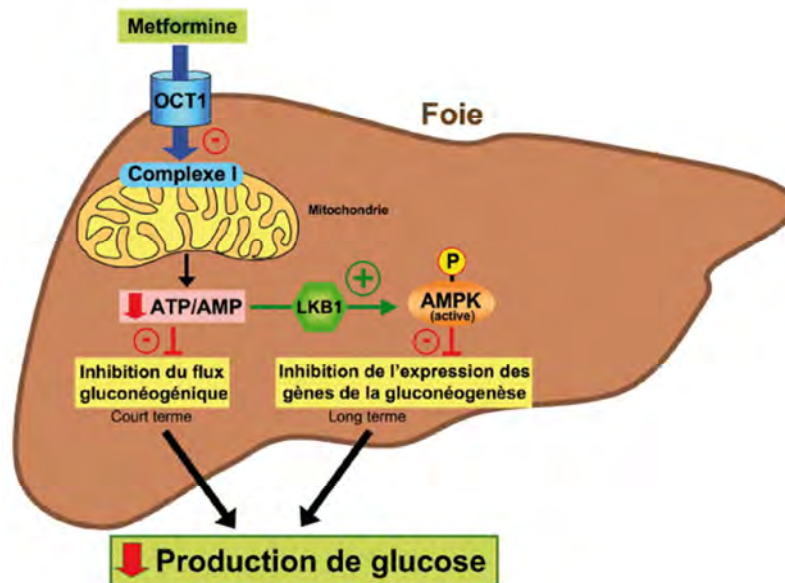


Figure 3. Mécanisme d'action hépatique de la metformine.

AMPK : AMP-activated protein kinase, LKB1 : Liver Kinase B1, OCT-1 : Organic Cation Transporter 1.

La metformine est l'unique membre commercialisé de la classe des biguanides. Son principal effet est la réduction de la production hépatique de glucose. La metformine est associée à une augmentation de l'activité d'une enzyme sensible aux variations des niveaux d'énergie dans la cellule, la protéine kinase AMP-dépendante (AMPK). Il est suggéré que l'activation de l'AMPK résulte en une inhibition des gènes responsables de néoglucogénèse hépatique, en une amélioration de la stéatose hépatique, et ainsi de la sensibilité à l'insuline, et en une augmentation de la glycogénogénèse dans le muscle squelettique. Le mécanisme par lequel la metformine active l'AMPK semble être indirect, par une diminution modérée de la production d'ATP par le complexe mitochondrial I. La réduction du taux d'ATP pourrait être également responsable des effets direct à court terme sur la réduction de la production hépatique de glucose.^[3]

Les thiazolidinediones (TZD) sont des ligands synthétiques agonistes des PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*, récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes) de sous-type γ . Dans les tissus impliqués, l'activation des PPAR γ entraîne la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme glucido-lipidique : les effets induits sont une augmentation de la capture tissulaire du glucose et des lipides, une augmentation de l'oxydation du glucose, une diminution des concentrations d'acides gras libres et une diminution de la résistance à l'insuline.^[4] L'action pharmacologique des thiazolidinediones est détaillée dans la suite de notre travail (deuxième partie).

Le mécanisme d'action des incrétinomimétiques fait intervenir l'effet des incrétines (hormones secrétées par l'intestin est stimulant, entre autres, la sécrétion d'insuline). L'action pharmacologique des incrétinomimétiques est détaillée dans la suite de notre travail (troisième partie).

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des enzymes intestinales responsables de la dégradation des hydrates de carbone complexes en monosaccharides résorbables. Ils entraînent une diminution de l'hyperglycémie postprandiale (sans entraîner d'effet sur la sécrétion ou l'action de l'insuline).

Les gliflozines sont des inhibiteurs relativement sélectifs du cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) au niveau de l'intestin et du tubule rénal. Leur effet antihyperglycémiant est principalement lié à une inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose (augmentation de la glycosurie) et potentiellement à une diminution de la résorption intestinale du glucose.

1.1.3 Efficacité du contrôle glycémique : les grands essais des médicaments du diabète

L'efficacité des médicaments du diabète de type 2 est basée sur le contrôle glycémique. Le critère d'évaluation est le contrôle de l'hyperglycémie chronique via la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Ce critère est utilisé comme critère intermédiaire de substitution de la morbi-mortalité. Il est ainsi fait l'hypothèse que l'efficacité biologique sur le contrôle de l'HbA1c se traduira en efficacité clinique sur la réduction des complications micro- et macro-angiopathiques (les complications cardiovasculaires sont la cause principale de mortalité des patients diabétiques de type 2). L'utilisation de ce critère de substitution permet de réduire la durée, l'effectif et le coût des essais thérapeutiques et ainsi l'investissement et le délai avant la mise sur

le marché des antihyperglycémiantes. Cependant, l'effet des stratégies du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 est débattu. Nous présentons ici plusieurs grandes études qui ont été conduites pour étudier les effets de l'intensification du contrôle glycémique.

1.1.3.1 L'étude UKPDS

L'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) est un essai randomisé conduit entre 1977 et 1997 qui avait pour objectif principal d'évaluer les bénéfices d'un contrôle glycémique intensif précoce dans le diabète de type 2. Au total, 5012 patients diabétiques de type 2, nouvellement diagnostiqués, ont été randomisés soit dans le bras traitement conventionnel (mesures hygiéno-diététiques) soit dans le bras traitement intensif (sulfonylurée associée à l'insuline ou metformine pour les patients en surpoids). Le taux annuel d'événements cardiovasculaires était de 2% chez les patients diabétique de type 2 sans antécédents cardiovasculaires. Les interventions sur le contrôle glycémique n'ont pas abouti à une nette amélioration du taux d'événements cardiovasculaires. La réduction de 16% des infarctus du myocarde, de 17,4 à 14,7 événements pour 1000 personnes-années obtenue avec le traitement intensif comparé au traitement conventionnel n'a pas atteint la signification statistique. Alors que le sous-groupe des patients obèses traités par metformine montrait une réduction significative de la mortalité de toutes causes, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, les patients traités par metformine associée à une sulfonylurée avaient un taux d'événements cardiovasculaires plus élevés. De nettes améliorations des complications microvasculaires ont été observées dans tous les sous-groupes de l'étude UKPDS.^[5,6]

A la fin de la période d'essai, 3277 patients avaient pu être suivis de manière observationnelle (sans aucun contrôle de l'intervention) pendant 10 ans. Les résultats ont montré que la différence d'HbA1c observée initialement entre les groupes avait été perdue dès la fin de la première année de suivi observationnel. En revanche, dans le groupe de traitement intensif initial, l'incidence de tout événement lié au diabète était réduite (Réduction Relative du Risque ; RRR=9% ; p=0,04), de même que les complications microvasculaires (RRR=24% ; p=0,001) ; et la réduction des infarctus, non significative initialement, l'est devenue (RRR=15% ; p=0,01). La persistance de l'effet du traitement initial s'est retrouvée aussi dans le groupe metformine.^[7] Toutefois

la nature observationnelle sans évaluation de l'exposition réelle pendant la période de suivi limite l'interprétation de ces résultats.

1.1.3.2 L'étude ACCORD

L'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*) a inclus 10 251 patients diabétiques de type 2 randomisés en deux groupes de traitement : traitement intensif ayant pour objectif de ramener le taux d'HbA1c à moins de 6% et traitement standard. L'âge moyen était de 62,2 ans, la moyenne d'ancienneté du diabète était de 10 ans. Le taux initial d'HbA1c était de 8,1% et 35% des patients étaient traités par insuline. Après un an, les taux d'HbA1c étaient de 6,4% et 7,5% dans les groupes traitement intensif et standard, respectivement. Après 3,5 ans de suivi, la mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités de manière intensive a conduit à interrompre l'étude prématurément. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs n'était pas différent entre les deux groupes (RR=0,90 ; IC95% : 0,78 - 1,04). Le taux d'hypoglycémie requérant assistance et la prise de poids de plus de 10 kg étaient significativement plus élevés dans le groupe traité de manière intensive.^[8]

1.1.3.3 L'étude ADVANCE

L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril and indapamide Controlled Evaluation*) a inclus 11 140 diabétiques de type 2 qui ont été randomisés, dans un plan factoriel, en 4 groupes, pour évaluer séparément puis de façon combinée, l'effet du contrôle intensif de la glycémie et/ou de la pression artérielle. La moyenne d'âge des patients inclus était de 66 ans, avec une ancienneté moyenne du diabète de 8 ans. Le taux d'HbA1c initial était de 7,2% et 1,5% des patients étaient traités par insuline. Les complications cardiovasculaires étaient présentes chez 32% des patients et les complications microvasculaires chez 10%. Au terme des 5 ans de l'étude, l'HbA1c s'est abaissée progressivement dans le groupe intensif pour atteindre 6,5% alors qu'elle est restée à 7,3% dans le bras contrôle. Cette différence s'est traduite par une réduction de 21% des complications microvasculaires rénales en faveur du traitement intensif sans qu'un bénéfice sur les événements macrovasculaires ne soit mis en évidence (RR=0,94 ; IC95% : 0,84 - 1,06). L'analyse de l'effet combiné du contrôle intensif de la glycémie et de la pression artérielle a montré une réduction de 33% des

néphropathies, de 24% des décès cardiovasculaires et de 18% de la mortalité toutes causes ; les deux effets intervenant de manière indépendante l'un de l'autre.^[9]

1.1.3.4 L'étude VADT

L'étude randomisée VADT (*Veteran Affairs Diabetes Trial*) a inclus 1791 patients dans 20 centres nord-américains traitant les vétérans de l'armée. Elle a évalué l'effet d'un contrôle intensif de la glycémie chez des diabétiques de type 2 ayant une réponse insatisfaisante sous antidiabétiques oraux ou sous insuline. La moyenne d'âge des patients inclus était de 60,4 ans et l'ancienneté moyenne du diabète de 11,5 ans. Le taux d'HbA1c initial était de 9,4% et 52% des patients recevaient de l'insuline. Au total, 40% des patients avaient déjà fait un accident cardiovasculaire, 43% avaient une neuropathie et 62% une rétinopathie. Après 6 ans de suivi, le taux d'HbA1C était à 8,4% dans le bras de traitement standard et à 6,9% dans le bras intensif. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs a été identique dans les deux groupes avec un RR égal à 0,87 (IC95% : 0,73 – 1,04). Concernant les critères microvasculaires, le bénéfice après 6 ans de traitement intensif était faible. Pour la rétinopathie, les taux de complications étaient globalement comparables dans les deux groupes de traitement avec néanmoins une tendance à un bénéfice du traitement intensif sur la progression vers la rétinopathie avérée. Le déclin de la fonction rénale a été identique dans les deux groupes et le seul critère affecté favorablement par le traitement intensif a été la progression de la microalbuminurie vers la macroalbuminurie (38% vs 31% ; p=0,02).^[10]

1.1.3.5 La méta-analyse Cochrane

A partir de 28 essais (incluant les études précédentes), le groupe Cochrane a réalisé une méta-analyse comparant 18 717 patients diabétiques de type 2 sous contrôle intensif de la glycémie par rapport à 16 195 patients diabétiques sous contrôle glycémique classique. La durée de l'intervention variait de 3 jours à 12,5 années. Le nombre de participants dans les essais inclus variait de 20 à 11 140. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le contrôle intensif et contrôle glycémique standard pour la mortalité de toutes causes confondues (RR=1,00 ; IC95% : 0,92 – 1,08), la mortalité cardiovasculaire (RR=1,06 ; IC95% : 0,94 – 1,21). Le RR pour le critère composite des complications macrovasculaires était 0,91 (IC95% : 0,82 – 1,02) dans le modèle à effets aléatoires et 0,93 (IC95% : 0,87 – 0,99) dans le

modèle à effets fixes en faveur du contrôle intensif. Le contrôle glycémique intensif semblait réduire les risques d'infarctus du myocarde non fatal (RR=0,87 ; IC95% : 0,77 – 0,98), d'amputation d'un membre inférieur (RR=0,65 ; 95%CI : 0,45 – 0,94), ainsi que le critère composite de maladies microvasculaires (RR=0,88 ; IC95% : 0,82 – 0,95), la néphropathie (RR=0,75 ; IC95% : 0,59 – 0,95) et la rétinopathie (RR=0,79, IC95% : 0,68 – 0,92). Aucun effet statistiquement significatif n'était montré sur l'accident vasculaire cérébral non fatal, la revascularisation cardiaque ou la revascularisation périphérique. Le contrôle intensif de la glycémie a augmenté de manière significative le risque d'hypoglycémie légère (RR=2,18 ; IC95% : 1,53 – 3,11) et les événements indésirables graves (RR=1,06 ; IC95% : 1.02 – 1.10).^[11]

1.1.3.6 Conclusion sur l'efficacité du contrôle glycémique intense

Bien que le risque de biais des essais ait été la plupart du temps considéré comme élevé, le contrôle intensif de la glycémie n'a pas montré de différences significatives de la mortalité de toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire par rapport au contrôle glycémique standard. Seul un traitement intensif par metformine en monothérapie chez les patients obèses de l'étude UKPDS a été associé à une diminution significative du risque cardiovasculaire. Ceci suggère que la réduction de l'HbA1c n'est pas un bon critère de jugement intermédiaire pour prédire le risque de complications macrovasculaires du diabète de type 2. En revanche, le contrôle intensif de la glycémie semble réduire le risque de complications microvasculaires mais augmente le risque d'hypoglycémie et d'événements indésirables graves.

1.2 La pharmacoépidémiologie

1.2.1 Définitions

Brian L. Strom donne une définition générale de la pharmacoépidémiologie comme étant l'étude de l'utilisation et des effets des médicaments dans de grandes populations.^[12] Plus détaillée, la définition donnée par la Librairie Nationale de Médecine américaine précise les différents domaines relevant de la pharmacoépidémiologie : « *La pharmacoépidémiologie est la science concernée par le bénéfice et le risque des médicaments utilisés dans les populations et l'analyse des résultats des traitements médicamenteux. Les données pharmacoépidémiologiques proviennent à la fois des essais cliniques et des études épidémiologiques. La pharmacoépidémiologie s'intéresse plus particulièrement aux méthodes de détection et d'évaluation des effets indésirables liés aux médicaments, à l'évaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments, aux modes d'utilisation des médicaments, au rapport coût-efficacité des médicaments, aux méthodes de surveillance post-commercialisation, et la relation entre ces domaines d'étude et la mise en place et l'interprétation des directives réglementaires.* »^[13] Dans notre travail, nous désignerons par le terme « *étude pharmacoépidémiologique* », une étude épidémiologique observationnelle réalisée à partir des données de nombreux sujets pour évaluer, en situation réelle, les effets bénéfiques et/ou indésirables de médicaments commercialisés.

Les principaux types d'étude pharmacoépidémiologique présentés dans notre travail sont les études sur les bases de notifications spontanées d'effets indésirables et les études sur les bases de données médico-administratives. Des études pharmacoépidémiologiques *ad hoc* (études de cohorte ou cas-témoins) ou utilisant les données d'études de cohortes existantes sont possibles mais moins utilisées.

1.2.2 Intérêts des études pharmacoépidémiologiques

L'étude de grandes populations en situation réelle d'utilisation permet de s'affranchir, au moins en partie, des limites des études interventionnelles réalisées sur le médicament (la plupart du temps avant sa commercialisation). Les principaux avantages des études pharmacoépidémiologiques résident donc dans leur capacité à éviter les limites des essais thérapeutiques. Ces limites sont :

- des effectifs trop faibles pour mettre en évidence les effets indésirables rares avec une puissance statistique suffisante (le nombre de sujet nécessaire des essais est généralement calculé sur le critère d'efficacité),
- une durée trop courte pour détecter les bénéfices cliniques à long terme et effets indésirables à long délai d'apparition,
- une population d'étude sélectionnée et volontaire (sous-représentation des personnes âgées, des patients avec comorbidités, des femmes enceintes, des enfants...),
- des sites équipés, des professionnels spécialistes et des patients informés, formés et sous surveillance intensive,
- l'utilisation de médicaments dont les modifications par le patient ou le médecin sont limitées,
- des comédications et l'automédication encadrées,
- une efficacité souvent comparée au placebo et non aux médicaments de référence usuels.

Les méta-analyses d'essais cliniques permettent, dans une certaine mesure, de s'affranchir du manque de puissance statistique mais leur utilisation n'évite pas les autres limites citées ici.

A l'inverse des essais cliniques usuels, la pharmacoépidémiologie étudie donc la « vraie vie », l'utilisation et les effets réels des médicaments. Les maladies chroniques comme le diabète de type 2 nécessitent l'administration de médicaments durant de longues périodes de temps. Les études pharmacoépidémiologiques sont parfois les seuls moyens à notre disposition pour évaluer leurs effets à long terme.

Les études pharmacoépidémiologiques présentent également la possibilité d'être réalisées à partir de bases de données existantes, ce qui réduit les coûts et permet leur réalisation non seulement par les organismes disposant de grands moyens mais aussi par un plus grand nombre de chercheurs indépendants (ce n'est pas le cas des essais cliniques).

1.2.3 Limites des études pharmacoépidémiologiques

Les études observationnelles peuvent être sujettes à de nombreux biais. Ces biais doivent être attentivement recherchés lors de la réalisation d'études

pharmacoépidémiologiques et lors de l'évaluation critique de leurs résultats. Nous présentons ici les biais principaux :

- Si les bases de données médico-administratives permettent souvent une bonne représentativité, certaines d'entre elles, limitées à une région ou à des personnes sélectionnées selon leur régime d'assurance santé, peuvent introduire des biais de sélection. Par exemple, les études utilisant les bases de données d'assurances privées aux Etats-Unis, incluent des patients présentant des caractéristiques démographiques, ethniques et socioéconomiques différentes de ceux bénéficiant des programmes *Medicaid* et *Medicare* (assurance pour les plus démunis ou pour les personnes âgées).
- A l'inverse des essais randomisés bien conduits, la comparabilité des groupes d'exposition est difficilement établie dans les études observationnelles : des biais de confusion peuvent ainsi limiter l'interprétation des résultats. Dans les études pharmacoépidémiologiques des effets des médicaments du diabète de type 2, des facteurs de confusion potentiels importants (le statut socioéconomique, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'alimentation, l'activité physique, l'obésité, les traitements antérieurs...) ne peuvent être pris en compte car ils ne sont pas toujours disponibles dans les bases de données.
- La sévérité de la pathologie des patients étudiés peut également intervenir comme facteur de confusion. Le fonctionnement de ce biais nécessite que la sévérité de la pathologie (par exemple, le diabète de type 2) soit un facteur de risque de l'effet indésirable étudié (le cancer, la pancréatite). Dans ce cas, si les médicaments comparés sont prescrits à des niveaux différents d'avancement du diabète (par exemple, 1^{ère}-2^{ème} ligne vs 3^{ème}-4^{ème} ligne), les différences d'incidence de l'effet peuvent être dues en réalité à la sévérité du diabète. Pour éviter cela, il faut prendre en compte dans les analyses (appariement ou ajustement) la durée du diabète diagnostiqué, la durée du diabète traité, l'HbA1c, cela n'est pas toujours possible. Ce biais est associé à celui généralement appelé biais d'indication, dans lequel le facteur de confusion est un élément de l'indication du médicament.^[14] Par exemple, la metformine est indiquée préférentiellement chez les personnes obèses en raison de son efficacité bien établie dans cette population. L'obésité étant également un facteur de risque important d'infarctus du myocarde, l'absence d'ajustement pour l'indice de masse corporelle entraîne un biais d'indication dans les études

pharmacoépidémiologiques évaluant les médicaments du diabète et le risque d'infarctus du myocarde.

- L'absence d'allocation aléatoire intervient aussi dans l'effet dit de *channeling* lorsque des médicaments différents ayant une même indication sont en réalité prescrits différemment (en raison de croyances ou de différentes perceptions du risque par les prescripteurs) à des groupes de patients ayant des pronostics différents.^[15] Aussi, le biais du *healthy user effect*, intervient lorsque les patients qui reçoivent un traitement préventif adoptent un comportement de santé plus sain qui limite le risque de survenue de l'effet étudié. Ceci a été suggéré lors des études sur l'utilisation de traitement hormonal substitutif^[16] ou des statines.^[17] Ces biais sont possibles dans les études pharmacoépidémiologiques des médicaments du diabète de type 2.
- La sélection de patients utilisant le médicament de manière prévalente au début du suivi, peut entraîner des biais relatifs au phénomène de déplétion des patients susceptibles. Les patients susceptibles de présenter l'effet indésirable étudié sont moins nombreux au sein de la population de patient « prévalents ». L'étude de nouveaux utilisateurs doit être préférée mais n'est pas toujours possible.
- La prise en compte incorrecte de périodes d'exposition peut aboutir à des biais relatifs au temps de suivi, comme le biais de temps immortel. Lorsque, dans le groupe exposé au médicament à l'étude, un délai sépare le début du suivi et le moment où le patient est exposé, un temps « immortel » est observé : les sujets exposés devant survivre (sans événement) à cette période pour être considérés comme tels, on ne retrouve aucun événement pour ces sujets pendant cette période. Le biais survient lorsque ce temps de suivi sans événement n'est pas attribué au groupe non exposé.^[18] Ce biais a tendance à montrer un effet protecteur du médicament étudié et a été décrit, par exemple, dans de nombreuses études du lien entre metformine et cancer.^[19] La solution pour éviter les biais relatifs au temps de suivi fait intervenir une analyse des données permettant la prise en compte des variables dépendantes du temps.
- Une période de latence entre le début de l'administration du médicament et la survenue d'un événement doit parfois être considérée, notamment lors des études de médicaments inducteurs de cancer. Cela permet d'éviter d'associer à l'exposition des cancers non diagnostiqués ou asymptomatiques au début de l'exposition, voire

les cancers associés à un agent antidiabétique antérieur. Dans le cas du cancer du pancréas, le diabète ou des modifications de son traitement peuvent être même secondaires au cancer lui-même créant ainsi une situation de causalité inverse. Toutefois, la période de latence doit être étudiée (par exemple lors d'analyse de sensibilité la faisant varier) pour pouvoir évaluer un éventuel effet de promotion de lésions précancéreuses.

- Des groupes d'exposition considérés comme plus ou moins « à risque » peuvent ne pas être suivis avec la même attention ou la même fréquence. Ainsi, un biais de détection peut intervenir et fausser de manière différentielle les mesures d'incidence (biais d'information sur la mesure de l'effet).
- Dans les études utilisant des bases de données médico-administratives, les biais d'information sur l'exposition doivent être attentivement recherchés car l'exposition y est mesurée par la prescription ou la dispensation des médicaments et non l'administration réelle. Selon le niveau d'observance du patient, l'exposition peut être surestimée. A l'inverse, lorsque le patient est hospitalisé pendant de longues périodes durant le suivi ou pendant une période précédant la survenue de l'effet (situation probable dans le cas de certains cancers), l'exposition peut être sous-estimée car les prescriptions hospitalières ne sont pas enregistrées dans les bases de remboursement. L'exposition médicamenteuse paraît absente et les analyses sont biaisées, souvent en faveur du médicament (biais de temps non mesurable).^[20] La plupart des bases de données ne renseigne pas sur les médicaments vendus sans prescription, l'exposition à ces médicaments est donc difficilement mesurable.
- Les biais d'information concernent aussi la mesure de l'évènement étudié. L'évènement est généralement défini à l'aide de codes diagnostiques qui doivent être validés.

Ces dernières années ont vu l'essor des études pharmacoépidémiologiques utilisant les grandes bases de données médico-administratives. Malgré des avantages importants, les résultats de ces études sont souvent controversés, en partie en raison de leur capacité limitée à contrôler les sources de biais. Les exemples présentés plus loin dans notre travail illustrent ainsi les enjeux actuels de la pharmacoépidémiologie.

1.3 La pharmacologie sociale

1.3.1 Définition

La pharmacologie sociale est la discipline étudiant, d'une part, les conséquences sociales de l'exposition des populations aux médicaments, et, d'autre part, les facteurs sociaux dirigeant l'usage des substances pharmacologiques, indépendamment de raisons purement cliniques ou rationnelles.^[21] Les études de pharmacologie sociale se regroupent généralement en cinq grands thèmes :

1. Facteurs influençant l'utilisation des médicaments (autres que les facteurs cliniques ou rationnels)
2. Motifs de prescription, de dispensation, de consommation ou d'automédication des médicaments (autres que les facteurs cliniques ou rationnels)
3. Facteurs impliqués dans les autorisations réglementaires (autres que cliniques ou rationnels)
4. Implications sociales de l'exposition aux médicaments
5. Interactions entre médicaments et environnement.^[21]

1.3.2 Enjeux de la pharmacologie sociale dans la gestion du risque médicamenteux

Dans notre travail nous étudions particulièrement l'influence des facteurs sociaux sur l'évaluation et la gestion du risque médicamenteux. Les acteurs impliqués et leur rôle potentiel sont décrits ci-dessous.

Les industries pharmaceutiques

Leur choix de recherche et développement étant, en premier lieu, guidés par des considérations de rentabilité économique, les nouveaux médicaments commercialisés ne répondent pas systématiquement à des besoins rationnels de santé publique. Ainsi, dans le diabète de type 2, les médicaments développés récemment ont été rapidement mis sur le marché sans apporter la preuve d'un progrès thérapeutique majeur et en présentant, par ailleurs, des profils de risque dont l'évaluation était souvent incomplète. Les industriels finançant la majorité des études, ils sont aussi la source principale de l'information pharmacologique, clinique et épidémiologique donnée sur le médicament aux autorités réglementaires, aux médecins et aux patients. Cette information (et parfois l'absence de recherche d'information) est soumise à des liens d'intérêt évidents.

Les autorités réglementaires

Les décisions d'autorisation de commercialisation, de choix des niveaux de remboursement ou de mise en place de mesures réglementaires en *post-marketing* se basent sur une expertise scientifique de leurs bénéfices et de leurs risques. Les expertises, leur interprétation et les décisions prises ne sont pas sans subir des pressions extérieures.

Les prescripteurs

La prescription médicale est un choix basé sur des considérations cliniques incluant la perception du risque et le choix du patient. La prescription de médicaments potentiellement à risque dépend donc du niveau d'information et de formation du médecin et de la demande du patient. Elle peut également être influencée par d'autres facteurs : la publicité et la visite médicale, les leaders d'opinion et les sociétés savantes, ou encore la participation (souvent rémunérée) à des études favorisant l'initiation d'une prescription et pouvant donc se pérenniser. La notification des événements indésirables, jouant un rôle important dans l'évaluation du risque médicamenteux, est également très variable selon les médecins.

Les patients

Les caractéristiques démographiques, socioéconomiques ou culturelles des patients interviennent dans le choix et l'observance des médicaments. Ils jouent aussi un rôle dans le système de pharmacovigilance via la possibilité de notification directe d'effets indésirables. Dans ce but, les patients doivent garder une attitude vigilante vis-à-vis des médicaments et de leurs effets indésirables potentiels, mais, poussée à l'extrême, cette attitude peut être responsable d'une méfiance générale envers tous les médicaments, pouvant être dommageable. Les associations de patients (fréquentes dans les maladies chroniques) ont une influence sur les décisions réglementaires et peuvent elles-mêmes être la cible de pressions. Les actions en justice menées par les patients victimes d'effets indésirables (individuelles ou sous forme de *class actions*) jouent directement un rôle sur la gestion du risque par les firmes et indirectement via l'information du grand public.

Les chercheurs

Comme les experts, leur impartialité peut être faillible et ceci indépendamment des sources de financement de leur recherche.

Les médias

Du journalisme d'investigation grand-public à la presse médicale sponsorisée, l'influence des médias sur tous les acteurs posent à la fois la question de leur légitimité et de leur indépendance. Les médias peuvent jouer le rôle de lanceur d'alerte ou relayer le discours d'un lanceur d'alerte particulier (médecin, chercheur ou autre). Le cas des journaux publiant les travaux scientifiques est particulier, la présence de comités de lecture limite les dérives, mais, des liens d'influence avec les firmes existent.

L'influence de ces facteurs sociaux est illustrée et discutée, dans les exemples d'étude de risque médicamenteux présentés dans la suite de notre travail.

2 DEUXIEME PARTIE : LES THIAZOLIDINEDIONES ET LE RISQUE DE CANCER DE LA VESSIE

Les thiazolidinediones (appelées aussi « glitazones ») sont des médicaments développés dans les années 1990 et commercialisés au début des années 2000 dans le diabète de type 2. Elles agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance. Dans cette partie, nous allons présenter les caractéristiques pharmacodynamiques des thiazolidinediones et nous détaillerons ensuite les éléments en rapport avec le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone au travers de quatre publications effectuées durant ce travail de thèse.

2.1 Caractéristiques pharmacodynamiques des thiazolidinediones

2.1.1 Fonctionnement des PPAR

Découverts dans les années 1990, les PPAR sont des facteurs de transcription inductibles par leurs ligands et appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires.

Divers acides gras sont des ligands endogènes des PPAR. Après la liaison du ligand, le récepteur PPAR subit un changement conformationnel spécifique qui permet le recrutement d'une ou plusieurs protéines coactivatrices. Les ligands diffèrent dans leur capacité à interagir avec des coactivateurs, ce qui explique les différentes réponses biologiques observées. Les PPAR régulent la transcription de gènes par deux mécanismes : la transactivation et la transrepression.^[4]

Lors de la transactivation, qui est ADN-dépendante, les PPAR forment un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR) qui se fixe sur des séquences spécifiques PPRE (*Peroxisome Proliferator Response Elements*) localisées dans les régions régulatrices de leurs gènes cibles. L'activité du complexe PPAR/RXR est largement modulé dans l'organisme par de nombreux coactivateurs et des corépresseurs, ce qui entraîne des effets extrêmement variables selon les tissus et les situations physiopathologiques (figure 4).^[22]

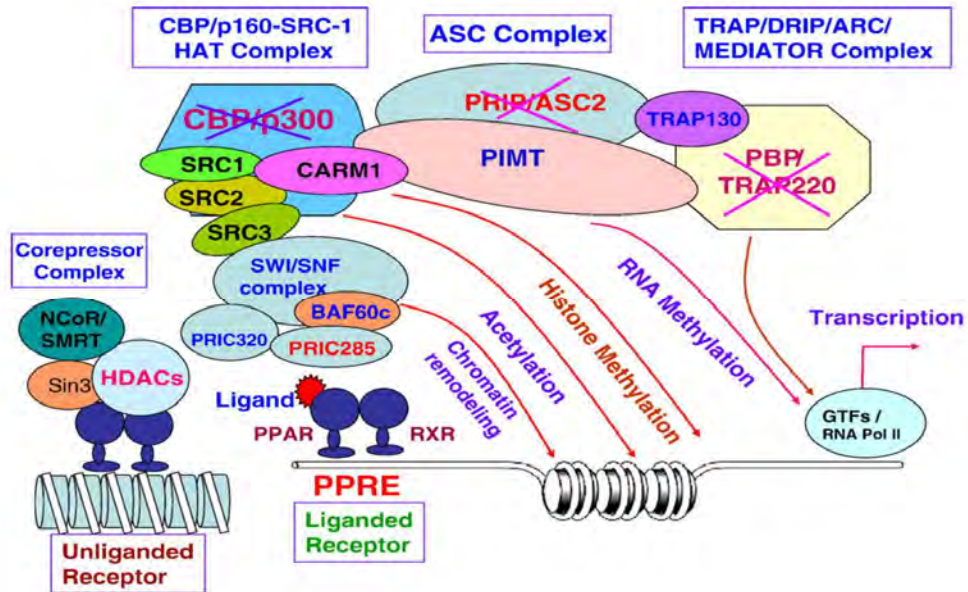


Figure 4. Mécanismes de régulation de la transcription des gènes par l'activation des récepteurs PPAR (d'après [22]).

- Etape 0 : Répression de la transcription
- Etape 1 : Liaison de l'agoniste et dissociation du complexe de répression
- Etape 2 : Liaison du complexe PPAR/RXR sur le PPRE
- Etape 3 : Recrutement de coactivateurs
- Etape 4 : Transcription d'un ou plusieurs gènes

Des ligands différents peuvent entraîner des effets différents selon les gènes recrutés et variables selon les conditions de stimulation (techniques, environnement, antécédents, patrimoine génétique,...). Par ce mécanisme, l'activation des PPAR contrôle ainsi l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et dans celui du glucose.^[4] Cependant de nombreux autres gènes sont concernés par ces régulations de transcription, provoquant ainsi des effets pleïotropes, comme l'illustre l'exemple de l'activation des PPAR γ (figure 5). Les nombreux cofacteurs recrutés sont exploités par les modulateurs sélectifs de PPAR (*Selective PPAR Modulators, SPPARM*). Ces substances, actuellement en cours de développement, peuvent, en se fixant sur le récepteur PPAR, modifier la conformation du complexe et ainsi les affinités de liaison pour les différents cofacteurs (coactivateurs et co-répresseurs). Cela conduit à l'expression différentielle de gènes et une réponse biologique distincte de différentes molécules se liant au même récepteur PPAR.^[23]

Lors de la transrépression, les PPAR peuvent réprimer, de manière ADN-indépendante, la transcription de gènes en inhibant d'autres voies de transduction du signal, telles que la voie de signalisation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B). Ce mécanisme pourrait expliquer, au moins en partie, les effets anti-inflammatoires des agonistes des récepteurs PPAR.^[4]

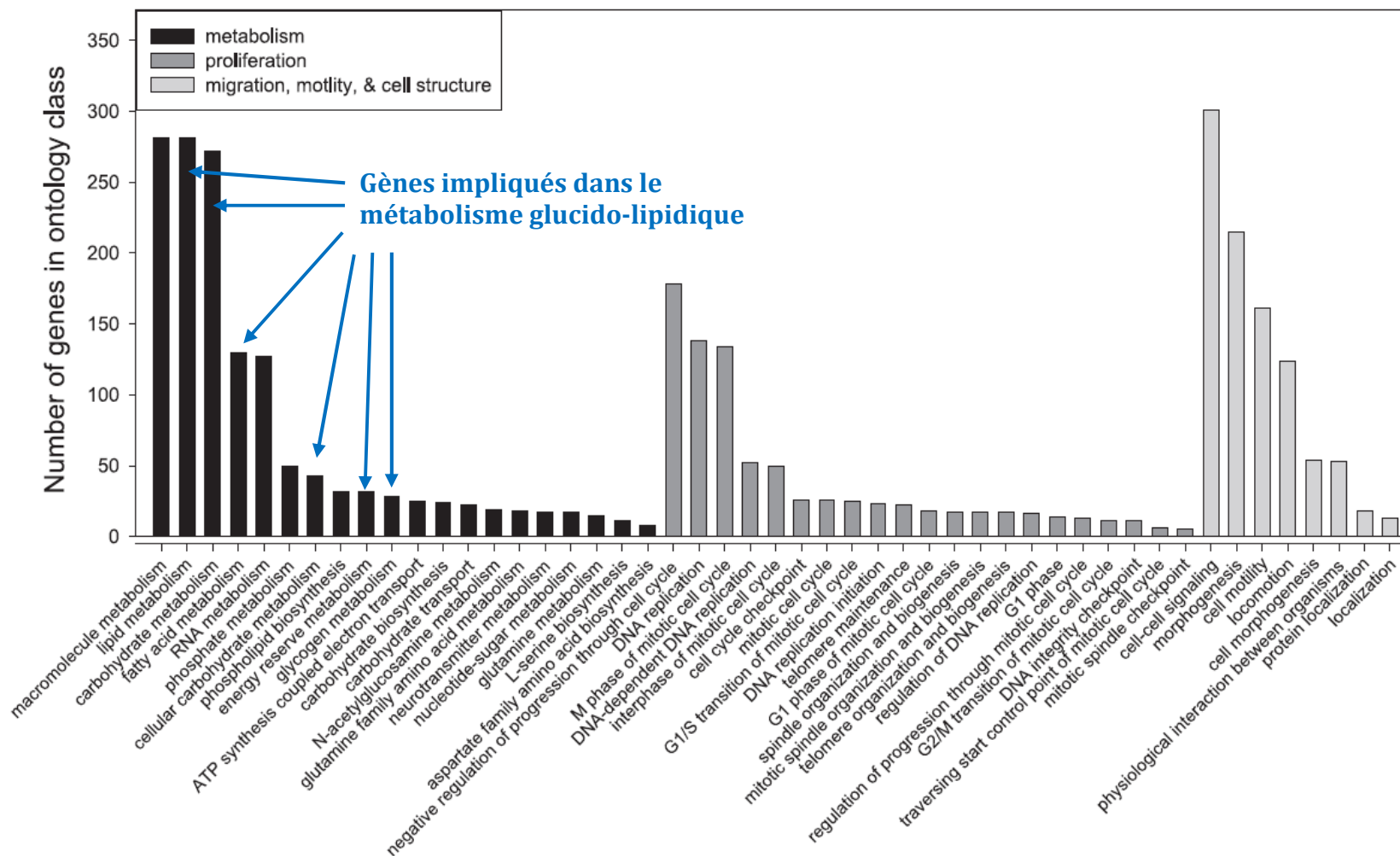


Figure 5. Ensemble des gènes contrôlés par l'activation des PPAR γ (d'après [24]).

2.1.2 Les différents types de PPAR

Trois isotypes de PPAR ont été décrits: α , $\beta(\delta)$ et γ .^[4] Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1.

Les PPAR α , découverts en 1992, sont exprimés préférentiellement dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques, les cellules endothéliales et les muscles lisses des vaisseaux. L'activation des PPAR α améliore l'oxydation des acides gras libres, contrôle l'expression de multiples gènes régulant la concentration de lipoprotéines (stimulation de la lipolyse des VLDL, augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase, stimulation du catabolisme intracellulaire des acides gras, diminution d'ApoC-III, augmentation des Apo A-I, Apo-A-II et Apo A-V,...). L'activation des PPAR α montre également des effets anti-inflammatoires. Les médicaments appelés fibrates (fénofibrate, bézafibrate, ciprofibrate, gemfibrozil et autre) agissent comme des agonistes complets ou partiels des récepteurs PPAR α et sont utilisés cliniquement comme hypolipémiants. Chez l'Homme, l'activation des PPAR α par les fibrates se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques de triglycérides et une augmentation des niveaux de HDL-cholestérol. Il a été montré que les fibrates préviennent ou retardent l'athérosclérose chez la souris et chez l'Homme.^[25-27]

Les PPAR δ (aussi appelés PPAR β) ont été découverts en 1994 et sont exprimés dans de nombreux tissus et préférentiellement au niveau de la peau, du cerveau et du tissu adipeux. Leur inactivation entraîne des altérations telles qu'un retard de cicatrisation ou une diminution de la myélinisation.^[28]

Les PPAR γ sont exprimés le plus abondamment dans les tissus adipeux, mais aussi dans les cellules β du pancréas, l'endothélium et les macrophages. Leur expression est généralement plus faible dans les tissus qui expriment principalement les PPAR α (le foie, le cœur, les muscles squelettiques). Les agonistes PPAR γ augmentent l'entrée et l'oxydation du glucose dans la cellule.^[4] L'expression des PPAR γ contrôle, au moins en partie, la différenciation des préadipocytes en adipocytes, l'expression des gènes contrôlant la lipolyse des triglycérides plasmatiques et leur stockage dans les adipocytes. Il a également été montré que des mutations dans le gène des PPAR γ ont été associées au développement de la résistance à l'insuline et du diabète.^[29] Ainsi, chez le diabétique de type 2, l'activation des PPAR γ réduirait l'insulinorésistance.

Tableau 1. Caractéristiques des isotypes des récepteurs PPAR (d'après Hillaire-Buys D, communication personnelle, CRPV-LR)

Isotype	Année de découverte	Site d'expression	Localisation du gène	Espèces	Agonistes sélectifs (endogènes et exogènes)	Antagonistes
PPAR α	1992	Foie, rein, cœur, muscle, tissu adipeux	Chromosome 22 (22q12-q13.1)	Rongeur, humain	Stéroïdes, lipides, plastiques, pesticides, solvants, fibrates (clofibrate, fenofibrate, ciprofibrate, gemfibrozil), statines GW7647, WY14643	GW6471
PPAR γ	1993	γ 1: cœur, muscle, colon, rein, pancréas, rate γ 2: tissu adipeux γ 3 : macrophages	Chromosome 3 (3p25)	Rongeur, humain	15d-PG ₂ , CDDO, GW1929, rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, ciglitazone, euglitazone	GW9662, CDDO-Me, BADGE, T0070907, diclofenac
PPAR δ	1994	Cerveau, tissu adipeux, peau	Chromosome 6	Rongeur, humain	L165041, GW501516, GW0742	GSK0660
PPAR β	1995	Cerveau, tissu adipeux, peau	Chromosome 6 (6p21.1- p21.2)	Amphibien		

15d-PG₂: 15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J₂

Schématiquement, l'activation des PPAR α améliore essentiellement le bilan lipidique et celle des PPAR γ améliore plutôt le bilan glucidique (figure 6).

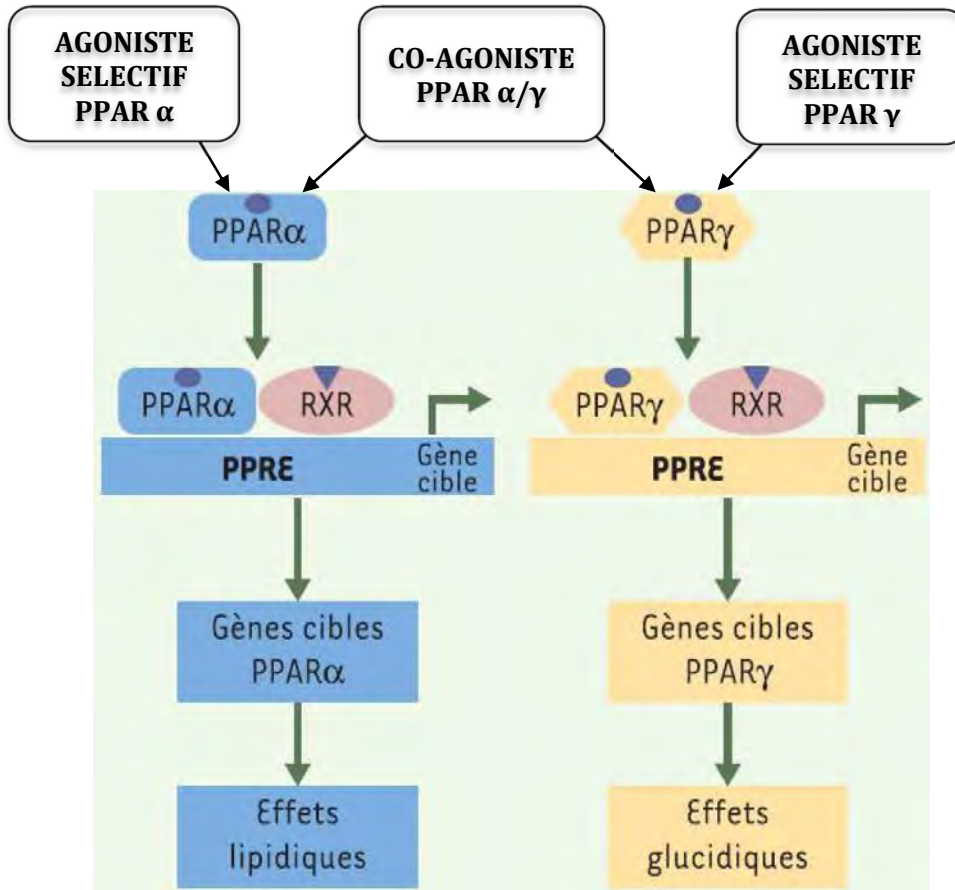


Figure 6. Principe du mécanisme d'action des agonistes des PPAR α et PPAR γ (d'après [30]).

2.1.3 Les agonistes des PPAR γ et leurs effets pharmacologiques

Les thiazolidinediones sont des ligands sélectifs des récepteurs PPAR γ ,^[31] les spécialités commercialisées sont présentées dans le tableau 2. La troglitazone est la première thiazolidinedione à être commercialisée en janvier 1997 aux Etats-Unis, la rosiglitazone et la pioglitazone ont ensuite obtenu leurs AMM centralisées en Europe en 2000 (en 1999 aux USA) et ont été commercialisées en France à partir de 2002. La troglitazone est retirée du marché américain depuis 2000. Les spécialités à base de rosiglitazone ne sont plus autorisées en Europe depuis septembre 2010 mais sont toujours autorisées aux Etats-Unis. Les spécialités à base de pioglitazone ne sont plus disponibles en France depuis juin 2011 mais sont autorisées en Europe et ailleurs.

Tableau 2. Thiazolidinediones : spécialités commercialisées.

Substance(s)	Spécialité	Fabricant	AMM*
Troglitazone	REZULIN®	Parke-Davis/Warner Lambert	FDA 29/01/ 1997
Rosiglitazone	AVANDIA®	SmithKline Beecham	EMA 11/07/2000
Rosiglitazone	NYRACTA®	SmithKline Beecham	EMA 11/07/2000
Rosiglitazone	VENVIA®	SmithKline Beecham	EMA 11/07/2000
Rosiglitazone / Metformine	AVANDAMET®	SmithKline Beecham	EMA 20/10/2003
Rosiglitazone / Glimepiride	AVAGLIM®	SmithKline Beecham	EMA 27/06/2006
Rosiglitazone / Glimepiride	AVAGLIM®	SmithKline Beecham	EMA 27/06/2006
Pioglitazone	ACTOS® / GLUSTIN®	Takeda	EMA 13/10/2000 FDA 15/07/1999
Pioglitazone / Metformine	COMPETACT® / ACTOPLUS MET®	Takeda	EMA 28/07/2006 FDA 29/08/2005
Pioglitazone / Glimepiride	TANDEMACT®	Takeda	EMA 08/01/2007
Pioglitazone / Metformine	GLUBRAVA®	Takeda	EMA 11/12/2007
Pioglitazone	PAGLITAZ®	Krka	EMA 21/03/2012
Pioglitazone	GLIDIPION®	Actavis	EMA 15/03/2012
Pioglitazone	PIOGLITAZONE ACCORD®	Accord	EMA 21/03/2012
Pioglitazone	PIOGLITAZONE ACTAVIS®	Actavis	EMA 15/03/2012
Pioglitazone	PIOGLITAZONE KRKA®	Krka	EMA 21/03/2012
Pioglitazone	PIOGLITAZONE TEVA®	Teva	EMA 26/03/2012
Pioglitazone	SEPIOGLIN®	Vaia	EMA 09/03/2012
Alogliptin / Pioglitazone	INCRESYNC®	Takeda	EMA 19/09/2013

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, EMA : *European Medicines Agency*, FDA : *Food and Drug Administration*

Sur les modèles animaux, les effets des thiazolidinediones ont montré une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une diminution de la production de glucose endogène et de la néoglucogenèse postprandiale, une réduction de la glycémie à jeun et postprandiale et des effets bénéfiques sur la fonction β cellulaire.^[32] Chez la souris, la pioglitazone a été associée à une diminution de l'expression de cytokines inflammatoires notamment au niveau cardiaque avec un effet bénéfique sur le remodelage et la fonction du ventricule gauche en post infarctus.^[33] Ceci a permis l'hypothèse que les thiazolidinediones pouvaient avoir des effets cardioprotecteurs indépendants de la réduction du glucose.^[34]

Dans les études cliniques, les thiazolidinediones ont montré une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale ainsi qu'une diminution des concentrations d'acides gras libres et de l'insulinémie.^[4] L'effet insulinosensibilisateur des thiazolidinediones a été confirmé par des mesures directes dans les études *in vivo* chez l'Homme. Par exemple, chez des sujets non diabétiques et des sujets diabétiques de type 2, l'utilisation de troglitazone, de rosiglitazone ou de pioglitazone durant trois à six mois augmentait la captation du glucose stimulée par l'insuline dans les tissus périphériques. Dans des études similaires, les thiazolidinediones augmentaient la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique (réduction de la production hépatique de glucose) et de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux (diminution des concentrations d'acides gras libres). Ces améliorations sont généralement accompagnées par un gain de poids et une augmentation de la masse du tissu adipeux sous-cutané.^[4]

Leur mise sur le marché a fait suite à la mise en évidence de leur capacité à réduire la glycémie et l'HbA1c (entre 0,5 et 1%) par rapport au placebo et à améliorer le profil lipidique chez les patients diabétiques de type 2 (cette dernière propriété est valable uniquement pour la pioglitazone). En association à une bithérapie metformine et sulfonyles (ou glinides), la pioglitazone a réduit l'HbA1c de 0,6% par rapport au placebo. En association à l'insuline, la réduction de l'HbA1c était de 0.45%.^[35]

Le profil de sécurité des thiazolidinediones fait état, en outre de l'augmentation de poids, d'une augmentation du risque d'œdèmes périphériques, d'insuffisance cardiaque et d'hypoglycémie (en association avec des insulinosécrétagogues). La pioglitazone a été associée à une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque, sans augmentation de la mortalité.^[35] La prise de poids, dose-dépendante, elle serait liée à l'accumulation de graisses associée dans certains cas à une rétention hydrique (effet

« *anticalcique-like* »). La pioglitazone a également été associée à des risques de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires avec diminution de l'acuité visuelle, de fractures osseuses (chez la femme) et du risque de cancer de la vessie.^[35]

2.1.4 Mécanisme d'action des thiazolidinediones

Les effets pléiotropes des thiazolidinediones rendent difficile la détermination exacte des mécanismes qui sous-tendent leur effet insulinosensibilisateur. Toutefois, deux hypothèses non exclusives ont été avancées : les thiazolidinediones pourraient exercer leur action insulinosensibilisatrice soit par le « vol d'acides gras », soit par l'intermédiaire d'une modification de la libération d'adipokines qui modèleraient la sensibilité à l'insuline en dehors du tissu adipeux.^[4]

Selon l'hypothèse du « vol d'acides gras », les thiazolidinediones, favorisant l'absorption et le stockage des acides gras dans le tissu adipeux, entraînent une redistribution des graisses du compartiment viscéral vers le compartiment sous-cutané. Les adipocytes produits en réponse aux thiazolidinediones sont plus petits, et donc plus sensibles à l'action de l'insuline.^[36] L'effet des thiazolidinediones résulte ainsi en une diminution de la concentration circulante d'acides gras libres. Cette diminution réduit le phénomène du « cycle glucose-acide gras » et améliore l'insulinosensibilité en privant les autres tissus sensibles à l'insuline (tels que le muscle squelettique, le foie et les cellules β -pancréatiques) des effets métaboliques nocifs des concentrations élevées d'acides gras libres. Au niveau pancréatique, les thiazolidinediones diminuent également l'expression des enzymes impliquées dans l'activation (acyl-CoA synthétase) et l'estérification (glycérolphosphate acyltransférase) des acides gras, d'où une réduction du contenu en triglycérides des îlots de Langerhans et de la lipotoxicité. Cette diminution entraîne, d'une part, une amélioration de l'insulinosécrétion en réponse au glucose et, d'autre part, une réduction des phénomènes apoptotiques des cellules β .^[37]

Concernant l'hypothèse de la libération d'adipokines, des études génomiques chez les rongeurs ont montré que la rosiglitazone et la pioglitazone régulent l'expression de plus d'une centaine de gènes dont ceux de divers adipokines, comme l'adiponectine, le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), la résistine, et la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1. Parmi ceux-ci, l'adiponectine, dont le transcrit est le plus abondamment exprimé dans le tissu adipeux humain, est produite exclusivement par le tissu adipeux et présente à la fois un effet insulinosensibilisateur hépatique et des

propriétés anti-athérogènes chez la souris. Les niveaux d'adiponectine sont faibles chez le sujet obèse, chez le diabétique de type 2 et le patient lipodystrophique. L'utilisation de thiazolidinediones est associée à une augmentation nette des concentrations d'adiponectine circulante corrélée à une réduction de la stéatose hépatique. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 est l'enzyme qui produit le cortisol dans le tissu adipeux. Les souris qui la surexpriment développent un véritable syndrome métabolique (obésité, augmentation de la graisse viscérale, augmentation des concentrations de cortisol dans la veine porte mais pas du cortisol systémique). Les thiazolidinediones réduisent l'expression de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 et pourraient ainsi atténuer les caractéristiques du syndrome métabolique. Toutefois, aucune donnée n'est disponible sur les effets des thiazolidinediones sur l'activité ou l'expression de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 chez l'Homme.

Il est fait l'hypothèse que les effets cardioprotecteurs potentiels des thiazolidinediones sont liés à une action anti-oxydante, une inhibition des canaux calciques ou une action anti-inflammatoire.^[34] Les thiazolidinediones ont été associées à une diminution dans le sérum ou dans l'urine des marqueurs de risque cardio-vasculaire et de l'inflammation vasculaire, tels que l'interleukine 6 (IL-6), le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (*Plasminogen-Activator Inhibitor type 1*, PAI-1), la *C-Reactive Protein* (CRP), la *Matrix MetalloProteinase 9* (MMP-9) et l'excrétion urinaire de l'endothéline.

Les mécanismes d'action potentiels des thiazolidinediones chez l'Homme sont illustrés dans la figure 7.

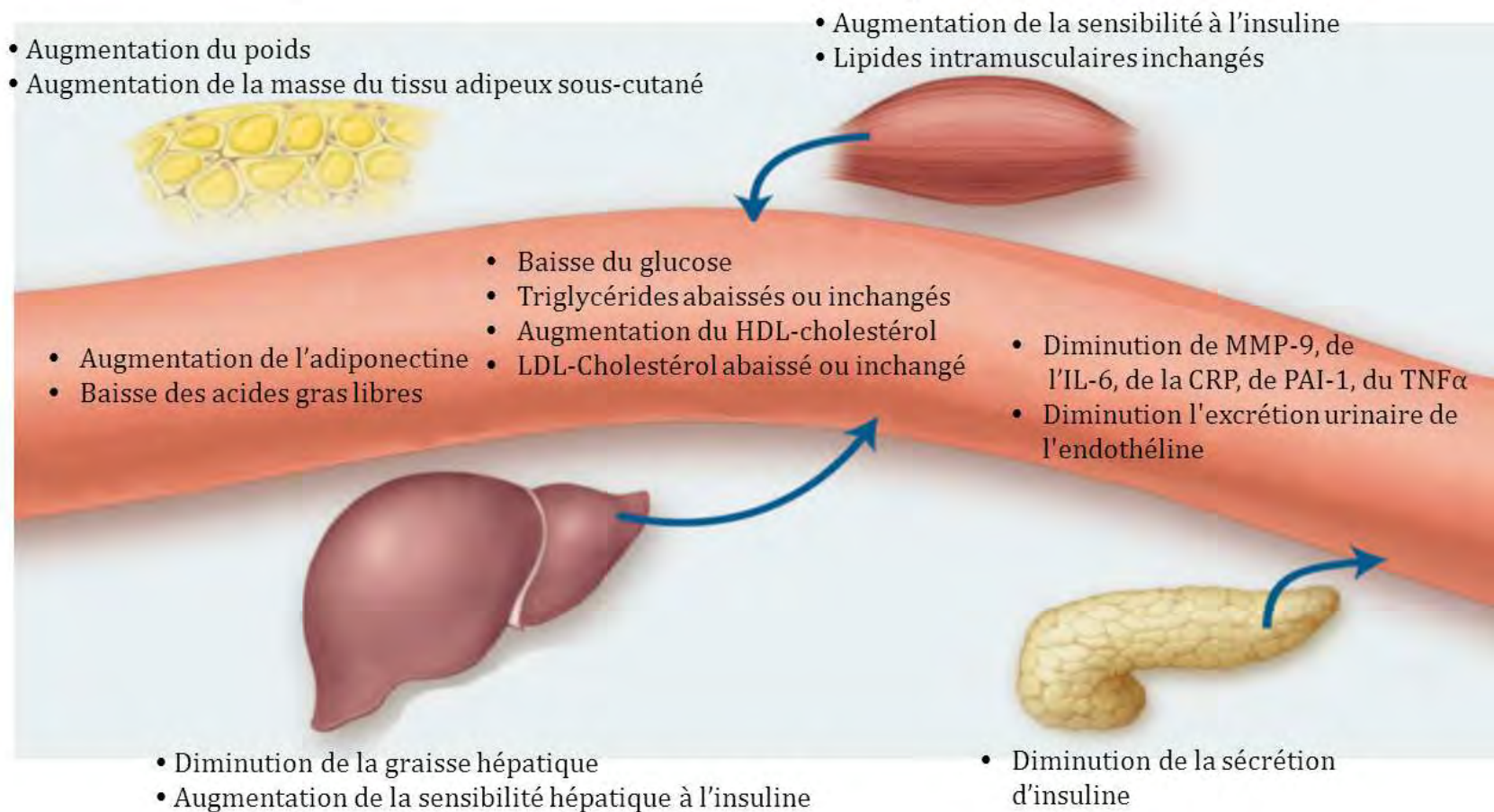


Figure 7. Mécanismes d'action des thiazolidinediones chez l'Homme (d'après [4]). CRP : C-Reactive Protein, IL-6 : interleukine 6, MMP-9 : Matrix MetalloProteinase 9, PAI-1 : Plasminogen-Activator Inhibitor type 1, TNF α : le Tumor Necosis Factor α .

2.2 PUBLICATION N°1 : La pioglitazone présente le profil pharmacologique d'un glitazar

2.2.1 Informations

- Titre : *Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar!*^[38]
- Auteurs : Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL, Petit P.
- Journal : *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012;68:1681-3.
- Date de publication : 12 mai 2012
- Contribution du doctorant co-auteur : participation à la recherche bibliographique, synthèse et analyse des données, rédaction et révision du manuscrit.

2.2.2 Questions posées

- Peut-on remettre en cause la sélectivité la pioglitazone pour les récepteurs PPAR γ ?
- Quelles seraient les conséquences d'une telle remise en cause ?

2.2.3 Contexte : les « glitazars », des agonistes mixtes PPAR α/γ

2.2.3.1 Le développement des « glitazars »

En raison de l'action des PPAR γ sur le métabolisme glucidique et l'action des PPAR α sur le métabolisme lipidique, des agonistes mixtes PPAR α/γ ont été développés au début des années 2000 afin de bénéficier aux patients diabétiques présentant à la fois dyslipidémie et hyperglycémie chroniques.^[39] Ces composés ont été nommés « glitazars » et de nombreuses firmes se sont lancées dans leur développement. Au cours des années 2000, le développement de tous les glitazars a été interrompu pour des raisons de sécurité (Tableau 3).^[40]

Tableau 3. Agonistes mixtes PPAR α / γ arrêtés au cours de leur développement (d'après [40]).

Firme	Nom	Arrêt de développement	Raison d'arrêt
Bristol-Myers Squibb	Muraglitazar (PARGLUVA)	2006	Evènements cardiovasculaires
AstraZeneca	Tesaglitazar (GALIDA)	2006	Insuffisance rénale
Eli Lilly	Naveglitazar	2006	-
NovoNordisk	Ragaglitazar	2004	Cancer de la vessie chez le rongeur
GlaxoSmithKline	Farglitazar	2003	
Kyorin, Merck, Banyu	-	2004	Hémangiosarcome chez la souris
Dr Reddy's Foundation	-	-	-
Japanese Tobacco, Pharmacia	-	2002	Œdème ?
Takeda	Imiglitazar	2003 (phase 3)	Augmentation des enzymes hépatiques
Kyorin pharmaceutical	MK-767	2005	Tumeurs chez la souris

Une des raisons évoquées pour l'échec de ces médicaments était la difficulté d'obtenir un composé présentant un équilibre entre les affinités de liaison avec les PPAR α et les PPAR γ . Sans cet équilibre, la dose pour assurer l'expression adéquate du récepteur avec la plus faible affinité devait être augmentée jusqu'à des valeurs supra-thérapeutiques provoquant ainsi la survenue d'effets indésirables.^[40,41]

Dans l'essai AleCardio (*Effect of Aloglitazar on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*), publié récemment, 7226 patients présentant un diabète de type 2 et un antécédent récent de syndrome coronarien aigu ont été randomisé pour recevoir l'aloglitazar (un nouvel agoniste mixte PPAR α / γ développé par la firme Roche) ou un placebo dans le but d'évaluer les bénéfices cardiovasculaires. L'essai a été arrêté prématurément par le comité de surveillance, en partie à cause d'une incidence accrue d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec aloglitazar (n=122, 3,4%) par rapport au placebo (n=100, 2,8%) (RR=1,22 ; IC 95% : 0,94 - 1,59).^[42]

Le chigitazar, un autre agoniste mixte PPAR α / γ produit par le laboratoire Chipscreen Biosciences, est actuellement en cours de développement (essai de phase 3 en Chine).^[43]

2.2.3.2 Effets urothéliaux des « glitazars »

Plusieurs agonistes mixtes PPAR α / γ ont entraîné lors des essais précliniques le développement de tumeurs et en particulier des cancers de la vessie chez le rongeur. Nous avons vu dans le tableau 3 ci-dessus que le ragaglitazar avait été arrêté en 2004 suite à la survenue de cancer de la vessie chez le rongeur.^[40] Par ailleurs, des rats males qui recevaient du muraglitazar pendant 21 mois avaient développé des cancers urothéliaux.^[44] Un effet cancérigène similaire a été rapporté avec le naveglitazar^[45] et un rapport de toxicologie animale de la FDA concluait qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs de la vessie était associée à l'exposition aux glitazars en général, et ceci de manière dose-dépendante.^[46]

2.2.4 Présentation

2.2.4.1 Objectifs

L'objectif de notre étude était de faire la synthèse des éléments bibliographiques disponibles pour évaluer les propriétés pharmacodynamiques de la pioglitazone et notamment sa sélectivité vis-à-vis des récepteurs PPAR γ .

2.2.4.2 Résultats

Nous présentons dans l'article les données pharmacodynamiques concernant la pioglitazone qui ont été publiées après la commercialisation et qui remettent en cause sa sélectivité pour les récepteurs PPAR γ . En réalité, aux concentrations correspondantes à l'usage humain, la pioglitazone présente un profil pharmacologique comparable à celui des glitazars : c'est-à-dire une activité mixte sur les PPAR α et les PPAR γ . En effet, nous remarquons que la pioglitazone exerce un agonisme partiel au niveau des récepteurs PPAR α correspondant à une activité intrinsèque de 60% de l'activité maximale de référence, valeur semblable aux autres glitazars pour lesquels nous disposons des données (minimum : 50%, maximum : 70%). La sélectivité γ/α de la pioglitazone, représentée par le rapport de la puissance PPAR γ (mesurée par l'inverse de la CE₅₀ PPAR γ) sur la puissance PPAR α (mesurée par l'inverse de la CE₅₀ PPAR α), a été évaluée selon les publications entre 2,15 et 11,0. Ces valeurs ne sont pas supérieures à celles observées pour les autres glitazars (minimum : 3,6, maximum : 92,9). La pioglitazone

n'est donc pas plus sélective pour les PPAR γ que les autres glitazars et ne présentent pas un caractère « hautement sélectif ». De plus, lorsque l'on compare la CE₅₀ PPAR γ à la concentration maximale (C_{max}) obtenue pour un dosage usuel de pioglitazone chez l'Homme (45mg), on note que le rapport C_{max}/ CE₅₀ PPAR γ varie de 0,59 à 0,91 selon les publications, correspondant ainsi à une activité PPAR α non négligeable aux doses usuelles.

2.2.4.3 Conclusion

Selon les données pharmacodynamiques à notre disposition, la pioglitazone et les glitazars semblent partager un profil pharmacodynamique similaire. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle ces produits pourraient partager également la même toxicité urothéliale (augmentation de l'incidence des cancers de la vessie).

2.2.5 Publication

Eur J Clin Pharmacol
DOI 10.1007/s00228-012-1299-1

LETTER TO THE EDITORS

Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar!

Dominique Hillaire-Buys · Jean-Luc Faillie ·
Jean-Louis Montastruc · Pierre Petit

Received: 18 April 2012 / Accepted: 18 April 2012
© Springer-Verlag 2012

Between 1995 and 2000, many peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists were developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Whereas PPAR α agonists (fibrates) improve lipid metabolism, PPAR γ agonists (thiazolidinediones) sensitize insulin action and improve glycemic control. The search for a wider pharmacodynamic effect with synergism on lipid and glucose homeostasis in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes led to the concept of dual-acting PPAR α and PPAR γ agonists [1, 2]. These dual agonists, named glitazars, were all stopped during preclinical or clinical development, mainly because of carcinogenic effects in animals, especially bladder tumors in male rats [3]. In September 2010, the U.S. Food and Drug Administration issued an alert in

connection with a potential relationship between the occurrence of bladder cancers in patients and the prescription of pioglitazone at high doses and for long periods [4].

Reviewing the PROactive study safety data, we reported that the incidence of bladder cancers was significantly higher in the pioglitazone-treated group than in the placebo group, with an estimated crude relative risk of 2.83 (95 % CI 1.02–7.85) [5]. This result is supported by a recent study from Neumann et al. [6], showing a dose-dependent increase in the incidence of bladder cancer in pioglitazone-exposed diabetic patients. Analysis of the pharmacological data published so far gives evidence that pioglitazone has a pharmacodynamic profile comparable to that of the glitazar compounds (Table 1); specifically, it has a dual pharmacological effect on both PPAR α and PPAR γ that can be obtained in humans at the concentrations clinically used.

In order to explain hyperplasia and bladder cancers in male rats during the preclinical development of pioglitazone, the Takeda group favored the hypothesis of urolithiasis [4, 7]. This hypothesis is supported by the presence of crystals causing continuous irritation, particularly in ventral bladder. Recently, Sato and colleagues reported data from a 24-month mechanistic study showing decreased formation of urinary micro-crystals when using an acidifying diet [7]; under these conditions, the elevated incidence of advanced proliferative changes in pioglitazone-treated animals was significantly decreased. However, the incidence of hyperplasia was not reduced, and the incidence of

D. Hillaire-Buys
Department of Medical Pharmacology and Toxicology,
CHRU Montpellier and INSERM U1058,
Montpellier, France

J.-L. Faillie
Department of Medical Pharmacology and Toxicology,
CHRU Montpellier,
Montpellier, France

J.-L. Montastruc
Department of Clinical Pharmacology and
Pharmacoepidemiology, CHRU Toulouse and INSERM U1027,
Toulouse, France

P. Petit (✉)
Department of Medical Pharmacology and Toxicology,
CHRU Montpellier and CNRS FRE3400,
Montpellier, France
e-mail: p-petit@chu-montpellier.fr

Table 1 Pharmacological properties of different human PPAR agonists

	PPAR α partial agonism	PPAR γ full agonism	Affinity PPAR α EC50 (μ M)	Affinity PPAR γ EC50 (μ M)	Selectivity γ/α^a	Ratio Cmax/EC50 α	Ratio Cmax/EC50 γ
Pioglitazone	60 %	140 %	4.3 6.7 ^c	2 0.6 ^c	2.15 11 ^c	0.91 ^b 0.59 ^{b,c}	1.97 ^b 6.55 ^{b,c}
Farglitazar	65 %	100 %	0.13	0.0014	92.9	NA	NA
Muraglitazar	70 %	110 %	0.1	0.002	50	NA	NA
Tesaglitazar	50 %	90 %	0.4	0.1	3.6	NA	NA
Ragaglitazar	50 %	110 %	3.2	0.6	5.3	NA	NA

Full agonists are compounds that are able to elicit a maximum response following receptor occupation and activation. Partial agonists are compounds that can activate receptors but are unable to elicit the maximum response of the receptor system

Values are from Rubenstrunk et al. [2], except when otherwise specified; NA not available

^aSelectivity γ/α is evaluated as PPAR α EC50/PPAR γ EC50

^bRatio Cmax/EC50 is calculated using data from Kasichayanula et al. [13]; pioglitazone 45 mg Cmax is 3.927 μ M

^cAccording to Duran-Sandoval et al. [1]

proliferative lesions more severe than simple hyperplasia was still 2.5 %, in comparison with 0 % in two independent control groups with 78 (mechanistic study) and 60 (original 2-year carcinogenicity study) animals. From these data, it can be concluded that the presence of microcrystals exacerbates a hyperplastic response but cannot be considered the sole cause of the hyperplastic changes, in contradiction to the “crystalluria hypothesis.”

A similar carcinogenic effect has been reported with naveglitazar, without urolithiasis as an inciting event [8, 9]. Urothelial cells coexpress PPAR α and PPAR γ , and an interaction study with rosiglitazone (PPAR γ agonist) and fenofibrate (PPAR α agonist), alone or in combination, showed synergy in inducing Egr-1 transcription factor [10], which was suggested as a candidate biomarker for the carcinogenic effect of dual-acting PPAR agonists [11]. Thus, urothelial carcinogenicity of dual-acting PPAR agonists may be caused by receptor-mediated effects. As the specific PPAR γ agonist rosiglitazone causes cancer promotion rather than initiation [12], PPAR α activation may have relevance for urothelial cancer initiation.

Considering the glitazar-like pharmacological profile of pioglitazone and the toxicological data, the potential risk of urothelial carcinogenicity of this compound independent of any changes in urinary parameters can be suggested. If a cytotoxic effect of some pioglitazone metabolites within the bladder cannot be excluded, these mechanisms may be nonexclusive and could exacerbate each other. This discussion underlines the fact

that deep examination of the pharmacodynamic properties of a new drug is absolutely necessary to properly evaluate or anticipate the side effect profile and to implement an appropriate risk management plan.

Disclosure statement The authors declare that there is no conflict of interest associated with this manuscript.

References

- Duran-Sandoval D, Thomas AN, Bailleul B, Fruchart JC, Staels B (2003) Pharmacologie des agonistes PPAR α et PPAR γ et des activateurs mixtes en développement clinique. *Med Sci* 19:819–825
- Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Fruchart JC, Staels B (2007) Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochem Biophys Acta* 1771:1065–1081
- El-Hage J (2004) Preclinical and clinical safety assessments for PPAR agonists. <http://www.fda.gov/cder/present/DIA2004/Elhage.ppt>. Accessed 1 March 2005
- Food and Drug Administration (2010) FDA drug safety communication: ongoing safety review of actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed 1 October 2010
- Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL (2011) Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 378:1543–1544
- Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H (2012) Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. doi:10.1007/s00125-012-2538-9
- Sato K, Awasaki Y, Kandori H, Tanakamaru ZY, Nagai H, Baron D, Yamamoto M (2011) Suppressing effects of acid-

- forming diet against the tumorigenic potential of pioglitazone hydrochloride in the urinary bladder of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 251:234–244
8. Long GG, Reynolds VL, Lopez-Martinez A, Ryan TE, White SL, Eldridge SR (2008) Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist: lack of evidence for urolithiasis as an inciting event. *Toxicol Pathol* 36:218–231
 9. Long GG, Reynolds VL, Dochterman LW, Ryan TE (2009) Neoplastic and non-neoplastic changes in F-344 rats treated with Naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist. *Toxicol Pathol* 37:741–753
 10. Egerod FL, Brüner N, Svendsen JE, Oleksiewicz MB (2010) PPAR α and PPAR γ are co-expressed, functional and show positive interactions in the rat urinary bladder urothelium. *J Appl Toxicol* 30:151–162
 11. Oleksiewicz MB, Southgate J, Iversen L, Egerod FL (2008) Rat urinary bladder carcinogenesis by dual-acting PPAR α + γ agonists. *PPAR Res* 2008:103167
 12. Lubet RA, Fischer SM, Steele VE, Juliana MM, Desmond R, Grubbs CJ (2008) Rosiglitazone, a PPAR gamma agonist: potent promoter of hydroxybutyl(butyl)nitrosamine-induced urinary bladder cancers. *Int J Cancer* 123:2254–2259
 13. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Zhang W, Pfister M, Griffen SC, Li T, LaCreta FP, Boulton DW (2011) Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 13:47–54

2.2.6 Discussion

La figure 8 (non publiée) complète les données présentes dans l'article en représentant sur une échelle la sélectivité PPAR γ /PPAR α de la pioglitazone et d'un plus grand nombre de glitazars ainsi que celle des fibrates (agonistes sélectifs PPAR α) et de la rosiglitazone (agoniste sélectif PPAR γ). La pioglitazone se situe dans des valeurs de sélectivité proche des glitazars, notamment de ceux qui ont été associés à une carcinogénicité animale.

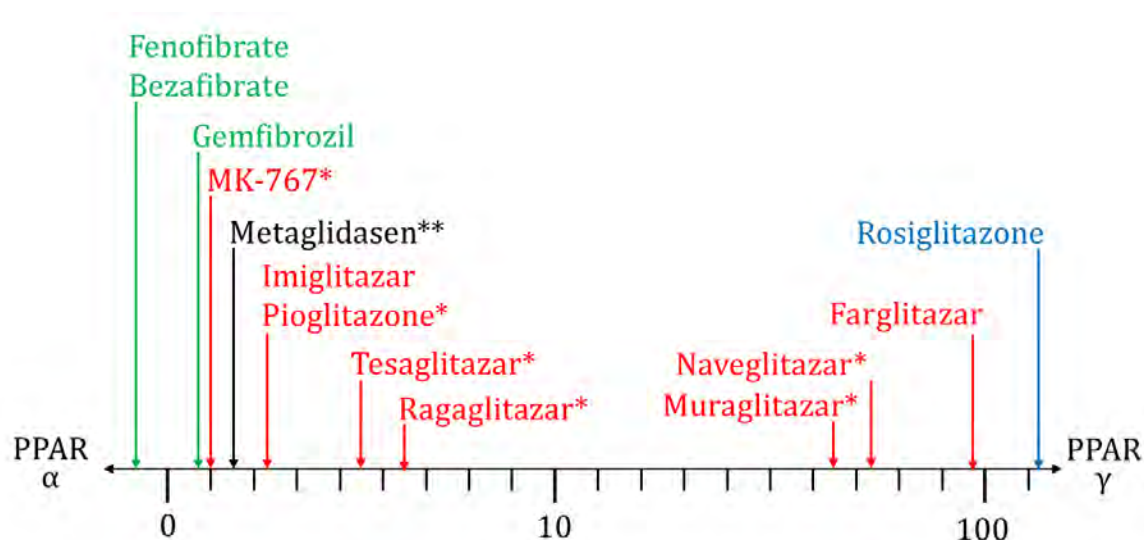


Figure 8. Echelle de sélectivité PPAR γ /PPAR α des agonistes PPAR (d'après Hillaire-Buys D, communication personnelle, CRPV-LR). La sélectivité PPAR γ /PPAR α est calculée par le rapport $CE_{50} \text{ PPAR}\alpha / CE_{50} \text{ PPAR}\gamma$.

* Agonistes PPAR associés à une carcinogénicité lors des études chez le rongeur.

** Le metaglidasen est un modulateur sélectif de PPAR (*SPPARM*).

Les données issues des essais cliniques des thiazolidinediones sont concordantes avec les résultats présentés dans cet article. En effet, des essais cliniques ont montré que l'utilisation de la pioglitazone entraînait une diminution des taux de triglycérides et de LDL-cholestérol par rapport à la rosiglitazone.^[4,47] Ceci peut s'expliquer par l'activité qu'exerce la pioglitazone sur les PPAR α alors que la rosiglitazone est un vrai agoniste sélectif PPAR γ . La rosiglitazone a également été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire)^[48] ce qui n'était pas le cas pour la pioglitazone. Dans l'essai randomisé PROactive (pioglitazone vs placebo), présenté plus loin dans ce travail, la

pioglitazone ne montrait aucun bénéfice pour les patients présentant des niveaux de triglycérides <150 mg/dL alors qu'une réduction de presque 40% des événements cardiovasculaires (critère composite secondaire) était observée pour les patients ayant des triglycérides >195 mg/dL. Les niveaux de triglycérides ont diminué de 11% avec la pioglitazone, alors que le taux de triglycérides a augmenté de 2% avec le placebo ($p<0,0001$), l'HDL cholestérol a augmenté de 19% avec la pioglitazone contre 10% avec le placebo ($p<0,0001$) et le LDL cholestérol a augmenté de 7,2% contre 4,9% ($p=0,003$).^[49] Ces effets traduisent probablement l'effet de l'agonisme partiel de la pioglitazone sur les PPAR α .

Les procès contre la firme Takeda pour des cas de cancers de la vessie aux Etats-Unis ont révélé que, lors de la révision des données d'autorisation (le label de la FDA) en 2002, il avait été question de mentionner délibérément l'activité PPAR α de la pioglitazone et que cette mention relevait d'une « *décision stratégique de haut niveau* ». C. Thom, la vice-présidente de la recherche et du développement de Takeda, avait à l'époque tenu ces propos : « *Il faut bien réfléchir avant de considérer délibérément l'activité PPAR α de la pioglitazone, comme une explication des effets lipidiques.* »^[50] Au final, la révision du label ne faisait pas état de l'activité PPAR α .

La pioglitazone, développée et commercialisée avant les glitazars, était donc en réalité un glitazar « avant l'heure », le seul finalement commercialisé. Au moment de leur développement, la FDA avait demandé que tous les glitazars complètent en totalité une évaluation de deux ans de toxicité préclinique avant de procéder à une phase III de plus 6 mois. Le muraglitazar, l'imiglitazar, le tesaglitazar étaient parvenus à atteindre la phase III avant d'être arrêtés pour des effets indésirables non reliés à la carcinogénèse.^[40] Le fait que la pioglitazone partage les effets indésirables urothéliaux des glitazars est concordant avec les travaux mettant en évidence le risque de cancer de la vessie associé à l'utilisation de la pioglitazone et qui sont présentés et discutés plus loin dans ce travail.

Lors de sa commercialisation, la pioglitazone a été décrite comme un agoniste « hautement sélectif » des récepteurs PPAR γ .^[51] Cet article souligne la nécessité d'être vigilant quant aux informations pharmacodynamiques interprétées et transmises par les firmes aux autorités réglementaires lors de l'autorisation de nouveaux médicaments. Cet exemple questionne sur la rigueur des expérimentations précliniques ou de leur interprétation par les personnes en charge. Une erreur dans la détermination initiale

des propriétés pharmacodynamiques d'un produit en développement peut avoir comme conséquence une mauvaise anticipation des risques potentiels et ainsi une surveillance inadaptée et inefficace.

2.3 PUBLICATION N°2 : Erreur de calcul sur le risque de cancer de la vessie dans les résultats d'un essai thérapeutique sur la pioglitazone

2.3.1 Informations

- Titre : *Pioglitazone and bladder cancer*^[52]
- Auteurs : Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL.
- Journal : *Lancet* 2011;378:1543-4; author reply 44-5.
- Date de publication : 1^{er} novembre 2011
- Contribution du doctorant co-auteur : participation à la recherche bibliographique, réalisation et interprétation de l'analyse statistique, rédaction et révision du manuscrit.

2.3.2 Questions posées

Peut-on remettre en cause les résultats concernant le risque de cancer de la vessie présentés dans les rapports d'étude de l'essai PROactive ?

2.3.3 Contexte : l'essai PROactive

L'essai randomisé PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) débuté en mai 2001, était le plus grand essai randomisé examinant spécifiquement les complications macrovasculaires des personnes atteintes de diabète de type 2. Dans sa conception, l'étude PROactive était un essai randomisé multicentrique, en double insu, comparant la pioglitazone au placebo en groupes parallèles et prévoyait le recrutement de 5000 patients diabétiques de type 2 ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire et recevant un antihyperglycémiant standard.^[53] Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité de toutes causes, la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une amputation majeure, d'un syndrome coronarien aigu, d'une intervention coronarienne percutanée, d'un pontage coronarien ou d'une revascularisation de la jambe. Les auteurs de l'étude ont également décrit leur «principal critère d'évaluation secondaire» : mortalité de toutes causes, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral. La survenue de cancer faisait partie des nombreux autres critères de jugement secondaires. L'essai était financé par les firmes commercialisant la pioglitazone.

Les résultats étaient présentés en septembre 2005 au congrès de *l'European Association for the Study of Diabetes* (EASD) à Athènes et publiés dans le *Lancet* en octobre 2005. Au total, 5238 patients de 321 centres dans 19 pays européens ont été randomisés dans le groupe pioglitazone (n=2605) ou placebo (n=2633). La durée moyenne de suivi était de 34,5 mois. Au total, 514 de patients dans le groupe pioglitazone et 572 dans le groupe placebo ont eu au moins un événement du critère composite primaire (HR=0,90 ; IC95% : 0,80 - 1,02 ; p=0,095). Les résultats sur le « principal critère d'évaluation secondaire » montraient un avantage en faveur de la pioglitazone (HR=0,84 ; IC95% : 0,72 - 0,98 ; p=0,027). Le taux médian d'HbA1c a diminué de 7,9% à 7,6% avec le placebo et de 7,9% à 7,0% avec la pioglitazone. Chez les patients ne recevant pas d'insuline au début de l'étude, le temps moyen d'utilisation d'insuline par 10% des patients était de 12 mois pour le groupe placebo contre 36 mois pour la pioglitazone. Le groupe pioglitazone présentait un gain moyen de poids de 3,6 kg, alors que le groupe placebo a perdu 0,4 kg. Le profil de sécurité était jugé bon. Les auteurs concluaient que « *chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont à haut risque cardiovasculaire, en comparaison au placebo, la pioglitazone améliore les résultats cardio-vasculaires, et réduit le besoin d'ajouter de l'insuline aux traitements hypoglycémisants* ». [49]

2.3.4 Présentation du travail

2.3.4.1 Les résultats concernant le risque de cancer de la vessie dans l'essai PROactive

Dans l'essai PROactive, il n'y avait pas de différence globale dans l'incidence des tumeurs malignes entre les deux groupes, mais un cancer de la vessie avait été reporté chez 14 patients du groupe pioglitazone (0,54%) contre six patients du groupe placebo (0,23%). Cette différence, proche de la significativité statistique (p=0,069) était jugée, lors de la présentation à Athènes comme « *beaucoup trop petite pour tirer des conclusions* ». [54] Les auteurs mentionnent que le comité de surveillance des données et de sécurité (*Data and Safety Monitoring Committee*) de l'essai PROactive a fait examiner les 20 cas de cancer de la vessie par deux experts externes (S. Cohen, onco-urologue de l'université du Nebraska et D. Phillips, spécialiste des carcinogènes environnementaux de l'*UK Institute of Cancer Research*) avant que l'insu ne soit levé et en insu l'un de l'autre. Les experts ont estimé que les 11 tumeurs survenues dans la première année (8

dans le groupe pioglitazone et 3 dans le groupe placebo) ne pouvaient pas être attribuables au médicament. Il restait donc 9 cas : 6 dans le groupe pioglitazone et 3 dans le groupe placebo ($p=0,309$). Parmi ceux-ci, respectivement 4 et 2 présentaient « *des facteurs de risque connus de cancer de la vessie (tabagisme, l'exposition à des agents cancérigènes potentiels, antécédents familiaux ou personnel de tumeur, infection des voies urinaires)* ». En tenant compte du délai de survenue de ces cas et des facteurs de confusion potentiels, les auteurs concluaient qu' « *il est peu probable que la différence observée soit liée à la pioglitazone* ».^[49] En 2009, les mêmes auteurs publiaient dans la revue *Drug Safety*, une analyse plus précise des données de sécurité de l'essai PROactive.^[55] Concernant la survenue de cancer de la vessie, les auteurs détaillaient les facteurs de risque présentés par les cas : « *Tous avaient des antécédents de tabagisme chronique, deux avaient des antécédents d'irritation chronique de la vessie, un cas avait des antécédents d'exposition cancérigène potentiel et un cas avait une tumeur vésicale précédente.* » De manière presque anecdotique, les auteurs signalaient également, entre parenthèse dans le texte de ce rapport, qu'un cas de cancer de la vessie appartenant au groupe placebo montrait en réalité une histologie bénigne : « *(although one of the three cases in the placebo arm had a benign histology)* ». Cette information impliquait donc qu'un cas de cancer de la vessie devait être retiré de l'analyse mais aucun nouveau calcul de risque n'était présenté.^[55] Aucun autre détail n'était fourni concernant cette information, toutefois, il est raisonnable de penser qu'elle pouvait être connue dès 2005. En effet, étant donné les doutes sur le risque de cancer de la vessie observés lors des études précliniques chez le rat mâle,^[56] les informations sur l'histologie des tumeurs vésicales était cruciales dans l'essai PROactive.

2.3.4.2 Recalcul du risque

Nous avons recalculé le risque de cancer de la vessie en prenant en compte tous les cas de cancers signalés parmi les patients randomisés dans l'essai PROactive. En supprimant le cas de tumeur bénigne du groupe placebo, les incidences devenaient 0,54% (14/2605) dans le groupe pioglitazone et 0,19% (5/2633) dans le groupe placebo. Le résultat du test statistique (test exact de Fisher) donnait un $p=0,040$: cette différence devenait donc statistiquement significative. Le risque relatif de cancer de la vessie associé à l'utilisation de la pioglitazone par rapport au placebo était 2,83 (IC95% : 1,02 – 7,85).

2.3.4.3 Conclusion

Ce résultat montre qu'une relation statistiquement significative entre la pioglitazone et le cancer de la vessie n'avait pas été présentée dans le rapport initial de l'étude PROactive en 2005 ni dans l'étude sur les données de sécurité en 2009. Leur publication aurait pu renforcer la surveillance médicale et réglementaire du risque.

2.3.5 Publication

Correspondence

Pioglitazone and bladder cancer

Pioglitazone, an agonist of the peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR), is a relatively new oral hypoglycaemic drug. Since its first approval in the USA in 1999, a potential link with bladder cancer has been a subject of debate. However, only in September, 2010, did the US Food and Drug Administration (FDA) issue an alert about a potential relation between the occurrence of bladder cancer and the prescription of pioglitazone at high doses for long periods.¹ In April, 2011, Piccini and colleagues,² using the FDA Adverse Event Reporting System database, revealed evidence to support a significant risk of bladder cancer associated with pioglitazone irrespective of treatment duration. In July, 2011, the European Medicines Agency issued a warning about the

potential for bladder cancer with pioglitazone.³

In the PROactive study,⁴ published in 2005 by Dormandy and colleagues, 14 (0.5%) cases of bladder neoplasm were reported in the pioglitazone group and six (0.2%) in the placebo group. This difference did not reach significance ($p=0.069$). In the overview of PROactive data published in 2009,⁵ Dormandy and colleagues anecdotally mentioned that, in the placebo group, one case in fact showed a benign histology. This information was presented in the text in brackets, but no new bladder cancer incidence was calculated. We reviewed the PROactive safety data presented in these two publications.

We found that the recalculated overall incidence in the pioglitazone group was statistically greater than in the placebo group: 0.54% (14/2605) versus 0.19% (5/2633), respectively (Fisher's exact test $p=0.040$). The estimated crude relative risk of bladder cancer was 2.83 (95% CI 1.02–7.85). As in the original article, this incidence did not take into account concomitant potential risk factors or treatment duration. However, this result shows a significant relation between pioglitazone and bladder cancer, which has not been presented in the PROactive study reports.

This finding, associated with the preclinical and clinical findings reported on the FDA website in 2004 (PPAR agonists were claimed to be multispecies, multistrain, multisex, and multisite carcinogens),⁶ could have led to an alert 5 years sooner. With this in mind, pioglitazone prescription could have been restricted, and monitoring of patients strengthened. Given the potential loss of opportunity for patients to have been treated otherwise or at least monitored carefully since 2005, vigilance and checking of all relevant safety data reported in clinical trials are crucial.

We declare that we have no conflicts of interest.

*Dominique Hillaire-Buys,
Jean-Luc Faillie, Jean-Louis Montastruc
d-hillaire@chu-montpellier.fr

Submissions should be made via our electronic submission system at <http://ees.elsevier.com/thelancet/>

Correspondence

*CHRU Montpellier, Department of Medical Pharmacology and Toxicology, Lapeyronie Hospital, 34295 Montpellier, France (DHB); Faculty of Medicine, University of Montpellier 1, Montpellier, France (DH-B, J-LF); CHU Nîmes, Department of Epidemiology and Clinical Research, Nîmes University Hospital, Nîmes, France (J-LF); CHRU Toulouse, Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France (J-LM); and Department of Pharmacoepidemiology INSERM U1027, Faculty of Medicine, University of Toulouse, Toulouse, France (J-LM)

- 1 Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm> (accessed Oct 1, 2010).
- 2 Piccini C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1369–71.
- 3 European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf (accessed Sept 21, 2011).
- 4 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, on behalf of the PROactive investigators. 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**: 1279–89.
- 5 Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; **32**: 187–202.
- 6 El-Hage J. Preclinical and clinical safety assessments for PPAR agonists. <http://www.docstoc.com/docs/75248557/Preclinical-and-Clinical-Safety-Assessments-for-PPAR-Agonists> (accessed Sept 21, 2011).

In June, 2011, the French and German regulatory bodies suspended pioglitazone over the risk of bladder cancer. The European Medicines Agency (EMA) considered the issue and, on July 21, 2011, concluded that there did seem to be a small increased risk of bladder cancer with pioglitazone.¹ Given this, and concerns about increased fractures and heart failure with pioglitazone,² it is not surprising that, in a recent *Lancet* webcast,³ thiazolidinediones were lumped with sibutramine and rimonabant as drugs that have recently “bombed out”. And yet type 2 diabetes is more than anything a disease of people dying prematurely of cardiovascular disease and there is substantial evidence that pioglitazone

causes cardiovascular benefit.² The widespread blindness to this evidence is attributable to the well known “failure” of the primary composite endpoint in pioglitazone’s randomised controlled trial, PROactive.⁴ But was this “failure” real?

Table 3 of the original *Lancet* publication of PROactive in 2005⁴ shows that the first six factors in PROactive’s primary composite endpoint: death, non-fatal myocardial infarction, silent myocardial infarction, stroke, leg amputation, and acute coronary syndrome are all less for pioglitazone than placebo and statistics show significant benefit for pioglitazone. It is only when the bottom two lines in the table—coronary and leg revascularisation—are added in that significance is lost. This outcome might be explained by pioglitazone preserving people from death, myocardial infarction, acute coronary syndrome, and leg amputation to be available for coronary or leg revascularisation.² Thus pioglitazone as an agent of cardiovascular benefit would reduce the need for coronary and leg revascularisation in some patients while increasing the number of patients available for these procedures, making it impossible to come to any conclusion on the basis of procedure-based endpoints.

Pioglitazone reduces glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and, by implication, microvascular complications, and substantially reduces the need for insulin.⁴ Furthermore, on the basis of the pathophysiology and progress of type 2 diabetes with time, there is a strong case that current ideal management would involve aggressive treatment combining metformin, pioglitazone, and agonists of the glucagon-like peptide 1 receptor with a target HbA_{1c} of less than 42 mmol/mol.⁵ It is worth noting that this combination of agents obviates the cost of home glucose monitoring and is devoid of hypoglycaemia risk.

Despite the EMA’s conclusion over bladder cancer risk, the overall

risk-benefit balance remains strongly in favour of continued use of pioglitazone, especially in patients with ischaemic heart disease (but without heart failure) or stroke.⁷

I have previously received educational sponsorship, speaker fees, and consultancy fees from several pharmaceutical companies including Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, and Takeda.

Robert Elford Ryder
bob.ryder@nhs.net

Department of Diabetes and Endocrinology, City Hospital, Birmingham B18 7QH, UK

- 1 European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer: benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf (accessed July 28, 2011).
- 2 Ryder REJ. Pioglitazone: an agent which reduces stroke, myocardial infarction and death and is also a key component of the modern paradigm for the optimum management of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011; **11**: 113–20.
- 3 Zimmet P. Controversies in diabetes: getting to the heart of the problem. <http://www.thelancet.com/education/at-the-limits/cardiology-and-diabetes-2011/controversies-in-diabetes> (accessed July 28, 2011).
- 4 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, on behalf of the PROactive investigators. 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**: 1279–89.
- 5 DeFronzo RA. Banting lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; **58**: 773–95.

Authors’ reply

In their letter, Dominique Hillaire-Buys and colleagues draw attention to a potential increase in bladder cancer risk with pioglitazone in PROactive. Although preclinical studies with pioglitazone showed bladder tumours in male rats, none was seen in female rats, mice of either sex, or other organs.^{1,2} For pioglitazone, a sex-specific and species-specific mechanism involving formation of urinary solids probably underlies bladder tumour formation in male rats,³ with good evidence that pioglitazone is not genotoxic.^{1,2}

These non-clinical findings did increase awareness of the potential

imbalance of bladder cancer (14 cases on pioglitazone vs six on placebo) seen in PROactive.^{4,5} Hillaire-Buys and colleagues correctly note that one placebo case was subsequently classified as benign. This was communicated promptly to regulatory authorities after publication of the PROactive report, and was included in the US product label in August, 2006. After exclusion of cases that occurred within 1 year (as recommended by a masked panel of independent bladder cancer experts owing to biological implausibility), there were six cases for pioglitazone and three for placebo (including the benign case).⁵ After further exclusion of those with concomitant risk factors (all smokers and some with multiple risk factors) and the benign case, only two pioglitazone cases and one placebo case remained.⁵ These numbers are far too low to suggest a risk imbalance, or to prompt the regulatory actions suggested by Hillaire-Buys and colleagues. Furthermore, overall cancer rates in PROactive were virtually identical in the two treatment groups (4% in each group), and breast cancer was less common with pioglitazone (three vs 11 cases).⁵

To better understand this potential safety signal, Takeda made a commitment to examine any potential long-term bladder cancer risk with pioglitazone. First, a large-scale, 10-year observational study (the KPNC diabetes registry) was begun in 2003. Interim results reported to the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA), and published recently,⁶ suggest no increased risk of bladder cancer with pioglitazone use overall, with a weak association with longer exposure. Second, an observational follow-up of PROactive is in progress, with interim analyses of cancers submitted every 2 years to the FDA and EMA. During 4 years of follow-up, new bladder cancer cases have in fact been more frequent in patients previously on placebo than in those previously on pioglitazone treatment (unpublished data).

Thus, although the bladder cancer results at the time of the original PROactive publication were not statistically significant, the issue was given appropriate attention during the study, correctly discussed in the publication, and reported to regulatory authorities. Furthermore, appropriate large, long-term studies to investigate this issue are in progress, with regular and full disclosure of results.

Ultimately, any potential for increased risk of bladder cancer with pioglitazone should be considered in the context of overall morbidity in type 2 diabetes. In his letter, Robert Ryder appropriately recognises the high burden of ischaemic cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. In the PROactive population of patients at high cardiovascular risk, there were 58 fewer composite primary endpoint events in the pioglitazone group than in the placebo group.⁴ Readers should, however, be reminded that this represented a non-significant 10% reduction in events, thus documenting ischaemic cardiovascular safety with pioglitazone, but not efficacy in reducing events.⁴ Other data suggest that these findings extend to lower-risk patients,⁷ and mechanistic studies (CHICAGO and PERISCOPE) have shown significantly less progression of the surrogate cardiovascular markers of carotid intima-media thickness and coronary atheroma volume by intravascular ultrasound compared with glimepiride.⁸ After the recent very thorough review by the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)⁹ of the benefits and risks of pioglitazone treatment, it is reassuring that the benefits outweigh the risks, and that the CHMP states that pioglitazone continues to be a valid option for treating certain patients with type 2 diabetes.

The PROactive study was supported by Takeda Pharmaceutical Company. EE, JAD, and MMB served on the PROactive Executive Committee and have been paid consultants to Takeda. RS served on the PROactive Executive Committee and is an employee of Takeda Pharmaceuticals North America.

**Erland Erdmann, John A Dormandy,
Massimo Massi-Benedetti,
*Robert Spanheimer**
rspanheimer@tpna.com

Klinik III für Innere Medizin, University of Cologne, Koeln, Germany (EE); Department of Clinical Vascular Research, St Georges Hospital, London, UK (JAD); University of Perugia, Medicine and Metabolic Diseases, Perugia, Italy (MM-B); and Department of Medical and Scientific Affairs, Takeda Pharmaceuticals North America, Deerfield, IL 60015, USA (RS)



Source: Photo Library

- 1 Takeda Pharmaceuticals. Actos (pioglitazone hydrochloride) tablets: US prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s0351bl.pdf (accessed July 26, 2011).
- 2 Takeda Pharmaceuticals. Actos: summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf (accessed July 26, 2011).
- 3 Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci* 2010; **113**: 349–57.
- 4 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, on behalf of the PROactive investigators. 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**: 1279–89.
- 5 Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; **32**: 187–202.
- 6 Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; **34**: 916–22.
- 7 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008; **10**: 1221–38.
- 8 Erdmann E, Wilcox R. Pioglitazone and mechanisms of CV protection. *QJM* 2010; **103**: 213–28.
- 9 European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf (accessed Aug 1, 2011).

2.3.6 Discussion

2.3.6.1 Discussion de l'article

L'argumentation développée dans les deux rapports de l'étude PROactive pour justifier l'écart du nombre de cas entre les deux groupes implique que les cas de cancer qui sont survenus dans la première année ou chez des patients présentant des facteurs de risque de cancer de la vessie ne sont pas attribuables au médicament. Nous pouvons remettre en cause ces affirmations. Tout d'abord, comme nous allons le développer plus loin (publication n°4), l'exclusion d'une période de latence pour imputer les cas de cancer au médicament ne s'applique que si on considère la pioglitazone comme inducteur de cancer. Dans cette hypothèse, il est vraisemblable qu'une année ne suffise pas pour qu'un cancer se développe au point d'être diagnostiqué et la présence d'autres facteurs de risque pourrait perturber l'évaluation du lien entre pioglitazone et cancer par des effets de confusion. Or, si des éléments existent pour suggérer un effet inducteur (la carcinogénicité chez le rat male *a priori* sain),^[56] nous montrons que les agonistes PPAR γ peuvent agir en potentialisant l'effet d'autres facteurs de risque (comme le tabac, les nitrosamines) ou en accélérant le développement de tumeurs existantes.^[57] Le diabète lui-même, parfois considéré comme un facteur de risque propre de cancer de la vessie, peut jouer un rôle important. Le mécanisme expliquant la survenue de cancer associé à la pioglitazone (et/ou à ses métabolites) implique probablement un effet carcinogène direct, une interaction avec d'autres facteurs de risque présents ou la promotion de lésions préexistantes. De ce point de vue, il n'est pas légitime de considérer les cancers survenus rapidement après le début de l'essai ou ceux associés à d'autres facteurs de risque comme non attribuables au médicament. La comparaison directe de tous les cas survenus dès le début de l'étude nous paraît justifiée. Nous notons également qu'au moins un des deux experts externes ayant analysé les cas n'était pas indépendant. Le docteur S. Cohen présentait des liens d'intérêts majeurs avec le laboratoire fabriquant la pioglitazone, liens déclarés dans des publications dont les résultats suggéraient l'absence de risque de cancer de la vessie lié à l'utilisation de la pioglitazone chez l'Homme.^[58,59] S. Cohen travaillait depuis plusieurs années pour Takeda comme consultant en chef relatif aux problèmes de cancer de la vessie.^[60] D'ailleurs, l'hypothèse « cristallurique » était appelée en interne « *Cohen's hypothesis* ». ^[50] Des informations rendues publiques par certains avocats au moment des procédures

judiciaires concernant les cancers de la vessie aux Etats-Unis mentionnent que dans un courriel adressé à S. Cohen en mars 2000, Takeda le remerciait pour son aide dans le fait que « *les problèmes relatifs à la vessie avaient presque disparu* ». [61] Lors de son audition, concernant l'essai PROactive, S. Cohen a lui-même admis que la limite d'un an pour l'exclusion des cancers de la vessie était arbitraire. [50]

Notre analyse montre un risque statistiquement significatif de cancer de la vessie qui aurait pu être publié dès 2005. Certes, le risque absolu serait faible (+0,35%) et le calcul du nombre de sujets à traiter pour nuire (*Number Needed to Harm, NNH*) serait de 286 patients : il serait nécessaire de traiter 286 patients avec la pioglitazone (pendant 34,5 mois en moyenne) pour observer un cas de cancer de la vessie supplémentaire attribuable au médicament. Cependant, comme nous le discutons plus loin (publication n°4), le cancer de la vessie est une maladie grave et un risque faible associé à l'exposition massive que représente un tel *blockbuster* entraîne un nombre substantiel de cas, non compensé par un bénéfice clinique prouvé. Le risque est donc faible mais non négligeable.

Il faut néanmoins être prudent quant à l'interprétation de la signification statistique du résultat sur un critère de jugement secondaire. L'essai PROactive présente de très nombreuses analyses statistiques et il n'était pas prévu de correction du risque de première espèce (α). Lors de comparaisons multiples (k comparaisons), le risque d'observer au moins un résultat significatif dû au hasard est de $1-(1-\alpha)^k$. Dans les tableaux de l'article de PROactive publié en 2005, plus de 60 tests statistiques sont présentés. Le risque global d'erreur peut être estimé à $1-(1-0,05)^{60}$ soit 95,4%. Certains discutent même plus généralement l'utilisation du seuil arbitraire du risque α de 5% qui est à la base du système actuel de démonstration de preuve scientifique. Dans un article intitulé « *Revised standards for statistical evidence* » publié en novembre 2013 dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*, V. Johnson, professeur de statistiques de l'université A&M du Texas, suggère que le phénomène de non-reproductibilité des études scientifiques est imputable à la conduite de tests statistiques utilisant des niveaux de signification anormalement élevés. [62] Comparée avec l'approche de l'inférence bayésienne, le seuil universel de 5% est considéré comme trop élevé et l'auteur propose l'utilisation de seuil de signification de 0,5% voire 0,1%.

La signification statistique du risque que nous avons recalculé n'a pas en réalité une grande valeur en termes de niveau de preuve apporté mais elle a, en revanche, une

importance plus grande sur l'impact des résultats en termes de communication. Les résultats de l'étude PROactive, un essai unique en son genre, étaient attendus par une grande part de la communauté des diabétologues et des cardiologues. La communication autour de ses résultats dépasse l'interprétation raisonnée des analyses statistiques. Il est intéressant de voir, à ce propos, comment le résultat significatif sur le « principal critère de jugement secondaire » d'efficacité a été mis en avant dans la conclusion du résumé et de l'article, au détriment du résultat non significatif sur le critère de jugement principal d'efficacité. La publication d'un résultat significatif sur le critère secondaire évaluant le risque de cancer de la vessie aurait eu un retentissement important dans la communauté médicale.

Les résultats réels de l'étude PROactive n'auraient représenté en aucun cas, à eux seuls et dans le contexte de 2005, la preuve scientifique de l'association du cancer de la vessie à la pioglitazone. Cependant, leur publication aurait renforcé le signal déjà présent et aurait pu permettre une mise en place plus précoce des mesures de minimisation du risque (prises effectivement 6 ans après, en 2011).^[63,64]

2.3.6.2 Discussion de la réponse des auteurs de l'essai PROactive

En novembre 2011, la revue *Lancet* publiait notre article simultanément avec une lettre de réponse cosignée par certains auteurs de l'étude PROactive (E. Erdmann, J. A. Dormandy, M. Massi-Benedetti) et par le responsable du laboratoire Takeda pour l'Amérique du Nord (R. Spanheimer).

Les auteurs mentionnent en premier lieu que, selon eux, les études animales de carcinogénicité de la pioglitazone montraient que le risque de cancer de la vessie était spécifique aux rats mâles à cause d'une propension spécifique du rat à produire des microcristaux irritants la paroi ventrale de la vessie (hypothèse cristallurique). Dans la publication n°4, nous discutons ce point et montrons qu'en réalité le mécanisme pouvait être indépendant de la microcristallurie donc potentiellement transposable chez l'Homme. Un fait important est la survenue d'hyperplasies également au niveau de la paroi dorsale de la vessie des rongeurs.^[65]

Concernant le cas de tumeur bénigne dans le groupe placebo, les auteurs déclarent l'avoir communiqué rapidement aux autorités réglementaires qui l'ont indiqué dans le document d'information officiel états-unien (équivalent du Résumé des Caractéristiques du Produit) en août 2006. Nous avons étudié ce document, il y est

inscrit : « Dans deux études de trois ans, la pioglitazone a été comparé à un placebo ou au glyburide, il y avait 16/3656 (0,44%) des rapports de cancer de la vessie chez les patients prenant la pioglitazone par rapport à 5/3679 (0,14%) chez les patients ne prenant pas la pioglitazone. »^[66] Nous notons que l'étude PROactive n'est pas spécifiquement citée, il est évoqué l'existence d'un essai pioglitazone vs glyburide apparemment non publié et il n'est rapporté aucune comparaison statistique. D'après les chiffres présentés dans ce texte, le calcul du risque relatif donne 3,23 (IC95% : 1,13 – 11,29 ; p=0,016). Le texte ne mentionne aucune précaution d'emploi spécifique au risque de cancer de la vessie.

Les auteurs décrivent ensuite l'exclusion des cas attribuables au médicament selon le délai d'apparition et la présence de facteurs de risque par des « experts du cancer de la vessie indépendants ». Les auteurs concluent que « ces chiffres sont beaucoup trop faibles pour suggérer un excès de risque, ou pour inciter les mesures de réglementation proposées par Hillaire-Buys et collègues. » Nous avons plus haut discuté de ce point et de l'indépendance des experts.

Les auteurs signalent ensuite que Takeda s'est engagé à examiner tout risque potentiel de cancer de la vessie à long terme, par la mise en place en 2003 d'une grande étude de cohorte d'une durée de 10 ans (l'étude KPNC). Ses résultats intermédiaires (à 5 ans) ne suggéraient pas de risque accru de cancer de la vessie avec la pioglitazone dans l'ensemble, cependant une faible association étaient mise en évidence avec les expositions supérieures à 2 ans (HR=1,4 ; IC95% : 1,03 – 2,0). Ce résultat avait fait l'objet d'une alerte publiée sur le site de la FDA en septembre 2010.^[67,68] Le 29 août 2014, sur son site internet, Takeda annonçait que les résultats définitifs (à 10 ans) de cette cohorte n'indiquaient pas d'augmentation significative du risque associée à l'exposition à la pioglitazone sur le long terme.^[69] Notons que cette annonce fait suite à la confirmation de condamnation des laboratoires Takeda et Lilly à verser 9 milliards de dollars à 2900 plaignants aux Etats-Unis dans le cadre des procès de la pioglitazone. Les résultats complets et la méthodologie détaillée de l'étude citée ne sont pas encore publiés. Cependant, nous avons pu analyser les résultats intermédiaires à 8 ans. Contrairement à l'analyse à 5 ans, les expositions longues à la pioglitazone n'étaient pas associées à un risque significativement accru de cancer de la vessie, malgré des valeurs de HR du même ordre de grandeur : comparé à une exposition inférieure à 1,5 ans, HR_{1,5-4 ans}=1,19 (IC95% : 0,91 – 1,57) et HR_{>4 ans}=1,38 (IC95% : 0,97 – 1,96). Toutefois, un changement dans la méthodologie de mesure de la durée d'exposition était mentionné,

mais non entièrement détaillé, ni justifié. Aussi, une augmentation importante du risque était observée dans le sous-groupe des non-fumeurs utilisant la pioglitazone depuis plus de 4 ans (HR=1,49 ; IC95% : 1,00 – 2,22) ou des dose cumulées > 35 000mg (HR=1,56 ; IC95%: 1,10 – 2,21). Ces résultats n'ont pas été commentés dans ce rapport.^[70]

Les auteurs signalent ensuite qu'un suivi observationnel de l'essai PROactive a été réalisé : « *A quatre ans de suivi, les cancers de la vessie ont été plus fréquent dans le groupe initialement sous placebo que dans le groupe initialement sous pioglitazone (données non publiées)* ». Les résultats de cette étude à six ans de suivi ont été publiés en janvier 2014.^[71] Sur les 5238 patients randomisés, 3599 (74%) ont participé au suivi observationnel. Les groupes comparés sont les groupes initialement randomisés dans l'essai PROactive et qui ont été suivis pendant 5,8 ans en moyenne après la fin de l'essai, de manière observationnelle, sans aucun contrôle de l'intervention. Sur la période combinée (randomisée et observationnelle), les cas de cancer de la vessie était 23/2605 (0,9%) dans le groupe « pioglitazone » et 22/2633 (0,8%) dans le groupe « placebo » (RR=1,06 ; IC95% : 0,59 – 1,89). Cependant, seulement 246 patients (13,5%) du groupe pioglitazone avaient signalé une utilisation de pioglitazone au cours du suivi observationnel et, à l'inverse, ils étaient 179 patients (10,0%) dans le groupe placebo. La comparaison de ces groupes d'exposition n'est pas pertinente, une trop faible proportion de patients ayant continué la pioglitazone après la fin de l'essai interventionnel (en partie probablement pour des raisons économiques). Il ne s'agit donc pas d'une analyse en « intention de traiter ». L'analyse statistique adéquate prenant en compte les expositions réellement déclarées ne semble pas avoir été réalisée. Nous notons, par ailleurs, que ni le critère de jugement principal, ni le « principal critère de jugement secondaire » ne présentait de résultat statistiquement significatif.

2.4 PUBLICATION N°3 : Présentation d'une étude pharmacoépidémiologique sur le lien entre pioglitazone et cancer de la vessie avec contrôle optimal des biais

2.4.1 Informations

- Titre : *Pioglitazone and the risk of bladder cancer*^[72]
- Auteurs : Hillaire-Buys D, Faillie JL.
- Journal : *British Medical Journal* 2012;344:e3500.
- Date de publication : 2 juin 2012
- Contribution du doctorant co-auteur : lecture critique et analyse méthodologique de la littérature, rédaction et révision du manuscrit.

2.4.2 Présentation du travail

En mai 2012, à la suite la lettre publiée dans le *Lancet*, le *British Medical Journal* nous invitait à écrire un éditorial pour introduire une nouvelle étude pharmacoépidémiologique sur le lien entre pioglitazone et cancer de la vessie.

Publiée par L. Azoulay de l'équipe du Professeur S. Suissa à l'université McGill de Montréal, cette étude cas-témoins nichée a utilisée la base de donnée britannique du GPRD (*General Practice Research Database*) pour construire une grande cohorte de 115 727 patients débutant un antihyperglycémiant oral entre janvier 1988 et décembre 2009, âgés de plus de 40 ans et sans antécédent de cancer de la vessie. Au total, 376 cas de cancers de la vessie ont été appariés à 6699 témoins sur l'âge, le genre, l'année d'entrée dans la cohorte et la durée du diabète (traité pharmacologiquement). Les analyses étaient ajustées sur l'HbA1c, la consommation excessive d'alcool, l'obésité, le tabagisme, les antécédents vésicaux et les médicaments du diabète. Comparée aux autres antihyperglycémiants (rosiglitazone exclue), l'utilisation de la pioglitazone était associée à une augmentation de 83% du risque de cancer de la vessie (OR=1,83 ; IC95% : 1,10 – 3,05). Des relations dose-effet étaient retrouvées avec la durée d'utilisation et la dose cumulée. En particulier, le risque était doublé pour les utilisateurs de plus 24 mois (OR=1,99 ; IC95% : 1,14 – 3,45). Aucune association n'était retrouvée lorsque la rosiglitazone était comparée aux autres médicaments du diabète.^[73]

Sept autres études observationnelles avaient précédemment analysé ce risque spécifique, leurs résultats étaient contradictoires et des biais importants n'étaient pas suffisamment contrôlés. L'étude présentée dans cet éditorial utilisait une méthodologie

permettant de limiter ces biais et permettait de conclure avec une plus grande assurance.

Cet éditorial présentait donc cette étude et résumait les différents éléments à disposition pour supporter l'existence du risque de cancer de la vessie associée à la pioglitazone. Cet éditorial a été la trame de l'article de synthèse présenté plus loin (publication n°4).

2.4.3 Publication

BMJ

BMJ 2012;344:e3500 doi: 10.1136/bmj.e3500 (Published 31 May 2012)

Page 1 of 2

EDITORIALS

Pioglitazone and the risk of bladder cancer

Risks seem to outweigh benefits as yet more evidence emerges

Dominique Hillaire-Buys *associate professor*, Jean-Luc Faillie *lecturer*

Department of Medical Pharmacology and Toxicology, CHRU Montpellier, 34295 Montpellier, France

Therapeutic strategies must be chosen with an accurate and updated assessment of both expected benefits and potential risks to sustain the confidence of patients and guarantee safety. In a linked study (doi:10.1136/bmj.e3645), Azoulay and colleagues found that more than two years daily exposure to pioglitazone doubled the risk of bladder cancer.¹ They also found an association between bladder cancer and both the dose and the duration of pioglitazone treatment.¹ This nested case-control study benefits from the use of data from the large high quality General Practice Research Database. A new user design was used for the first time to study this particular risk. Strengths of the study also include adjustment for many confounders, the matching of case and controls on duration of follow-up, and comparison with the incidence of bladder cancer in patients exposed to rosiglitazone. These allowed the study's authors to draw reliable conclusions with a minimal risk of indication bias due to severity of diabetes.

Much is known that places the current findings in context. Firstly, it has recently been shown that pioglitazone has a pharmacological profile comparable to that of the glitazar compounds.² These dual α and γ peroxisome proliferator activated receptor agonists were developed to improve both glucose and lipid metabolic parameters but were rapidly withdrawn mainly on the grounds of carcinogenic effects in animals.

Secondly, before marketing authorisation (1999 in the United States, 2000 in Europe), preclinical data on pioglitazone reported the occurrence of bladder cancers in male rats.³ These data were added to the pioglitazone Summary of Product Characteristics without specific information for prescribers, particularly recommendations for patient selection and monitoring. That the risk of bladder cancer might be comparable in humans was rejected by a mechanistic hypothesis that involved pioglitazone induced urolithiasis leading to chronic irritation of the bladder in rats. Surprisingly, urine analysis data from clinical trials were not extensively investigated. Later, in 2011, experimental work showed that although an acid forming diet reduced both the number of calculi and bladder cancers in male rats, the diet did not reduce the incidence of hyperplasia.⁴

Thirdly, in the 2005 report of the PROactive randomised clinical trial, which compared pioglitazone with placebo, the number

of true bladder cancers was not correctly counted in the placebo arm, which masked the difference between groups.⁵

Fourthly, additional information from postmarketing observational studies suggests a positive association between chronic exposure to pioglitazone and bladder cancer. These studies included one study of the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (reporting odds ratio 4.30, 95% confidence interval 2.82 to 6.52)⁶; one interim analysis of the US Kaiser Permanente Northern California prospective cohort (exposure >2 years: hazard ratio 1.4, 1.03 to 2.0),⁷ which resulted in an FDA warning on September 2010⁸; and one retrospective cohort from the French health insurance database (overall hazard ratio 1.22, 1.05 to 1.43; exposure >2 years 1.34, 1.04 to 1.79),⁹ which led to the suspension of pioglitazone in France in June 2011.¹⁰ Since then, two retrospective cohorts using the Taiwanese reimbursement database failed to show any significant association: one may have lacked statistical power,¹¹ and the other could not exclude a potential increased risk for exposure greater than three years (odds ratio 1.56, 0.51 to 4.74).¹²

Lastly, on 20 December 2011, the last version of the Summary of Product Characteristics for pioglitazone showed that, in a meta-analysis of randomised clinical trials, cases of bladder cancer were reported more often with pioglitazone (19 cases in 12 506 patients; 0.15%) than in control groups (seven cases in 10 212 patients; 0.07%), with a hazard ratio of 2.64 (1.11 to 6.31; P=0.029).³

Since then, the European Medicines Agency stated that pioglitazone is contraindicated in patients with current bladder cancer, a history of bladder cancer, or uninvestigated macroscopic haematuria, and that risk factors for bladder cancer should be assessed before starting pioglitazone treatment. Patients are advised to report macroscopic haematuria or other urinary symptoms promptly.¹³ These criteria may not be sufficient to avoid the exposure of patients at risk and to properly monitor treated patients.

Taking into account Azoulay and colleagues' current findings and given the consistency of these results, the relative strength of the association, the dose-response effect, the known pharmacodynamic characteristics of pioglitazone, and evidence of a significant association in a meta-analysis of randomised

d-hillaire@chu-montpellier.fr

trials, it can confidently be assumed that pioglitazone increases the risk of bladder cancer. It also seems that this association could have been predicted earlier. Worldwide, exposure to pioglitazone is estimated to be more than 20 million patient years.¹³ Considering that the benefit of pioglitazone in reducing cardiovascular events is questionable, prescribers who are ultimately responsible for therapeutic choices can legitimately question whether the benefit-risk ratio of pioglitazone is still acceptable for their patients with diabetes.

Competing interests: Both authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Provenance and peer review: Commissioned; not externally peer reviewed.

- 1 Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;344:e3545.
- 2 Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL, Petit P. Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar! *Eur J Clin Pharmacol* [forthcoming].

- 3 Actos. Product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (updated 20 December 2011). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109165.pdf.
- 4 Sato K, Awasaki Y, Kandori H, Tanakamaru ZY, Nagai H, Baron D, et al. Suppressive effects of acid-forming diet against the tumorigenic potential of pioglitazone hydrochloride in the urinary bladder of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;251:234-44.
- 5 Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011;378:1543-4; author reply 4-5.
- 6 Piccini C, Molola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369-71.
- 7 Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Biker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
- 8 Food and Drug Administration. Drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. www.fda.gov/oc/2012/08/DrugSafety/ucm226214.htm.
- 9 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; published online March 31.
- 10 AFSSAPS. Use of medications containing pioglitazone (Actos, Competact) suspended. 2011. www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf.
- 11 Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care* 2012;35:278-80.
- 12 Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Arnold Chan K. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;55:1462-72.
- 13 European Medicines Agency. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact. 2011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf.

Cite this as: *BMJ* 2012;344:e3500

© BMJ Publishing Group Ltd 2012

2.4.4 Discussion

Les caractéristiques et les résultats de l'ensemble des études observationnelles ayant étudié le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone sont présentés en détail dans l'article de synthèse suivant (tableaux 1 et 2 de la publication n°4). Parmi les limites des études pharmacoépidémiologiques décrites dans la première partie de notre travail (section 1.2.3), cet éditorial nous permet d'illustrer et de revenir sur certains points méthodologiques importants.

Azoulay *et al.* ont restreint leur analyse principale à l'étude des cas ayant au moins un an d'utilisation de pioglitazone. Or, l'induction de cancer ne pourrait pas être l'unique mécanisme impliqué dans le cas de la pioglitazone et des effets de promotions peuvent être mis en évidence sur des suivis relativement courts. C'est pourquoi Azoulay *et al.* ont, à juste titre, réalisé une analyse de sensibilité sans tenir compte du temps de latence de un an. Les résultats de cette analyse étaient similaires à ceux de l'analyse principale. La réalisation des deux analyses semble être la bonne stratégie. La prise en compte d'une période de latence permet, en premier lieu, d'éviter de considérer comme imputables au médicament les cancers prévalents non diagnostiqués ou asymptomatiques au début de l'exposition. De plus, les modifications du traitement médicamenteux peuvent être même secondaires au cancer lui-même créant ainsi une situation de causalité inverse. La période de latence doit toutefois être analysée (par exemple lors d'analyse de sensibilité la faisant varier) pour pouvoir étudier le potentiel de promotion de lésions précancéreuses par le médicament à l'étude.

Les études pharmacoépidémiologiques utilisant les grandes bases de données sont souvent appréciées pour leurs grands effectifs assurant puissance statistique. Or, dans l'étude d'événements rares (l'incidence du cancer de la vessie chez les diabétiques est estimée entre 50 à 100/100 000 personnes-années), le nombre de cas analysés peut parfois être trop faible pour fournir une puissance statistique suffisante. C'est le cas de certaines études du lien entre pioglitazone et cancer de la vessie.

Le diabète de type 2 est considéré comme un facteur de risque de cancer de la vessie et ce risque augmenterait avec la durée de diabète.^[74-76] La pioglitazone étant utilisée principalement en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, la comparaison avec d'autres médicaments peut être source d'un biais dû à des différences de sévérité du diabète entre les groupes comparés. Ce biais peut être limité lorsque les analyses sont appariées ou ajustées sur l'HbA1c, la durée du diabète ou la durée d'utilisation du médicament. Or, dans la

majorité des études, les résultats biologiques ne sont pas disponibles et l'antériorité des données n'est pas suffisante. Azoulay *et al.* ont pu prendre en compte ces facteurs. En outre, les résultats non significatifs obtenus pour la rosiglitazone (qui partage la même indication que la pioglitazone) suggèrent également l'absence de biais d'indication.

Aussi, l'analyse des nouveaux utilisateurs de médicaments du diabète est primordiale. Grâce aux données du GPRD remontant jusqu'aux années 1980, Azoulay *et al.* ont pu s'assurer que l'ensemble des patients inclus étaient des nouveaux utilisateurs alors que beaucoup d'autres études présente une proportion importante d'utilisateurs prévalents : les inclure fausse les données sur les durées d'exposition et les exclure réduit la puissance statistique et peut introduire des biais de sélection.

Dans le diabète de type 2, les changements dans l'utilisation des médicaments sont fréquents, ainsi, dans les modèles de survie des cohortes suivies pendant plusieurs années, la prise en compte de l'exposition comme variable dépendante du temps est cruciale mais augmente la complexité des calculs rendant les analyses plus difficiles. La méthodologie de l'étude cas-témoins nichée utilisée par Azoulay *et al.* permet de s'affranchir de ces phénomènes de variation au cours du suivi tout en produisant des estimations correctes du risque.

2.5 PUBLICATION N°4 : Synthèse sur le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone

2.5.1 Informations

- Titre : *Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn?*^[77]
- Auteurs : Jean-Luc Faillie, Pierre Petit, Jean-Louis Montastruc, Dominique Hillaire-Buys
- Journal : *Drug Safety* 2013;36:693–707
- Date de publication : 20 juillet 2013

2.5.2 Questions posées

- Quelles sont les données d'évaluation du risque de cancer de la vessie associé la pioglitazone ? Quelles étaient les études, leur dessin et leurs résultats ?
- Quelle a été la séquence chronologique des données issues de la littérature scientifique et des mesures règlementaires engagées ?
- A partir de cet exemple, quelles propositions peuvent-elles être envisagées pour améliorer l'évaluation et la gestion du risque médicamenteux ?

2.5.3 Contexte : l'histoire de la commercialisation des précédentes thiazolidinediones

La discussion autour du risque de cancer de la vessie présentée dans cet article s'inscrit dans la suite des événements concernant la commercialisation des précédentes thiazolidinediones (troglitazone et rosiglitazone). Il est intéressant de noter que les évènements survenus au cours développement de chaque thiazolidinedione présentent de fortes similitudes.

2.5.3.1 Troglitazone

La troglitazone a été approuvé dans diabète de type 2 en janvier 1997 aux Etats-Unis. Pourtant, la preuve d'une efficacité supérieure aux médicaments antihyperglycémiantes présents sur le marché n'avait pas été montrée et un rapporteur avait fait part de ses interrogations sur un risque hépatotoxique suspecté lors des essais cliniques pré-marketing.^[78,79] La troglitazone n'a pas été commercialisée en France mais elle l'a été au Japon et au Royaume-Uni. Elle fut, dès l'année de son arrivée sur le marché américain, un grand succès commercial, représentant jusqu'à 12% du marché des

antihyperglycémiant oraux en juillet 1997, grâce notamment à une stratégie marketing destinée aux patients diabétiques ayant pour message que la troglitazone pourrait prévenir du recours à l'insuline.^[78] Cependant, en décembre 1997, un total de 130 cas de réactions hépatiques incluant des hépatites nécrotiques et des insuffisances hépatiques graves avaient été rapportés aux Etats-Unis et au Japon.^[80] Parmi ces cas, 6 avaient été mortels. La troglitazone fut alors retirée du marché au Royaume-Uni mais demeura autorisée pendant plus de deux ans supplémentaires aux Etats-Unis et au Japon. Les décisions de la FDA concernant la troglitazone ont été vivement critiquées dans la presse particulièrement pendant cette période de maintien de commercialisation.^[81] Au moment de son retrait aux Etats-Unis, 94 cas d'insuffisance hépatique aigüe avaient été signalés et, en 2006, Graham *et al.* estimaient que l'incidence des insuffisances hépatiques aigües était 240 fois plus fréquentes chez les utilisateurs de troglitazone qu'en population générale.^[82] Aussi, il a été révélé que, lors des essais pré-marketing, les patients traités par troglitazone présentaient plus fréquemment des élévations anormales des enzymes hépatiques que les patients du groupe placebo et que ces anomalies étaient en réalité plus graves qu'initialement rapportées. Des signaux manifestes d'un risque d'hépatotoxicité grave associé à la troglitazone étaient à la disposition du fabricant avant que la troglitazone n'ait été approuvée en Janvier 1997.^[83] En 2006, commentant l'article d'E. Gale intitulé « *Troglitazone: the lesson that nobody learned?* », ^[78] J. S. Cohen notait que si l'information sur les événements hépatiques de la phase III avait été fidèlement transmise au moment de son autorisation, de nombreux médecins auraient utilisé la troglitazone avec beaucoup plus de prudence voire auraient évité de la prescrire.^[83]

2.5.3.2 Rosiglitazone

La rosiglitazone a été commercialisée en 1999 aux Etats-Unis et enregistrée au niveau européen en juillet 2000 en procédure centralisée. Elle était indiquée en monothérapie en cas de contre-indication à la metformine, en bithérapie et en trithérapie associée à la metformine et/ou une sulfonyleurée. La rosiglitazone montrait une efficacité modeste sur le contrôle glycémique (réduction du taux d'HbA1c de l'ordre de 0,3% en association à une sulfonyleurée en comparaison à l'association metformine et sulfonyleurée) et n'avait pas fait preuve de bénéfice en termes de morbidité.^[84-86] Les principaux effets indésirables présentés faisaient notamment état d'une prise de

poids, d'œdèmes des membres inférieurs par rétention hydrosodée et d'un risque d'insuffisance cardiaque (d'où une contre-indication dans l'insuffisance cardiaque).

En 2007, alors que la rosiglitazone était rapidement devenue un *blockbuster* du laboratoire Glaxo-Smith-Kline, une méta-analyse publiée par S. E. Nissen et K. Wolski incluant 42 essais cliniques d'une durée de plus de 24 semaines (27 847 patients) mettait en évidence une augmentation significative de 43% du risque d'infarctus du myocarde (OR=1,43 ; IC95% : 1,03 – 1,98 ; p=0,03) et une augmentation de 64% à la limite de la significativité de la mortalité cardiovasculaire (OR=1,64 ; IC95% : 0,98 – 2,74 ; p=0,06) chez les patients recevant la rosiglitazone par rapport au placebo ou aux comparateurs actifs (sauf la pioglitazone).^[48] Une seconde méta-analyse de 19 essais dans lesquels la rosiglitazone était comparée à la pioglitazone montrait également un sur-risque cardiovasculaire pour la rosiglitazone.^[87] Entre la publication de ces méta-analyses et l'année 2010, une dizaine d'études pharmacoépidémiologiques ont été réalisées.^[88-97] La rosiglitazone augmentait le risque d'infarctus du myocarde pour huit d'entre elles,^[89,90,93,95-97] de manière significative pour trois d'entre elles.^[88,90,97] En comparaison à la pioglitazone, seul Graham *et al.* montrait un risque significatif d'accident vasculaire cérébral^[91] parmi les 3 études ayant évalué ce risque,^[91,92,96] 4 études montraient également un risque d'insuffisance cardiaque^[91-93,96] et 3 un sur-risque de mortalité cardiovasculaire.^[91,93,96] Le nombre de personnes à traiter nécessaire afin d'observer un évènement cardiovasculaire (critère composite comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire, insuffisance cardiaque ou décès) variait de 60 à 93 patients.^[91,93]

Les données de pharmacovigilance internationales issues des PSUR pour la période de mai 2007 à mai 2010 faisaient état de 1067 cas d'évènements cardiaques ischémiques sous rosiglitazone et 138 cas sous la combinaison rosiglitazone et metformine, ainsi que 93 cas de fractures sous rosiglitazone et 19 cas sous la combinaison rosiglitazone et metformine.^[84] En France, les effets les plus fréquemment rapportés étaient des œdèmes périphériques, une prise de poids, une insuffisance cardiaque, une dyspnée, une anémie, un œdème maculaire avec troubles de la vision associés.^[84]

En 2010, une mise à jour des données de la première méta-analyse de S. E. Nissen et K. Wolski (56 essais, 35 531 patients dont 19 509 traités par rosiglitazone) confirmait les résultats initiaux : un risque d'infarctus du myocarde (OR=1,28 ; IC 95% :

1,02 – 1,63), et aucune différence en termes de mortalité cardiovasculaire.^[98] Un autre méta-analyse réalisée par la FDA, mise à jour en 2010, retrouvait également une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (OR=1,80 ; IC 95% : 1,03 – 3,25) des événements liés à une ischémie myocardique (OR=1,34 ; IC 95% : 1,07 – 1,70) et du risque d'insuffisance cardiaque (OR=1,93 ; IC 95% : 1,30 – 2,93).^[84] Ainsi, le 23 septembre 2010, l'EMA recommandait la suspension des AMM des spécialités à base de rosiglitazone en Europe.^[99] Aux Etats-Unis, la rosiglitazone n'a pas été retirée mais des restrictions de prescription ont été mises en place par la FDA (restriction aux patients dont le diabète ne pouvait pas être contrôlé avec d'autres médicaments) et son utilisation a beaucoup diminuée. En 2012, le brevet d'exploitation initial de la rosiglitazone arrivait à son terme. Des médicaments génériques sont maintenant disponibles aux Etats-Unis. En novembre 2013, la FDA demandait le retrait des restrictions de prescription au regard des résultats de l'essai RECORD suggérant l'absence de risque accru d'événements cardiaques ou de décès chez les patients traités par rosiglitazone par rapport aux autres médicaments du diabète.^[100]

Une récente étude de la base de données britannique du CPRD a montré que, parmi les patients qui ont arrêté d'utiliser la rosiglitazone après juillet 2010, elle a été remplacée par la pioglitazone dans 51.7% des cas.^[101]

2.5.4 Présentation du travail

2.5.4.1 La controverse autour de la pioglitazone et du risque de cancer de la vessie

La pioglitazone est une thiazolidinedione qui a été autorisée en 1999 aux Etats-Unis et en 2000 en Europe, dans le diabète de type 2 en monothérapie (en cas de contre-indication à la metformine), en bithérapie ou trithérapie associée aux autres médicaments antihyperglycémiantes oraux ou à l'insuline. Le risque potentiel de cancer de la vessie lié à l'utilisation de la pioglitazone a été discuté depuis les phases précliniques du développement de ce composé (avant les années 2000) et pendant toute la décennie qui a suivi motivant la réalisation de nombreuses études expérimentales et observationnelles. En juin 2011, suivant un avertissement de l'Afssaps (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) concernant spécifiquement ce risque, la pioglitazone a été suspendue en France et en Allemagne^[102,103] et l'EMA et la FDA ont mis en place des mesures de minimisation du risque.

2.5.4.2 Objectifs

Ce travail consistait à déterminer, définir et évaluer la littérature scientifique en rapport avec le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone durant la décennie qui sépare les premières interrogations des mesures réglementaires. A partir de ces données, l'objectif de ce travail était d'identifier les erreurs et inexactitudes ayant pu compromettre l'évaluation correcte de la balance bénéfice-risque et de présenter ainsi les leçons à retenir afin d'améliorer la gestion du risque médicamenteux.

2.5.4.3 Méthodes

Nous avons réalisé la synthèse des éléments bibliographiques portant sur le lien entre pioglitazone et cancer de la vessie et sur la gestion réglementaire de ce risque.

2.5.4.4 Résultats

Dans cet article, nous présentons les éléments bibliographiques étudiant l'association entre pioglitazone et cancer de la vessie : les données pharmacodynamiques soutenant la plausibilité pharmacologique, les données de pharmacovigilance, les données issues des essais cliniques et des études pharmacoépidémiologiques ainsi que les résultats de leurs méta-analyses. Les actions réglementaires entreprises dans la gestion du risque de cancer de la vessie sont présentées de manière chronologique. La figure 9 (non publiée) présente de manière synthétique, sur une échelle chronologique, les publications scientifiques et les événements règlementaires en rapport avec le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone.

	EUROPE	REGULATORY ACTIVITIES	US	
- SCIENTIFIC KNOWLEDGE	<p>JUN 1999 Preclinical studies : occurrence of bladder cancers in male rats treated with pioglitazone. (1) Mechanistic hypothesis involving pioglitazone-induced urolithiasis specific to rats</p> <p>MAR 2005 Two-year rodent carcinogenicity study : PPAR agonists claimed to be multispecies, multistrain, multisex and multisite carcinogens</p> <p>OCT 2005 PROactive randomized clinical trial pioglitazone vs placebo: 14 vs 6 cases of bladder cancer (p=0-069)</p> <p>DEC 2005 No details on the 55 serious adverse events in the 18 months CHICAGO trial</p>	<p>OCT 2000 EMA authorization for ACTOS® and GLUSTIN®</p> <p>JUN 2006 EMA authorization for COMPETACT®</p> <p>JAN 2007 EMA authorization for TANDEMACT®</p> <p>DEC 2007 EMA authorization for GLUBRAVA®</p>	<p>JUN 1999 FDA authorization for ACTOS®</p> <p>AUG 2005 FDA authorization for ACTOPLUS MET®</p> <p>OCT 2005 FDA authorization for DUETACT®</p>	<p>SEPT 2009 ACTOS® and DUETACT® Medication Guide for US : "Bladder cancer occurred in a few more people who were taking pioglitazone than in people who were taking other diabetes medicines."</p>
	<p>MAR 2011 Animal Study : acid-forming diet did not reduce the incidence of hyperplasia associated with pioglitazone</p> <p>JUN 2011 Takeda reviewed the spontaneously reported cases from July 1999 to March 2011 : 68 cases. Research from the Eudravigilance database from March 2011 to May 2011: 14 additional cases. Nestled case control study in the GPRD database conducted by Takeda : OR 1.33 (0.88-2.00) PROactive 6-year observational extension period, 25 cases (0.9%) received pioglitazone and 20 cases did not (HR 0.98, 95% CI: 0.6-1.8) Retrospective cohort from the French health insurance database : overall HR 1.22 (1.05-1.43), exposure >24 months HR 1.34 (1.04-1.79)</p> <p>SEPT 2010 Interim analysis of the KPNC cohort study (2003-2008), exposure >24 months HR 1.4 (1.03-2.0)</p> <p>JUN 2010 Case/noncase study from the FDA Adverse Event Reporting System: 31 cases associated with pioglitazone, Reporting OR 4.30 (2.82-6.52)</p> <p>OCT 2009 4-week study in rat, bladder tumors are related to the rodent specific formation of urinary solids</p>	<p>APR 2011 European Commission requested CHMP to assess the benefit-risk balance for the pioglitazone products</p> <p>JUN 2011 Suspension of pioglitazone products in France and Germany</p> <p>OCT 2011 CHMP Scientific Advisory Group: "There is no currently approved indications where the benefits would specifically no longer outweigh the risks. Systematic bladder cancer screening for monitoring purposes was considered as unrealistic."</p> <p>DEC 2011 Takeda requested to implement risk minimisation measures including an educational pack, a prescriber guide, a Dear Healthcare Professional Communication letter and changes to the Summary of Product Characteristics and the Package Leaflet</p>	<p>SEPT 2010 FDA website : "Potential increased risk of bladder cancer after two years exposure (...) At this time FDA has not concluded that Actos increases the risk of bladder cancer. Its review is ongoing."</p> <p>JUL 2011 Warning added to ACTOS FDA Label Information : "Do not use in patients with active bladder cancer. Use caution when using in patients with a prior history of bladder cancer."</p>	<p>SEPT 2010 FDA website : "Potential increased risk of bladder cancer after two years exposure (...) At this time FDA has not concluded that Actos increases the risk of bladder cancer. Its review is ongoing."</p>
	<p>FEB 2012 Retrospective cohort using the Taiwanese reimbursement database: HR 1.31 (0.66-2.58)</p> <p>JUN 2012 Nested case-control study from the UK GPRD database: Ever use RR 1.83 (1.10-3.05), exposure >24 months RR 1.99 (1.14-3.45) Cohort study from UK Health Improvement Network (2000-2010), TZD (pioglitazone and rosiglitazone) vs SU. Bladder cancer risk increased with time since initiation of pioglitazone (P-trend<0-001)</p> <p>MAR 2012 Study: pioglitazone pharmacological profile comparable to that of the glitazar drugs Second retrospective cohort using the Taiwanese reimbursement database: exposure >3 years OR 1.56 (0.51-4.74) Propensity score matched cohort study in the GPRD database between 2001 and 2010 : overall HR 1.22 (95% CI 0.80-1.84)</p>	<p>OCT 2011 EMA clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer : "Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment"</p> <p>MAR 2012 EMA authorisations for several generic pioglitazone-containing products : Paglitaz®, Pioglitazone Accord®, Pioglitazone Actavis®, Pioglitazone Teva®, Sepioglin®</p> <p>DEC 2011 ACTOS® Summary of Product Characteristics for EU updated with CHMP recommendations: advise to discontinued pioglitazone failing adequate response 3-6 months after initiation, contraindication for patients with current or a history of bladder cancer or macroscopic haematuria, statement advising patients to promptly report macroscopic haematuria or other urinary symptoms, risk of bladder cancer added to the table of adverse reactions</p>	<p>OCT 2011 EMA clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer : "Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment"</p>	<p>OCT 2011 Recalculated RR from PROactive study : 2.83 (1.02-7.85). 14 cases in the pioglitazone group and five in the placebo group</p>

Figure 9. Séquence chronologique des événements concernant la littérature scientifique (en bas) et les mesures réglementaires Européennes et Américaines (en haut) en rapport avec le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone.

Ces données permettent de faire la synthèse des erreurs ou inexactitudes qui auraient pu, si elles avaient été évitées, permettre une évaluation plus juste ou plus précoce du risque de cancer de la vessie. Nous en avons identifié trois principales :

- A la suite des études précliniques, le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone avait été présenté comme spécifique du rat mâle à cause d'un environnement acido-basique favorisant la formation de microcristaux irritants dans la vessie du rat. Des études montrent en réalité que la survenue de cancer pouvait être indépendante de cette microcristallurie et donc potentiellement transposable chez l'Homme.
- La pioglitazone était présentée comme un agoniste PPAR γ alors que l'analyse des études pharmacodynamiques suggère plutôt un profil d'agoniste mixte PPAR α/γ , celui de la famille des glitazars (cf. publication n°1).
- Dans le grand essai PROactive, une tumeur bénigne avait été comptée comme cancer dans le groupe placebo, faussant les résultats et la signification statistique du risque (cf. publication n°2)

L'analyse critique de ces données permet d'établir que le lien entre pioglitazone et cancer de la vessie est faible (en termes de risque absolu) mais vraisemblable et nous discutons son impact et ses implications sur la prise en charge des patients diabétiques.

2.5.4.5 Conclusion

L'exemple de la pioglitazone illustre la nécessité d'appliquer certaines mesures afin d'améliorer l'évaluation et la gestion des risques médicamenteux. Nous rappelons ainsi l'importance des résultats issus des études pharmacodynamiques, la nécessité de la démonstration d'un vrai progrès thérapeutique par rapport aux médicaments de référence, de la mise en place rapidement en post-autorisation des études de bonne qualité et de la transparence dans l'évaluation et la gestion du risque.

2.5.5 Publication

Drug Saf (2013) 36:693–707
DOI 10.1007/s40264-013-0086-y

CURRENT OPINION

Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn?

Jean-Luc Faillie · Pierre Petit · Jean-Louis Montastruc · Dominique Hillaire-Buys

Published online: 20 July 2013
© Springer International Publishing Switzerland 2013

Abstract Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) agonist, has been authorized for the management of type 2 diabetes since 1999 in the US and since 2000 in Europe. Since then, the risk of bladder cancer associated with pioglitazone use has been a serious concern. Following a warning from the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) [the French Agency for the Safety of Health Products], use of pioglitazone was suspended in France and Germany in June 2011. Elsewhere, restrictions on prescriptions were implemented, though for both the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration, the risk-benefit ratio remains favourable. Since the development of pioglitazone, its risk assessment has suffered from several inaccuracies such as its alleged specificity for the male rat, untrustworthy selective agonism for PPAR γ and

mistaken risk evaluation in the large PROactive trial (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), where one case with a benign tumour in the placebo group was counted as a cancer case. It took until 2011 for the epidemiological data to be sufficiently numerous and conclusive to initiate application of safety measures. Today, the increased risk of bladder cancer associated with pioglitazone seems to be real, but the absolute risk is relatively low. However, in the context of weak efficacy in an extensive population of patients exposed to pioglitazone, the risk-benefit balance is now difficult to assess, and prescription restrictions do not ensure safety. For future risk management, the authors propose several suggestions, which involve an increasing role of health authorities and academic organizations.

1 Background

Since the 1990s, peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) have been thought to play an important role in metabolic diseases such as obesity, insulin resistance and coronary artery disease. Three subtypes of PPAR nuclear receptors have been described: PPAR α , PPAR δ/β and PPAR γ . PPAR α is found in the liver, muscle, kidney and heart. Its role is to increase free fatty-acid oxidation, to regulate lipoprotein concentrations and to provide anti-inflammatory effects. Fibrates belong to the class of PPAR α agonists. PPAR δ/β is expressed in many tissues but markedly in the brain, adipose tissue and skin. PPAR γ has high expression in fat and low expression in the liver and muscle tissue. Thiazolidinediones (TZD), also called 'glitazones', are said to be synthetic ligands of PPAR γ . By activating a number of genes in tissues, PPAR γ agonists increase glucose and lipid uptake, increase glucose

J.-L. Faillie (✉) · P. Petit
Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie,
Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Montpellier,
371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, France
e-mail: jl-faillie@chu-montpellier.fr

J.-L. Faillie
Equipe de PharmacoEpidémiologie INSERM U1027,
Faculté de Médecine, Université Paul-Sabatier, Toulouse, France

J.-L. Montastruc
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de
PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament,
Equipe de PharmacoEpidémiologie INSERM U1027, Faculté de
Médecine et CHU, Université Paul-Sabatier, Toulouse, France

D. Hillaire-Buys
Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie,
Centre Régional de Pharmacovigilance, INSERM U1058,
Faculté de Médecine et CHRU, Montpellier, France

△ Adis

oxidation, decrease free fatty-acid concentrations and decrease insulin resistance [1]. Three glitazones have been marketed for the management of type 2 diabetes mellitus: troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone. The first to be marketed, troglitazone, was withdrawn in 2000 for hepatotoxicity [2]. Rosiglitazone, authorized in 2000, was also withdrawn from the European market in 2010 following evidence of an association with an increased cardiovascular risk in diabetic patients [3]. Pioglitazone has been authorized for type 2 diabetes since 1999 in the US [4] and since 2000 in Europe [5]. In 2011, worldwide exposure to pioglitazone was estimated at more than 20 million patient-years [6].

In developed countries, bladder cancer is the eighth most frequent cancer (4.1 % of all cancers), with an age-standardized incidence of 9.1 per 100,000 persons per year [7]. Risk factors for bladder cancer include white ethnicity, male gender, age, a personal or family history of bladder cancer, cigarette smoking, bladder birth defects, occupational exposure to aromatic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons, drugs (e.g. cyclophosphamide), urinary schistosomiasis or pelvic radiation therapy (effects of low fluid consumption, common urinary tract infections or lithiasis have also been suggested as risk factors but are still controversial).

In 2011, regulatory decisions were taken with respect to the potential risk of bladder cancer associated with pioglitazone use. Following a warning from the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) [the French Agency for the Safety of Health Products], use of pioglitazone was suspended in France and Germany in June 2011 [8, 9]. The product information and prescribing conditions have been updated in the US and in Europe in order to take into account this potential association, though for both the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA), the risk-benefit ratio remains favourable. Recently published data have made it possible to draw reliable conclusions regarding the existence of the bladder cancer risk associated with pioglitazone use. In order to draw lessons from this controversy, this article reviews the available scientific evidence, from preclinical studies to post-marketing pharmacoepidemiological studies, and discusses the regulatory management of this risk.

2 Biologic Plausibility

2.1 Bladder Cancer in Rats and the Crystalluria Hypothesis

The initial label information for pioglitazone stated that preclinical studies had reported the occurrence of bladder

cancer in male rats treated with pioglitazone at a dose equivalent to the recommended human oral dose [10]. In 2005, a review of a 2-year rodent carcinogenicity study of 11 PPAR agonists, including pioglitazone, determined that these compounds were multi-species, multi-sex and multi-site carcinogens [11, 12]. The tumour types that were observed included transitional cell carcinomas of the urothelium in rats of all strains. Regarding pioglitazone, the rationale involved the acidic urinary environment of rats, which predisposed them to formation of urinary microcrystals, causing chronic irritation of the bladder. This so-called 'crystalluria hypothesis' explained the occurrence of tumours secondary to mucosal irritation caused by urinary microcrystals in the ventral part of the bladder. Such a phenomenon was considered specific to rats and unlikely to be transferable to humans [13–16]. To our knowledge, the presence of urothelial calculi in patients participating in subsequent clinical trials was not extensively explored and/or not reported.

Later, conflicting evidence emerged. In 2008, Long et al. [17] concluded that urolithiasis was not an inciting event for urothelial carcinogenesis in the urinary bladders of rats treated with naveglitazar, an *in vitro* γ -dominant PPAR α/γ agonist. In 2011, Sato et al. showed that, while an acid-forming diet reduced both the amount of calculi and the numbers of bladder cancers in male rats, the diet did not reduce the incidence of hyperplasia in animals treated with pioglitazone for up to 2 years [6, 18]. Contradicting the 'crystalluria hypothesis', the hyperplastic response in the urinary bladder of the rat was not necessarily associated with microcrystal formation. These data suggested that occurrence of bladder cancer may not be specific to the urinary environment in rats and, thus, that a risk for humans could not be brushed aside.

2.2 In Vitro Antitumor Effects?

Numerous *in vitro* studies have supported the hypothesis of antitumor activities of PPAR γ agonists, such as growth inhibition, induction of apoptosis and a modulatory effect on the proliferation/differentiation balance in urothelial cells [15, 19–23]. These positive results were inconsistent with observations made in animals (and further in humans) and may consequently illustrate a complex mechanism, which is difficult to elucidate [16]. For instance, it was shown that the potential antiproliferative effect of pioglitazone was smaller than that of an endogenous ligand of PPAR γ (15d-PGJ2) or troglitazone (a specific PPAR γ agonist) [20]. Furthermore, the positive expression of a differentiation factor for urothelial carcinoma (A-FABP) inversely correlated with pioglitazone concentrations, while those of rosiglitazone and 15d-PGJ2 remained stable [24]. In these *in vitro* studies, the suspected

antiproliferative (pro-apoptotic) effect was, rather, described as only being effective at a low grade of differentiation, at high concentration [20, 25, 26] and through a mechanism independent of PPAR γ agonism [19, 27].

2.3 Promoter and/or Inductor Effect?

Occurrence of bladder cancer in animals with no a priori preclinical lesions nor exposure to additional specific risk factors suggests a mechanism of tumoral induction by the studied drug. This is a strong argument for a causative role of pioglitazone. Another argument for the inductor effect is that pioglitazone may induce chromosomal and oxidative DNA damage by generating reactive oxygen species, which can be inhibited by vitamin B₁₂ [28]. However, a promoter effect can also be evoked for PPAR agonists when interaction with other known risk factors leads to potentiation of tumorigenic effects. Several studies have suggested that diabetes can be considered an independent risk factor for bladder cancer [29–31]. Thus, occurrence of bladder cancer within a relatively short period of exposure to pioglitazone in diabetic patients (see the sections on clinical trials and epidemiological studies) could be explained by potentiation with the diabetic condition itself. Other risk factors could also be involved; Lubet et al. [32] showed that the incidence of bladder cancer in rats exposed to hydroxybutyl(butyl)nitrosamine (a urinary bladder-specific carcinogen) was significantly doubled when rosiglitazone was added at a dose equivalent to a standard human dose. Another study demonstrated that mice exposed to cigarette smoke for 6 months associated with a high dose of pioglitazone showed enhanced urothelial tumorigenicity as compared with mice that were only exposed to cigarette smoke [33]. Potentiation was also observed with pioglitazone in a murine model of non-small cell lung cancer in mice: cancer progression and metastasis were promoted [34]. These examples are in favour of a promoter effect, PPAR γ agonists accelerating a tumorigenic process that has already been initiated but is still asymptomatic. Thus, in clinical trials and epidemiological studies, it is important to detect and consider all of the bladder cancer cases that have occurred, even with short durations of exposure.

Moreover, another main pharmacological mechanism remains unexplored: the potential role of pioglitazone metabolites. Active metabolites (such as M-III and M-IV) show equal or greater pharmacological action than pioglitazone (up to threefold) with a longer plasma elimination half-life (three- to fourfold) [35]. Pioglitazone is principally metabolized by cytochrome P450 2C8, and by other isoforms to a lesser degree. Enzymatic inductors, such as rifampicin, increase the level of these metabolites and may cause their accumulation in urine [35, 36]. We can also question the role of tobacco, which is a well-known

enzymatic inductor. Unfortunately, during development, the search for potentially deleterious effects of pioglitazone metabolites was poorly investigated.

2.4 Pioglitazone: a Glitazar More Than a Glitazone

Pioglitazone has always been described as a selective PPAR γ agonist. In order to improve both glucose and lipid metabolic parameters, dual PPAR α/γ agonists were developed; these compounds were named 'glitazars'. However, glitazars, such as muraglitazar, have been shown to dose-dependently increase the incidence of bladder tumours in male rats [14]. Between 2004 and 2006, use of all dual PPAR α/γ agonists was discontinued because of safety concerns, including the occurrence of bladder tumours in rodents [37]. After careful consideration of pharmacodynamic data published after marketing, pioglitazone cannot be considered a selective PPAR γ agonist but in fact exhibits a pharmacological profile comparable to that of glitazars: a dual PPAR α/γ activity at concentrations corresponding to human use [38]. Therefore, it may not be surprising that pioglitazone and some glitazars share the same urothelial toxicity.

3 Clinical Trials

3.1 Uncertain Effectiveness of Pioglitazone

During development, reductions in haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels were demonstrated in patients exposed to pioglitazone, but its long-term cardiovascular effectiveness was unknown. The PROspective PioglitAZone Clinical Trial In MacroVascular Events (PROactive) was conducted to assess the cardiovascular benefit of pioglitazone compared with placebo in 5,238 diabetic patients with extensive macrovascular disease [39]. Results published in 2005 indicated that, during a mean follow-up of 34.5 months, a significant 0.5 % decrease in HbA_{1c} was shown in favour of pioglitazone. However, the authors did not observe a statistically significant reduction in the primary composite endpoint, which included all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention in coronary or leg arteries, and amputation above the ankle (hazard ratio [HR] 0.90, 95 % confidence interval [CI] 0.80–1.02, $p = 0.095$). They reported a significant reduction in the secondary composite endpoint of death, myocardial infarction or stroke (HR 0.84, 95 % CI 0.72–0.98, $p = 0.027$), a result on which they based their conclusions. It is worth noting that this secondary endpoint was not clearly predefined in the publication of the trial protocol [40]. To defend themselves from post hoc analysis, authors

explained later that this endpoint had been devised during the trial but before data analysis [41]. Despite this statement by the authors, several points limit the evidence resulting from this trial: (i) the trial conclusions were drawn from the results of secondary outcomes; (ii) the trial was placebo controlled and not tested against a reference drug; (iii) the trial included patients with prior evidence of a high cardiovascular risk (this is not a priori representative of pioglitazone-treated patients in real life); and (iv) a significantly increased risk of heart failure was observed in the pioglitazone group [39]. Later, a meta-analysis of randomized controlled trials focusing on cardiovascular events associated with pioglitazone was conducted: 99 trials were selected [42]. Among them, 10 were >12 months in duration and two were >24 months in duration. In total, 16,390 patients were included. Twenty eligible trials (totalling 3,014 patients) not sponsored by the manufacturer were not included in the analysis. A composite endpoint including death, myocardial infarction or stroke was significantly decreased by 18 % in the group of patients receiving pioglitazone. The incidence of serious heart failure was significantly higher in the pioglitazone group (+41 %), and a broader definition of cardiovascular risk combining death, myocardial infarction, stroke and serious heart failure did not show any cardiovascular benefit for pioglitazone (HR 0.96, 95 % CI 0.85–1.09, $p = 0.54$). In 2008, another meta-analysis included 24 randomized trials (excluding PROactive), enrolling 11,268 patients in the pioglitazone group and 9,912 patients in the comparator group. Unfortunately, only summary data without time-to-event information were taken into account, and many of the studies did not have specific cardiovascular endpoints. All-cause mortality was lower in the pioglitazone group (odds ratio [OR] 0.30, 95 % CI 0.14–0.63) but not non-fatal coronary events. The increase in non-fatal heart failure was not statistically significant (OR 1.38, 95 % CI 0.90–2.12). The authors concluded that pioglitazone does not appear to be harmful in terms of cardiovascular events and all-cause mortality [43]. All of these data, taken as a whole, suggest that the clinical efficacy of pioglitazone in reducing cardiovascular events has not been clearly demonstrated, since the methodologies that were used can be criticized.

3.2 Assessment of Bladder Cancer Risk in Clinical Trials

Premarketing clinical trials were often too short, with insufficient sample sizes, and were not specifically designed to measure the occurrence of bladder cancer. In the first report of the PROactive trial, 14/2,605 cases (0.5 %) of bladder neoplasms were reported in the pioglitazone group versus 6/2,633 (0.2 %) in the placebo group;

this difference did not reach statistical significance ($p = 0.069$) [39]. An overview of the PROactive data published in 2009 revealed that one case in the placebo group actually exhibited benign histology. Unfortunately, no new estimation of risk was reported at that time [44]. Taking into account only five cancers in the placebo group, the overall incidence was statistically lesser than that in the pioglitazone group: 0.19 % ($n = 5$) versus 0.54 % ($n = 14$), respectively ($p = 0.040$) [45]. The recalculated crude risk ratio (RR) for bladder cancer was 2.83 (95 % CI 1.02–7.85). The authors of the PROactive study explained that after a blinded review of bladder cancer cases, which eliminated the cases who were reported within 1 year of randomization or who showed known risk factors for bladder cancer, only two cases in the pioglitazone group and one in the placebo group were left. The Data and Safety Monitoring Committee concluded that these numbers were too small to consider bladder cancer a safety issue [44]. An extended study was planned to monitor PROactive patients over a longer period (up to 10 years). The results have not been published to date, but interim reports were submitted to the EMA by the manufacturer: a pooled analysis of data from the double-blinded period and the 6-year observational period showed that, overall, bladder cancer was reported in 25 subjects (0.9 %) who received pioglitazone and 20 subjects (0.8 %) who were never exposed to pioglitazone (HR 0.98, 95 % CI 0.6–1.8) [6]. In two other 72-week, double-blinded, randomized, multicenter trials conducted between 2003 and 2006, the incidence of bladder neoplasms was not reported [46, 47].

4 Observational Studies

4.1 Analysis of Spontaneous Reports

In a review of cases based on spontaneous reports within the manufacturer's global database, 68 cases of bladder cancer associated with pioglitazone were found for the period 31 July 1999 to 15 March 2011 [6]. After elimination of cases with confounding factors, there were 13 cases left. Fourteen additional cases (including one patient who died as a result of cerebral metastasis) were found in the EudraVigilance database from 16 March 2011 to 24 May 2011, which leads to 82 cases in total.

In June 2011, in an independent case/non-case analysis from the FDA Adverse Event Reporting System (AERS) database, Piccinni et al. [48] found 31 cases associated with pioglitazone between the years 2004 and 2009; the reporting odds ratio (ROR) was 4.30 (95 % CI 2.82–6.52). ROR measures the disproportionality of reporting in pharmacovigilance databases; although it cannot fully be interpreted as a RR, these findings supported a significant

risk of bladder cancer associated with pioglitazone. However, analysis of adverse event reporting databases is always susceptible to reporting bias due to important under-reporting. Conversely, over-reporting can be observed as a result of media or notoriety bias. In order to take this phenomenon into account, the authors performed a year-by-year analysis and found a significant relationship as early as 2004 (ROR 4.77, 95 % CI 1.30–15.88), i.e. before the first PROactive publication [48].

4.2 Studies Using Large Medical Databases

Table 1 presents the design and characteristics of the principal observational studies focusing on the bladder cancer risk associated with pioglitazone use. The results and comments are shown in Table 2.

4.3 Inherent Limits of Observational Studies

Observational studies that evaluate the risk of bladder cancer associated with pioglitazone use are susceptible to numerous biases, which can potentially limit the interpretation of their results. Firstly (as can also be criticized with regard to randomized controlled trials), the duration of follow-up in the available observational studies could be often too short to detect the occurrence of cancer—specifically, induced cancer. For the study of promoted cancer, shorter durations of follow-up may be sufficient. Secondly, even if some studies use very large medical databases, analysis of rare events (which is the case here) sometimes cannot involve enough cases to provide sufficient statistical power. Thirdly, it seems that patients with type 2 diabetes show an increased risk of bladder cancer [29–31] and that this risk increases with the duration of diabetes [30]. Consequently, observational studies have to deal with the risk of errors related to the potential difference in the severity of diabetes between patients exposed to pioglitazone and other diabetic patients. As pioglitazone is often prescribed as a second-line therapy, indication bias represents a major issue, which can partially be taken into account in adjustment of the results for the duration of diabetes or the duration of therapy. For the same reason, it is important that these studies include elderly patients. Fourthly, changes in pharmacotherapy over time can be frequent in patients with type 2 diabetes; these changes cannot always be considered or may require complex analyses that limit interpretation. In addition, information bias is often difficult to rule out: in numerous observational studies, prescription of glucose-lowering agents has been used as a proxy for the definition of diabetes. Drug use is also defined by prescriptions written by practitioners or dispensed in pharmacies. Thus, it is difficult to know whether these prescriptions correspond to

actual exposure. Bladder cancer occurrence mentioned in health insurance databases, hospital discharge diagnosis records or primary care medical records are also subject to potentially substantial information bias, as cancer might not be completely validated. Finally, information on significant risk factors for bladder cancer (such as cigarette smoking, race/ethnicity, or a history of urinary tract diseases) is sometimes missing, and information on some other risk factors (such as occupational or environmental exposure to carcinogenic chemicals) is rarely available. As a result, potential confounders sometimes cannot be adjusted for, resulting in a biased estimation of the associated risk.

5 Systematic Reviews and Meta-Analyses

In the study of rare events, meta-analyses are a useful way to increase statistical power by pooling risk estimations from different studies. However, one should keep in mind that study biases are reflected in meta-analysis results, and that a better level of evidence is reached when meta-analyses include randomized controlled trials rather than observational studies.

In December 2011, reevaluation of pioglitazone by the EMA revealed the results of an unpublished meta-analysis conducted by the manufacturer, using its clinical trial database. Thirty-six trials were included, involving 22,000 patients (the PROactive study was analyzed separately). The study duration was less than 1 year for 24 studies, between 1 and 2 years for six studies, and more than 2 years for six studies. Including all cases of bladder cancer, even those that happened within 1 year of treatment, there were 19 cases in the pioglitazone group (0.15 %) versus 7 in the comparator group (0.07 %), resulting in an HR of 2.64 (95 % CI 1.11–6.31, $p = 0.029$). This risk was not significant when cases occurring within the first year of treatment were excluded [6]. In June and July 2012, two systematic reviews of published studies regarding the association between pioglitazone therapy and bladder cancer were published. At the time of their implementation, publications from the UK General Practice Research Database (GPRD) [49, 50] and The Health Improvement Network (THIN) [51] were not available. The first meta-analysis by Zhu et al. included a clinical trial and observational studies together [52]. Five studies were selected: the PROactive randomized trial [39], the Kaiser Permanente Northern California (KPNC) study by Lewis et al. [53], the French study by Neumann et al. [54] and two Taiwanese studies [55, 56], including 2,350,908 diabetic patients in total. The overall pooled RR was 1.17 (95 % CI 1.03–1.32). The RR for a cumulative treatment duration of >24 months and a cumulative dose of >28,000 mg were

Table 1 Characteristics of observational studies investigating the risk of bladder cancer associated with pioglitazone use

Authors	Year, Reference	Data source	Funding	Study design	Type of comparison	Time period	Study population	Bladder cancer definition	Exposure assessment	Adjusted confounding factors
Piccini et al.	2011, [48]	FDA AERS database	Independent	Case/non-case study	Not applicable	Jan 2004–Dec 2009	37,841 reports concerning pioglitazone	Relevant Preferred Terms of MedDRA® classification ^a	Drug names referred to pioglitazone-containing medicines	Age, sex, other glucose-lowering drugs
Oliveria et al.	2008, [70]	US pharmacy claims database	Unknown	Retrospective cohort	Use of TZD vs other diabetes medications	Jan 2000–Dec 2004	191,223 diabetic patients, ≥18 years old, no bladder cancer within 12 months prior to follow-up	Hospital diagnoses and treatment received	Ever used, median duration of follow-up 3.9 years	Age, sex, schistosomiasis, pelvic radiation
Lewis et al.	2011, [53] 2012, [71]	Californian healthcare system (KPNC), USA	Takeda Pharmaceuticals	Prospective cohort	Use of pioglitazone vs other diabetes medications or dietary therapy	Jan 1997–Apr 2008	193,099 diabetic patients, ≥40 years old, no prior bladder cancer or none within 6 months of entry date Pioglitazone: 30,173 Comparators: 162,926	Inpatient and outpatient medical diagnoses	New users (8 % were exposed within 4 months of entry into the cohort), median exposure 2 years	Age, race, sex, other glucose-lowering drugs, socioeconomic status, smoking, occupational exposure, urinary diseases or symptoms, HbA _{1c} , duration of diabetes in the cohort, comorbidities
Neumann et al.	2011, [54]	SNIRAM	Missaps	Retrospective cohort	Use of pioglitazone vs other diabetes medications	Dec 2006–Dec 2009	1,491,060 diabetic patients (at least 1 prescription for a glucose-lowering drug in 2006), 40 to 79 years, no prior bladder cancer or none within 6 months of entry date Pioglitazone: 155,535 Comparators: 1,335,525	Hospital discharge diagnosis (ICD-10) and specific therapeutic procedure	Prevalent and new users, median exposure 1.5 years	Age, sex, other glucose-lowering drugs, proxy for disease duration
Li et al.	2012, [50]	Primary care medical record database (GPRD), UK	Unfunded	Retrospective cohort (matched with propensity score)	Use of pioglitazone vs other diabetes medications	Jan 2001–Dec 2010	207,714 diabetic patients, ≥40 years old, no prior bladder cancer or none within 90 days of entry date Pioglitazone: 23,548 Comparators: 184,166	Primary care medical record	New users, median follow-up 3.5 years	Age, sex, other glucose-lowering drugs, duration of diabetes, smoking status, body mass index
Tseng et al.	2012, [56]	Taiwanese National Health Insurance	Taiwanese National Health Research Institutes	Retrospective cohort	Use of pioglitazone vs other diabetes medications	Jan 2006–Dec 2009	54,928 diabetic patients Pioglitazone: 2,545 Comparators: 52,383	Reimbursement records (ICD-9)	Prevalent and previous users	Age, other glucose-lowering drugs, diabetes duration, comorbidities
Mamtani et al.	2012, [51]	Primary care medical record database (THIN), UK	US National Institutes of Health	Retrospective cohort	Use of pioglitazone vs rosiglitazone Use of TZD vs SU	Jul 2000–Aug 2010	Pioglitazone: 10,900 Rosiglitazone: 17,614 TZD: 18,459 SU: 41,396	Primary care medical record (Read codes)	New users	Age, sex, other glucose-lowering drugs, smoking, diabetes duration, recurrent urinary tract infections, body mass index, HbA _{1c} , comorbidities

Table 1 continued

Authors	Year, Reference	Data source	Funding	Study design	Type of comparison	Time period	Study population	Bladder cancer definition	Exposure assessment	Adjusted confounding factors
Chang et al.	2012, [55]	Taiwanese National Health Insurance	Taiwan Department of Health	Nested case-control study	Use of pioglitazone vs other diabetes medications	Jan 2000–Dec 2007	606,583 diabetic patients (497,663 prevalent and 108,920 newly diagnosed type 2 diabetes), ≥30 years old, no prior bladder cancer Cases: 1,583 Controls: 6,308	Linkage through National Cancer Registry	New users, median follow-up 7.9 years, mean cumulative duration 375 days	Matched for age, sex, duration of follow-up, glucose-lowering treatment duration for newly diagnosed type 2 diabetes patients; adjusted for socioeconomic status, diabetes complications, comorbidities, other glucose-lowering drugs
Azoulay et al.	2012, [49]	Primary care medical record database (GPRD), UK	Canadian Institutes of Health	Nested case-control study	Ever used pioglitazone vs other diabetes medications (excluding any thiazolidinedione)	Jan 1988–Dec 2009	115,727 diabetic patients (first ever oral glucose-lowering agent), ≥40 years old, no prior bladder cancer or none within 12 months of entry date Cases: 376 Controls: 6,699	Primary care medical record (Read codes)	New users, median exposure (for controls) 2.2 years	Matched for year of birth, year of cohort entry, sex, duration of follow-up; adjusted for HbA _{1c} , excessive alcohol use, obesity, smoking, previous cancer, bladder conditions, ever used other glucose-lowering drugs
Unknown	2011, [6]	Primary care medical record database (GPRD), UK	Takeda Pharmaceuticals	Nested case-control study	Use of pioglitazone vs comparators	Jan 1997–Dec 2010	Cases: 456 Controls: 1,884	Not available	Not available	Smoking

AERS Adverse Event Reporting System, *Mixaps* Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [French Agency for the Safety of Health Products], *FDA* US Food and Drug Administration, *GPRD* General Practice Research Database, *ICD* International Classification of Diseases, *KPVC* Kaiser Permanente Northern California, *SNIRAM* Systeme National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie [French National Health Insurance Information System], *SU* sulfonyleureas; *THIN* The Health Improvement Network, *TZD* thiazolidinediones

^a MedDRA[®] (Medical Dictionary for Regulatory Activities) terminology is the international medical terminology developed under the auspices of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The MedDRA[®] trademark is owned by the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) on behalf of the ICH

Table 2 Risk estimations for bladder cancer associated with pioglitazone use in observational studies

Authors	Year, Reference	No. of bladder cancers; incidence rate	Assessment of dose and duration	Risk ratio estimates (95 % CI)	RR for men (95 % CI)	Comments
Piccinni et al.	2011, [48]	31 reports of bladder cancer concerning pioglitazone	Not available	ROR: 4.30 (2.82–6.52)	Not available	ROR cannot be interpreted as RR; probable reporting bias; limited notoriety bias; significant relation in 2004 before publication of the PROactive study (year-by-year analysis)
Oliveria et al.	2008, [70]	Overall: $n = 178$	Not available	TZD: 1.05 (0.71–1.54) TZD combined with other oral glucose-lowering drugs: 1.92 (0.89–4.13)	Not available	Pioglitazone use was not analyzed separately; smoking status, occupational exposure, history of urinary pathology, duration of diabetes and prior use of glucose-lowering agents were not taken into account as confounders; potential information bias due to study of automated claims data; probable lack of statistical power
Lewis et al.	2011, [53]	Pioglitazone: 90; 81.5/100,000 PY	Ever used vs never used Duration of therapy >24 months Cumulative dose >28,000 mg	1.2 (0.9–1.5) 1.4 (1.03–2.0) 1.4 (0.96–2.1)	1.1 (0.9–1.5) 1.6 (1.2–2.3) 1.8 (1.2–2.6)	Few prevalent users at entry date; limited confounding by previous exposure; restricted to a localized region in the USA (unknown representativeness); substantial loss of follow-up rate; poor adjustment for duration of diabetes; nested case-control study data collected for smoking suggested no confounding effect
Lewis et al.	2012, [71]	Pioglitazone: 137	Ever used vs never used Duration of therapy >48 months Cumulative dose >35,000 mg	1.07 (0.87–1.30) 1.38 (0.97–1.96) 1.25 (0.91–1.74)	1.02 (0.82–1.27) 1.41 (0.96–2.06) 1.43 (1.03–1.99)	Changes in method for measurement of exposure duration not fully detailed nor explained; significantly increased risks observed in the subgroup of non-smokers with high exposure
Neumann et al.	2011, [54]	Pioglitazone: 175; 49.4/100,000 PY	Ever used vs never used Duration of therapy >24 months Cumulative dose >28,000 mg	1.22 (1.05–1.43) 1.36 (1.04–1.79) 1.75 (1.22–2.50)	1.28 (1.09–1.51) 1.44 (1.09–1.91) 1.88 (1.30–2.71)	Large sample size and good population representativeness; high prevalent users rate (>60 %), 38,925 (25.0 %) filled a prescription for pioglitazone in January 2006 and 59,296 (38.1 %) during the first 6 months of 2006; patients >79 years old not included; poor adjustment for duration of diabetes; no adjustment for smoking

Table 2 continued

Authors	Year, Reference	No. of bladder cancers; incidence rate	Assessment of dose and duration	Risk ratio estimates (95% CI)	RR for men (95% CI)	Comments
Li et al.	2012, [50]	Pioglitazone: 66; 80.2/100,000 PY Comparators: 803; 81.8/100,000 PY	Ever used vs never used Follow-up time >24 months	1.16 (0.83–1.62) 1.20 (0.74–1.93)	Not available	No analysis of cumulative exposure (analysis of follow-up time only); probable lack of statistical power
Tseng et al.	2012, [56]	Pioglitazone: 10; 105/100,000 PY Comparators: 155; 79/100,000 PY	Ever used vs never used	1.31 (0.66–2.58)	Not available	All bladder cancer in ever users occurred within a duration of therapy <24 months; Asian population; probable lack of statistical power; no adjustment for biochemical data, obesity, smoking, lifestyle, diet, occupational exposure, genetic parameters
Marmati et al.	2012, [51]	Pioglitazone: 41; 123.8/100,000 PY TZD: 60 Rosiglitazone: 86; 106.6/100,000 PY SU: 137	Ever used vs never used >5 years of use Ever used vs never used >5 years of use Ever used vs never used Cumulative duration ≥ 3 years	1.14 (0.79–1.66) 1.59 (0.74–3.43) TZD: 0.93 (0.68–1.29) TZD: 3.25 (1.08–9.71) 0.95 (0.70–1.29) 1.56 (0.51–4.74)	Not available Not available Not available	Comparison of pioglitazone users vs SU users was not performed; authors concluded that there was a TZD class effect
Chang et al.	2012, [55]	Not available	Ever used vs never used Cumulative duration ≥ 3 years	0.95 (0.70–1.29) 1.56 (0.51–4.74)	Not available	New users only; no confounding by previous exposure; no adjustment for family history of cancer or smoking
Azoulay et al.	2012, [49]	Overall in the cohort: 470; 89.4/100,000 PY	Ever used Duration of therapy >24 months Cumulative dose >28,000 mg Ever used pioglitazone and rosiglitazone Ever used	1.83 (1.10–3.05) 1.99 (1.14–3.45) 2.54 (1.05–6.14) 0.78 (0.18–3.29) 1.33 (0.88–2.00)	Not available	New users only; no confounding by previous exposure; comparison between pioglitazone and rosiglitazone users suggested no confounding by diabetes severity
Unknown	2011, [6]	Not available	Ever used	1.33 (0.88–2.00)	Not available	Not peer reviewed; too little information available; probable lack of statistical power

CI confidence interval, PROactive PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events, PY person-years, ROR reporting odds ratio, RR risk ratio, SU sulfonylureas, TZD thiazolidinediones



(a) In March 2011, specificity to rat will be contradicted in an animal study; acid-forming diet did not reduce the incidence of hyperplasia associated with pioglitazone.⁽¹⁰⁾

(b) In March 2012, it was reported that pioglitazone pharmacological profile was comparable to that of the PPAR α/γ agonists.⁽⁸⁸⁾

(c) In October 2011, recalculated RR with the true number (5) in the placebo group was 2.83 (95%CI: 1.02-7.85, p=0.040).⁽⁴⁹⁾

CI: Confidence Interval; EMA: European Medicines Agency; EU: European Union; FDA: US Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; RR: Risk Ratio.

Fig. 1 Timeline for main scientific information and regulatory actions about pioglitazone and bladder cancers

- Use of pioglitazone is contraindicated in patients with current bladder cancer, a history of bladder cancer or uninvestigated macroscopic haematuria.
- Macroscopic haematuria should be investigated before starting pioglitazone therapy.
- Patients should promptly report macroscopic haematuria or other symptoms such as dysuria or urinary urgency.
- Combined use of pioglitazone with insulin should be considered with caution in elderly patients.
- The risk of bladder cancer has been added to the table of adverse reactions, under the header "Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)" with the frequency "uncommon" being listed for all indications [6].

In addition, risk minimization measures such as educational materials, a prescriber guide, a 'Dear Healthcare Professional Communication' letter and an update of the risk management plan were implemented. The CHMP also concluded that "systematic bladder cancer screening for monitoring purposes was considered as unrealistic". Finally, further analyses, including a pan-European epidemiological study, were requested by the CHMP [6].

These conclusions were made public in July 2011 and, on its website, the EMA has recommended "new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small

increased risk of bladder cancer" [64] but has stated that its "positive benefit-risk balance is confirmed as second and third line treatment" [65].

In July 2011, the following warning was added to the pioglitazone US label information: "Preclinical and clinical trial data, and results from an observational study suggest an increased risk of bladder cancer in pioglitazone users. The observational data further suggest that the risk increases with duration of use. Do not use in patients with active bladder cancer. Use caution when using in patients with a prior history of bladder cancer" [66].

In December 2011, the Actos Summary of Product Characteristics for the EU was updated with the CHMP recommendations [35].

Figure 1 presents a summary timeline of the scientific evidence and regulatory management.

7 Comments and Perspectives

The burden of type 2 diabetes mellitus is massive and still growing, and diabetic patients are expected to number 30 million by 2030 [67]. In 2011, sales for Actos totalled \$3.4 billion in the USA [68]. The patent for Actos expired in 2012, and numerous generic products are entering the market. Whatever the fate of pioglitazone will be in the

future, we can point to several comments about different aspects of this matter.

7.1 Should Pioglitazone Have Been Licensed in the First Place?

In terms of benefit for patients, we can legitimately question whether authorization of pioglitazone was worth it after all. In 1999, we knew from the premarketing data that pioglitazone showed a mild reduction in HbA_{1c} and, except for frequent fluid retention, it had a relatively acceptable tolerance profile. Pioglitazone was authorized on the assumption that results from a surrogate endpoint such as HbA_{1c}, compared with placebo, would transform into benefits in terms of cardiovascular morbidity and mortality. It appears that this assumption was wrong. No evidence has proven that tight HbA_{1c} control really reduces the risk of death from a cardiovascular event [69]. More than 10 years after its initial marketing, no well-designed long-term study has yet strictly confirmed the real benefit of pioglitazone in reducing the incidence of cardiovascular disease. It is another example of the well known—but unfortunately often forgotten—difference in drug evaluation between clinically significant endpoints, such as morbidity/mortality or quality-of-life, and surrogate biological endpoints, such as HbA_{1c}.

7.2 A Modest But Critical Risk of Bladder Cancer

It would be neither ethical nor practical to implement a randomized control trial to definitively answer the question regarding the risk of bladder cancer. Although some studies, such as the study by Azoulay et al. [49], have achieved optimal standards, it is obvious that no observational study would equal the level of proof provided by a randomized controlled trial. However, evidence can be provided by the combination of different data from different fields and different study designs, so the increased risk of bladder cancer associated with pioglitazone seems real to us. The observational studies analyzed in this article indicate that the basal risk of bladder cancer in diabetic patients is estimated at 50–100/100,000 person-years, which corresponds to less than 1 case per 1,000 patients per year. Risk estimates for pioglitazone do not seem, at first glance, to represent a significant impact in terms of public health. Moreover, the majority of cases associated with pioglitazone use have showed low-grade lesions [6]. However, this risk must not be overlooked. Firstly, the dramatic increase in the prevalence of diabetes over the last 25 years and its projection into the future suggest that a small risk of serious adverse events associated with a popular ‘blockbuster’ will consequently affect an extensive population of patients. Given the worldwide exposure to pioglitazone,

which is estimated to exceed 20 million patient-years in 2011 [6], the risk ratio, which ranges from 1.2 to 2.6 (according to the overall effects found in meta-analyses) could hypothetically represent approximately 2,000–18,000 additional bladder cancer cases. Secondly—notwithstanding an a priori low lethality—bladder cancer still represents a consequent deterioration of the quality of life of affected patients. Finally, this risk seems mainly avoidable without a great loss of opportunity for patients and society. Indeed, the real benefit of pioglitazone in reducing cardiovascular disease or total mortality has not been proven; its real cost effectiveness has not been comparatively assessed; and alternative glucose-lowering drugs are available.

7.3 Lost Opportunities for Risk Management

It seems clear that before the authorization of pioglitazone, premarketing data raised doubt about the risk of bladder cancer associated with the drug. Even if the bladder cancers that occurred in male rats treated with pioglitazone were claimed at that time to be specific to rats, a strict precautionary approach would have led to a delay in authorization until in-depth evaluation of this risk had been performed. A less strict approach could have been to at least advise prescribers to closely monitor their patients, with this potential risk in mind. None of these approaches were chosen. In 2005, by excluding the benign tumour that occurred in the placebo group, a correct analysis of the PROactive data would have revealed a significant association between pioglitazone use and bladder cancer in a randomized trial, and would have strengthened the existing doubt [45]. Another inaccuracy lies in the definition of pioglitazone as a selective agonist for PPAR γ : it now appears that pioglitazone has a pharmacological profile similar to that of the dual PPAR α/γ agonists, which were discontinued before 2006 because of safety concerns, including bladder tumours [37, 38]. Whatever the cause of these inaccuracies may be, the opportunity was lost to provide regulators with correct and timely information to properly assess the safety profile of pioglitazone. It took until 2011 for the pharmacoepidemiological data to be sufficiently numerous and conclusive to initiate the application of safety measures such as prescription restrictions, close monitoring and review of the adequacy of the response to treatment. The first lesson we can draw from this sequence of events is that if the opportunity to implement regulatory action to prevent potential side effects before drug authorization is missed, it takes many years to make changes once a drug has been marketed. Secondly, it is crucial to be particularly vigilant with the safety information provided before and after marketing. In a context of weak efficacy, the doubt must always benefit the patient.

7.4 The Difficulty of Screening and Monitoring Treated Patients

In the example of pioglitazone, the great difficulty lies in identifying the patients who are at greater risk of developing bladder cancer. Cystoscopy associated with biopsy is the examination of choice to detect bladder cancer, but it is totally unfeasible as systematic screening for bladder lesions in order to select or monitor pioglitazone-treated patients. Recommendations to not accumulate known and detectable risk factors for the prescribing of pioglitazone and to clinically monitor treated patients have been implemented but only represent an approach by default. In other words, patient history and clinical urinary symptoms including macroscopic haematuria, which are the criteria now recommended for selection and monitoring of patients, may be insufficiently reliable to avoid exposure of patients at risk. Pioglitazone may be useful in the population of patients with a good response and good tolerance, but it appears that practitioners cannot really count on HbA_{1c} to assess its cardiovascular effectiveness and cannot count on restricted prescribing to ensure its safety. This problematic situation is now left in the hands of prescribers, who may consequently encounter complex patient management with medico-legal responsibility.

8 Conclusions

The pioglitazone example gives us a good opportunity to think about how the drug regulatory system works. With new therapeutic agents in development in the field of diabetes, as in other therapeutic fields, this complex situation will happen again, and risk management will have to be more proactive. As a basis for reflection, some solutions can be proposed:

- Do not overlook basic pharmacological (i.e. pharmacokinetic and pharmacodynamic) studies, and strictly analyze the slightest doubt.
- Do not authorize drugs without well-designed, long-term studies comparing clinical outcomes with those of reference medications, not just placebo.
- Always ensure that the results of any study are disclosed, and widely spread the available information to the medical community and the public.
- Promptly conduct post-marketing studies (clinical trials and observational studies) with the highest level of proof to assess the safety, effectiveness and cost effectiveness of newly marketed drugs, and ensure that these studies are independent from pharmaceutical firms.
- If a risk of serious adverse event is suspected, immediately implement strict and reliable recommendations for prescription and monitoring.
- Suspend any drug whose risk-benefit balance is judged to be negative and, in cases of doubt, make decisions only in the patient's best interests.

In our opinion, any improvement implies an increasing role of health authorities and academic organizations. No solution would satisfy everyone involved (health authorities, the pharmaceutical industry, the clinical community and patients), but we must think about patients first and give ourselves the means to comply with the principal precept of medical ethics: "primum non nocere".

Acknowledgments No sources of funding were used in the preparation of this manuscript. The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

References

1. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106–18.
2. US Food and Drug Administration. Safety alerts for human medical products: Rezulin (troglitazone) (2000). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173081.htm>. Accessed 14 Jun 2013.
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim (2010). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
4. US Food and Drug Administration. Approved drug products: Actos (pioglitazone hydrochloride) (1999). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Accessed 14 Jun 2013.
5. European Medicines Agency. European public assessment reports: product information for Actos (2013). http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
6. European Medicines Agency. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact (2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
7. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN (2008). <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed 14 Jun 2013.
8. Afssaps. Use of medications containing pioglitazone (Actos[®], Competact[®]) suspended (2011). http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
9. Takeda Pharma. Dear doctor letter (Rote-Hand-Brief) on medicinal products containing pioglitazone (Actos[®], Competact[®], Tandemact[®]): increased incidence of bladder cancer [in German] (2011). http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/vigilance/roteHandBriefe/2011/rhb-pioglitazon.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 14 Jun 2013.
10. US Food and Drug Administration. Actos label information (1999). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/210731bl.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
11. El Hage J, Orloff D. Rodent carcinogenicity findings associated with PPAR agonists and their regulatory recommendations [abstract]. 3rd International Symposium on PPARS Efficacy and Safety; Monte Carlo; 2005. http://www.lorenzinifoundation.org/ppars2005/abstract_book.pdf. Accessed 30 Jun 2013.

12. Aoki T. Current status of carcinogenicity assessment of peroxisome proliferator-activated receptor agonists by the US FDA and a mode-of-action approach to the carcinogenic potential. *J Toxicol Pathol.* 2007;20(4):197–202.
13. Cohen SM. Effects of PPARgamma and combined agonists on the urinary tract of rats and other species. *Toxicol Sci.* 2005;87(2):322–7.
14. Dominick MA, White MR, Sanderson TP, et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. *Toxicol Pathol.* 2006;34(7):903–20.
15. Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci.* 2010;113(2):349–57.
16. Tseng CH, Tseng FH. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and bladder cancer: lessons from animal studies. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2012;30(4):368–402.
17. Long GG, Reynolds VL, Lopez-Martinez A, et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist: lack of evidence for urolithiasis as an inciting event. *Toxicol Pathol.* 2008;36(2):218–31.
18. Sato K, Awasaki Y, Kandori H, et al. Suppressive effects of acid-forming diet against the tumorigenic potential of pioglitazone hydrochloride in the urinary bladder of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;251(3):234–44.
19. Chaffer CL, Thomas DM, Thompson EW, et al. PPARgamma-independent induction of growth arrest and apoptosis in prostate and bladder carcinoma. *BMC Cancer.* 2006;6:53.
20. Nakashiro KI, Hayashi Y, Kita A, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in non-neoplastic and neoplastic human urothelial cells. *Am J Pathol.* 2001;159(2):591–7.
21. Guan YF, Zhang YH, Breyer RM, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia.* 1999;1(4):330–9.
22. Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Int J Cancer.* 2003;104(5):597–602.
23. Kawakami S, Arai G, Hayashi T, et al. PPARgamma ligands suppress proliferation of human urothelial basal cells in vitro. *J Cell Physiol.* 2002;191(3):310–9.
24. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, et al. A-FABP, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by PPAR in urothelial cancer cells. *Int J Cancer.* 2009;124(8):1820–8.
25. Kassouf W, Chintharlapalli S, Abdelrahim M, et al. Inhibition of bladder tumor growth by 1,1-bis(3'-indolyl)-1-(p-substitutedphenyl)methanes: a new class of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Cancer Res.* 2006;66(1):412–8.
26. Chopra B, Georgopoulos NT, Nicholl A, et al. Structurally diverse peroxisome proliferator-activated receptor agonists induce apoptosis in human uro-epithelial cells by a receptor-independent mechanism involving store-operated calcium channels. *Cell Prolif.* 2009;42(5):688–700.
27. Wei S, Yang J, Lee SL, et al. PPARgamma-independent antitumor effects of thiazolidinediones. *Cancer Lett.* 2009;276(2):119–24.
28. Alzoubi K, Khabour O, Hussain N, et al. Evaluation of vitamin B12 effects on DNA damage induced by pioglitazone. *Mutat Res.* 2012;748(1–2):48–51.
29. Larsson SC, Orsini N, Brisman K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49(12):2819–23.
30. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer.* 2011;117(7):1552–6.
31. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674–85.
32. Lubet RA, Fischer SM, Steele VE, et al. Rosiglitazone, a PPAR gamma agonist: potent promoter of hydroxybutyl(butyl)nitrosamine-induced urinary bladder cancers. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2254–9.
33. La Maestra S, Micalé RT, De Flora S, et al. DNA damage in exfoliated cells and histopathological alterations in the urinary tract of mice exposed to cigarette smoke and treated with chemopreventive agents. *Carcinogenesis.* 2013;34(1):183–9.
34. Li H, Sorenson AL, Poczobutt J, et al. Activation of PPARgamma in myeloid cells promotes lung cancer progression and metastasis. *PLoS One.* 2011;6(12):e28133.
35. European Medicines Agency. Actos: product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
36. Jaakkola T, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(1):70–8.
37. Conlon D. Goodbye glitazars? *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006;6(3):135–7.
38. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL, et al. Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar! *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(12):1681–3.
39. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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(9493):1279–89.
40. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. The PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1647–53.
41. PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet.* 2006;367(9515):982.
42. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180–8.
43. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(12):1221–38.
44. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009;32(3):187–202.
45. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet.* 2011;378(9802):1543–4; author reply 1544–5.
46. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561–73.
47. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572–81.

48. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1369–71.
49. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012;344:e3645.
50. Li W, Macdonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):254–9.
51. Mamtani R, Haynes K, Bilker WB, et al. Long-term therapy with thiazolidinediones and the risk of bladder cancer: a cohort study [abstract]. *J Clin Oncol*. 2012;30 Suppl:Abstract 1503.
52. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, et al. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(1):159–63.
53. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):916–22.
54. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(7):1953–62.
55. Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2012;55(5):1462–72.
56. Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care*. 2012;35(2):278–80.
57. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(12):E675–83.
58. Kermode-Scott B. Meta-analysis confirms raised risk of bladder cancer from pioglitazone. *BMJ*. 2012;345:e4541.
59. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, et al. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(2):148–56.
60. Ferwana M, Firwana B, Hasan R, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med*. 2013 [Epub ahead of print].
61. US Food and Drug Administration. Actos label information (2004). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21073se8-020_actos_lbl.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
62. US Food and Drug Administration. Actos medication guide (2009). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021073s037lbl.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
63. US Food and Drug Administration. Drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure (2010). <http://www.fda.gov/20Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed 14 Jun 2013.
64. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer (2011). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001311.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed 14 Jun 2013.
65. European Medicines Agency. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer: positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment (2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116936.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
66. US Food and Drug Administration. Actos label information (2011). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf. Accessed 14 Jun 2013.
67. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
68. IMS Health. Top US pharmaceutical products by spending (2012). http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/2011%20Top-line%20Market%20Data/Top_Products_by_Sales.pdf. Accessed 9 Jul 2012.
69. Montori VM, Fernandez-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*. 2009;150(11):803–8.
70. Oliveria SA, Koro CE, Yood MU, Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2008;2:47–57.
71. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Cohort study of pioglitazone and bladder cancer in patients with diabetes: fourth interim analysis (8-year) report with data from January 1, 1997 to December 31, 2010 (2012). <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment.htm?jsessionid=ac10290dd114e55b0b300e44bfeba88e399468fa486.rlmOahaInljqA4IpR9BexaNb3i?field=documents.otherDocument%5B0%5D&id=2903>. Accessed 14 Jun 2013.

2.5.6 Discussion

Dans le contexte de l'histoire de la commercialisation des précédentes glitazones, le cas présenté dans cet article n'apparaît pas comme un cas isolé mais représenterait plutôt un bon exemple des dysfonctionnements du système d'autorisation et de gestion du risque médicamenteux au début du XXI^{ème} siècle.

Lors de l'autorisation de la pioglitazone en 2000, alors que son bénéfice clinique réel sur les complications du diabète n'avait pas été évalué, son efficacité a été démontrée sur un effet modeste sur le contrôle glycémique (réduction de l'HbA1c) par rapport au placebo. Les résultats sur ce critère intermédiaire communément admis (mais contestable sur le plan pharmacologique) n'étaient pas supérieurs à ceux des médicaments déjà présents sur le marché comme la metformine. Bien que la pioglitazone représentait une innovation de cible pharmacologique, elle ne constituait vraisemblablement pas un progrès thérapeutique majeur pour les patients diabétiques de type 2. Dans ce contexte, face au risque de cancer de la vessie identifié chez le rat à des doses correspondantes aux doses recommandées chez l'Homme, l'autorisation de la pioglitazone aurait pu attendre que ce risque soit mieux évalué chez l'Homme ou, au moins, être associée à des mesures de prévention comme des restrictions d'indications chez les patients à risque et une incitation à surveiller spécifiquement les patients traités.

Nous avons vu qu'une fois la pioglitazone commercialisée, une décennie s'est écoulée avant la mise en place de ces mesures. Cette période correspond à la durée d'exploitation du brevet, 2012 étant l'année où les premiers génériques étaient autorisés au niveau européen et mondial. Pendant cette décennie, l'opportunité de réguler le risque avait été manquée. Outre l'essai PROactive développé plus haut (cf. publication n°2), les études observationnelles n'ont pu donner des résultats utiles rapidement pour une gestion précoce du risque. L'étude sur la cohorte KPNC, demandée par la FDA lors de l'autorisation, n'a débuté qu'en 2003 (3 ans plus tard) et ses résultats intermédiaires (2003-2008), suggérant un sur-risque chez les patients les plus exposés, n'ont été publiés qu'en 2011.^[67] Beaucoup d'autres études pharmacoépidémiologiques présentant des qualités méthodologiques diverses discutées dans l'article, ont été publiées et montraient des résultats discordants.

Plusieurs éléments révélés au cours de cette affaire questionnent le rôle de la firme dans la gestion du risque associé à la pioglitazone :

- Nous avons étudié les résultats des études publiées (ou rendues publiques) en fonction de leur source de financement : toutes les études financées par le fabricant avaient conclu à l'absence de relation significative entre utilisation de la pioglitazone et cancer de la vessie.^[55,70,104] Parmi les études avec financement académique ou indépendant, 3 montraient une association significative ^[73,105,106] et 3 autres aucune.^[107-109]
- En 2012, le *British Medical Journal* publiait le témoignage d'un « lanceur d'alerte » en procès contre le laboratoire Takeda et qui accusait le fabricant de la pioglitazone d'avoir volontairement omis de déclarer à la FDA des événements indésirables graves liés à la pioglitazone. Le docteur H. Ge, un médecin travaillant comme consultant auprès de Takeda, déclarait que la firme « *demandait aux examinateurs médicaux de ne pas signaler des centaines de cas d'insuffisance cardiaque congestive non hospitalisés ou non mortels comme des événements indésirables graves* ». Elle affirmait également que, sur 100 cas de cancers de la vessie, Takeda avait omis d'en déclarer 28 à la FDA et qu'il lui avait été demandé de changer son appréciation des cas de cancer «reliés» à la pioglitazone en «non reliés». Le *British Medical Journal* indiquait qu'elle avait été licenciée après s'être plainte à ses supérieurs à propos de ces pratiques.^[110]
- Les procès de patients contre la firme pour des cas de cancers de la vessie aux Etats-Unis, ont donné la parole à l'ancien commissaire de la FDA (D. Kessler) et au doyen des Arts et des Sciences à l'Université Columbia (D. Madigan, un expert sur les études de disproportionnalité dans les bases de pharmacovigilance). Leur témoignage, ainsi que des documents internes de Takeda ont prouvé que : i) Takeda a réalisé une analyse de disproportionnalité des données de pharmacovigilance en mars 2005 montrant une augmentation statistiquement significative de 190% du nombre de cancer de la vessie rapportés avec la pioglitazone par rapport à tous les autres médicaments sur le marché américain ; ii) d'autres études de disproportionnalité ont été effectuées par Takeda mais manquaient de puissance statistique ; iii) Takeda a fourni toutes ces études de disproportionnalité à la FDA, à l'exception de la première étude significative.^[50]

- Les procès ont aussi révélé qu'en 2008, à la découverte des premiers résultats de l'étude intermédiaire sur la cohorte KPNC montrant une augmentation statistiquement significative de cancer de la vessie pour les personnes traitées pendant au moins 24 mois (résultats publiés en 2011),^[67] Takeda avait demandé à ses experts de mener une étude cas-témoins nichée, dans l'objectif de montrer que les résultats de la cohorte étaient biaisés notamment par confusion due au tabagisme. En fait, l'étude cas-témoins nichée montrait tout le contraire, avec des risques de cancer de la vessie associés à la pioglitazone encore plus élevés et sur différentes populations (détails des résultats non disponibles). Takeda fit marche arrière et affirma que l'étude cas-témoins nichée était elle-même biaisée au niveau du recueil des données.^[50]
- A la demande des autorités, Takeda a réalisé en 2011, une méta-analyse de ces essais cliniques. Les résultats n'ont pas été publiés mais ont été révélés lors de la réévaluation de la pioglitazone par l'EMA en décembre 2011. L'HR pour le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone était de 2,64 (IC95% : 1,11 – 6,31).^[104] Lors des procès, les plaignants ont montré que Takeda aurait pu réaliser ces analyses et fournir ces résultats dès 2004. Takeda a même embauché un consultant extérieur, le docteur S. E. Nissen, afin de procéder à une méta-analyse des bénéfices cardiovasculaires présumés de la pioglitazone en comparaison à la rosiglitazone. S. E. Nissen est d'ailleurs à l'origine de la méta-analyse de 2007 responsable du retrait en Europe de la rosiglitazone en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire.^[48] Dans son contrat d'embauche, Takeda avait insisté sur l'interdiction d'utiliser les données pour évaluer le risque de cancer de la vessie.^[50]
- Il a également été révélé que, dans les données d'autorisation (*label*) de la pioglitazone en 1999, la firme avait omis de communiquer à la FDA la présence d'une tumeur rénale chez une souris exposée, ainsi que l'occurrence d'hyperplasies simples chez le rat. Lors de la modification de *label* suivante, ces informations ont été transmises mais ont été « enterrées » dans un document (*New Drug Application*) de 855 995 pages. Comme l'a mentionné l'ancien commissaire de la FDA (D. Kessler) : « un avertissement sur le cancer de la vessie aurait dû être présent dans le *label* en janvier 2004, tout a été fait pour ne pas que cela n'y apparaisse pas ». ^[50]

- Afin de prolonger l'exclusivité du brevet de la pioglitazone, Takeda et Lilly ont recherché de nouvelles indications. En 2002, et pendant plusieurs années qui ont suivi, Takeda a demandé à la FDA l'autorisation de conduire des études chez l'enfant. Selon les informations révélées lors des procès, l'indication pédiatrique aurait retardé de six mois l'exclusivité du brevet et aurait potentiellement rapporté deux milliards de dollars. La FDA a refusé, les préoccupations concernant les tumeurs de la vessie ont été explicitement la raison de ce refus.^[50]
- Des accusations de *ghostwriting* ont impliqué de nombreux employés de Takeda et de Lilly. Des documents internes de Takeda ont montré que le *ghostwriting* était une méthode reconnue pour assurer « un progrès opportun » de publications à Takeda. Certaines de ces publications étaient des documents scientifiques envoyés à la FDA pour dissiper la question de cancer de la vessie. Le docteur R. Spanheimer, directeur de l'*US Medical and Scientific Affairs* de Takeda a reconnu que des publications issues du *ghostwriting* avaient été envoyées à la FDA et à la communauté médicale américaine. L'expert des questions de causalité de Takeda, M. Droller, a lui-même transmis à la FDA, en janvier 2003, un « *white paper* » concernant les cancers de la vessie, document en partie écrit par des employés de Takeda avant même le début des consultations de M. Droller avec Takeda.^[50]
- A ces éléments s'ajoutent les points discutés plus haut : les erreurs sur de données pharmacodynamiques concernant l'agonisme PPAR α et le cancer bénin non signalé dans le groupe placebo de l'étude PROactive.

Il est bien sûr irréaliste de faire en sorte que les évidences scientifiques ne soient produites que par des chercheurs libres de tous liens d'intérêt. Néanmoins, il est crucial de promouvoir plus de transparence dans la production et la publication de ces données, pour éviter que les acteurs du système ne se retrouvent en situation de juge et partie. Allant dans ce sens, on peut citer plusieurs propositions pour compléter les recommandations faites dans l'article :

- L'obligation de fournir les données brutes des études aux autorités réglementaires ou aux journaux. C'est le cas de la nouvelle politique des journaux *PLoS* : les auteurs de tous les articles de recherche soumis doivent rendre disponibles toutes les données présentées dans le manuscrit.^[111]

- L'enregistrement de toutes études interventionnelles et observationnelles dans un registre public, comme cela est fait pour les essais thérapeutiques sur le site www.clinicaltrials.gov
- La promotion de la recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes dans le champ des maladies chroniques et plus spécifiquement du diabète. Dans ce domaine, l'exemple des essais indépendants déjà réalisés est encourageant : l'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) a montré la supériorité des diurétiques dans l'hypertension artérielle^[112] ; l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause^[113] a mis en évidence le risque d'accidents vasculaires cérébraux, de complications thrombo-emboliques et de cancers ; l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) qui n'a pas montré d'efficacité supérieure des nouveaux neuroleptiques par rapport aux anciens.^[114]

Pour conclure, alors que nous avons donné dans l'article une estimation du nombre de cas de cancers de la vessie attribuable à la pioglitazone en 2011 (de 2000 à 18 000 cas additionnels), il est intéressant d'examiner aujourd'hui les données issues de la base de pharmacovigilance internationale VigiBase™. La figure 10 présente les résultats de cette recherche : 1838 cas de cancers de la vessie ont été enregistrés dans cette base à ce jour.^[115] En considérant les biais relatifs à la notification spontanée et notamment la validité des cas déclarés, la sous-notification générale des effets indésirables et la réduction de cette sous-notification après une alerte médiatique (comme cela a été le cas après 2011), il est toutefois raisonnable de penser que le nombre réel de cas dépasse aujourd'hui la borne basse de notre estimation.

Le choix de la France (et de l'Allemagne) de suspendre la pioglitazone en 2011 est une décision sévère que certains peuvent trouver exagérée. En effet, étant donné le faible risque absolu, certains patients (bon répondeurs, bon tolérants) présentaient pour la pioglitazone une balance bénéfice-risque positive. Toutefois, nous pensons que les autorités réglementaires ont manqué les occasions de réguler plus précocement l'utilisation de la pioglitazone pour la limiter à ce groupe spécifique de patients. Le cancer de la vessie est une maladie grave, une partie du grand nombre de cas survenus aurait pu être évitée.

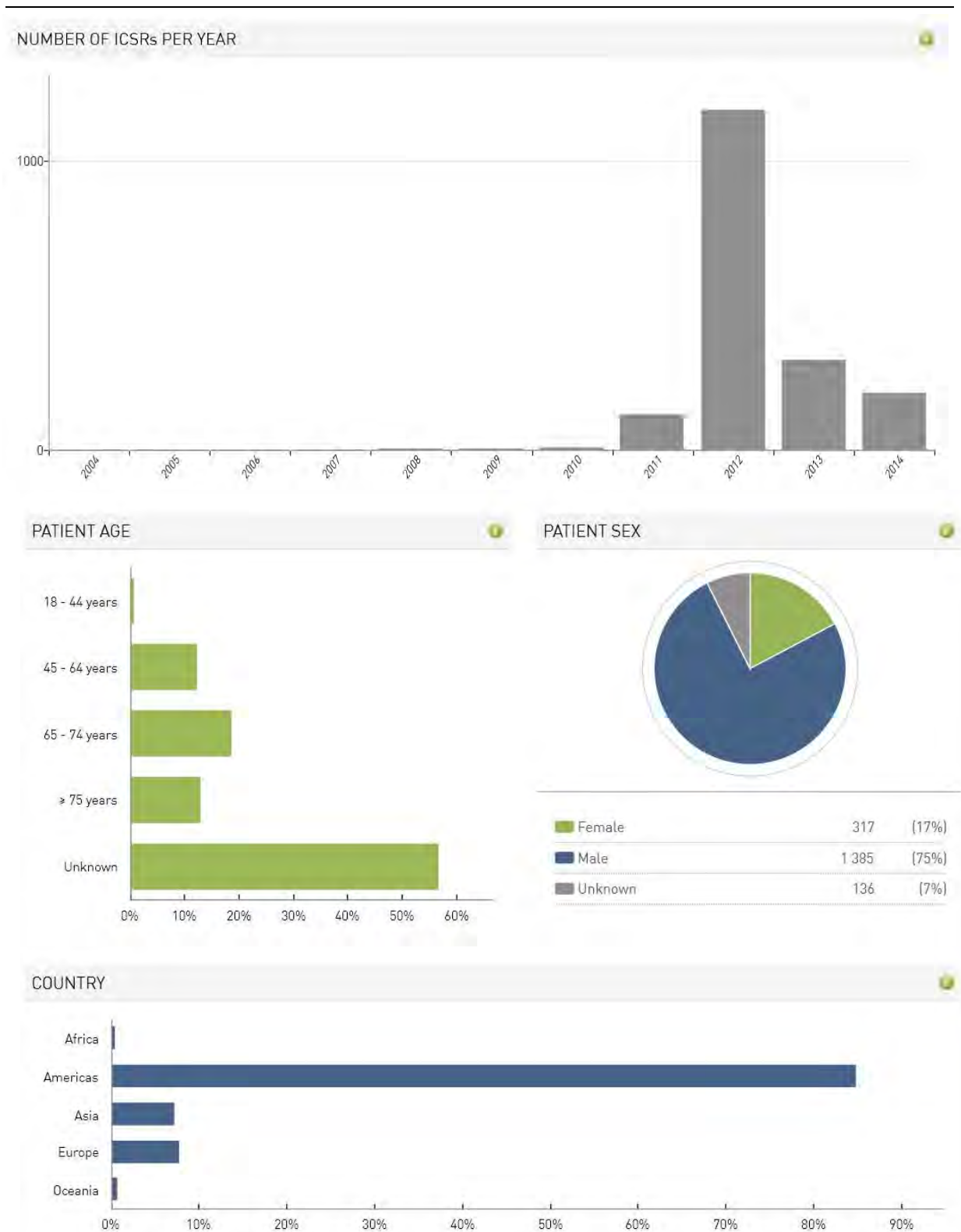


Figure 10. Interrogation de la plateforme VigiLyze, outil de recherche et d'analyse de VigiBase™ (base de pharmacovigilance internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé). Identification de la recherche : Substance = « *pioglitazone* », réaction = « *MedDRA HLT - Bladder neoplasms malignant* ». Nombre total de cas rapportés dans le monde : 1838.^[115]

3 TROISIEME PARTIE : LES INCRETINOMIMETIQUES ET LE RISQUE DE PANCREATITE AIGÛE

On appelle « incrétinomimétiques », les médicaments entraînant une augmentation de l'effet des incrétines. Les incrétinomimétiques comprennent les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, et agissent principalement en modulant la fonction endocrine pancréatique en réponse à l'hyperglycémie. Ils sont commercialisés dans le diabète de type 2 depuis le milieu des années 2000, sur la base de données cliniques établissant une efficacité sur l'HbA1c similaire aux autres antihyperglycémifiants, des effets favorables sur le poids et un risque réduit d'hypoglycémie.^[116] Dans cette partie, nous allons présenter les caractéristiques pharmacodynamiques des incrétinomimétiques et nous détaillerons ensuite les éléments en rapport avec le risque de pancréatite aigüe associé aux incrétinomimétiques au travers de deux publications.

3.1 Caractéristiques pharmacodynamiques des incrétinomimétiques

3.1.1 Les incrétines^[117-119]

Les « sécrétines » ou hormones intestinales sont des hormones secrétées par le tractus digestif lors des prises alimentaires. Parmi elles, les incrétines, découvertes dans les années 1930, sont des hormones intestinales qui ont la particularité de stimuler la sécrétion d'insuline. La première incrétine a été isolée en 1973 à partir d'extraits d'intestins de porcs, et nommée *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) pour sa capacité à inhiber la sécrétion d'acides gastriques ; elle a été renommée plus tard *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*. La seconde incrétine, le *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), a été découverte en 1984 lors du clonage et du séquençage du gène du proglucagon.

Le GIP est un peptide de 42 acides aminés, sécrété par les cellules K du duodénum et le GLP-1 est un peptide de 37 acides aminés, sécrété par les cellules L de l'iléon et du colon proximal après clivage différentiel de la molécule de proglucagon. Ce clivage aboutit à la production de l'oxyntomoduline, du GLP-1, du GLP-2 et du PPY (*pancreatic polypeptide Y*).

L'ingestion d'un repas, riche en glucides et acides gras, est le premier stimulus physiologique de la sécrétion de GIP et de GLP-1. La sécrétion est très rapide et

biphasique comprenant une phase précoce, de 10 à 15 minutes, suivie d'une seconde phase plus longue, de 30 à 60 minutes. La sécrétion d'incrétines est inhibée lorsque la glycémie descend en dessous de 0,55 g/L. Les deux peptides sont sécrétés dans le liquide interstitiel puis passent dans la circulation sanguine où ils sont très rapidement métabolisés par une protéase, la *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4). Elle clive la partie N-terminal du GIP et du GLP-1 en métabolites inactifs. Ainsi, la demi-vie du GLP-1 est de 60 à 90 secondes et de sept minutes pour le GIP. La DPP-4 est une enzyme ubiquitaire peu spécifique. Elle est largement exprimée dans de nombreux tissus : le rein, les poumons, les surrénales, le foie, les intestins, la rate, le pancréas, l'endothélium, les vaisseaux de la muqueuse intestinale. L'élimination du GLP-1 se fait en majeure partie par voie rénale.

3.1.2 L'effet incrétine

L'effet incrétine a été mis en évidence au cours des années 1960.^[120] Il correspond au différentiel de sécrétion d'insuline en réponse à un apport de glucose selon que cet apport est fait par voie orale ou parentérale. Il se traduit par une stimulation de la sécrétion d'insuline bien supérieure après une charge orale en glucose qu'après une administration intraveineuse de glucose induisant une augmentation identique de la glycémie (figure 11). L'effet incrétine est responsable de 50 à 70% de la réponse insulinaire à une charge orale en glucose.^[120,121]

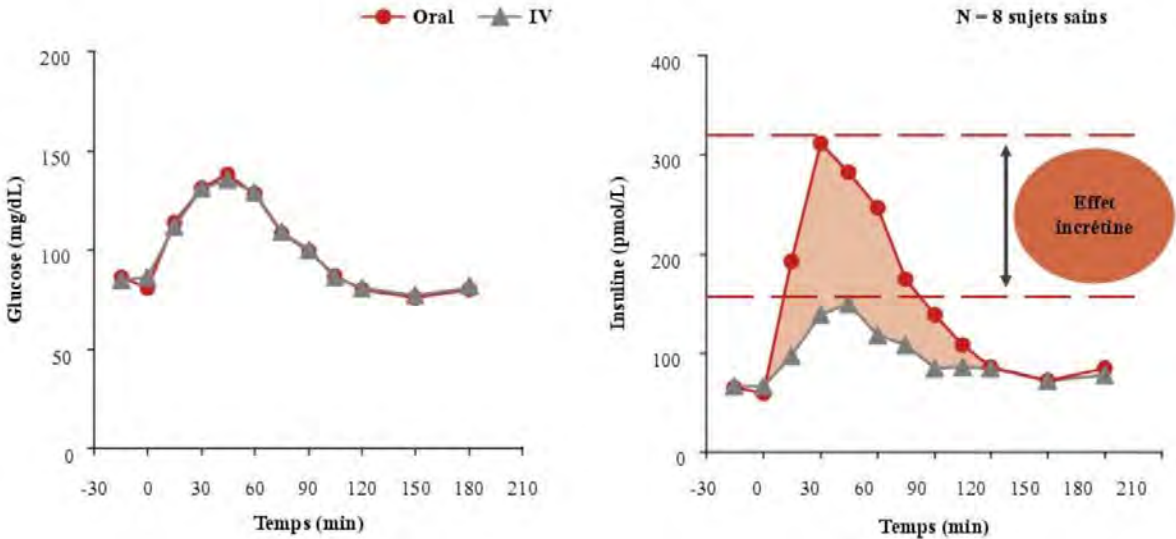


Figure 11. L'effet « incretine » est l'amplification de l'insulinosécrétion après apport de glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse (d'après [119]).

3.1.3 Rôle des incrétines dans l'homéostasie glucidique^[118,119,122-124]

Le rôle des incrétines dans l'homéostasie glucidique est représenté dans le tableau 4. Le GLP-1 présente des effets plus nombreux que le GIP sur la fonction endocrine pancréatique.

Tableau 4. Caractéristiques principales du GIP et du GLP-1 (d'après [122]).

	<i>GIP</i>	<i>GLP-1</i>
<i>Caractéristiques</i>		
Peptide (acides aminés)	42	30
Sécrété par	Cellules K (duodénum)	Cellules L (iléon, colon proximal)
Inactivé par	DPP-4	DPP-4
<i>Actions</i>		
Synthèse de l'insuline	Stimulée	Stimulée
Sécrétion de l'insuline	-	Stimulée
Sécrétion de glucagon	-	Inhibée
Sensation de satiété		Stimulée
Prise alimentaire	-	Réduite
Motilité gastro-intestinale	-	Ralentie
Prolifération et survie des cellules β	Favorisée	Favorisée
<i>Dans le diabète de type 2</i>		
Sécrétion	Normale	Réduite
Réponse	Anormale	Préservée

GIP : *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*, GLP-1 : *Glucagon-Like Peptide 1*.

Les effets du GLP-1 sont médiés par sa liaison à un récepteur spécifique membranaire identifié dans différents tissus dont le pancréas, le cœur, l'estomac, le cerveau et les fibres afférentes du nerf vague du tube digestif.

Au niveau de la cellule β du pancréas, l'activation de l'adényl cyclase et de la voie de l'AMP cyclique par le GLP-1 favoriserait la sensibilité au glucose pour stimuler la sécrétion d'insuline (figure 12). Le GLP-1 a donc un effet insulinosécrétagogue glucose-dépendant (son effet disparaît lorsque la glycémie est inférieure à 0,55 g/L). Le GLP-1 activerait également la transcription du gène codant pour l'insuline.

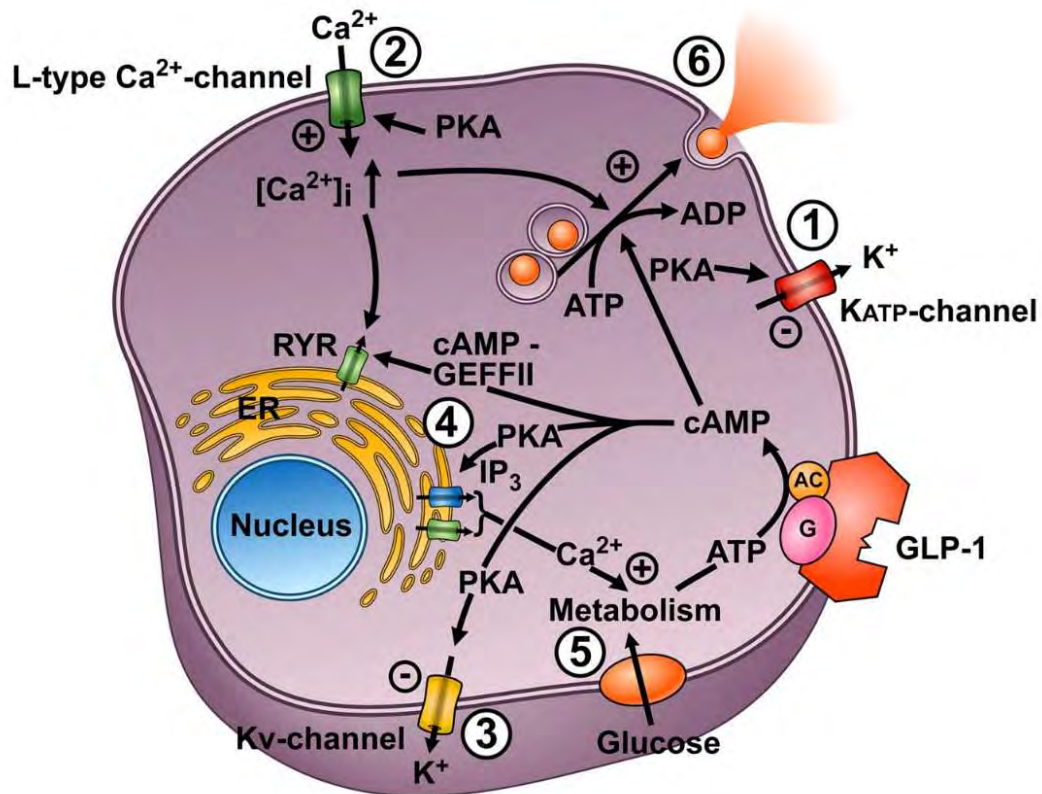


Figure 12. Mécanisme d'action du GLP-1 sur la cellule β pancréatique (d'après [125]).

La fixation du GLP-1 sur son récepteur active l'adénylate cyclase (AC) qui par la voie de l'AMP cyclique (AMPC) active les protéines kinases AMPC-dépendantes (PKA). Cela entraîne : la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendants (1), l'activation des canaux Ca^{2+} de type L (2), la fermeture des canaux K^+ voltage-dépendants (3), et la libération de Ca^{2+} du réticulum endoplasmique (ER) (4). Le GLP-1 potentialise ainsi l'effet du métabolisme du glucose (5) pour permettre la sécrétion de l'insuline (6).

Il est aussi suggéré que la liaison du GLP-1 à son récepteur active également des GEFs (*Guanine Exchange Nucleotide Factors*) et initie des voies de signalisation impliquant la protéine kinase C (PKC) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K).

IP3 : inositol triphosphate, *RYR* : Ryanodine Receptor.

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon également de façon glucose-dépendante, ce qui n'empêche pas la contre-régulation hormonale pour des glycémies inférieures à 0,60 g/L. L'inhibition du glucagon est probablement secondaire à un effet direct sur les cellules α et à un effet indirect lié à la stimulation de l'insuline et de la somatostatine. L'inhibition du glucagon entraîne une diminution la production hépatique de glucose.

Des études animales ont montré que l'effet trophique du GLP-1 sur la cellule β agit par stimulation de la différenciation de cellules progénitrices au niveau canalaire exocrine, de la prolifération de cellules β et par réduction de l'apoptose. Le GLP-1 favorise également la formation de cellules fonctionnelles à partir de cellules pancréatiques précurseurs indifférenciées *in vitro* et *in vivo*.

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et réduit le péristaltisme intestinal en agissant sur le système nerveux autonome. Cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose et donc diminue les excursions glycémiques après le repas. Le GLP-1 a un effet satiétogène par l'intermédiaire de récepteurs GLP-1R situés dans le système nerveux central : ces récepteurs modifient l'activité des neurones contrôlant la prise alimentaire.

3.1.4 L'effet des incrétines chez les patients diabétiques de type 2

Chez le patient diabétique de type 2, on observe une nette diminution de l'effet incrétine : alors que, chez le sujet non diabétique, environ 60% de la sécrétion d'insuline, après un repas, est liée à l'effet « incrétines », celui-ci ne permet qu'une potentialisation d'environ 8% chez le sujet diabétique de type 2 (figure 13).^[121,122,126]

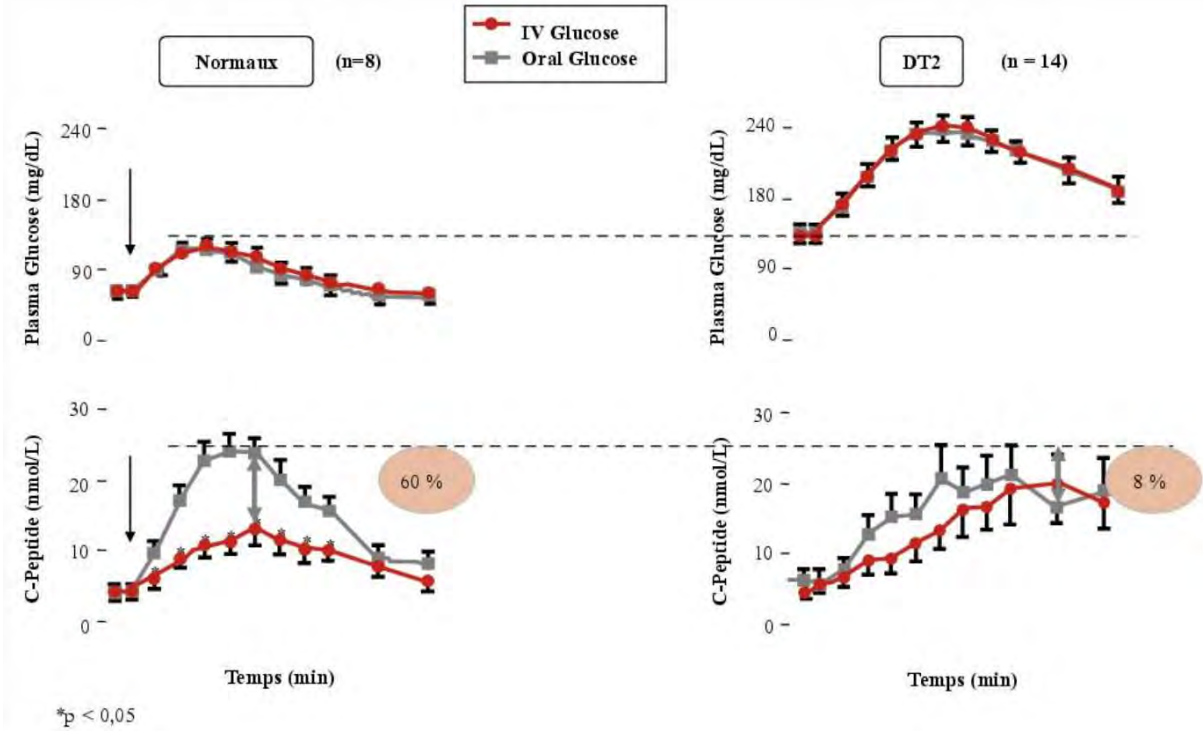


Figure 13. Diminution de l'effet «incrétine» au cours du diabète de type 2 (d'après [119]).

Chez les diabétiques de type 2, la concentration de GIP est normale, mais son effet est altéré. La concentration de GLP-1 est diminuée, mais son effet insulinothrompique est conservé (tableau 4). La diminution de l'effet incrétine semble être une conséquence plutôt qu'une cause du diabète.^[127] Ces anomalies pourraient s'associer à une diminution de l'expression du gène du proglucagon par mutation du facteur de transcription TCF7L2 ou à un défaut fonctionnel des récepteurs du goût sucré intestinaux.^[128,129]

Une perfusion de GLP-1 à un sujet diabétique de type 2 entraîne une diminution de la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline et freinage de celle du glucagon. Ces actions sont glucodépendantes : dès que la glycémie atteint des valeurs basses, la sécrétion d'insuline s'arrête ainsi que l'inhibition du glucagon.^[130] En revanche, l'effet du GIP est absent chez des diabétiques.^[119,121,122,126]

Ainsi, le GLP-1 était un très bon candidat au développement de médicament du diabète de type 2. Il a été préféré au GIP en raison de son activité conservée. Cependant, l'utilité du GLP-1 est limitée du fait de sa dégradation extrêmement rapide par la DPP-4. Aussi, deux approches pharmacologiques ont été développées :

- les analogues du GLP-1 résistants à l'hydrolyse par la DPP-4,
- les inhibiteurs de la DPP-4 qui préviennent la dégradation du GLP-1 endogène.

3.1.5 Analogues du GLP-1

3.1.5.1 Caractéristiques

Les analogues du GLP-1 sont des peptides synthétiques similaires au GLP-1 qui miment l'action du GLP-1 endogène sur son récepteur (récepteur spécifique à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G). Du fait de leur nature peptidique, les analogues du GLP-1 nécessitent d'être administrés par voie sous-cutanée. Les analogues du GLP-1 commercialisés sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Analogues du GLP-1 : spécialités commercialisées (2014)

Substance	Spécialité	Laboratoire	AMM
Exénatide	BYETTA®	Amylin / Lilly	FDA 28/04/2005 EMA 20/10/2006
Liraglutide	VICTOZA®	Novo Nordisk	FDA 25/01/2010 EMA 30/06/2009
Exénatide libération prolongée	BYDUREON®	Bristol-Myers Squibb/Astra-Zeneca	FDA 27/01/2012 EMA 17/06/2011
Lixisénatide	LYXUMIA®	Sanofi-Aventis	FDA Non approuvé EMA 01/02/ 2013

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, EMA : *European Medicines Agency*, FDA : *Food and Drug Administration*

Le premier des analogues du GLP-1, l'exénatide, est dérivé d'un peptide (l'exendine-4) isolé à partir de la salive du lézard *heloderma suspectum*, un grand lézard venimeux d'Amérique du Nord, appelé aussi monstre de Gila (figure 14).^[131] Ce peptide partage des éléments de structure et de propriétés du GLP-1 original. Le liraglutide est un analogue du GLP-1 se liant à une molécule stable, comme l'albumine, pour acquérir sa stabilité métabolique. Leur demi-vie est courte et ces deux médicaments nécessitent d'être administrés par voie sous-cutanée une à deux fois par jour. Une forme de longue durée d'action (exénatide à libération prolongée) a été développée pour permettre une injection hebdomadaire. La méthode consiste à lier l'analogue du GLP-1 de manière covalente à l'albumine recombinante *ex vivo*, ce qui permet une demi-vie pratiquement égale à celle de l'albumine, d'environ deux semaines.^[132]



Figure 14. Photographies d'un monstre de Gila (*heloderma suspectum*) (©Mark Seward, ©Cameron Rognan).

3.1.5.2 Effets pharmacologiques

Les concentrations circulantes d'exénatide correspondent à des concentrations pharmacologiques donc supraphysiologiques de GLP-1. Cela peut favoriser les effets sur la vidange gastrique, la satiété, la perte de poids, mais aussi entraîner la survenue d'effets indésirables.

Par rapport au placebo, l'efficacité des analogues du GLP-1 sur la réduction de l'HbA1c est en moyenne de -1,0% d'HbA1c (IC95% : de -1,1% à -0,8%) aux doses habituelles.^[133,134] Les analogues du GLP-1 sont associés à une perte de poids progressive et dose-dépendante de -2 à -4 kg par rapport au placebo. Certains patients suivis jusqu'à deux ans maintiennent la baisse initiale de l'HbA1c, avec une perte pondérale majorée de 4,7 kg. En raison de leur effet glucose-dépendant, le risque d'hypoglycémie est faible. La comparaison avec l'insuline montre une efficacité similaire, mais des avantages associant une fréquence moindre d'hypoglycémies, l'absence d'adaptation des doses basée sur l'autosurveillance glycémique et une réduction pondérale (-4,8 kg par rapport à l'insuline). Les analogues du GLP-1 entraînent plus d'effets indésirables gastro-intestinaux : RR=2,9 (IC95% : 2,0 – 4,2) pour les nausées surtout en début de traitement, et RR=3,2 (IC95% : 2,5 – 4,4) pour les vomissements. Une réaction locale au site d'injection sous-cutanée abdominal peut survenir.^[119,133,134] Chez certains patients, des problèmes d'inefficacité sont posés par le développement d'anticorps dirigés contre les analogues du GLP-1. L'efficacité clinique et la sécurité à long terme des analogues du GLP-1 sont en cours d'étude.

3.1.6 Inhibiteurs de la DPP-4

3.1.6.1 Caractéristiques

Les inhibiteurs de la DPP-4, aussi appelés « gliptines », agissent par l'inhibition de la dégradation de GLP-1 endogène par la DPP-4 et provoquent ainsi une augmentation du taux physiologique de GLP-1.^[135] Ce sont des médicaments non peptidiques administrés par voie orale. Les inhibiteurs de la DPP-4 commercialisés sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Inhibiteurs de la DPP-4 : spécialités commercialisées (2014).

Substance	Spécialités	Laboratoire	AMM
Sitagliptine	JANUVIA®	Merck Sharp Dohme- Chibret	FDA 16/10/2006 EMA 21/03/2007
	XELEVIA®	Pierre Fabre	
Sitagliptine	RISTABEN®	Merck Sharp Dohme- Chibret	EMA 15/03/2010
	TESAVEL®		
Sitagliptine + Metformine	JANUMET®	Merck Sharp Dohme- Chibret	EMA 16/07/2008
	EFFICIB®		
	RISTFOR®		
	VELMETIA®	Pierre Fabre	
Vildagliptine	GALVUS®	Novartis	FDA Non approuvé EMA 26/09/2007
	JALRA®		
	XILIARX®		
	ZOMARIST®		
Vildagliptine + Metformine	EUCREAS®	Novartis	EMA 14/11/2007
	ICANDRA®		
Saxagliptine	ONGLYZA®	Bristol-Myers Squibb	FDA 31/07/2009 EMA 01/10/2009
Saxagliptine +Metformine	KOMBOGLYZE®	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca	EMA 24/11/2011
Linagliptine	TRAJENTA®	Boehringer Ingelheim International	FDA 02/05/2011 EMA 24/08/2011
Linagliptine + Metformine	JENTADUO®		
Alogliptine	VIPIDIA®	Takeda	FDA 25/01/2013 EMA 19/09/2013
Alogliptine + Pioglitazone	INCRESYNC®	Takeda	EMA 19/09/2013
Alogliptine + Metformine	VIPDOMET®	Takeda	EMA 19/09/2013

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, EMA : *European Medicines Agency*, FDA : *Food and Drug Administration*

Le rationnel de cette stratégie a été mis en évidence, en 1998, par Holst qui a démontré, sur des modèles animaux, l'action insulinothrompique de l'augmentation du GLP-1 endogène par les inhibiteurs de la DPP-4. Les inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 sont capables d'augmenter de quatre à six fois les concentrations de GLP-1 endogène actif. La durée d'inhibition est dose-dépendante et aux doses usuelles, l'inhibition est complète pendant le nycthémère.^[119]

3.1.6.2 Effets pharmacologiques

Chez l'Homme, les inhibiteurs de la DPP-4 stimulent la sécrétion d'insuline, freinent celle de glucagon, diminuent la production hépatique de glucose et améliorent ainsi le profil glycémique nycthéméral. Les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont pas d'effet sur la vidange gastrique, la prise alimentaire et la satiété. Chez l'animal, les données sont en faveur d'une augmentation de la masse β cellulaire par diminution de l'apoptose et d'une augmentation de la néogenèse.^[119]

Par rapport au placebo, les inhibiteurs de la DPP-4 entraînent une réduction moyenne de l'HbA1c de 0,7% (IC95% : -0,9% – -0,6) sans augmenter le risque d'hypoglycémie et avec un effet neutre sur le poids.^[133,136] Une méta-analyse a montré qu'en monothérapie, la metformine est supérieure aux inhibiteurs de la DPP-4 en ce qui concerne la diminution de l'hémoglobine glyquée (+0,20% ; IC95% : 0,08 – 0,32) et du poids corporel (+1,5kg ; IC95% : 0,9 – 2,11), mais a davantage d'effets indésirables (diarrhées, nausées, vomissements) que les inhibiteurs de la DPP-4. En association avec la metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 semblent avoir la même efficacité glycémique que les sulfamides, ont un faible risque d'hypoglycémie, mais n'ont pas d'effet sur le poids corporel.^[137]

Un risque accru d'infection a été rapporté dans les essais cliniques : RR=1,2 (IC95% : 1,0 – 1,4) pour la rhinopharyngite et 1,5 (IC95% : 1,0 – 2,2) pour les infections urinaires. Les céphalées étaient aussi plus fréquentes (RR=1,4 ; IC95% : 1,1 – 1,7).^[133] Des urticaires et des angio-œdèmes ont également été signalés avec les inhibiteurs de la DPP-4.

Deux récents essais ont étudié la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 traités avec des inhibiteurs de la DPP-4 : l'essai *Saxagliptine Assessment of Vascular Outcomes Recorded* (SAVOR)^[138] et l'essai *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*

(EXAMINE).^[139] Ces deux études étaient des essais randomisés en double insu comparant l'ajout d'un inhibiteurs de la DPP-4 au traitement standard et impliquant 16 492 patients pour SAVOR et 5380 patients pour EXAMINE. Sans montrer d'effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire, les auteurs concluaient que ces produits n'aggravaient pas le risque cardiovasculaire (critère composite comprenant la mortalité de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux). Toutefois, la durée médiane d'exposition était de 2,1 ans pour SAVOR et 1,5 ans pour EXAMINE et l'étude SAVOR avait montré une élévation statistiquement significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère non compris dans l'évaluation du risque cardiovasculaire) chez les patients sous saxagliptine (3,5% vs 2,8% avec le placebo).^[138]

3.2 PUBLICATION N°5 : Etude des notifications de pancréatites associées aux incrétinomimétiques dans la base de pharmacovigilance française

3.2.1 Informations

- Titre : *Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database*^[140]
- Auteurs : Jean-Luc Faillie, Samy Babai, Sabrina Crépin, Virginie Bres, Marie-Laure Laroche, Hervé Le Louet, Pierre Petit, Jean-Louis Montastruc, Dominique Hillaire-Buys et le réseau français des centres de pharmacovigilance.
- Journal : *Acta Diabetologica* 2014;51(3):491-7.
- Date de publication (en ligne) : 20 décembre 2013

3.2.2 Question posée

- Peut-on mettre en évidence un lien entre l'utilisation d'incrétinomimétiques et la notification de pancréatite dans la base de pharmacovigilance française ?

3.2.3 Contexte

3.2.3.1 Les pancréatites aigües médicamenteuses

Les pancréatites aigües résultent d'une activation prématurée de la trypsine dans les cellules acineuses du pancréas associée à une inflammation intra- et extra-pancréatique. Le diagnostic repose sur la présence de douleurs abdominales, l'augmentation des niveaux sériques des enzymes pancréatiques (amylase et lipase supérieures à trois fois la valeur normale) et de signes scannographiques spécifiques.^[141] La mortalité globale de la pancréatite aigüe est d'environ 5% mais peut atteindre 30% dans les formes nécrotiques infectées.^[141-143]

Les causes de pancréatite aigüe les plus fréquentes sont les lithiases biliaires et l'intoxication alcoolique (70 à 80% des cas).^[142,143] Les pancréatites aigües peuvent également être idiopathiques ou secondaires à une hypertriglycémie, un traumatisme ou une prise médicamenteuse. Déterminer l'incidence réelle des pancréatites médicamenteuses en population générale est difficile en raison d'une très importante sous-notification. Des études épidémiologiques suggèrent que les pancréatites médicamenteuses pourraient représenter 0,1% à 5,3%, ce qui pourrait en faire la troisième cause de pancréatite aigüe.^[143,144] De nombreux médicaments ont été

associés à la survenue de pancréatites, les plus fréquemment associés à des pancréatites aiguës sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les tétracyclines, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), le métronidazole, l'isoniazide, l'azathioprine, la tetracycline, les stéroïdes, le furosémide, l'antimoniote de meglumine, l'acide valproïque, les estrogènes, les opioïdes et le sulindac.^[143,145] Le mécanisme peut impliquer une hypersensibilité survenant dans les semaines suivant l'exposition et/ou une accumulation de métabolites toxiques sur plusieurs mois.

3.2.3.2 Le diabète : facteur de risque de pancréatites aiguës ?

L'incidence des pancréatites aiguës chez les patients diabétiques est estimée à 3 à 6 pour 1000 personnes-années.^[146,147] Un risque augmenté de pancréatite aiguë chez les patients diabétiques a été mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques : une large cohorte de patients sur une base de données de soins primaires en Grande-Bretagne (*The Health Improvement Network, THIN*) (OR=1,77 ; IC95% : 1,46 – 2,15)^[148] ; une étude similaire aux Etats-Unis en 2009 (RR=2,83 ; IC95% : 2,61 – 3,06)^[149] ; une étude analysant les données du GPRD en Angleterre en 2010 (RR=1,49 ; IC95% : 1,31 – 1,70)^[150] et une étude de la base de données nationale d'assurance santé de Taiwan en 2012 (HR=1,53 ; IC95% : 1,49 – 1,58).^[146] Il est à noter que parmi ces quatre études épidémiologiques, les trois premières étaient financées respectivement par les laboratoires Novartis, Lilly et Merck. Ces études suggèrent donc que les patients atteints de diabète ont un risque de pancréatite plus important que les sujets non diabétiques, toutefois, le risque attribuable au diabète peut être estimé à 24 à 273 cas additionnels de pancréatites aiguës pour 100 000 sujets.^[148-150] De plus, il n'est pas déterminé si le risque est un effet propre du diabète, s'il fait intervenir un risque associé aux agents antihyperglycémifiants et si parmi ces médicaments, certains peuvent augmenter davantage ce risque.

3.2.3.3 L'hypothèse d'un lien entre incrétinomimétiques et pancréatites aiguës

3.2.3.3.1 Origine naturelle de l'exénatide

Le premier incrétinomimétique commercialisé a été l'exénatide en avril 2005 aux Etats-Unis. L'exénatide est la version synthétique de l'exendine-4, une hormone incrétine, ayant des propriétés similaires au GLP-1, originalement identifiée dans la salive d'*heloderma suspectum* (figure 15).^[131] Ce saurien a la capacité de ne se nourrir

que cinq à dix fois par an et peut ingérer jusqu'à un tiers de son poids en un repas. Il a été observé que lors de l'ingestion d'une proie, la sécrétion d'exendine-4 était associée à une augmentation de 49% de sa masse pancréatique.^[151]

3.2.3.3.2 Etudes animales

Les informations contenues dans le RCP initial de l'exénatide en 2005 et de la sitagliptine commercialisée l'année suivante, ne faisaient pas mention de problèmes pancréatiques survenus lors des études précliniques. Les interrogations concernant les effets pancréatiques potentiels des incrétinomimétiques n'ont été spécifiquement exploré par des études animales qu'en 2007. Dans une investigation menée par le *British Medical Journal* en 2013, D. Cohen détaille l'histoire des investigations sur le lien entre incrétinomimétiques et effets pancréatiques.^[152]

En 2007, la firme qui développait la sitagliptine (Merck) avait demandé à l'équipe du professeur P. Butler de l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), d'étudier l'effet de la sitagliptine sur la fonction β -pancréatique de leurs rats diabétiques (rats transgéniques exprimant le *Human Islet amyloid Polypeptide*, HIP), élevés pour développer un diabète proche du diabète de type 2 humain. Pendant 12 semaines, les rats ont été traités par sitagliptine, metformine ou une combinaison des deux. Parmi les 16 rats du groupe sitagliptine, 1 a développé une pancréatite aigüe et 3 ont montré des métaplasies acinaires et canalaire. P. Butler et son collègue A. Matveyenko ont rapporté les résultats à la firme en juin 2008 avant la publication de leurs données l'année suivante.^[153] P. Butler avait proposé de réexaminer les prélèvements histologiques de pancréas de singes exposés avec la sitagliptine lors des études précliniques de Merck, mais sa proposition n'avait pas été retenue.^[152] La revue des données cliniques et précliniques sera réalisée par la firme et publiée en 2010 : les auteurs concluaient à l'absence d'éléments en faveur d'augmentation du risque de pancréatite dans les différentes espèces exposées (3 mois chez le singe, 1 an chez le chien et jusqu'à 2 ans chez le rat).^[154]

En octobre 2009, la FDA demandait aux firmes commercialisant des incrétinomimétiques de conduire de nouvelles études animales. Les études de Novo Nordisk et Amylin ont été publiées respectivement en 2012 et 2013 et concluaient à l'absence de preuve de pancréatite induite par les incrétinomimétiques.^[155,156] Pourtant, dans l'étude de Novo Nordisk, les rats traités avec le liraglutide montraient une

prolifération canalaire accrue et des métaplasies acinaire et canalaire. Un rat traité avec l'exénatide montrait un aspect de « pancréas hémorragique » à l'autopsie avec notions de nécrose, d'œdème et d'infiltration inflammatoire.^[156] Trois des animaux traités par liraglutide étaient morts d'une « erreur de dosage unique ». Les pancréas n'avaient pas augmenté en poids mais les rats exposés présentaient des niveaux significativement plus élevés d'amylase. Ces résultats contredisent les conclusions et les propos du porte-parole de Novo Nordisk qui déclarait au *British Medical Journal* : « Il est important de noter que l'étude n'a pas trouvé d'anomalies pancréatiques associées au liraglutide. »^[152] Dans l'étude d'Amylin, sur des rats diabétiques (rats *Zucker Diabetic Fatty*, ZDF) traités pendant 13 semaines, les taux d'amylase ont augmenté dans le groupe exénatide (dans les limites de la normale) et cette augmentation était réversible à l'arrêt de l'exposition.^[155]

B. Gier de l'équipe de l'UCLA publiait en janvier 2012 une autre étude chez des rats sains et des souris *K-ras G12D* (à risque de cancer pancréatique) traités par un agoniste du GLP-1 (l'exendine-4) pendant 12 semaines. La stimulation du récepteur du GLP-1 induisait une prolifération focale dans le pancréas exocrine des rats et accélérât la formation de néoplasie pancréatique intra-épithéliale (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia, PanIN*) et de pancréatite chronique chez la souris *K-ras G12D*.^[157] Pour l'équipe de l'UCLA, ces résultats suggèrent que les agonistes du GLP-1 ont un effet prolifératif, exacerbé lors de maladie pancréatique sous-jacente.

L'analyse de coupes histologiques de pancréas prélevés chez 48 singes lors des études préclinique d'Amylin a été demandée lors d'un procès concernant un cas de pancréatite aigüe chez un patient traité par exénatide en Californie. Le *British Medical Journal* rapporte que les lésions pancréatiques étaient deux fois plus présentes chez les animaux traités par exénatide et suggéraient des pancréatites et potentiellement des tumeurs pancréatiques.^[152] La méthode a été critiquée par la firme qui a pourtant refusé de soumettre les coupes à d'autres analyses.

Une étude menée par Novo Nordisk sur des singes traités par le liraglutide pendant 52 semaines concluait à l'absence de changements structurels pancréatiques.^[158] Le *British Medical Journal* s'est procuré des documents signalant que certains résultats de cette étude avaient été fournis à l'EMA en 2008 et 2009 mais n'avaient pas été publiés. Concernant ces résultats, un rapporteur de l'EMA signalait une augmentation statistiquement significative du poids du pancréas chez les jeunes singes

sains traités par liraglutide. Il avait noté une augmentation de masse de 67% des cellules canalaire et de 64% des cellules exocrines par rapport au groupe contrôle.^[152] En réponse, Novo Nordisk affirmait que ces résultats étaient dus au fait que les singes témoins avaient de plus petits pancréas. D'après les données transmises à l'EMA, un effet dose-dépendant était montré entre l'augmentation du poids des pancréas et les doses de liraglutide reçues par les singes et cette augmentation était réversible à l'arrêt du médicament. Concernant l'absence de ces analyses dans la publication, un représentant de Novo-Nordisk signalait que la limitation de la longueur de l'article n'avait pas permis la publication de tous les résultats de l'étude. Dans la confusion, Novo Nordisk avait aussi affirmé que ces résultats transmis à l'EMA étaient en fait dus à une « erreur humaine » et qu'il n'y avait pas de différence.^[152]

En 2010, une étude indépendante sur 20 rats traités pendant 75 jours montrait que la sitagliptine entraînait une inflammation des acini pancréatiques associée à une pycnose et à une augmentation du taux de lipase sérique.^[159] Une autre étude publiée en 2012 avait examiné 30 rats mâles traités pendant 10 semaines et suggérait également des lésions pancréatiques chroniques associées à l'exénatide.^[160]

Récemment, une étude financée par Amylin tentait de remettre en cause les études chez le rat qui montraient des effets pancréatiques associés aux incrétinomimétiques. Les auteurs ont examiné l'état pancréatique spontané de certains types de rats utilisés : rats *Sprague-Dawley* (SD), rats *Zucker diabetic fatty* (ZDF) et rats exprimant le *Human Islet amyloid Polypeptide* (HIP). Après un régime normal ou après quatre mois de régime gras, les auteurs rapportaient que toutes ces lignées (36 rats par groupe) présentaient des lésions pancréatiques décrites comme similaires à celles de la littérature : atrophie, inflammation, dégénérescence exocrine focale, prolifération cellulaire canalaire ; avec une incidence d'« atrophie/inflammation » exocrine de 42-72%, 39% et 6% chez les rats SD, HIP et ZDF respectivement.^[161]

En 2013, lors d'une revue des données précliniques, P. Butler concluait que le risque pancréatique était préoccupant, la survenue de pancréatite pouvant être expliquée par un mécanisme d'occlusion du canal pancréatique secondaire à une stimulation de la prolifération des cellules canalaire par le GLP-1.^[162]

3.2.3.3.3 Données expérimentales chez l'Homme

En juillet 2005, une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* présentait une série de six patients qui, après une chirurgie bariatrique de pontage gastrique de type Roux-en-Y, montraient des symptômes post-prandiaux d'hypoglycémie hyperinsulinémique associés une hypertrophie et une hyperplasie des cellules des îlots de Langerhans ainsi que des cellules des canaux pancréatiques. Les auteurs associaient ces signes à l'élévation des taux de GLP-1, notoires après ce type de chirurgie. Ces patients ont dû subir des pancréatectomies partielles afin de réduire ces manifestations cliniques.^[163]

En 2013, l'équipe de P. Butler a mené une étude post-mortem sur 8 donneurs d'organes exposés à des incrétinomimétiques pendant au moins un an (exénatide pour sept et sitagliptine pour un) et les a comparés à 12 patients diabétiques non exposés. Une augmentation de 40% de la taille du pancréas chez les sujets exposés aux incrétinomimétiques était rapportée ($p=0,05$). La masse de cellule β était significativement augmentée ($1,81 \pm 0,56$ contre $0,29 \pm 0,08$; $p < 0,01$). Les pancréas exposés aux incrétinomimétiques montraient des changements morphologiques. Des îlots élargis et de forme excentrée, des nids ou des chaînes de cellules glucagon-positives et des structures de type îlot étaient retrouvées au niveau canalaire ou péricanalaire. Un cas d'hyperplasie de cellules α et un cas de tumeur neuroendocrine produisant du glucagon ont été notés. Il y avait doublement du taux de prolifération de cellules de tout le pancréas ($0,25 \pm 0,03$ contre $0,12 \pm 0,01\%$; $p < 0,0001$) et du nombre de néoplasies pancréatiques intra-épithéliales ($11,9 \pm 2,6$ contre $4,9 \pm 1,7$ PanIN/mm² $\times 10^3$; $p < 0,01$).^[164] Cependant la méthodologie et l'interprétation des résultats de cette étude ont été largement contestées,^[165-167] en particulier sur les faibles effectifs et un mauvais appariement des groupes sur l'âge, le genre, la durée de la maladie et les comédications.

3.2.3.3.4 Essais cliniques

Durant les essais cliniques réalisés en pré-marketing, 8 cas de pancréatites étaient rapportés chez des sujets traités par exénatide.^[168] Depuis, 6 méta-analyses d'essais cliniques ont été réalisées mais ne retrouvaient pas de lien entre incrétinomimétiques et pancréatite aiguë.^[134,154,169-172] Parmi les deux plus récentes, en 2014, l'une avaient inclus 134 essais de 12 à 104 semaines comparant des inhibiteurs de la DPP-4 au placebo ou à des comparateurs actifs (OR=0,89 ; IC95% : 0,32 – 2,49)^[172] et

l'autre, 41 essais de 12 à 208 semaines comparant des analogues du GLP-1 au placebo ou à des comparateurs actifs (OR=1,01 ; IC95% : 0,37 – 2,76).^[173] Ces résultats sont également concordants avec ceux de deux grands essais randomisés contre placebo publiés récemment et qui ne retrouvaient pas de risque accru de pancréatite aiguë avec la saxagliptine (*SAVOR-TIMI*, 16 492 patients)^[138] et l'alogliptine (*EXAMINE*, 5380 patients).^[139] Cependant ces essais présentaient quelques lacunes méthodologiques pour cette évaluation : une puissance statistique limitée, la validation insuffisante des cas, la détermination incomplète de certaines covariables et un contrôle insuffisant des biais de confusion.^[174]

3.2.3.3.5 Analyse des notifications spontanées de pancréatites associées aux incrétinomimétiques

Depuis sa commercialisation, plusieurs *case reports* faisant état de pancréatites aiguës associées à l'exénatide ont été publiés.^[175-178] En octobre 2007, la première alerte émise par la FDA signalait 30 notifications spontanées de pancréatites aiguës sous exénatide.^[179] Cette alerte a été mise à jour en août 2008 avec l'ajout de 6 cas supplémentaires de pancréatites hémorragiques (dont deux fatals). La FDA recommandait aux professionnels de santé la plus grande prudence dans l'utilisation de ce produit.^[180]

En 2009, R. Elashoff, un statisticien épidémiologiste du cancer de l'UCLA, a analysé les pancréatites aiguës associées aux agonistes du GLP-1 et aux inhibiteurs DPP-4 rapportées dans la base de données de déclaration d'effets indésirables de la FDA en réalisant une étude cas-non cas. Les résultats, transmis à la FDA, montraient que, par rapport à quatre autres agents antihyperglycémiques pris comme contrôle (rosiglitazone, repaglinide, nateglinide et glipizide), les taux de déclaration de pancréatite aiguë associée à l'exénatide et à la sitagliptine étaient respectivement multipliés par 10,7 (IC95% : 7,8 – 15,1) et 6,7 (IC95% : 4,6 – 10,0). Pris en compte ensemble, le *Reporting Odds Ratio* (ROR) des incrétinomimétiques était de 10,0 (IC95% : 7,3 – 14,1).^[181]

En septembre 2009, la FDA modifiait les informations de prescriptions de la sitagliptine pour signaler ce risque potentiel de pancréatite, révélant 88 notifications spontanées de cas de pancréatites associés à la sitagliptine, incluant deux cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante, entre octobre 2006 et février 2009.^[182] En

octobre 2009, une alerte a également été publiée concernant le liraglutide, en raison de quelques cas de pancréatites observés dans les essais cliniques et de la similitude d'action pharmacologique avec l'exénatide.^[183]

Les résultats de l'étude de R. Elashoff ont été publiés en 2011 mais le processus de leur publication a été difficile.^[181] La version en ligne de cette publication avait été initialement retirée du site internet du journal *Gastroenterology* suite à des plaintes des firmes Novo Nordisk et Merck, fabricants respectifs de VICTOZA® (liraglutide) et JANUVIA® (sitagliptine). Dans une *news story* publiée par le *British Medical Journal*, intitulée « *Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers* », il est décrit que les firmes estimaient que la méthodologie utilisée par R. Elashoff était critiquable et que les résultats pourraient avoir un effet négatif sur la prise en charge des patients et provoquer chez eux une peur inutile.^[184] M. K. Thomsen, directeur scientifique de Novo Nordisk, a même comparé l'article de R. Elashoff à l'article frauduleux publié par A. Wakefield dans le *Lancet* reliant le vaccin de la rougeole, des oreillons et de la rubéole à l'autisme.^[152] Les critiques soulignaient l'importance du biais de notoriété relatif aux alertes de la FDA, le manque d'ajustement sur l'indice de masse corporelle (IMC), l'alcool, le tabac, les autres médicaments du diabète, les comédications et l'effet propre du diabète (l'étude concernait les notifications des sujets diabétiques et non diabétiques).

En 2013, deux autres études cas-non cas analysant la base des déclarations d'effets indésirables de la FDA retrouvaient une notification accrue de pancréatites avec les incrétinomimétiques.^[185-187] L'étude de Raschi *et al.* portait sur les notifications d'effets indésirables graves et non graves de patients diabétiques sur la période 2004-2009 et retrouvait des niveaux de disproportionnalité plus faibles que l'étude de R. Elashoff concernant l'exénatide (709 pancréatites ; ROR=1,76 ; IC95% : 1,61 – 1,92) et la sitagliptine (128 cas ; ROR=1,86 ; IC95% : 1,54 – 2,24). Les analyses temporelles montraient que les disproportionnalités ne devenaient significatives qu'après les alertes de la FDA, suggérant ainsi un important biais de notoriété.^[187] La seconde étude avait inclus uniquement les notifications d'effets indésirables graves de la base de données de pharmacovigilance de la FDA entre juillet 2011 et juillet 2012. Le ROR pour les agonistes du GLP-1 était de 23,3 (IC95% : 5,7 – 95,1) et celui pour les inhibiteurs de la DPP-4 était de 13,5 (IC95% : 3,1 – 58,5).^[186]

3.2.4 Présentation du travail

3.2.4.1 Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la disproportionnalité des notifications spontanées de pancréatites aiguës graves associées aux incrétinomimétiques chez des patients diabétiques de type 2 au sein de la base nationale de pharmacovigilance française.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier cette disproportionnalité pour chaque type d'incrétinomimétiques et année par année depuis leur introduction sur le marché français afin de mettre en évidence des effets temporels.

3.2.4.2 Méthodes

Nous avons effectué une analyse cas-non cas sur l'ensemble des notifications d'événements indésirables graves (EIG) impliquant un médicament du diabète (sauf l'insuline seule) enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance française entre mars 2008 (introduction du premier incrétinomimétique, la sitagliptine, en France) et mars 2013. La présence d'une exposition à un incrétinomimétique était comparée entre les cas (notification de pancréatite) et les non cas (autres effets graves) en calculant le *Reporting Odds Ratio* (ROR) ajusté sur différents facteurs de confusion potentiels. Les ROR étaient aussi calculés pour chaque incrétinomimétique et pour chaque année entre mars 2008 et mars 2013.

3.2.4.3 Résultats

Au total, 3109 EIG ont été sélectionnés, 147 cas de pancréatite et 2962 non-cas. Une disproportionnalité de notifications a été retrouvée pour tous les agonistes du GLP-1 (58 cas ; $ROR_{GLP-1a}=29,4$; IC95% : 16,0 – 53,8) et tous les inhibiteurs de la DPP-4 (67 cas ; $ROR_{DPP-4i}=12,1$; IC95% : 7,3 – 20,0). La disproportionnalité pour les incrétinomimétiques pris globalement était significative depuis la première année de commercialisation et augmentait au cours des années suivantes.

3.2.4.4 Conclusion

Dans la base française de pharmacovigilance, les incrétinomimétiques sont associés à une nette augmentation du taux de notifications spontanées de pancréatite par rapport aux autres médicaments du diabète.

3.2.5 Publication

Acta Diabetol
DOI 10.1007/s00592-013-0544-0

ORIGINAL ARTICLE

Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database

Jean-Luc Faillie · Samy Babai · Sabrina Crépin · Virginie Bres · Marie-Laure Laroche ·
Hervé Le Louet · Pierre Petit · Jean-Louis Montastruc · Dominique Hillaire-Buys ·
The French Pharmacovigilance Centers Network

Received: 15 October 2013 / Accepted: 6 December 2013
© Springer-Verlag Italia 2013

Abstract In the recent past, concerns have raised regarding the potential risk of acute pancreatitis among type 2 diabetic patients using incretin-based drugs such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs and dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. The aim of this study is to investigate the association between exposure to incretin-based drugs and the occurrence of pancreatitis reported in the French Pharmacovigilance Database. The case/non-case method was performed from serious adverse drug reactions (ADRs) involving antihyperglycemic agents (except insulin alone) reported to the French pharmacovigilance system between March 2008 (first marketing of an incretin-based drug in France) and March 2013. Cases were defined as reports of pancreatitis, and all other serious ADRs were considered non-cases. Disproportionality was assessed by calculating reporting odds ratios (ROR) adjusted for age, gender, history of pancreatitis, other antihyperglycemic drugs and other drugs associated with a higher risk of pancreatitis. Among 3,109 serious ADRs, 147 (4.7 %) reports of pancreatitis were identified as cases and 2,962 reports (95.3 %) of other ADRs as non-cases.

Among the cases, 122 (83.0 %) involved incretin-based drugs. Disproportionality was found for all incretin-based drugs (adjusted ROR: 15.7 [95 % CI 9.8–24.9]), all GLP-1 analogs (29.4 [16.0–53.8]), exenatide (28.3 [12.8–62.3]), liraglutide (30.4 [15.4–60.0]), all DPP-4 inhibitors (12.1 [7.3–20.0]), sitagliptin (12.4 [7.3–21.0]), saxagliptin (15.1 [4.3–52.7]), and vildagliptin (7.4 [3.1–17.6]). Temporal analysis found disproportionality for incretin-based drugs since their first year of marketing in France. Compared with other antihyperglycemic agents, use of incretin-based drugs is associated with an increased risk of reported pancreatitis in France.

Keywords Type 2 diabetes mellitus · Glucagon-like peptide 1 analogs · Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors · Pancreatitis · Pharmacovigilance

Introduction

Since 2005, new pharmacological classes of drugs potentiating the activity of the incretin hormones have been marketed in the USA in second or third-line treatment of

Communicated by Massimo Porta.

J.-L. Faillie (✉) · V. Bres · P. Petit · D. Hillaire-Buys
Department of Medical Pharmacology and Toxicology,
Pharmacovigilance Regional Center, CHRU Montpellier, 371
Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier, France
e-mail: jl-faillie@chu-montpellier.fr

J.-L. Faillie · J.-L. Montastruc
Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine,
INSERM U1027, Toulouse, France


S. Babai · H. Le Louet
Pharmacovigilance Regional Center, CHU Créteil, Créteil,
France

S. Crépin · M.-L. Laroche
Department of Pharmacology and Toxicology,
Pharmacovigilance Regional Center, CHU Limoges, Limoges,
France

J.-L. Montastruc
Department of Medical and Clinical Pharmacology,
Pharmacovigilance Regional Center, CHU Toulouse, Toulouse,
France

D. Hillaire-Buys
Faculty of Medicine, INSERM U1058, Montpellier, France

Published online: 19 December 2013

 Springer

type 2 diabetes mellitus: analogs of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. Safety concerns regarding a potential risk for pancreatitis rapidly raised as several cases were reported. In October 2007, the FDA issued a first alert regarding 30 cases of pancreatitis associated with exenatide, the first GLP-1 analog [1]. Post-marketing cases reported in the FDA Adverse Event Reporting System (AERS) database were analyzed by Elashoff et al. [2] in 2011: incretin-based drugs were associated with a 10-fold increase in reported pancreatitis. This study has been a large subject of debate regarding the methodology used and the author's conclusions [3, 4]. Another case/non-case study of pancreatitis using the same database for the period 2004–2009 found disproportionality with exenatide (ROR: 1.76 [95 % CI 1.61–1.92]) and with sitagliptin, the first DPP-4 inhibitor (ROR: 1.86 [95 % CI 1.54–2.24]) [5]. In France, the first incretin-based drugs were marketed in March 2008. The objective of this study is to investigate, 5 years after initial marketing, the association between exposure to incretin-based drugs (GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors) and reports of pancreatitis in the French Pharmacovigilance Database.

Methods

The French Pharmacovigilance Database registers all adverse drug reactions (ADRs) spontaneously reported by health professionals to the 31 French Regional Pharmacovigilance Centers since 1985. ADRs are coded according to the MedDRA[®] (Medical Dictionary for Regulatory Activities) classification [6]. “Serious” ADRs include reactions resulting in death, life-threatening event, hospitalization, prolongation of existing hospitalization, significant disability, congenital anomaly, birth defect or other significant medical event. We selected serious ADRs reported in type 2 diabetic patients between 2003 and 2013. Analyses were conducted on serious ADRs reported between March 2008 (first marketing of an incretin-based drug in France) and March 2013. Type 2 diabetes was defined by the presence in the report of an antihyperglycemic agent, alone or in association, except when insulin was reported alone.

The case/non-case method was chosen to assess the disproportionality of reports for pancreatitis associated with incretin-based drugs compared with other type 2 diabetic drugs [7]. Cases were defined as reports of pancreatitis according to the MedDRA terms corresponding for acute or chronic pancreatitis or elevated pancreatic enzymes considered serious by the reporter. Other reports of serious ADRs were considered non-cases. Exposure was defined by the presence in the report of one or more incretin-based drugs currently marketed in France: GLP-1

analog (exenatide, liraglutide) or DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin), whether or not the drug was suspected of causing the reaction.

Disproportionality was assessed by calculating reporting odds ratios (ROR) and corresponding 95 % confidence intervals for each antihyperglycemic drug and for the pharmacological classes of incretin-based drugs. The ROR is used to compare the rate of exposure to incretin-based drugs in cases of pancreatitis versus that in non-cases [8, 9].

Logistic regression model was used to adjust for potential confounders including age, gender, history of pancreatitis, other antihyperglycemic drugs (metformin, sulfonylurea derivatives, glinides, thiazolidinediones, acarbose, and insulin) and other drugs associated with pancreatitis (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins, tetracycline, metronidazole, isoniazid, pentavalent antimony, azathioprine, mercaptopurine, 5-aminosalicylic acid drugs, valproic acid, estrogens, codeine, and sulindac) [10]. A sensitivity analysis was performed using a stricter definition of pancreatitis when elevated pancreatic enzymes considered serious were excluded. Another model studied disproportionality of incretin-based drugs differentiating whether they were alone or in association with other antihyperglycemic agents. In order to study variation in reporting rate and the presence of a notoriety effect [11], we performed a year-by-year analysis and compared the RORs before and after March 2011 (when the first study suggesting a risk of pancreatitis in the FDA AERS database was published) [2]. Analyses were conducted using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

During the study period from March 2008 to March 2013, we identified 3,109 serious ADRs involving antihyperglycemic agents. In total, 147 were cases of pancreatitis and 2,962 non-cases. No alcoholic, lupic or autoimmune pancreatitis were observed. Among the cases, 122 (82.99 %) involved incretin-based drugs, 55 (37.41 %) GLP-1 analogs, 64 (43.54 %) DPP-4 inhibitors and 3 (2.04 %) both of them. Since their marketing, reports of pancreatitis involving an incretin-based drug increased every year for both pharmacological classes (Fig. 1).

Characteristics of pancreatitis cases are shown in Table 1. Mean age was 60.4 ± 11.4 for incretin-based drugs (59.0 ± 10.2 for GLP-1 agonists and 61.5 ± 12.2 for DPP-4 inhibitors) and 65.2 ± 13.8 for other antihyperglycemic drugs. Males represented 58 % of pancreatitis cases in association with incretin-based drugs. GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors were the only antihyperglycemic drugs reported in, respectively, 46.6 and 25.4 % of the cases. Overall, hospitalization rate was high (89.8 %), and fatal

Author's personal copy

Acta Diabetol

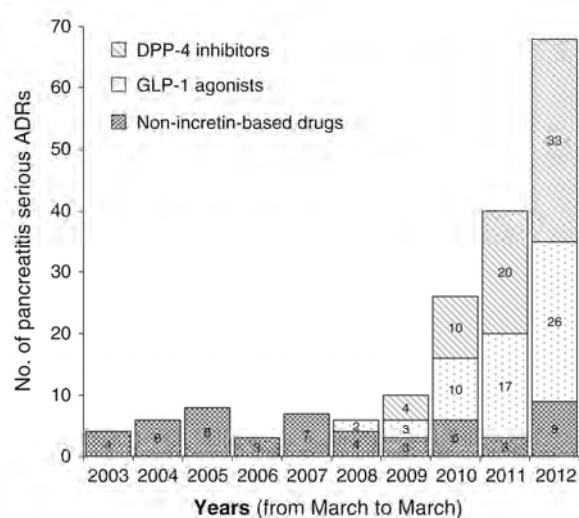


Fig. 1 Reported pancreatitis involving antihyperglycemic agents (French Pharmacovigilance Database, March 2003–March 2013)

outcomes occurred in 2.1 % of the reports. BMI or alcohol use were frequently unavailable in the analyzed reports.

According to univariate analysis, use of all incretin-based drugs, younger age and pancreatitis history were associated with a higher reporting rate of pancreatitis. Among other antihyperglycemic drugs, thiazolidinediones and sulfonylureas/glinides showed a lower reporting rate (crude RORs: 0.16 [95 % CI 0.04–0.65] and 0.65 [95 % CI 0.46–0.91], respectively), and other drugs did not reach statistical significance. After adjustment for age, gender, history of pancreatitis, other antihyperglycemic agents and other drugs associated with pancreatitis, disproportionality was found for all incretin-based drugs (overall adjusted ROR: 15.62 [95 % CI 9.81–24.87]), with a stronger signal for GLP-1 analogs (adjusted ROR: 29.36 [95 % CI 16.02–53.81]) than for DPP-4 inhibitors (adjusted ROR: 12.08 [95 % CI 7.30–20.00]) (Table 2). Increased reporting rate was found for any individual drugs of these pharmacological classes. No other antihyperglycemic or concomitant drug showed significant disproportionality (Table 2). In the model assessing all incretin-based drugs, older age was significantly associated with lower reporting rate: compared to less than 60, adjusted ROR for age 60–69, age 70–79 and age ≥ 80 were 0.70 [95 % CI 0.46–1.08], 0.30 [95 % CI 0.17–0.51] and 0.34 [95 % CI 0.18–0.66], respectively. Pancreatitis history and male gender were also associated with a higher reporting rate (adjusted ROR: 4.32 [95 % CI 1.75–10.69] and 1.44 [95 % CI 0.99–2.08], respectively).

Sensitivity analysis using a stricter definition of pancreatitis excluded 12 cases of elevated pancreatic enzymes considered serious among the 147 pancreatitis cases. Results were similar to those with the broader definition

Table 1 Characteristics of pancreatitis cases associated with incretin-based drugs and other antihyperglycemic drugs (French Pharmacovigilance Database, March 2008–March 2013)

Characteristics	GLP-1 agonists (N = 58)		DPP-4 inhibitors (N = 67)		Other antihyperglycemic drugs (N = 25)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Age						
<60	32	55.2	29	43.3	9	36.0
60–69	19	32.8	20	29.9	6	24.0
70–79	4	6.9	11	16.4	4	16.0
≥ 80	2	3.4	5	7.5	6	24.0
Missing	1	1.7	2	3.0	0	0.0
BMI						
<20	0	0.0	1	1.5	0	0.0
20–24	4	6.9	2	3.0	6	24.0
25–29	6	10.3	11	16.4	3	12.0
30–34	9	15.5	10	14.9	1	4.0
≥ 35	14	24.1	4	6.0	0	0.0
Missing	25	43.1	39	58.2	15	60.0
Gender						
Female	24	41.4	28	41.8	13	52.0
Male	34	58.6	38	56.7	12	48.0
Missing	0	0.0	1	1.5	0	0.0
History of pancreatitis	3	5.2	4	6.0	2	8.0
Alcohol use						
Yes	1	1.7	3	4.5	4	16.0
No	2	3.4	2	3.0	4	16.0
Missing	55	94.8	62	92.5	21	84.0
Regimen						
Monotherapy	27	46.6	17	25.4	17	68.0
Dual therapy	12	20.7	26	38.8	7	28.0
Triple therapy	14	24.1	21	31.3	1	4.0
Quadruple therapy	5	8.6	3	4.5	0	0.0
Outcome						
Hospitalization	51	87.9	60	89.6	24	96.0
Death	0	0.0	2	3.0	1	4.0

(adjusted ROR for all incretin-based drugs: 14.86 [95 % CI 9.24–23.92]). The model differentiating whether incretin-based drugs were alone or in association with other antihyperglycemic drugs showed a stronger disproportionality for incretin-based drugs alone (adjusted ROR: 30.30 [95 % CI 13.75–66.80]) than in association (adjusted ROR: 13.56 [95 % CI 8.35–22.02]).

Temporal analysis of cumulative ROR showed that disproportionality was present since the first year of marketing (Fig. 2). During marketing in France, no evidence for notoriety effect was found according to March 2011 when the first study using the FDA AERS database suggested a risk of pancreatitis [2].

Author's personal copy

Table 2 Adjusted reporting odds ratio of pancreatitis for antihyperglycemic drugs (French Pharmacovigilance Database, March 2008–March 2013)

Drug or pharmacological class	Cases of pancreatitis (<i>N</i> = 147)	Non-cases (<i>N</i> = 2,962)	Adjusted ROR ^a	95 % CI		<i>p</i> value
All incretin-based drugs	122	568	15.62	9.81	24.87	<0.0001
All GLP-1 agonists	58	150	29.36	16.02	53.81	<0.0001
Exenatide	19	52	28.29	12.84	62.34	<0.0001
Liraglutide	39	99	30.36	15.36	60.01	<0.0001
All DPP-4 inhibitors	67	421	12.08	7.30	20.00	<0.0001
Sitagliptin	53	315	12.36	7.29	20.97	<0.0001
Vildagliptin	9	87	7.43	3.14	17.58	<0.0001
Saxagliptin	5	23	15.09	4.32	52.72	<0.0001
Metformin	84	1,841	0.86	0.59	1.26	0.438
Sulfonylureas/glinides	53	1,381	1.24	0.83	1.85	0.295
Acarbose	2	137	0.41	0.09	1.89	0.255
Thiazolidinediones	2	235	0.31	0.07	1.32	0.114
Insulin	14	356	0.84	0.45	1.57	0.587

^a ROR adjusted for age, gender, history of pancreatitis, use of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins, codeine, morphine and related opioid agonists (other drugs associated with pancreatitis were not included in the model because of lack of events).

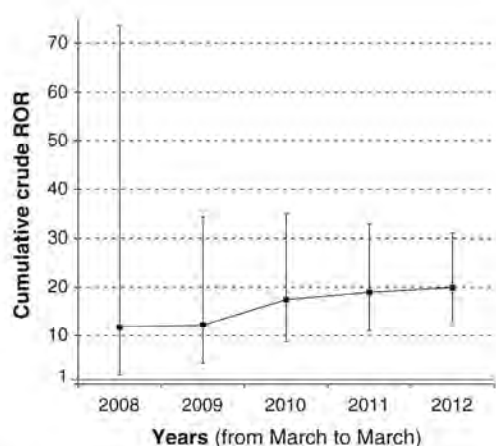


Fig. 2 Year-by-year analysis of cumulative ROR of pancreatitis for incretin-based drugs (French Pharmacovigilance Database, March 2008–March 2013)

Discussion

Our study demonstrates that reported pancreatitis in France were more than 15-fold increased with incretin-based drugs compared with other antihyperglycemic agents. Significant disproportionality was only found for incretin-based drugs, since their first year of marketing and among these pharmacological classes, a stronger association was found for GLP-1 analogs. Considering that the rate of pancreatitis associated with incretin-based drugs which are effectively reported to pharmacovigilance system could range from 5

to 20 % [12], the 122 cases reported between 2008 and 2013 in France could hypothetically represent 610–2,440 actual cases.

The results presented here are consistent with previous disproportionality studies conducted by Elashoff et al. [2] and Raschi et al. [5] using data from the FDA AERS. However, we found higher ROR estimates for the association between incretin-based drugs and reported pancreatitis. This difference may be explained by the fact that we only selected “serious” ADRs which occurred in diabetic patients. Another recent analysis of the FDA AERS monitored reports of “serious” adverse events from July 2011 to July 2012 and found that reports of pancreatitis were 28.5 and 20.8 times more likely with, respectively, GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors than with control antihyperglycemic drugs (sulfonylureas and metformin) [13, 14]. These results are similar to those we found in the present study.

Case/non-case analyses are subject to the inherent limitations of data-mining approaches from spontaneous reporting databases. Under-reporting is the main drawback of this type of data [15]. Indeed, under-reporting may vary depending on the antihyperglycemic drug involved in the ADR and may be less important for new drugs such as incretin-based drugs. Furthermore, since relationship between pancreatitis and incretin-based drugs was highlighted in previous alerts by the US FDA (before marketing in France) [1] and was mentioned in the corresponding products information [16–20], clinicians could have been more aware of this particular ADR and could have more frequently detected and reported pancreatitis in their

Author's personal copy

Acta Diabetol

patients using incretin-based drugs. Hence, the notoriety effect inherent of studies using pharmacovigilance database cannot be excluded although it is difficult to assess in which extent this could have affected our results.

Incomplete data in spontaneous reports is also a limiting point since it may concern important information such as risk factors, medical or exposure history. Although we performed adjustment for age, gender, pancreatitis history and use of other drugs, confounding bias may still exist since we could not take into account risk factors such as smoking, BMI and alcohol consumption because of too numerous missing data for these variables in the reports. Precisely, adjustment for BMI should have been particularly relevant because obesity is often associated with a higher prescription of GLP-1 analogs which are known to reduce weight. Since obesity is a risk factor for pancreatitis, lack of adjustment for this confounder could have over-estimated corresponding ROR and might be an explanation for the higher ROR observed for GLP-1 analogs compared with DPP-4 inhibitors in this study. Lack of adjustment for alcohol consumption, a major risk factor for pancreatitis, is also an issue. However, since alcohol consumption is unlikely related to drug exposure, it is not believed to have played an important role in this analysis. Moreover, incompleteness of data on exposure history and time delays which is frequent in pharmacovigilance databases, did not allow us to study the time period from first administration to onset of pancreatitis, or the impact of a newly increase in dosage of incretin-based drugs.

Several studies showed an increased risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes suggesting a role of diabetes itself [21–23]. In order to control confounding by this condition, we decided to perform this study only in reports which involved antihyperglycemic agents. However, our study could not take into account the potential effect played by the duration or the severity of the diabetic condition. Thus, given the fact that incretin-based drugs are defined as second or third-line drugs confounding by indication cannot be excluded. Nevertheless, considering that more severe diabetic patients are often receiving association of antihyperglycemic agents, the stronger disproportionality found for incretin-based drugs when they were reported alone does not support this potential bias.

Using antihyperglycemic drugs (excluding insulin alone) as a proxy for type 2 diabetes could have led to selection bias. For instance, it was not possible to exclude patients treated by metformin for polycystic ovary syndrome. Nonetheless, this indication is rare and probably negligible. Likewise, exclusion of patients only treated by insulin alone in order to avoid selecting type 1 diabetes patients could have eliminated patients with advanced stage of type 2 diabetes. This could have led to underestimate ROR for incretin-based drugs since type 2 diabetes

patients treated by insulin are suspected to show a lower incidence of pancreatitis [21]. However, this selection error might have a minimal impact on our results as it likely concerns a small sample of patients. Another important point regarding population selection is the fact that, in this analysis, we have chosen to focus only on serious ADRs. This approach allowed us to compare pancreatitis reports with other serious events reports and to avoid a masking effect by numerous and irrelevant non-serious ADRs.

It is known that chronic pancreatitis can give rise to diabetes (which can potentially be treated by antihyperglycemic drugs) and can cause several occurrences of acute pancreatitis. Thereby, errors in chronology of events may occur in pharmacovigilance reports, and reverse causation cannot be excluded in the association between antihyperglycemic drugs and pancreatitis. However, this phenomenon is unlikely to happen since all pancreatitis cases analyzed in the present study have been initially validated by physicians.

Despite the fact that the disproportionality approach cannot give quantitative risk assessment for a specific ADR (ROR cannot be interpreted as risk ratio), case/non-case studies analyzing “real life” pharmacovigilance data have shown in the past to be useful to detect drug safety signals [24, 25]. As soon as 2009, animal studies have suggested a link between incretin-based drugs and pancreatic abnormalities including pancreatitis [26]. A recent review of the preclinical and post-marketing studies summarized by Butler et al. suggested a plausible pharmacological mechanism which involves pancreatic duct occlusion enhanced by duct proliferation secondary to activation of GLP-1 receptors in the pancreas [27]. Postmortem study in organ donors exposed to incretin-based drugs also showed pancreatic enlargement and precancerous changes [28]. These studies have raised a large debate [29–31]. In addition, evidence brought by clinical trials were insufficient to support a risk of pancreatitis in meta-analyses of GLP-1 analogs [32] or sitagliptin [33]. Recently, two large randomized controlled trials did not find any increased pancreatitis risk with saxagliptin and alogliptin [34, 35]. Pharmacoepidemiological studies using large medical database are contradictory. The first studies which focused on this ADR failed to demonstrate significant association [36–40]. Recently, a case control study using a large US administrative database between February 2005 and December 2008 suggested that current use of GLP-1-based drugs was associated with increased risk of hospitalization for acute pancreatitis (OR 2.24 [95 % CI 1.36–3.68]) [41]. Soon after, a retrospective population based cohort study in a large US claims database did not confirm this relationship [42]. Nonetheless, these observational studies are still subject to substantial methodological drawbacks (confounding, information and selection bias, statistical power) which cannot allow to draw firm conclusions.

Conclusions

Despite some limitations, the present study showed that incretin-based drugs were associated with an almost 16-fold increase in reported pancreatitis in France. These results strengthen and extend the pharmacovigilance signal undercovered by post-marketing spontaneous reports. It is all the more urgent to investigate the potential risk of pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs as their benefits in terms of cardiovascular morbidity have not been clearly demonstrated.

Acknowledgments The authors thank the French Network of Pharmacovigilance Centres and Pascal Auriche (ANSM) for access and extraction of data from the French Pharmacovigilance Database. The authors assume responsibility for the content and conclusions of this article.

Conflict of interest None.

References

- Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta)—8/2008 Update. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>, accessed 11 May 2012
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011) Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141:150–156
- Hawkes N (2011) Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers. *BMJ* 342:d2335
- Hauben M, Patadia V, Gerrits C, Walsh L, Reich L (2005) Data mining in pharmacovigilance: the need for a balanced perspective. *Drug Saf* 28:835–842
- Raschi E, Piccini C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F (2013) The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol* 50:569–577
- Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP (2005) The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 4:929–948
- Wilson AM, Thabane L, Holbrook A (2004) Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol* 57:127–134
- Bate A, Evans SJ (2009) Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18:427–436
- Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F et al (1997) Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 44:513–518
- Balani AR, Grendell JH (2008) Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 31:823–837
- Pariante A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N (2007) Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 30:891–898
- Hazell L, Shakir SA (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 29:385–396
- Cohen D (2013) Reports of pancreatitis are 20–30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 346:f2607
- Institute for Safe Medication Practices (2013) Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. Available from <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q3.pdf>
- van der Heijden PG, van Puijenbroek EP, van Buuren S, van der Hofstede JW (2002) On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med* 21:2027–2044
- Galvus (vildagliptin) Summaries of Product Characteristics. EMA 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf
- Onglyza (liraglutide) Summaries of Product Characteristics. EMA 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf
- Byetta (exenatide) Summaries of Product Characteristics. EMA 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf
- Januvia (sitagliptin) Summaries of Product Characteristics. EMA 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf
- Onglyza (saxagliptin) Summaries of Product Characteristics. EMA 2012. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf
- Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodriguez LA (2010) Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 33:2580–2585
- Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL (2009) Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 32:834–838
- Girman CJ, Kou TD, Cai B et al (2010) Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12:766–771
- Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M (2011) Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 72:905–908
- Sommet A, Grolleau S, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL (2008) Was the thrombotic risk of rofecoxib predictable from the French Pharmacovigilance Database before 30 September 2004? *Eur J Clin Pharmacol* 64:829–834
- Matveyenko AV, Dry S, Cox HI et al (2009) Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 58:1604–1615
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA (2013) A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 36:2118–2125
- Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC (2013) Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 62:2595–2604
- Nauack MA (2013) A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 36:2126–2132
- Kahn SE (2013) Incretin therapy and islet pathology: a time for caution. *Diabetes* 62:2178–2180

Author's personal copy

Acta Diabetol

31. Drucker DJ (2013) Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes* 62: 3316–3323
32. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF (2012) A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 98: 271–284
33. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ (2013) Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 4:119–145
34. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317–1326
35. White WB, Cannon CP, Heller SR et al (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335
36. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M et al (2011) A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 13:559–566
37. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K (2009) Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 25:1019–1027
38. Garg R, Chen W, Pendergrass M (2010) Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 33:2349–2354
39. Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL (2012) Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 14:904–911
40. Wenten M, Gaehler JA, Hussein M et al (2012) Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 29:1412–1418
41. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB (2013) Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 173:534–539
42. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA (2013) Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* 346:f2267

3.2.6 Discussion

Notre étude était la première étude publiée analysant le lien entre incrétinomimétiques et pancréatites sur une base de pharmacovigilance européenne. Les résultats étaient similaires à ceux d'une autre étude de disproportionnalité qui avait inclus uniquement les notifications d'effets indésirables graves de la base de données de pharmacovigilance de la FDA : $ROR_{GLP-1a}=23,3$ (IC95% : 5,7 – 95,1) et $ROR_{DPP-4i}=13,5$ (IC95% : 3,1 – 58,5).^[186]

Dans l'article, nous discutons les conséquences potentielles des données manquantes concernant l'obésité, la consommation d'alcool, le délai de survenue de l'EIG, la durée du diabète et les avantages de sélectionner uniquement les effets indésirables graves de patients diabétiques. Concernant l'obésité, nous faisons l'hypothèse que l'effet de classe observé (disproportionnalité plus forte pour les analogues du GLP-1 que pour les inhibiteurs de la DPP-4) peut être expliqué par le manque d'ajustement sur ce facteur. En effet, les analogues du GLP-1 ont montré un effet sur la perte de poids plus important que les inhibiteurs de la DPP-4. Ils sont donc plus susceptibles d'être prescrits aux personnes obèses, plus à risque de pancréatite. Malheureusement, nous n'avons pas pu ajuster nos analyses sur ce facteur de confusion potentiel.

Concernant le taux de notification, nous faisons l'estimation que les 122 cas totaux de pancréatites notifiés associées aux incrétinomimétiques pourraient représenter de 610 à 2440 cas « réels », selon si on considère un taux de notification de 20% à 5%, respectivement. Il est probable que la sous-notification des EIG habituellement retrouvée dans bases de pharmacovigilance ait pu, dans notre étude, être moins importante. En effet, la commercialisation en Europe des incrétinomimétiques ayant été retardée de trois ans par rapport aux Etats-Unis, le signal concernant le risque de pancréatite était déjà présent et mentionné dans les RCP des incrétinomimétiques dès le début de leur commercialisation en France.^[188-193] Ainsi par un effet de notoriété, la sous-notification a pu être moindre pour les incrétinomimétiques par rapport aux autres médicaments du diabète et ainsi entraîner une surestimation des ROR des incrétinomimétiques.

L'analyse temporelle des notifications et de la disproportionnalité donne plusieurs indications. Premièrement, l'effet Weber n'est pas retrouvé. Classiquement, l'effet Weber se manifeste durant les deux ans suivant la mise sur le marché d'un

nouveau médicament et se traduit par des taux de notification très élevées incluant une grande part d'effets non graves.^[194,195] En augmentant la part de non-cas associés au nouveau médicament, l'effet Weber peut ainsi « diluer » les notifications de l'effet d'intérêt et abaisser les niveaux de disproportionnalité. Notre étude étant réalisée sur les événements indésirables graves uniquement, l'effet Weber semble peu important et nos ROR sont significatifs dès les premières années de commercialisation. Deuxièmement, si une forte augmentation du nombre absolu de notifications concernant les incrétonomimétiques est observée en 2012, elle ne se traduit pas sur les ROR calculés, suggérant ainsi que l'alerte publiée sur le site par le FDA en 2011 n'a pas été suivie d'un effet de notoriété en France. Le profil d'évolution des ROR (niveau élevés et augmentation régulière) pourrait être la conséquence d'une sous-notification faible diminuant régulièrement, secondaire à un effet de notoriété présent dès l'introduction sur le marché.

Afin de comparer les chiffres de notification présentés dans l'article, la figure 15 présente les données issues de la base de pharmacovigilance internationale VigiBase™. A ce jour, 6058 cas de pancréatite associés aux incrétonomimétiques ont été enregistrés dans le monde.^[115] Parmi ces cas, 137 (2,3%) concernent des pancréatites chroniques, 4923 (81,3%) ont été déclarés aux Etats-Unis et 783 (12,9%) en Europe. Il faut noter que les cas de pancréatite issus de la base française de pharmacovigilance ne sont pas (encore) comptabilisés dans les résultats obtenus sur VigiLyze.

En résumé, malgré les limites des études cas-non cas, en particulier le fait que les associations retrouvées ne peuvent être interprétées comme des liens de causalité, notre étude montrait pour la première fois sur des données de pharmacovigilance française les signaux relatifs au risque potentiel de pancréatites associées à l'utilisation des incrétonomimétiques.

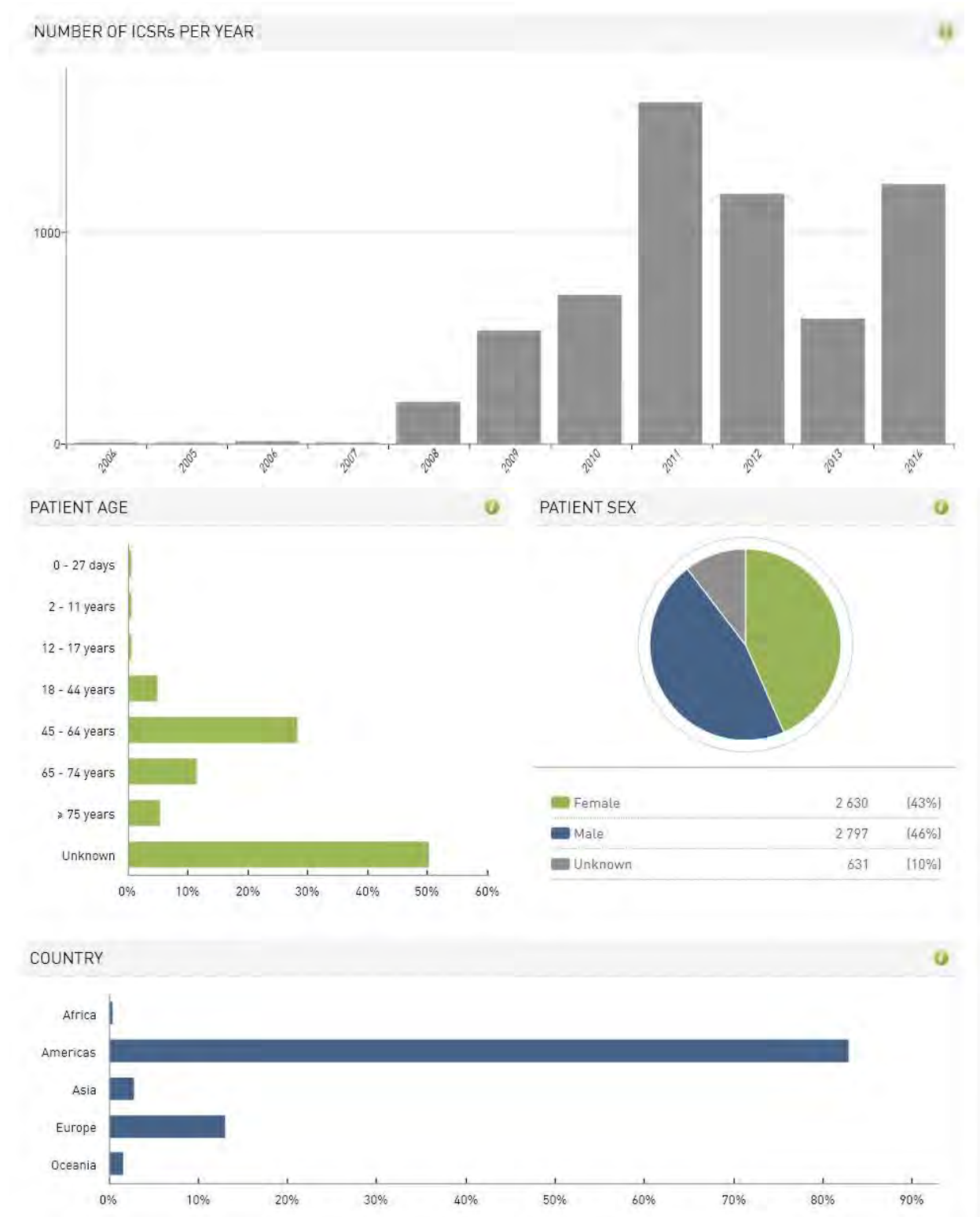


Figure 15. Interrogation de la plateforme VigiLyze, outil de recherche et d'analyse de VigiBase™ (base de pharmacovigilance internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé). Identification de la recherche : Substances = agonistes du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4, réaction= « MedDRA HLT acute and chronic pancreatitis». Nombre total de cas rapportés dans le monde : 6058.^[115]

3.3 PUBLICATION N°6 : Etude pharmacoépidémiologique du risque de pancréatite aiguë associé à l'utilisation des incrétinomimétiques

3.3.1 Informations

- Titre : *Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study.*^[196]
- Auteurs : Jean-Luc Faillie, Laurent Azoulay, Valerie Patenaude, Dominique Hillaire-Buys, Samy Suissa
- Journal : *Bristish Medical Journal* 2014;348:g2780
- Date de publication : 24 avril 2014

3.3.2 Question posée

Compte tenu des données contradictoires provenant des études animales précliniques, des essais contrôlés randomisés, des bases de données de pharmacovigilance et des études observationnelles, peut-on mettre en évidence un risque de pancréatite aiguë associé à l'utilisation de médicaments incrétinomimétiques en utilisant la grande base de données de soins primaires du *Clinical Practice Research Datalink*?

3.3.3 Contexte

3.3.3.1 Les différentes études pharmacoépidémiologiques sur le risque de pancréatites associées aux incrétinomimétiques

En octobre 2009, la FDA initiait un plan de gestion des risques liés à l'exénatide (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS*) incluant notamment l'obligation du laboratoire à conduire des études post-marketing concernant le risque de pancréatite.^[197] Ainsi, en 2009 et en 2011, Dore *et al.* ont réalisé pour Amylin (firme commercialisant l'exénatide BYETTA®) deux études pour comparer les patients utilisant l'exénatide (27 996) ou la sitagliptin (16 276) entre 2005 et 2008 à un nombre équivalent de comparateurs sous metformine ou glibenclamide, au sein de grandes bases de données de remboursement d'assurances médicales américaines. Au cours du suivi maximal de un an, une pancréatite aiguë était survenue chez 0,13% des patients traités par exénatide (40 cas confirmés) et 0,12% des patients traités par sitagliptine. De manière globale, le risque de pancréatite aiguë était comparable sous exénatide

(RR=1,0 ; IC95% : 0,6 – 1,7) et sous sitagliptine (RR=1,0 ; IC95% : 0,5 – 2,0) par rapport aux médicaments comparateurs. Une analyse plus précise montrait toutefois que le RR ajusté pour l'exénatide était de 2,8 (IC95% : 1,6 – 4,7) pour l'utilisation passée depuis plus de deux mois. Le risque observé dans ce dernier groupe avait été interprété comme non attribuable à l'exénatide car les patients n'étaient plus traités au moment de l'événement.^[198,199]

Dans une étude indépendante publiée en 2010, Garg *et al.* ont examiné une autre grande base de données de remboursement entre 2007 et 2009. Sur les 786 656 patients étudiés, l'incidence des pancréatites aiguës était de 5,6 pour 1000 patients-années dans la population des diabétiques, 5,7 chez les patients traités par exénatide et 5,6 chez ceux traités par sitagliptine. Aucune augmentation du risque n'était mise en évidence.^[200]

Depuis, et jusqu'à notre publication de 2014, 6 autres études pharmacoépidémiologiques ont examiné le lien entre les incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites.^[201-206] Les principales caractéristiques de ces études et leurs principaux résultats sont présentés dans le tableau 7. Excepté pour la récente étude de Giorda *et al.*^[203] réalisée sur des données régionales du Piedmont italien, ces études ont toutes utilisé des bases de données de santé Etats-Uniennes. Sur ces 9 études, 4 étaient financées par des firmes commercialisant des incrétinomimétiques.^[198,199,202,206] Au total, 8 études^{152-158 160} sur les 9 ne montraient pas de lien entre l'utilisation d'incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites. Seule l'étude cas-témoins nichée de Singh *et al.*, dans laquelle 1269 patients diabétiques âgés de 18 à 64 ans et hospitalisés pour une pancréatite aiguë étaient appariés à un même nombre de témoins, montrait une augmentation significative du risque de pancréatite associé à l'utilisation d'un incrétinomimétique comparé à l'utilisation des autres antihyperglycémiantes : OR(utilisation actuelle)=2,24 (IC95% : 1,36 – 3,68) et OR(utilisation récente)=2,01 (IC95% : 1,37 – 3,18).^[205]

Ces études sont limitées par le fait que la majorité de ces bases de données médico-administratives sont incomplètes et ne permettent souvent pas d'ajuster les résultats sur des facteurs importants comme l'obésité, la consommation alcoolique, les antécédents de pancréatite ou le contrôle glycémique (HbA1c). De plus, certaines n'incluaient pas les patients âgés de plus de 65 ans. Aussi, pour certaines, l'exclusion des patients présentant un diabète de type 1 demeure incertaine. Enfin, ces études ne

disposaient pas d'antériorité suffisante pour pouvoir ajuster sur la durée du diabète, un facteur qui intervient pourtant dans le risque de pancréatite.

Tableau 7. Caractéristiques et résultats des études pharmacoépidémiologiques du lien entre les incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites (en date du 18 mars 2014)*.

Auteurs^[ref.], année de publication	Financement	Période étudiée	Incrétinomimétique	Comparateur	Estimation du RR (95% CI)
Dore <i>et al.</i> ^[199] , 2009	Amylin	2005 - 2008	Exénatide	Met ou Gli	1,0 (0,6-1,7)
			Sitagliptine	Met ou Gli	1,0 (0,5-2,0)
Garg <i>et al.</i> ^[200] , 2010	Indépendant	2007-2009	Exénatide	SU, Met ou TZD	0,9 (0,6–1,5)
			Sitagliptine	SU, Met ou TZD	1,0 (0,7–1,3)
Dore <i>et al.</i> ¹⁵³ , 2011	Amylin	2005 - 2007	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémians	0,5 (0,2–0,9)
Romley <i>et al.</i> ^[204] , 2012	Indépendant	2007-2009	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémians	0,93 (0,63–1,36)
Wenten <i>et al.</i> ^[206] , 2012	Amylin	2005 - 2009	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémians	0,95 (0,65-1,38)
Eurich <i>et al.</i> ^[201] , 2013	Indépendant	2004 - 2010	Sitagliptine	Met + SU	1,10 (0,68-1,77)
Funch <i>et al.</i> ^[202] , 2013	Novo Nordisk	2010-2013 (mars)	Liraglutide	Antihyperglycémians non-incrétinomimétiques	1,10 (0,81–1,49)
Singh <i>et al.</i> ^[205] , 2013	Indépendant	2005 - 2008	Tous les incrétinomimétiques	Tous les autres antihyperglycémians	2,24 (1,36-3,68)
Giorda <i>et al.</i> ^[203] , 2014	Indépendant	2008 - 2012	Tous les incrétinomimétiques	Tous les autres antihyperglycémians	0,98 (0,69–1,38)

Gli : glibenclamide, Met : metformine, SU : sulfonyles, TZD : thiazolidinediones

* Date de soumission de la version finale de notre manuscrit.

3.3.3.2 La base de données du CPRD

La base de données du CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) anciennement appelée GPRD (*General Practice Research Database*) est une base de données médico-administrative issue du système de santé du Royaume-Uni. Elle est beaucoup utilisée pour des études pharmacoépidémiologiques. Il s'agit de l'une des plus grandes bases de données au niveau mondial permettant de faire le lien entre les informations de prescription de médicaments et les événements médicaux survenant chez un patient suivi par son médecin généraliste. Cette base de données enregistre des informations médicales de soins primaires depuis les années 1980 et contient le dossier complet des soins médicaux de plus de 13 millions de patients enregistrés dans plus de 680 cabinets de médecine générale au Royaume-Uni. Il a été démontré que la distribution géographique des praticiens et les caractéristiques des patients étaient représentatifs de la population britannique.^[207] Les médecins généralistes participants ont été formés pour enregistrer les informations médicales comprenant les données démographiques, les diagnostics, les prescriptions et médicales réalisés et le statut vital en utilisant un formulaire standardisé. La base de données renseigne également sur les résultats des analyses biologiques, le mode de vie, l'indice de masse corporelle et l'exposition au tabac et à l'alcool. Les informations relatives aux expositions médicamenteuses ont été validées et ont été jugées de très bonne qualité.^[208-210] Depuis 1997, la base du CPRD peut être chaînée avec la base de données *Hospital Episodes Statistics* (HES) qui recueille des renseignements sur les événements ayant nécessité une hospitalisation. L'importance de l'effectif des patients suivis permet d'effectuer des études sur les événements rares en optimisant la puissance statistique.

La base du CPRD avait déjà été utilisée pour étudier le risque de pancréatite aiguë associé à une exposition médicamenteuse (médicaments anti-acides) lors d'une étude cas-témoins nichée.^[211] Elle a également été le support de deux études évaluant le risque de pancréatite aiguë^[150] et de cancer du pancréas^[212] chez les patients diabétiques.

3.3.4 Présentation du travail

3.3.4.1 Objectifs

Nous espérons déterminer avec un contrôle optimal des biais, le risque de survenue de pancréatites aiguës associé aux analogues du GLP-1 et aux inhibiteurs de la DPP-4. L'objectif général est de permettre une évaluation plus précise du rapport bénéfice-risque de ces produits.

3.3.4.2 Méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte à partir des données issues des bases de données CPRD et HES. Entre le 1er Janvier 2007 et le 31 Mars 2013, les patients diabétiques de type 2 nouveaux utilisateurs d'incrétinomimétiques ont été comparés aux utilisateurs de sulfonylurées. Le critère de jugement principal était la survenue d'une pancréatite aiguë identifiée par un diagnostic spécifique dans la base CPRD ou d'une hospitalisation dans la base HES. Des modèles de risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer les rapports de risque (RR) en ajustant sur de nombreux facteurs de confusion potentiels (incluant les antécédents pancréatiques, la durée du diabète traité, l'HbA1c, l'IMC, la consommation excessive d'alcool) identifiés dans un score de propension de grande dimension (*High-Dimensional Propensity Score*, HD-PS). Des analyses secondaires étudiaient le risque de pancréatite aiguë selon la durée d'exposition ainsi qu'en comparant les utilisateurs d'incrétinomimétiques à ceux de metformine et d'insuline. J'ai eu accès à la base CPRD-HES lors de mon stage dans l'équipe du Professeur Samy Suissa à l'université McGill de Montréal. Son département bénéficie d'un accès permanent direct au CPRD sous réserve d'acceptation du protocole par le comité scientifique indépendant (*Independent Scientific Advisory Committee*, ISAC).

3.3.4.3 Résultats

Au total, 20 748 nouveaux utilisateurs d'incrétinomimétiques et 51 712 utilisateurs de sulfonylurées après 2007 ont été identifiés. La durée moyenne de suivi était de 1,4 an. Au total, 146 cas de pancréatite aiguë ont été retrouvés. Le taux brut d'incidence des pancréatites aiguës était de 1,45 pour 1000 patients par an (IC95% : 0,99 – 2,11) pour les utilisateurs d'incrétinomimétiques et 1,47 (IC95% : 1,23 – 1,76)

pour les utilisateurs de sulfonyles. Le risque de pancréatite aigüe associée à l'utilisation d'incrétinomimétique n'était pas été augmenté par rapport à l'utilisation de sulfonyles (HR=1,00 ; IC95% : 0,59 – 1,70). Le risque de pancréatite aigüe ne variait pas avec la durée d'utilisation d'incrétinomimétiques. Comparé à l'utilisation d'insuline et de metformine, le risque de pancréatite aigüe associé aux incrétinomimétiques n'atteignait pas non plus de valeurs statistiquement significatives. Cependant l'estimation ponctuelle du risque associé aux incrétinomimétiques était inférieure à 1 lors de la comparaison à l'insuline (HR=0,79 ; IC95% : 0,19 – 3,35) et augmentait lors de la comparaison à la metformine (HR=1,52 ; IC95% : 0,83 – 2,81).

3.3.4.4 Conclusion

L'utilisation d'incrétinomimétique n'était pas associée à un risque accru de pancréatite aigüe, par rapport aux sulfonyles dans la base CPRD. Compte tenu de la nature observationnelle de l'étude, un biais de confusion résiduel est possible. Aussi, du fait de la rareté de l'évènement étudié, une augmentation modeste du risque de pancréatite aigüe ne peut être exclue avec l'utilisation d'incrétinomimétique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

RESEARCH

Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study

 OPEN ACCESS

Jean-Luc Faillie *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Valerie Patenaude *statistician*¹, Dominique Hillaire-Buys *assistant professor*^{3,5}, Samy Suissa *professor and director*^{1,6}

¹Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Pharmacoepidemiology, INSERM U1027, Faculty of Medicine, Paul Sabatier University, Toulouse, France; ³Department of Medical Pharmacology and Toxicology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; ⁴Department of Oncology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁵INSERM U1058, Faculty of Medicine, University of Montpellier 1, Montpellier, France; ⁶Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

Objectives To determine whether the use of incretin based drugs, compared with sulfonylureas, is associated with an increased risk of acute pancreatitis.

Design Population based cohort study.

Setting 680 general practices in the United Kingdom contributing to the Clinical Practice Research Datalink.

Participants From 1 January 2007 to 31 March 2012, 20 748 new users of incretin based drugs were compared with 51 712 users of sulfonylureas and followed up until 31 March 2013.

Main outcome measures Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals for acute pancreatitis in users of incretin based drugs compared with users of sulfonylureas. Models were adjusted for tenths of high dimensional propensity score (hdPS).

Results The crude incidence rate for acute pancreatitis was 1.45 per 1000 patients per year (95% confidence interval 0.99 to 2.11) for incretin based drug users and 1.47 (1.23 to 1.76) for sulfonylurea users. The rate of acute pancreatitis associated with the use of incretin based drugs was not increased (hdPS adjusted hazard ratio: 1.00, 95% confidence interval 0.59 to 1.70) relative to sulfonylurea use.

Conclusions Compared with use of sulfonylureas, the use of incretin based drugs is not associated with an increased risk of acute pancreatitis. While this study is reassuring, it does not preclude a modest increased risk, and thus additional studies are needed to confirm these findings.

Introduction

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are new classes of antidiabetes drugs. These drugs stimulate insulin secretion according to glucose concentration and inhibit glucagon secretion by either direct binding to the GLP-1 receptor or by inhibiting the degradation of endogenous GLP-1.¹ While these drugs have been shown to have a modest effect on haemoglobin A1c (HbA1c), with favourable effects on weight and a reduced risk of hypoglycaemia,² there have been safety concerns regarding their effects on the pancreas. Specifically, analyses of adverse event databases have associated incretin based drugs with acute pancreatitis,³⁻⁶ resulting in pharmacovigilance alerts⁷⁻⁹ and the addition of this possible adverse event on product monographs.¹⁰⁻¹⁴ Currently, there are continued concerns, partly due to the conflicting results of the observational studies conducted to date.¹⁵⁻²⁷ As a result, the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration have called for additional studies to assess this potential risk.^{24, 25}

Given the increasing number of patients being prescribed incretin based drugs and concerns regarding their safety, we conducted a large population based study to determine whether the use of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors, when compared with sulfonylureas, a second line treatment for type 2 diabetes, is associated with an increased risk of acute pancreatitis.

Correspondence to: S Suissa, Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1E2 samy.suissa@mcgill.ca

Extra material supplied by the author (see <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g2780?tab=related#webextra>)

Appendix: Supplementary tables A-G

Methods

Data sources

This study was conducted with the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and hospital episodes statistics (HES) database. The CPRD has medical information on more than 13 million individuals across 680 general practices, with similar age and sex distributions to those reported by the UK National Population Census.²⁶ Information collected includes demographic characteristics, diagnoses, and drug prescriptions issued by the general practitioners. Diagnoses and procedures are coded with the Read classification and prescriptions are coded according to the UK Prescription Pricing Authority Dictionary. Data collected in the CPRD have been validated and deemed to be of high quality.²⁷ Since 1997, the HES database collects information on dates of hospital admissions, discharge diagnoses (coded with ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision)), and procedures (coded using the Office of Population Censuses and Surveys classification of interventions and procedures, 4th version).

Study population

Base cohort

From the CPRD population, we identified a base cohort consisting of all patients aged at least 18 newly treated with a non-insulin antidiabetes drug (metformin, sulfonylureas, prandial glucose regulators, thiazolidinediones, acarbose, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues) from 1 January 1988 to 31 March 2013. All patients were required to have at least six months of "up to standard" medical history in the CPRD before their first non-insulin prescription.

Subcohorts of patients treated with incretin based drugs and sulfonylureas

Within the base cohort defined above, we identified all patients who were newly prescribed incretin based drugs (GLP-1 analogues: exenatide and liraglutide; DPP-4 inhibitors: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin), either in monotherapy or combination, during the study period. These patients were compared with patients prescribed sulfonylureas, either in monotherapy or combination, as of 2007—that is, after the first DPP-4 inhibitor was licensed in the UK. Thus, cohort entry for both exposure groups was defined as the first prescription received as of 2007. We excluded patients previously diagnosed with pancreatic cancer, those who had undergone a pancreatectomy, those with a history of pancreatic injury or congenital defects of the pancreas, as well as those with cystic fibrosis, lupus, polycystic ovarian syndrome, and those who had undergone bariatric (bypass) surgery (as these surgeries have been associated with increased levels of endogenous GLP-1)²⁸ at any time before cohort entry. All patients meeting the study inclusion criteria were followed until a diagnosis of acute pancreatitis (recorded in either the CPRD (on the basis of Read codes) or HES database (ICD-10 codes: K85.0, K85.1, K85.2, K85.3, K85.8, K85.9 in primary or secondary position)), death from any cause, end of registration with the general practice, or the end of the study period (31 March 2013), whichever came first.

Exposure definition

We used an "as treated" definition of exposure for patients in the incretin based drug and sulfonylurea groups. For this definition, we considered patients as continuously exposed if the duration of one prescription overlapped with the prescribing

of the subsequent prescription. In the event of non-overlap, we allowed for a 30 day grace period between two successive prescriptions. Termination of treatment was therefore defined by either the absence of a new prescription by the end of a 30 day grace period or a switch to insulin, whichever came first.

Statistical analysis

We used descriptive statistics to summarise the characteristics of users of incretin based drugs and sulfonylureas. Person time at risk was measured from cohort entry (that is, first prescription of an incretin based drug or sulfonylurea on or after 2007) to time of event or end of exposure for the as treated analysis. We calculated crude incidence rates, with confidence intervals based on the Poisson distribution, by dividing the number of patients with acute pancreatitis over the person time at risk for each exposure group.

We constructed Kaplan-Meier curves for each exposure group to compare the cumulative incidence of acute pancreatitis. Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals for acute pancreatitis associated with the use of incretin based drugs compared with the use sulfonylureas based on the as treated exposure definition. We also conducted two secondary analyses. In the first, we evaluated whether the risk varied with duration of use. For this analysis, we calculated hazard ratios for three time intervals of use (0-1 year, 1-2 years, >2 years). In the second, we assessed whether the risk varied between men and women. We could not conduct separate analyses for patients who used DPP-4 inhibitors compared with GLP-1 analogues as the latter group was too small.

All models were adjusted for tenths of high dimensional propensity score (hdPS), which is a method that empirically selects covariates based on their prevalence and potential for confounding.²⁹ For each patient we used multivariate logistic regression to calculate a propensity score, which was the probability of being exposed to incretin based drugs compared with sulfonylureas, conditional on 500 empirically identified and 13 predefined covariates measured at cohort entry. We estimated the empirical covariates from five data dimensions (drug prescriptions, procedures, diagnoses, disease history, and administrative information), while the predefined covariates consisted of age, sex, duration of treated diabetes (defined as the time between a first ever non-insulin prescription and cohort entry), HbA1c, excessive alcohol use (based on diagnoses for alcohol related disorders, such as alcoholism, alcoholic cirrhosis of the liver, alcoholic hepatitis, and hepatic failure), body mass index (BMI), smoking status, history of gallstones, and use of antidiabetes drugs in the year before cohort entry (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, insulins, and other agents). In addition to the tenths of hdPS, we adjusted the models for calendar year of cohort entry. Variables with missing data were coded with an "unknown" category.³⁰ Overall, there was good overlap in the propensity score distributions between the exposure groups, and the hdPS model had excellent discrimination (C statistic 0.89).³¹

Sensitivity analyses

We also performed four sensitivity analyses to assess the robustness of the results. Firstly, we repeated the analyses using an "intention to treat" exposure definition, which was defined by considering patients continuously exposed from cohort entry until the end of follow-up, regardless of treatment terminations or switches to other antidiabetes drugs. Secondly, we repeated the primary analysis by matching each user of an incretin based

drug with up to two users of a sulfonylurea on the nearest hdPS score using a greedy matching algorithm.⁴² Thirdly, as some people in both the incretin based drug and sulfonylurea groups had a history of sulfonylurea use, we conducted a sensitivity analysis by stratifying patients on this history of use. Finally, to deal with uncertainties related to the choice of our sulfonylurea reference group, we repeated the primary analyses in an identical fashion comparing users of incretin based drugs with users of insulins and with users of metformin. All analyses described above were conducted with SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

We identified 153 983 users of antidiabetes drugs after 2007, which included 20 748 users of incretin based drugs and 51 712 users of sulfonylureas (fig 1). The mean time the patients were receiving treatment was 1.4 years, corresponding to 99 497 person years of follow-up. We identified 146 cases of acute pancreatitis, generating an overall incidence rate of 1.47 per 1000 person years.

Table 1 shows the characteristics of the incretin based drug and sulfonylurea users. Compared with sulfonylurea users, incretin based drug users were younger, more likely to be obese, had longer durations of treated diabetes, higher concentrations of HbA1c, and were more likely to use antidiabetes drugs in the year before cohort entry.

Table 2 presents the results of the primary as treated analysis. The mean (SD) time patients were taking treatment was 0.9 (0.9) and 1.6 (1.6) years for incretin based drug users and sulfonylurea users, respectively. Overall, 13.5% in the incretin based drug group and 28.7% in the sulfonylurea group were prescribed these drugs as monotherapy during follow-up, while 75.6% and 67.3% were prescribed them concurrently with combinations containing metformin, respectively.

The crude incidence rate of acute pancreatitis (per 1000 person years) in incretin based drug users was similar to the rate in sulfonylurea users (1.45, 95% confidence interval 0.99 to 2.11, and 1.47, 1.23 to 1.76, respectively). Kaplan-Meier curves for incretins and sulfonylureas were not significantly different from each other (log rank $P=0.36$; fig 2). In the hdPS adjusted model, the use of incretin based drugs was not associated with an increased risk of acute pancreatitis (hazard ratio 1.00, 95% confidence interval 0.59 to 1.70).

Table 3 presents the results of secondary analyses. The risk of acute pancreatitis did not vary with duration of use of incretin based drugs. When stratified by sex, the hazard ratio was higher in men than in women but did not reach significance.

Sensitivity analyses

When we used an intention to treat definition of exposure, results were similar to those generated with the as treated definition (table A in appendix). Likewise, the results were similar after we matched on hdPS scores (table B in appendix). Overall, stratification on history of sulfonylurea use before cohort entry did not result in significant associations, although the hazard ratio was higher among patients with such a history (table C in appendix). Finally, in the analyses comparing incretin based drug users with users of insulin and metformin, we noted important yet expected differences. Specifically, duration of treated diabetes was longer in insulin users, while the opposite was the case for metformin users (mean durations 6.1 and 1.7 years, respectively; tables D and E in appendix). In the hdPS adjusted models, when compared with insulins, the use of

incretin based drugs was not associated with a significant risk of acute pancreatitis, with the hazard ratio under the null value (0.79, 95% confidence interval 0.19 to 3.35; table F in appendix). A similar non-significant association was observed when we compared incretins with metformin, although the hazard ratio was numerically increased (1.52, 0.83 to 2.81; table G in appendix).

Discussion

The results of our cohort study do not support the hypothesis of an increased risk of acute pancreatitis associated with the use of incretin based drugs compared with sulfonylureas in people with type 2 diabetes. We did not observe any variation with duration of use or after stratification by sex, with all point estimates close to the null value. Moreover, the results remained consistent after we performed several sensitivity analyses. Nonetheless, given the rarity of the outcome, this study does not preclude a possible modest increased risk of acute pancreatitis associated with incretin based drugs.

Comparison with other studies

The potential risk for acute pancreatitis associated with incretin based drugs was raised after signals issued from pharmacovigilance systems.^{3,9} A hypothesis for this possible association relates to pancreatic enlargement and duct occlusion by proliferation of duct cells,^{33,34} although this has been disputed.³⁵ Our null results are consistent with the conclusions of two recent meta-analyses of randomised controlled trials on the effects of DPP-4 inhibitors (odds ratio 0.89, 95% confidence interval 0.32 to 2.49)³⁶ and GLP-1 analogues (1.01, 0.37 to 2.76)³⁷ on acute pancreatitis, as well as with eight¹⁵⁻²² of the nine²³ observational studies conducted to date. In two studies, the use of exenatide and sitagliptin for up to one year was not associated with increased risks of acute pancreatitis (rate ratio 1.0 (95% confidence interval 0.6 to 1.7) and 1.0 (0.5 to 2.0), respectively).^{15,16} For past users of exenatide, however, a significant increased risk was observed (2.8, 1.6 to 4.7).¹⁵ Subsequently, five other observational studies did not observe any significant increased risk of acute pancreatitis associated with the use of incretin based drugs.¹⁷⁻²² These results are also consistent with those of recent randomised controlled trials, in which no increased risk of acute pancreatitis was noted with saxagliptin and alogliptin.^{38,39} Our results, however, contrast with those of a recent case-control study,²³ in which current and recent use (between 30 days and two years before the event) of incretin based drugs was significantly associated with an increased risk of acute pancreatitis (odds ratio 2.24 (95% confidence interval 1.36 to 3.68) and 2.01 (1.37 to 3.18), respectively). The fact that the risk remained in recent users, however, potentially signals bias related to confounding by indication. Indeed, the comparator group in that study consisted of any antidiabetes drug, which included a mix of preferred treatments such as metformin, second line treatments, and third and fourth line treatments such as insulin. As incretin based drugs are typically second to third line drugs² and the risk of acute pancreatitis increases with type 2 diabetes and possibly with duration of disease,⁴⁰⁻⁴² it is imperative that they are compared with drugs used at the same or a similar stage of diabetes, otherwise this would introduce a time lag bias.⁴³ It is for this reason that our primary comparator group consisted of sulfonylurea users, which we believe is the clinically most appropriate comparator. In sensitivity analyses, we compared users of incretin based drugs with alternate comparators—namely, insulin and metformin. While both

analyses yielded non-significant results, interestingly, the hazard ratios for insulin and metformin were 0.79 and 1.52, respectively. The difference in the magnitude of these hazard ratios is consistent with the hypothesis that insulin users are at a higher risk of acute pancreatitis than metformin users, and thus the use of these drugs likely reflects the underlying severity of the disease. These analyses underline the importance of choosing an appropriate comparator, which future studies will need to consider.

Strengths and limitations of this study

The strengths of our study include the use of a large population based cohort of patients with type 2 diabetes followed for up to 25 years in CPRD, a database that has been shown to be representative of the UK general population. Moreover, the CPRD allowed us to consider important potential confounders (such as BMI, excessive alcohol use, and HbA1c), which were included along with over 500 variables in the hdPS model.³⁴ In contrast with standard propensity score methods, the hdPS method empirically selects variables based on their prevalence and potential for confounding.³⁹ This particularly allows for the inclusion of potential confounders that might not been considered a priori. Finally, using a primary cohort of patients newly treated with non-insulin drugs allowed us to accurately calculate the duration of treated diabetes before cohort entry, a potentially major confounder.

This study does have some limitations. Drug exposures recorded in the CPRD are from prescriptions written by general practitioners, and the database does not record prescriptions written by specialists. We do not believe, however, that such missing information was differential between patients exposed to incretin based drugs and the active comparator group. Moreover, we do not know if patients complied with the treatment, although renewal of prescriptions is probably a good indicator of drug use. To our knowledge, the validity of the recording of acute pancreatitis in the CPRD has not been formerly validated, although it has been used previously in another unrelated study.⁴² For this reason, we used the HES database as an additional data source to capture this outcome, which probably maximised the validity of the case ascertainment. Another limitation relates to the rarity of acute pancreatitis, which probably limited some of the secondary analyses by duration of use and sex. It is important to note, however, that our study had 98% power to detect a large effect, such as a hazard ratio of 2.0, one similar in magnitude as in the study reporting an association.²³ A potentially important confounder is hypertriglyceridaemia, a known risk factor for pancreatitis. Use of results of laboratory tests to adjust for this variable was not possible as they were missing for a large proportion of patients. The use of fibrates (a proxy for treated hypertriglyceridaemia), however, was included in the hdPS score estimation. Although our results remained consistent after the models were adjusted for tenths of hdPS, residual confounding is always possible, as it is with any observational study. Furthermore, the results remained somewhat consistent when we compared incretin based drugs with other classes of antidiabetes drugs. This is especially relevant as past use of sulfonylureas has been suspected to increase the risk of acute pancreatitis compared with other antidiabetes drugs.⁴⁰ In a sensitivity analysis, we obtained consistent results after excluding patients who used sulfonylureas before cohort entry. Finally, given the limited number of events, we could not investigate the effect of dose of incretin based drugs on the outcome.

Conclusions and implications

In summary, the results of our population based study suggest that, compared with use of sulfonylureas, the use of incretin based drugs is not associated with an increased risk of acute pancreatitis among patients with type 2 diabetes. While our study provides some reassurance to physicians and patients using these drugs, the upper bound of the confidence interval for the hazard ratio suggests that we cannot preclude a modest increase in risk. Additional large well conducted observational studies are needed to confirm our findings.

Contributors: All authors participated in the study design. SS acquired the data. JLF, LA, and VP did the statistical analyses. JLF wrote the initial draft, and all authors critically revised the manuscript. SS is guarantor.

Funding: This study was funded in part by research grants from the Canadian Institute of Health Research (CIHR), and the Canada Foundation for Innovation. The funding sources had no role in the design, analysis, or interpretation of the results, and thus the authors were independent from the funding sources. J-LF receives a grant from the Société Francophone du Diabète, LA is the recipient of a Chercheur-Boursier career award from the Fonds de recherche du Québec-Santé, and SS is the recipient of the James McGill Chair award.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: database acquisitions were funded by the Canadian Institute of Health Research (CIHR) and the Canada Foundation for Innovation; SS has received research grants, participated in advisory board meetings and/or as a speaker at conferences for AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Merck, and Novartis, all of which except Bayer are manufacturers of incretin based drugs, though none of these activities were related to diabetes or incretins, with the exception of a single participation in a mock advisory panel for Bristol-Myers-Squibb. **Ethical approval:** The study protocol was approved by the independent scientific advisory committee of the Clinical Practice Research Datalink and by the research ethics board of the Jewish General Hospital, Montreal, Canada.

Data sharing: No additional data available.

Transparency declaration: SS affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

- 1 Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122:531-44.
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et 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.
- 3 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
- 4 Raschi E, Piccini C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol* 2013;50:569-77.
- 5 Institute for Safe Medication Practices. Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. 2013. www.ismp.org/QuarterlyWatch/pdfs/2012Q3.pdf.
- 6 Faillie JL, Babai S, Crepin S, Bres V, Laroche ML, LeLoutet H, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2013;doi:10.1007/s00592-013-0544-0.
- 7 US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: exenatide (marketed as Byetta)—8/2008 update. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm.
- 8 US Food and Drug Administration. Safety requirements for Victoza (liraglutide). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm.
- 9 US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals—acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). September 25, 2009. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm.

What is already known on this topic

The occurrence of acute pancreatitis associated with the use of glucagon-like peptide 1 analogues and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors is controversial, with conflicting data from preclinical animal studies, randomised controlled trials, adverse event databases, and observational studies

Additional observational studies are needed to assess whether these drugs are associated with acute pancreatitis

What this study adds

Compared with sulfonylureas, the use incretin based drugs was not associated with an increased risk of acute pancreatitis in a population based cohort study from the Clinical Practice Research Datalink

While these null results are reassuring, large well conducted population based studies are needed to rule out a modest increased risk of acute pancreatitis associated with these drugs

- 10 European Medicines Agency. Januvia (sitagliptin). Summaries of product characteristics. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.
- 11 European Medicines Agency. Galvus (vildagliptin). Summaries of product characteristics. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
- 12 European Medicines Agency. Onglyza (saxagliptin). Summaries of product characteristics. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.
- 13 European Medicines Agency. Byetta (exenatide). Summaries of product characteristics. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf.
- 14 European Medicines Agency. Onglyza (liraglutide). Summaries of product characteristics. 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
- 15 Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:559-66.
- 16 Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1019-27.
- 17 Eurich DT, Simpson S, Senthiliselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* 2013;346:12267.
- 18 Funch D, Gydesen H, Torpe K, Major-Pedersen A, Chan KA, A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:273-5.
- 19 Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2349-54.
- 20 Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:904-11.
- 21 Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, Pallatier EM, Smith DB, Cirase P, et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 2012;29:1412-6.
- 22 Giorda C, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:111-5.
- 23 Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagon like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:534-9.
- 24 Cohen D. European drugs agency clashes with scientists over safety of GLP-1 drugs. *BMJ* 2013;347:14838.
- 25 Cohen D. FDA is to assess data linking type 2 diabetes drugs with pancreatitis. *BMJ* 2013;346:f1808.
- 26 Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK general practice research database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-25.
- 27 Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:4-14.
- 28 Lalerrere B, Hashtika S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
- 29 Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.
- 30 Huberman M, Langholz B. Application of the missing-indicator method in matched case-control studies with incomplete data. *Am J Epidemiol* 1999;150:1340-5.
- 31 Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied logistic regression*. 2nd ed. Wiley, 2000.
- 32 Parsons LS. Reducing bias in a propensity score matched-pair sample using greedy matching techniques. Proceedings of the Twenty-Sixth Annual SAS Users Group International Conference, Cary, NC, 2001. www2.sas.com/proceedings/sug26/p214-26.pdf.
- 33 Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurio T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-604.
- 34 Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118-25.
- 35 Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes* 2013;62:3316-23.
- 36 Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:48-56.
- 37 Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;1-3:269-75.
- 38 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 39 White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergonstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- 40 Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodriguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:2580-5.
- 41 Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
- 42 Gimran CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:766-71.
- 43 Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 2012;35:2665-73.
- 44 Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:549-57.

Accepted: 06 April 2014

Cite this as: *BMJ* 2014;348:g2780

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>.

Tables

Table 1 | Baseline characteristics of users of incretin based drugs and sulfonylureas. Figures are numbers (percentage) of users unless specified otherwise

Baseline characteristics	Incretin based drug users (n=20 748)	Sulfonylurea users (n=51 712)
Mean (SD) age (years)	56.0 (11.3)	62.9 (12.9)
Men	11 897 (57.3)	30 091 (58.2)
Year of cohort entry:		
2007	273 (1.3)	25 466 (49.2)
2008	1427 (6.9)	5295 (10.2)
2009	3459 (16.7)	5620 (10.9)
2010	5449 (26.3)	5360 (10.4)
2011	5121 (24.7)	5130 (9.9)
2012	4647 (22.4)	4412 (8.5)
2013	372 (1.8)	429 (0.8)
Mean (SD) duration of treated diabetes (years)	5.2 (3.7)	3.4 (3.2)
Excessive alcohol use	3711 (17.9)	7627 (14.7)
Smoking status:		
Ever	13 331 (64.3)	32 624 (63.1)
Never	7408 (35.7)	18 926 (36.6)
Unknown	9 (0.04)	162 (0.3)
BMI categories:		
≤25	1326 (6.4)	9167 (17.7)
25-30	4631 (22.3)	18 214 (35.2)
>30	14 728 (71.0)	23 500 (45.4)
Unknown	63 (0.3)	831 (1.6)
HbA1c categories:		
≤7%	1710 (8.2)	12 610 (24.4)
7-8%	5925 (28.6)	14 837 (28.7)
>8%	12 950 (62.4)	21 152 (40.9)
Unknown	163 (0.8)	3113 (6.0)
Previous pancreatitis*	283 (1.4)	864 (1.7)
History of gallstones	1272 (6.1)	2818 (5.4)
Antidiabetes drugs before cohort entry†:		
Metformin	18 688 (90.1)	35 865 (69.4)
Sulfonylureas	11 931 (57.5)	21 165 (40.9)
Mean (SD) duration of use (years)	1.2 (2.0)	0.9 (1.7)
Insulins	1372 (6.6)	1233 (2.4)
Thiazolidinediones	4986 (24.0)	6305 (12.2)
Other antidiabetes drugs	353 (1.7)	349 (0.7)

BMI=body mass index; HbA1c=haemoglobin A1c.

*Either acute or chronic pancreatitis.

†Measured in year before cohort entry.

Table 2 | Crude and adjusted hazard ratios for acute pancreatitis associated with use of incretin based drugs compared with sulfonylureas*

Exposure group	No of patients	Events	Person years	Incidence rate (per 1000 person years)	HR (95% CI)	
					Crude	Adjusted†
Sulfonylureas	51 712	119	80 815	1.47 (1.23 to 1.76)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	20 748	27	18 682	1.45 (0.99 to 2.11)	0.82 (0.54 to 1.25)	1.00 (0.59 to 1.70)

*Analysis based on as treated exposure definition.

†Adjusted for tenths of high dimensional propensity score and year of cohort entry.

Table 3| Crude and adjusted hazard ratios for acute pancreatitis associated with use of incretin based drugs compared with sulfonylureas according to duration of use and sex*

Exposure group	No of patients	Events	Person years	Incidence rate (per 1000 person years)	HR (95% CI)	
					Crude	Adjusted†
Time interval of duration of use						
0-1 years:						
Sulfonylureas	51 712	74	35 502	2.08 (1.66 to 2.62)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	20 748	21	11 955	1.76 (1.15 to 2.69)	0.84 (0.52 to 1.37)	1.08 (0.57 to 2.03)
1-2 years:						
Sulfonylureas	24 412	24	18 894	1.27 (0.85 to 1.90)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	6814	4	4517	0.89 (0.33 to 2.36)	0.68 (0.24 to 1.96)	1.06 (0.31 to 3.60)
>2 years:						
Sulfonylureas	14 659	21	26 312	0.80 (0.52 to 1.22)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	2824	2	2183	0.92 (0.23 to 3.66)	0.97 (0.22 to 4.27)	0.51 (0.09 to 2.86)
Sex						
Women:						
Sulfonylureas	21 621	43	33 526	1.28 (0.95 to 1.73)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	8851	5	7629	0.66 (0.27 to 1.57)	0.42 (0.17 to 1.07)	0.45 (0.15 to 1.31)
Men:						
Sulfonylureas	30 091	76	47 289	1.61 (1.28 to 2.01)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Incretin based drugs	11 897	22	11 053	1.99 (1.31 to 3.02)	1.04 (0.65 to 1.69)	1.41 (0.75 to 2.63)

*Analysis based on as treated exposure definition.

†Adjusted for tenths of high dimensional propensity score and year of cohort entry.

Figures

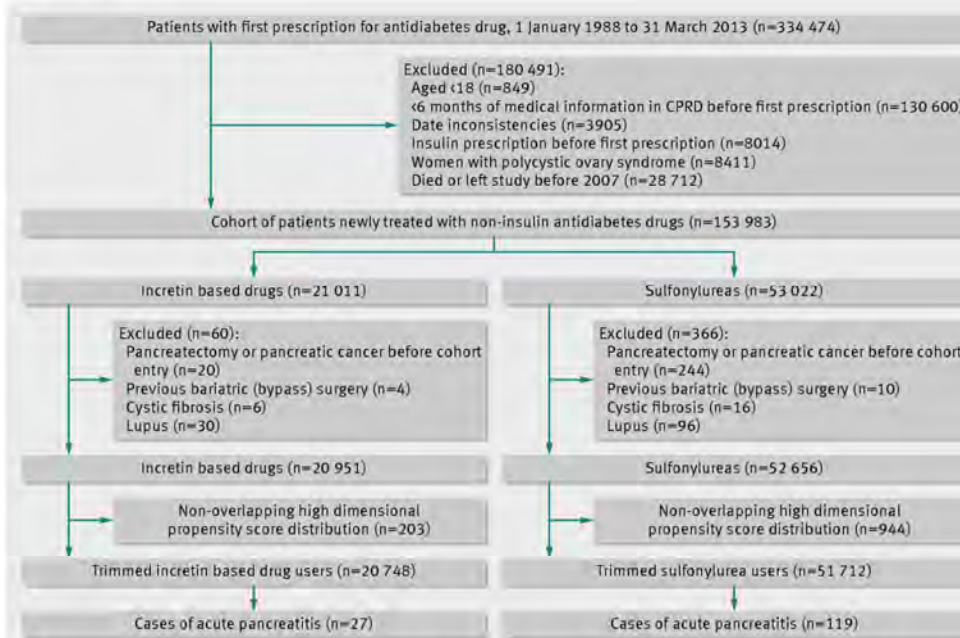


Fig 1 Flow of participants in cohort study of effect of incretin based drugs in patients with type 2 diabetes

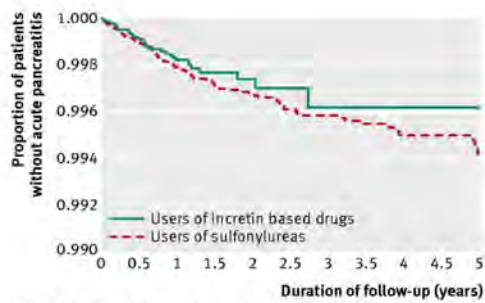


Fig 2 Kaplan-Meier curves for acute pancreatitis in users of incretins compared with users of sulfonylurea (log rank P=0.36)

Appendix: Supplementary tables A-G [posted as supplied by author]

Table A. Crude and adjusted hazard ratios of acute pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs compared to sulfonylureas based on an intention to treat exposure definition

Exposure group	No.	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI), per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) [†]
Sulfonylureas	51,211	223	158,546	1.41 (1.23 to 1.60)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	20,837	51	39,712	1.28 (0.98 to 1.69)	0.80 (0.59 to 1.10)	0.96 (0.64 to 1.44)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

[†] Adjusted for propensity score deciles and year of cohort entry.

Table B. Crude and adjusted hazard ratios of acute pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs compared to sulfonylureas after matching on HD-PS scores*

Exposure group	No.	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI), per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) [†]
Sulfonylureas	41,496	91	62,685	1.45 (1.18 to 1.78)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	20,748	27	18,682	1.45 (0.99 to 2.11)	0.85 (0.55 to 1.32)	1.00 (0.59 to 1.71)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, HD-PS: high-dimensional propensity score

* Analysis based on an as-treated exposure definition.

[†] Adjusted for propensity score deciles and year of cohort entry.

Table C. Crude and adjusted hazard ratios of acute pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs compared to sulfonylureas stratified by history of sulfonylureas use *

Exposure group	No.	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI), per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) [†]
No history of sulfonylureas use						
Sulfonylureas	29,532	65	35,621	1.82 (1.43 to 2.33)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	7792	7	7998	0.88 (0.42 to 1.84)	0.45 (0.21 to 0.99)	0.59 (0.26 to 1.35)
History of sulfonylureas use						
Sulfonylureas	22,180	54	45,194	1.19 (0.92 to 1.56)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	12,956	20	10,684	1.87 (1.21 to 2.90)	1.22 (0.72 to 2.07)	1.61 (0.48 to 5.35)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

* Analysis based on an as-treated exposure definition.

† Adjusted for propensity score deciles and year of cohort entry.

Table D. Baseline characteristics of incretin-based drugs and insulin users

Baseline characteristics	Incretin-based drug users (N=20,792)	Insulin users (N=12,254)
Age, years, mean (SD)	55.9 (11.3)	56.4 (13.4)
Males, n (%)	11,908 (57.3)	6701 (54.7)
Duration of treated diabetes, years, mean (SD)	5.2 (3.8)	6.1 (4.1)
Excessive alcohol use, n (%)	3,733 (18.0)	2063 (16.8)
Smoking status, n (%)		
Ever	13,361 (64.3)	8066 (65.8)
Never	7422 (35.7)	4176 (34.1)
Unknown	9 (0.0)	12 (0.1)
BMI categories, n (%)		
≤ 25 kg/m ²	1326 (6.4)	2182 (17.8)
25 - 30 kg/m ²	4642 (22.3)	3734 (30.5)
>30 kg/m ²	14,761 (71.0)	6219 (50.8)
Unknown	63 (0.3)	119 (1.0)
HbA1c categories, n (%)		
≤7%	1708 (8.2)	1657 (13.5)
7 - 8%	5866 (28.2)	2315 (18.9)
>8%	13,055 (62.8)	7887 (64.4)
Unknown	163 (0.8)	395 (3.2)
Prior pancreatitis, n (%) *	284 (1.4)	378 (3.1)
History of gallstones, n (%)	1,275 (6.1)	840 (6.9)
Anti-diabetic drugs prior to cohort entry, n (%) **		
Metformin	18,721 (90.0)	8690 (70.9)
Sulfonylureas	11,347 (54.6)	6581 (53.7)
Insulins	1442 (6.9)	5492 (44.8)
Duration of use, years, mean (SD)	0.1 (0.6)	0.5 (1.1)
Thiazolidinedione	5059 (24.3)	2325 (19.0)
Other anti-diabetic agents	364 (1.8)	283 (2.3)

BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, SD: standard deviation

* Either acute or chronic pancreatitis.

** Measured in the year prior to cohort entry.

Table E. Baseline characteristics of incretin-based drugs and metformin users

Baseline characteristics	Incretin-based drug users (N=20,798)	Metformin users (N=113,991)
Age, years, mean (SD)	56.0 (11.3)	61.0 (13.3)
Males, n (%)	11,925 (57.3)	63,796 (56.0)
Duration of treated diabetes, years, mean (SD)	5.2 (3.7)	1.7 (2.9)
Excessive alcohol use, n (%)	3,736 (18.0)	15,436 (13.5)
Smoking status, n (%)		
Ever	13,363 (64.3)	70,290 (61.7)
Never	7426 (35.7)	43,319 (38.0)
Unknown	9 (0.0)	382 (0.3)
BMI categories, n (%)		
≤ 25 kg/m ²	1325 (6.4)	12,920 (11.3)
25 - 30 kg/m ²	4628 (22.3)	36,581 (32.1)
>30 kg/m ²	14,782 (71.1)	62,247 (54.6)
Unknown	63 (0.3)	2243 (2.0)
HbA1c categories, n (%)		
≤7%	1720 (8.3)	31,640 (27.8)
7 - 8%	5932 (28.5)	31,515 (27.6)
>8%	12,983 (62.4)	35,198 (30.9)
Unknown	163 (0.8)	15,638 (13.7)
Prior pancreatitis, n (%) *	285 (1.4)	1430 (1.3)
History of gallstones, n (%)	1279 (6.1)	5771 (5.1)
Anti-diabetic drugs prior to cohort entry, n (%) **		
Metformin	19,414 (93.3)	43,107 (37.8)
Duration of use, years, mean (SD)	2.1 (2.4)	0.7 (1.4)
Sulfonylureas	11,264 (54.2)	18,498 (16.2)
Insulins	1383 (6.6)	4002 (3.5)
Thiazolidinedione	5016 (24.1)	7963 (7.0)
Other anti-diabetic agents	355 (1.7)	538 (0.5)

BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, SD: standard deviation

* Either acute or chronic pancreatitis.

** Measured in the year prior to cohort entry.

Table F. Crude and adjusted hazard ratios of acute pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs compared to insulins*

Exposure group	N	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI), per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[†]
Insulins	12,254	10	4319	2.32 (1.25 to 4.30)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	20,765	27	18,604	1.45 (1.00 to 2.12)	0.63 (0.30 to 1.33)	0.79 (0.19 to 3.35)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

* Analysis based on an as-treated exposure definition.

† Adjusted for propensity score deciles and year of cohort entry.

Table G. Crude and adjusted hazard ratios of acute pancreatitis associated with the use of incretin-based drugs compared to metformin*

Exposure group	N	Events	Person-years	Incidence rate (95% CI), per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[†]
Metformin	113,991	175	195,425	0.90 (0.77 to 1.04)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Incretin-based drugs	20,798	27	18,680	1.45 (0.99 to 2.11)	1.44 (0.95 to 2.17)	1.52 (0.83 to 2.81)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

* Analysis based on an as-treated exposure definition.

† Adjusted for propensity score deciles and year of cohort entry.

3.3.6 Discussion

Nos résultats sont concordants avec huit des neuf études pharmacoépidémiologiques ayant évalué ce risque. Lors de la préparation du manuscrit, nous avons réalisé une méta-analyse des études observationnelles antérieures. Le résultat de cette méta-analyse est présenté dans le tableau 8 (données non publiées). L'estimation globale du risque était en faveur d'un effet nul (RR=1,02 ; IC 95% : 0,85 - 1,23).

Tableau 8. Méta-analyse des études pharmacoépidémiologiques du lien entre les incrétinomimétiques et la survenue de pancréatites (en date du 29 décembre 2013)*.

Auteurs ^[ref.] , année de publication	Incrétinomimétique	Comparateur	Estimation du RR (95% CI)
Dore <i>et al.</i> ^[199] , 2009	Exénatide	Met ou Gli	1,0 (0,6-1,7)
	Sitagliptine	Met ou Gli	1,0 (0,5-2,0)
Garg <i>et al.</i> ^[200] , 2010	Exénatide	SU, Met ou TZD	0,9 (0,6-1,5)
	Sitagliptine	SU, Met ou TZD	1,0 (0,7-1,3)
Dore <i>et al.</i> ^[153] , 2011	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémiantes	0,5 (0,2-0,9)
Romley <i>et al.</i> ^[204] , 2012	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémiantes	0,93 (0,63-1,36)
Wenten <i>et al.</i> ^[206] , 2012	Exénatide	Tous les autres antihyperglycémiantes	0,95 (0,65-1,38)
Eurich <i>et al.</i> ^[201] , 2013	Sitagliptine	Met + SU	1,10 (0,68-1,77)
Funch <i>et al.</i> ^[202] , 2013	Liraglutide	Antihyperglycémiantes non-incrétinomimétiques	1,10 (0,81-1,49)
Singh <i>et al.</i> ^[205] , 2013	Tous les incrétinomimétiques	Tous les autres antihyperglycémiantes	2,24 (1,36-3,68)
Total (fixed effects)			1,02 (0,90-1,17)
Total (random effects)			1,02 (0,85-1,23)

Gli : glibenclamide, Met : metformine, SU : sulfonyles, TZD : thiazolidinediones

* A la date de réalisation de cette méta-analyse, l'étude de Giorda *et al.*^[203] n'avait pas été référencée sur Pubmed. Ses résultats, suggérant une association nulle (OR=0,98 ; IC95% : 0,69 - 1,38), sont concordants avec les résultats de cette méta-analyse.

Depuis la publication de notre article, une nouvelle étude a été publiée par Chou *et al.* Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte de patients diabétique de type 2 issue de la base de données nationale d'assurance santé de Taiwan entre 2000 et 2011. Au total 1957 cas de pancréatite aiguë hospitalisée était appariés à 7828 témoins sur l'âge, le sexe et l'année d'entrée dans la cohorte. Les utilisateurs

actuels d'inhibiteurs de la DPP-4 ne présentaient pas de risque accru de pancréatite aiguë par rapport aux non-utilisateurs : OR(utilisation actuelle)=1,04 (IC95% : 0,89 – 1,21). Toutefois, bien que non significative, l'estimation de risque concernant l'utilisation passée présente une valeur numériquement élevée : OR(utilisation passée)=1,61 (IC95% : 0,93 – 2,77).^[213] A ce jour, en comptant notre étude, le nombre d'études pharmacoépidémiologiques non significatives s'élève à 10 contre 1 significative, l'étude cas-témoins de Singh *et al.*^[205]

Bien que les autres études ne soient pas dénuées de biais, le fait que Singh *et al.* retrouvent un risque significatif à la fois pour une utilisation actuelle et récente (entre 30 jours et deux ans) d'incrétinomimétique peut signaler la présence d'un biais dû à la sévérité de la maladie. En effet, Singh *et al.* comparaient les incrétinomimétiques (agents de 2^{ème}-3^{ème} ligne) à l'ensemble des autres médicaments antihyperglycémiantes (dont une part importante sont des agents de 1^{ère} ligne), les sujets exposés aux incrétinomimétiques pouvaient ainsi présenter un diabète plus avancé. Etant donné que l'on considère que le risque de pancréatite augmente avec la durée du diabète, le risque observé avec les incrétinomimétiques pouvait en fait refléter cette différence de durée de la maladie.

Dans notre étude, le groupe comparateur choisi (sulfonylurées) présentait également des durées de diabète inférieure au groupe incrétinomimétique (3,4 ans contre 5,2 ans, respectivement) mais, contrairement à Singh *et al.*, nous avons ajusté toutes nos analyses sur la durée du diabète traité. Nous avons aussi exploré l'utilisation récente ou passée à l'aide de l'analyse de sensibilité qui considérait l'exposition en « intention de traiter », alors que l'analyse principale « *as treated* » reflétait l'utilisation actuelle. Les résultats étaient similaires dans les deux analyses (HR_{ITT}=0,96 ; IC95% : 0,64 – 1,44 et HR_{as treated}=1,00 ; IC95% : 0,59 – 1,70). Aussi, nous avons tenté de limiter au maximum toute forme de confusion résiduelle en ajustant nos analyses sur un score de propension de grande dimension (HD-PS) qui a inclus 13 variables prédéfinies et sélectionné de manière empirique plus de 500 variables en fonction de leur prévalence et leur potentiel de confusion. Ces variables empiriques ont été estimées à partir de cinq dimensions de données : prescriptions, procédures, diagnostics, antécédents et données administratives. Toutefois, bien que les comparaisons des utilisateurs d'incrétinomimétiques avec les utilisateurs de metformine d'une part et avec utilisateurs d'insuline d'autre part, ne montraient pas de signification statistique, les estimations

ponctuelles du HR, plus élevé par rapport à la metformine (HR=1,52) et plus faible par rapport à l'insuline (HR=0,79), pouvaient traduire la présence d'un effet résiduel dû à la sévérité de la maladie.

Il faut rappeler que ces considérations sur le biais de sévérité (appelé aussi biais d'indication) se basent sur le fait que le risque de pancréatite augmente avec la durée du diabète mais il faut être prudent avec cette affirmation issue d'études financées par l'industrie.^[148-150] Les firmes auraient plutôt intérêt à ce que l'on attribue le risque de pancréatite au diabète plutôt qu'aux nouveaux antihyperglycémiques indiqués principalement dans les stades avancés du diabète.

Nous avons étudié la survenue de pancréatites aiguës diagnostiquées en ambulatoire ou à l'hôpital sur une période de suivi moyenne relativement courte (1,4 ans en moyenne pour l'ensemble de la cohorte et moins d'un an de suivi en moyenne pour le groupe incrétinomimétique). Nous avons toutefois préféré présenter les résultats de l'analyse « *as-treated* », pour laquelle le suivi était censuré à l'arrêt du médicament et qui réduit ainsi les durées de suivi effectives, car cette méthode représente plus fidèlement l'exposition réelle des patients. L'analyse en « intention de traiter » présentée dans les tableaux supplémentaires, augmente la durée de suivi de manière importante (le nombre total de personnes-années est doublé) et présente des estimations de risque similaires à l'analyse principale. Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas pu étudier l'exposition aux incrétinomimétiques sur des durées d'exposition plus longues. Leurs effets pancréatiques à long terme restent encore inconnus.

Il aurait été intéressant d'étudier les données des résultats biologiques pancréatiques. Malheureusement, la base du CPRD présentait un taux de données manquantes trop important pour nous permettre d'examiner ces résultats. Or, certains considèrent que l'inflammation infraclinique chronique du pancréas est un effet important des incrétinomimétiques.^[214] Dans les essais cliniques publiés, les firmes ne rapportaient pas les résultats des analyses biologiques pancréatiques, ou parfois avec le commentaire qu'aucun changement « cliniquement significatif » n'avait été noté. Dans l'essai DURATION-2 comparant l'exénatide à la sitagliptine, l'insuline et la pioglitazone, publié en août 2010 dans *Lancet*, les niveaux d'enzymes pancréatiques n'avaient pas été rapportés.^[215] Or, des documents réglementaires, obtenus par le *British Medical Journal*, montraient que la lipasémie avait augmenté dans des proportions plus élevées chez les patients traités par incrétinomimétiques : dans le groupe exénatide, la lipasémie était

passée de 42,0 (SD : 23,8) U/L au jour 1 à 60,8 (SD : 38.4) U/L à la semaine 26 et dans le groupe sitagliptine la lipasémie était passée de 40,3 (SD : 21,3) U/L à 48,7 (SD : 30,7) U/L.^[216] Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude comparative indépendante qui décrit ce phénomène. En 2012, Lando *et al.* ont comparé l'amylasémie et la lipasémie de 90 patients diabétiques de type 2 traités par incrétinomimétiques avec 33 patients diabétiques de type 2 qui n'étaient pas exposés à ces agents. Parmi les sujets exposés 32/90 (36%) présentaient une augmentation de l'amylase sérique ou de la lipase (ou les deux) par rapport à 6/33 (18%) dans le groupe contrôle. De manière surprenante, dans tous les groupes, les niveaux de lipasémie était supérieurs à ceux de l'amylasémie.^[217] Les résultats de cet essai non randomisé doivent être confirmés mais indiquent, comme les analyses biologiques des études animales,^[155,156] qu'une inflammation pancréatique biologique est possible. Etant donné le recul relativement court des études du risque de pancréatite aiguë et les doutes persistants sur le risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques, les conséquences d'une pancréatite infraclinique chronique méritent d'être évaluées attentivement sur le long terme.

La survenue de pancréatites aiguës associées aux incrétinomimétiques est controversée, compte-tenu des données contradictoires provenant des études animales précliniques, des essais contrôlés randomisés, des bases de données de pharmacovigilance et des études observationnelles. Cette étude de cohorte réalisée à partir d'une grande base de données de soins primaires fournit des résultats plutôt rassurant mais des recherches doivent encore être menées pour identifier les effets pancréatiques des incrétinomimétiques sur le long terme.

4 CONCLUSIONS

4.1 De l'importance des données pharmacodynamiques

Les données pharmacodynamiques renseignent sur les effets potentiellement bénéfiques, secondaires ou indésirables des médicaments. Lors de l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques, l'analyse des relations structure-activité et les études animales en lien avec les données physiopathologiques permettent d'orienter le médicament candidat vers certaines indications qui seront ensuite explorées lors des études cliniques. Le challenge pharmacodynamique des nouveaux médicaments (et en particulier ceux du diabète de type 2) est de transformer une innovation pharmacologique (l'activation des PPAR γ , la stimulation de l'effet des incrétines, l'inhibition des transporteurs du glucose) en progrès thérapeutique (amélioration de la morbi-mortalité des patients).

Les nouveaux médicaments sont généralement caractérisés comme plus spécifiques, plus sélectifs ou plus puissants. Or, ces caractéristiques sont souvent évaluées *in vitro* et ne se traduisent pas automatiquement par des propriétés observées *in vivo*. Il est difficile, d'une part, de s'assurer de la spécificité en pratique d'un médicament pour la cible d'intérêt. Chez l'homme, l'action du médicament, donné dans des valeurs supra-physiologiques par rapport à son ligand naturel, peut s'accompagner d'action sur d'autres cibles responsables d'autres effets. Ainsi, l'augmentation des concentrations efficaces de GLP-1 chez le sujet diabétique améliore la fonction β pancréatique mais peut, au niveau des cellules canalaire, entraîner une prolifération potentiellement responsable, au moins en partie, d'effets secondaires pancréatiques. D'autre part, la sélectivité d'un ligand pour certains récepteurs est une notion dynamique et dépendante des concentrations de ce même ligand au niveau des cibles impliquées dans l'efficacité mais aussi dans le risque. Chez l'homme, la sélectivité est à appréhender aux concentrations correspondantes aux doses thérapeutiques et sur des administrations répétées (le cas échéant, selon l'indication proposée). Ainsi, nous avons pu démontrer que, aux concentrations usuelles, la pioglitazone n'est pas un agoniste sélectif des PPAR γ . Enfin, la puissance est aussi un paramètre pharmacodynamique à interpréter par rapport aux concentrations du médicament *in vivo*.

L'analyse raisonnée des données pharmacodynamiques permet d'envisager les indications possibles lors du développement d'un nouveau médicament, d'anticiper la

survenue des effets indésirables attendus et d'analyser *a posteriori* l'imputabilité des effets indésirables mis en évidence par la pharmacovigilance. Toutefois, l'histoire récente nous donne de nombreux exemples de médicaments retirés du marché pour des effets indésirables qui étaient pourtant bien prévisibles au vu des données pharmacodynamiques : les effets cardiaques du benfluorex (MEDIATOR®) un anorexigène amphétaminique ; les états dépressifs sous rimonabant (ACOMPLIA®), un antagoniste cannabinoïde ; les effets cardiovasculaires du rofécoxib (VIOXX®), inhibiteur des cyclo-oxygénases 2 dépourvu d'effet antiagrégant plaquettaire ; les effets musculaires graves de la cérivastatine (STALTOR®), un inhibiteur puissant de l'HMG CoA réductase... Les données pharmacodynamiques peuvent ainsi être mal exploitées, être détournées de leur utilité première, voire manipulées. Les exemples développés dans ce travail illustrent bien ce problème : la prétendue sélectivité PPAR γ de la pioglitazone, la mise en avant de l'hypothèse cristallurique, la justification de l'exclusion de l'étude PROactive des cas de cancer survenus dans l'année initiale ou présentant d'autres facteurs de risque, la dissimulation des effets pancréatiques dans les études animales des incrétinomimétiques, l'absence de rapport des données biologiques pancréatiques dans les essais cliniques des incrétinomimétiques et la non prise en compte de leurs effets prolifératifs canaux.

Il faut donc accorder plus d'importance aux données pharmacodynamiques. Cela implique de promouvoir l'accès à ces informations, de s'assurer de leur fiabilité et de lutter contre les interprétations « biaisées » de ces données. Par ailleurs, il faut soutenir l'enseignement des propriétés pharmacologiques fondamentales des médicaments (permettant de comprendre et d'approcher les mécanismes des effets indésirables des médicaments) auprès des futurs professionnels de santé au sein des universités et auprès de tous les praticiens dans le cadre du Développement Professionnel Continu. Tous ces enjeux reflètent des problématiques qui ne concernent pas uniquement les pharmacologues.

4.2 La difficile évaluation du risque médicamenteux

Le système des niveaux de preuve selon la typologie des études est utile pour évaluer l'efficacité d'un médicament mais ne semble directement transposable pour l'évaluation d'un risque médicamenteux. En effet, dans ce domaine, les essais cliniques bien conduits de forte puissance et de durée adaptée, apportant la preuve scientifique établie, sont rarement disponibles en raison de difficultés logistiques/économiques ou éthiques. En leur absence, notre travail montre que la détermination du risque médicamenteux se base sur un faisceau d'arguments issus des multiples sources disponibles : les données pharmacodynamiques de base, les données des essais cliniques disponibles et la pharmacoépidémiologie incluant l'analyse des notifications spontanées et les études observationnelles sur le médicament. Si certaines études sont plus adaptées à un risque spécifique, il est difficile de hiérarchiser ces différentes méthodes selon leur typologie. L'intérêt de ces méthodes pour la décision en pharmacovigilance réside, d'une part, sur la qualité intrinsèque des études et d'autre part, sur la concordance de plusieurs de ces sources.

Le cas de la notification spontanée d'effets indésirables est particulièrement illustratif. Les rapports des cas sont généralement considérés comme de faible niveau de preuve, les biais y sont nombreux, la qualité des dossiers variables. Or, un faible nombre de cas de pharmacovigilance bien documentés, dont l'imputabilité a été jugée maximale, permet d'établir le lien de causalité avec une forte probabilité (et dans certains renverser la balance bénéfice-risque d'un médicament). Aussi, l'analyse des disproportionalités de notifications dans les bases de notifications participe à la prise de décision en pharmacovigilance. Rappelons donc de ne jamais négliger la notification spontanée et de toujours sensibiliser les professionnels à leur devoir de pharmacovigilance.

La qualité intrinsèque des études évaluant le risque médicamenteux dépend de la minimisation des biais. Parmi les biais que nous avons discutés dans ce travail, nous pouvons distinguer deux catégories. La première est celle des biais « méthodologiques » propres au choix méthodologiques, à la nature des données disponibles, à la qualité des analyses. Sans pouvoir les exclure totalement, ces biais peuvent être étudiés de manière rationnelle et un contrôle optimal de ces biais peut être atteint. La seconde catégorie est celles des biais d'origine « humaine » ou « sociale ». Notre travail montre que la qualité des études pouvait souffrir de maux (manque de rigueur, déformation ou omission

d'information, mauvaises interprétations, partialité) issus, essentiellement, des liens d'influence entre les acteurs impliqués. En effet, les informations concernant le risque d'effets indésirables d'un médicament sont sensibles et souvent conflictuelles avec les enjeux économiques engagés. Ces limites sont difficilement contrôlables et dépassent le cadre de l'évaluation scientifique.

Les études de bonne qualité étant rare, l'évaluation du risque se base donc sur la concordance des études issues des différentes sources. Bien que présentant chacune leurs limites, nous avons montré que les études pharmacodynamiques animales, les notifications spontanées, les études observationnelles, les essais cliniques et leurs méta-analyses concordaient pour affirmer le risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone. Ce n'est pas le cas concernant l'étude du risque de pancréatite sous incrétinomimétique. Dans ce travail, nous rapportons des éléments suggérant un risque de pancréatite (aigüe, chronique ou biologique) : la pharmacologie fondamentale et le signal issu de la base française de pharmacovigilance. En revanche, les résultats des études observationnelles, en particulier ceux de notre étude sur la cohorte du CPRD, sont plutôt rassurants concernant le risque à court terme de pancréatites aigües. L'absence d'études concordantes sur un même critère d'évaluation ne nous permet pas de conclure définitivement sur le risque pancréatique (pancréatiques aigües ou chroniques, cliniques ou biologiques, à court ou plus long terme) associés aux incrétinomimétiques.

Dans le système actuel, de nouveaux médicaments du diabète de type 2 sont mis rapidement sur le marché avec une évaluation partielle de leurs bénéfices et de leurs risques. Par la suite, nous avons vu que de nombreuses années peuvent être nécessaires avant d'obtenir le faisceau d'arguments suffisant pour pouvoir conclure sur leur profil de sécurité. Dans l'intervalle, la décision en pharmacovigilance est extrêmement difficile mais n'oublions pas l'adage qui convient parfaitement à l'évaluation du risque médicamenteux : « *absence of evidence is not evidence of absence* ».

5 RÉFÉRENCES

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011;378:31-40.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Diabète : faits et chiffres (2013). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>. Accessed February 27 2014.
3. Foretz M, Hebrard S, Leclerc J *et al.* Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.* 2010;120:2355-69.
4. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-18.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
11. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C *et al.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD008143.
12. Strom BL. *Pharmacoepidemiology.* 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005
13. United States National Library of Medicine. Medical Subject Headings. *Pharmacoepidemiology.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=pharmacoepidemiology>. Accessed September 18 2014.

14. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol.* 1999;149:981-3.
15. Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med.* 1991;10:577-81.
16. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR *et al.* Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol.* 1996;143:971-8.
17. McCandless LC. Statin use and fracture risk: can we quantify the healthy-user effect? *Epidemiology.* 2013;24:743-52.
18. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:241-9.
19. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A *et al.* Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ.* 2010;340:b5087.
20. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol.* 2008;168:329-35.
21. Montastruc JL. Social pharmacology: a new topic in clinical pharmacology. *Thérapie.* 2002;57:420-6.
22. Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771:936-51.
23. Balint BL, Nagy L. Selective modulators of PPAR activity as new therapeutic tools in metabolic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006;6:33-43.
24. Bush CR, Havens JM, Necela BM *et al.* Functional genomic analysis reveals cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and calcium signaling in human colorectal cancer cells. *J Biol Chem.* 2007;282:23387-401.
25. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357:905-10.
26. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-8.
27. Duez H, Chao Y-S, Hernandez M *et al.* Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem.* 2002;277:48051-7.

28. Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors beta/delta: emerging roles for a previously neglected third family member. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:129-35.
29. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE *et al.* Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
30. Durand-sandoval D, Thomas A, Bailleul B *et al.* Pharmacologie des agonistes PPAR α et PPAR γ et des activateurs mixtes en développement clinique. *Med Sciences.* 2003;19.
31. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA *et al.* An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem.* 1995;270:12953-6.
32. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2002;62:1805-37.
33. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S *et al.* Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:3126-32.
34. 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;27:256-63.
35. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. ACTOS (2011). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1081110/en/actos. Accessed September 4 2014.
36. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2000;106:1305-7.
37. Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Med Sciences.* 2003;19:827-33.
38. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL *et al.* Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar! *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1681-3.
39. Pershadsingh HA. Dual Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha/gamma Agonists : In the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *Treat Endocrinol.* 2006;5:89-99.
40. Conlon D. Goodbye glitazars? *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006;6:135-7.
41. Bailey CJ. New drugs for the treatment of diabetes mellitus. In *International textbook of diabetes mellitus*, 3rd edn. RA DeFronzo, E Ferrannini, H Keen, P Zimmet (eds). Chichester: John Wiley, 2004, 951-79.

42. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG *et al.* Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1515-25.
43. Study of Chiglitazar Compare With Placebo in Type 2 Diabetes Patients (CMAP). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02121717>. Accessed September 3 2014.
44. Dominick MA, White MR, Sanderson TP *et al.* Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: Evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. *Toxicol Pathol*. 2006;34:903-20.
45. Long GG, Reynolds VL, Lopez-Martinez A *et al.* Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist: lack of evidence for urolithiasis as an inciting event. *Toxicol Pathol*. 2008;36:218-31.
46. El-Hage J. Preclinical and clinical safety assessments for PPAR agonists. 2005. <http://www.docstoc.com/docs/75248557/Preclinical-and-Clinical-Safety-Assessments-for-PPAR-Agonists>
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4169S2_02_02-FDA-ElHage.ppt. Accessed September 30 2014.
47. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*. 2002;25:708-11.
48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
49. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *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;366:1279-89.
50. Plaintiffs' Memorandum Of Law In Opposition To Defendants' Rule 59. Motion For New Trial. 18/07/2014. <http://pdfserver.amlaw.com/nlj/Actos%20motion.pdf>. Accessed July 31 2014.
51. US Food and Drug Administration. Approved drug products: ACTOS (pioglitazone hydrochloride) (1999). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/21073lbl.pdf. Accessed July 15 2014.
52. Hillaire-Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet*. 2011;378:1543-4; author reply 4-5.
53. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E *et al.* The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular

- events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1647-53.
54. Bloomgarden ZT. Medscape Expert Commentary: The PROactive Study. <http://www.medscape.org/viewarticle/513796>. Accessed July 17 2014.
 55. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32:187-202.
 56. US Food and Drug Administration. ACTOS Label Information (1999). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/21073lbl.pdf. Accessed July 18 2014.
 57. Faillie JL, Petit P, Montastruc JL *et al*. Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn? *Drug Saf*. 2013;36:693-707
 58. Cohen SM. Effects of PPARgamma and combined agonists on the urinary tract of rats and other species. *Toxicol Sci*. 2005;87:322-7.
 59. Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL *et al*. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci*. 2010;113:349-57.
 60. Actos makers hit with \$9 billion punitive damages in bladder cancer trial. <http://www.awkolaw.com/actos-makers-hit-9-billion-punitive-damages-bladder-cancer-trial/>. Accessed July 18 2014.
 61. Robinson Calcagnie Robinson Shapiro Davis, Inc. Actos Bladder Cancer Litigation Update. <http://www.rcrsd.com/dangerous-drugs/actos-bladder-cancer/>. Accessed July 18 2014.
 62. Johnson VE. Revised standards for statistical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:19313-7.
 63. US Food and Drug Administration. ACTOS Label Information. 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf. Accessed September 30 2014.
 64. European Medicines Agency. EMA recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2/011/07/news_detail_001311.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed September 30 2014.
 65. Sato K, Awasaki Y, Kandori H *et al*. Suppressive effects of acid-forming diet against the tumorigenic potential of pioglitazone hydrochloride in the urinary bladder of male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;251:234-44.

66. US Food and Drug Administration. ACTOS Label Information (2006). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021073s027lbl.pdf. Accessed July 18 2014.
67. Lewis JD, Ferrara A, Peng T *et al.* Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011;34:916-22.
68. US Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure. <http://www.fda.gov/%20Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed July 18 2014.
69. Takeda Announces Completion of the Post-Marketing Commitment to Submit Data to the FDA, the EMA and the PMDA for Pioglitazone Containing Medicines Including ACTOS. http://www.takeda.com/news/2014/20140829_6714.html. Accessed September 4 2014.
70. Lewis JD, Ferrara A, Peng T *et al.* Cohort Study of Pioglitazone and Bladder Cancer in Patients with Diabetes. Fourth Interim Analysis (8-Year) Report with Data from January 1, 1997 to December 31, 2010. 2012. http://www.tpna.com/research_development/pdf/01-03-TL-OPI-524_8-year_Interim_Report.pdf. Accessed August 16 2012.
71. Erdmann E, Song E, Spanheimer R *et al.* Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:63-74.
72. Hillaire-Buys D, Faillie JL. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ.* 2012;344:e3500.
73. Azoulay L, Yin H, Filion KB *et al.* The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ.* 2012;344:e3645.
74. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33:1674-85.
75. Larsson SC, Orsini N, Brismar K *et al.* Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:2819-23.
76. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A *et al.* Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer.* 2011;117:1552-6.
77. Faillie JL, Petit P, Montastruc JL *et al.* Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn? *Drug Saf.* 2013;36:693-707.
78. Gale EA. Troglitazone: the lesson that nobody learned? *Diabetologia.* 2006;49:1-6.

79. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med*. 1998;338:916-7.
80. U.K. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Troglitazone (ROMOZIN) withdrawn. Serious hepatic reactions (1997). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con007478.htm#Troglitazone>. Accessed February 19 2014.
81. Willman D. The rise and fall of the killer drug REZULIN. *Los Angeles Times* (2000). http://www.lef.org/magazine/mag2000/sep2000_report_rezulin.html. Accessed February 19 2014.
82. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D. Incidence of idiopathic acute liver failure and hospitalized liver injury in patients treated with troglitazone. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:175-9.
83. Cohen JS. Risks of troglitazone apparent before approval in USA. *Diabetologia*. 2006;49:1454-5.
84. Haute Autorité de Santé. Avis de la comission de transparence AVANDIA AVANDAMET (2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/avandia_avandamet_-_ct-9105.pdf. Accessed February 19 2014.
85. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H *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.
86. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al*. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
87. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ *et al*. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
88. Brownstein JS, Murphy SN, Goldfine AB *et al*. Rapid identification of myocardial infarction risk associated with diabetes medications using electronic medical records. *Diabetes Care*. 2010;33:526-31.
89. Dormuth CR, Maclure M, Carney G *et al*. Rosiglitazone and myocardial infarction in patients previously prescribed metformin. *PloS one*. 2009;4:e6080.
90. Gerrits CM, Bhattacharya M, Manthena S *et al*. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1065-71.
91. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE *et al*. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304:411-8.

92. Habib ZA, Tzogias L, Havstad SL *et al.* Relationship between thiazolidinedione use and cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with diabetes: a time-updated propensity analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:437-47.
93. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL *et al.* Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ.* 2009;339:b2942.
94. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C *et al.* The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009;46:145-54.
95. Walker AM, Koro CE, Landon J. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:760-8.
96. Winkelmayr WC, Setoguchi S, Levin R *et al.* Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Archives of internal medicine.* 2008;168:2368-75.
97. Ziyadeh N, McAfee AT, Koro C *et al.* The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone and the risk of coronary heart disease: a retrospective cohort study using a US health insurance database. *Clinical therapeutics.* 2009;31:2665-77.
98. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine.* 2010;170:1191-201.
99. European Medicines Agency. EMA recommends suspension of AVANDIA, AVANDAMET and AVAGLIM (2010). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2/010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed February 19 2014.
100. US Food and Drug Administration. FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug AVANDIA (2013). <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376516.htm>. Accessed February 14 2014.
101. Morgan CL, Puelles J, Poole CD *et al.* The effect of withdrawal of rosiglitazone on treatment pathways, diabetes control and patient outcomes: A retrospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2014;28:360-4.
102. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Use of Medications Containing Pioglitazone (ACTOS®, COMPETACT®) Suspended. (2011). http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf. Accessed June 14 2013.

103. Takeda Pharma. Dear Doctor Letter (Rote-Hand-Brief) on medicinal products containing pioglitazone (Actos®, Competact®, Tandemact®): Increased incidence of bladder cancer [in German] (2011).
[http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/vigilance/roteHandBriefe/2011/rhb-pioglitazon.pdf? blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/vigilance/roteHandBriefe/2011/rhb-pioglitazon.pdf?blob=publicationFile). Accessed June 14 2013. .
104. European Medicines Agency. Assessment report for ACTOS, GLUSTIN, COMPETACT, GLUBRAVA, TANDEMACT (2011).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf. Accessed June 14 2013.
105. Piccinni C, Motola D, Marchesini G *et al.* Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34:1369-71.
106. Neumann A, Weill A, Ricordeau P *et al.* Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012.
107. Li W, Macdonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: A propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2012.
108. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia*. 2011;54:2009-15.
109. Mamtani R, Haynes K, Bilker WB *et al.* Association Between Longer Therapy With Thiazolidinediones and Risk of Bladder Cancer: A Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2012.
110. Lenzer J. Whistleblower lawsuit claims Takeda concealed harms of diabetes drug. *BMJ*. 2012;344:e2002.
111. Bloom T, Ganley E, Winker M (2014) Data Access for the Open Access Literature: PLOS's Data Policy. *PLoS Biol* 12(2): e1001797.
doi:10.1371/journal.pbio.1001797.
112. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2003;42:239-46.
113. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
114. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
115. VigiLyze. Search and analysis tool for VigiBase™ the WHO global ICSR (Individual Case Safety Report) database. <https://vigilyze.who-umc.org/>. Accessed July 10 2014.

116. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et 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.
117. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983;302:716-8.
118. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*. 1999;20:876-913.
119. Virally M, Kevorkian J, Guillausseau P. Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2008;20:453-61.
120. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967;46:1954-62.
121. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG *et al.* Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:492-8.
122. Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E *et al.* Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2005;31:233-42.
123. Takeuchi H, Yokoi I, Mori A *et al.* Inhibitory effect of beta-hydroxyglutamic acid on a molluscan giant neurone. *Experientia*. 1975;31:1417-8.
124. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995;136:3585-96.
125. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87:1409-39.
126. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2007;117:24-32.
127. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV *et al.* Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007;56:1951-9.
128. Schafer SA, Tschritter O, Machicao F *et al.* Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*. 2007;50:2443-50.
129. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P *et al.* Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117:2155-63.
130. Nauck MA, Kleine N, Orskov C *et al.* Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741-4.

131. Bond A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19:281-4.
132. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-40.
133. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
134. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:909-17.
135. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*. 2002;122:531-44.
136. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006739.
137. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
138. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E *et al*. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
139. White WB, Cannon CP, Heller SR *et al*. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
140. Faillie JL, Babai S, Crepin S *et al*. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol*. 2014;51:491-7.
141. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379-400.
142. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:97-103.
143. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31:823-37.
144. Grendell JH. Editorial: drug-induced acute pancreatitis: uncommon or commonplace? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2189-91.
145. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:709-16.

146. Shen HN, Chang YH, Chen HF *et al.* Increased risk of severe acute pancreatitis in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2012;29:1419-24.
147. Lai SW, Muo CH, Liao KF *et al.* Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1697-704.
148. Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodriguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2010;33:2580-5.
149. Noel RA, Braun DK, Patterson RE *et al.* Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32:834-8.
150. Girman CJ, Kou TD, Cai B *et al.* Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:766-71.
151. Christel CM, DeNardo DF, Secor SM. Metabolic and digestive response to food ingestion in a binge-feeding lizard, the Gila monster (*Heloderma suspectum*). *J Exp Biol.* 2007;210:3430-9.
152. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ.* 2013;346:f3680.
153. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI *et al.* Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes.* 2009;58:1604-15.
154. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT *et al.* Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2010;64:984-90.
155. Tatarkiewicz K, Belanger P, Gu G *et al.* No evidence of drug-induced pancreatitis in rats treated with exenatide for 13 weeks. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:417-26.
156. Vrang N, Jelsing J, Simonsen L *et al.* The effects of 13 wk of liraglutide treatment on endocrine and exocrine pancreas in male and female ZDF rats: a quantitative and qualitative analysis revealing no evidence of drug-induced pancreatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:E253-64.
157. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D *et al.* Chronic GLP-1 Receptor Activation by Exendin-4 Induces Expansion of Pancreatic Duct Glands in Rats and Accelerates Formation of Dysplastic Lesions and Chronic Pancreatitis in the KrasG12D Mouse Model. *Diabetes.* 2012.
158. Nyborg NC, Molck AM, Madsen LW *et al.* The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species. *Diabetes.* 2012;61:1243-9.

159. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A *et al.* Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia*. 2010;53:153-9.
160. Yu X, Tang H, Huang L *et al.* Exenatide-induced chronic damage of pancreatic tissue in rats. *Pancreas*. 2012;41:1235-40.
161. Chadwick KD, Fletcher AM, Parrula MC *et al.* Occurrence of spontaneous pancreatic lesions in normal and diabetic rats: a potential confounding factor in the nonclinical assessment of GLP-1-based therapies. *Diabetes*. 2014;63:1303-14.
162. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R *et al.* A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013;36:2118-25.
163. Service GJ, Thompson GB, Service FJ *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353:249-54.
164. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T *et al.* Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013;62:2595-604.
165. Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: Potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes*. 2013;62:3316-23.
166. Kahn SE. Incretin therapy and islet pathology: a time for caution. *Diabetes*. 2013;62:2178-80.
167. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013;36:2126-32.
168. Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother*. 2010;44:904-9.
169. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S *et al.* Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. *Comparative Effectiveness Reviews*, No 27. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011
170. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:271-84.
171. Engel SS, Round E, Golm GT *et al.* Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*. 2013;4:119-45.
172. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:48-56.

173. Monami M, Dicembrini I, Nardini C *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014.
174. Egan AG, Blind E, Dunder K *et al.* Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014;370:794-7.
175. Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS *et al.* Exenatide-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract.* 2010;16:80-3.
176. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care.* 2006;29:471.
177. Iyer SN, Drake AJ, West RL *et al.* Case report of acute necrotizing pancreatitis associated with combination treatment of sitagliptin and exenatide. *Endocr Pract.* 2012;18:e10-3.
178. Tripathy NR, Basha S, Jain R *et al.* Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India.* 2008;56:987-8.
179. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 10/2007 Update. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm>. Accessed August 5 2014.
180. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 8/2008 Update. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>. Accessed August 5 2014.
181. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B *et al.* Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141:150-6.
182. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals - Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>. Accessed September 25 2009.
183. U.S. Food and Drug Administration. Safety Requirements for Victoza (liraglutide). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm>. Accessed December 18 2013
184. Hawkes N. Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers. *BMJ.* 2011;342:d2335.
185. Institute for Safe Medication Practices. Perspectives on GLP-1 agents for diabetes. 2013. <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q3.pdf>. Accessed December 18 2013

186. Cohen D. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ*. 2013;346:f2607.
187. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E *et al*. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013;50:569-77.
188. European Medicines Agency. Januvia (sitagliptin). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Accessed September 30 2014.
189. European Medecines Agency. Janumet (sitagliptin/metformin). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf
190. European Medicines Agency. Galvus (vildagliptin). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Accessed September 30 2014.
191. European Medecines Agency. Eucreas (vildagliptin/metformin). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000807/WC500030594.pdf. Accessed September 30 2014.
192. European Medicines Agency. Byetta (exenatide). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. Accessed September 30 2014.
193. European Medicines Agency. Onglyza (liraglutide). Summaries of Product Characteristics. 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf. Accessed September 30 2014.
194. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB *et al*. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf*. 2014;37:283-94.
195. Weber JCP. Epidemiology in the United Kingdom of adverse drug reactions from non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, editors. *Side-effects of anti-inflammatory drugs*. Springer Netherlands; 1987. p. 27–35.

196. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V *et al.* Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2780.
197. U.S. Food and Drug Administration. Byetta Safety Update for Healthcare Professionals. 11/13/2009.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190406.htm>. Accessed February 22 2012.
198. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M *et al.* A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:559-66.
199. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1019-27.
200. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:2349-54.
201. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A *et al.* Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ*. 2013;346:f2267.
202. Funch D, Gydesen H, Tornoe K *et al.* A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2013.
203. Giorda C, Picariello R, Nada E *et al.* Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:111-5.
204. Romley JA, Goldman DP, Solomon M *et al.* Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:904-11.
205. Singh S, Chang HY, Richards TM *et al.* Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534-9.
206. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M *et al.* Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med*. 2012;29:1412-8.
207. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:419-25.
208. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ*. 1991;302:766-8.

209. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med.* 1999;21:299-304.
210. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C *et al.* Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy.* 2003;23:686-9.
211. Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH *et al.* The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:473-8.
212. Brodovicz KG, Kou TD, Alexander CM *et al.* Impact of diabetes duration and chronic pancreatitis on the association between type 2 diabetes and pancreatic cancer risk. *Diabetes Obes Metab.* 2012;9999.
213. Chou HC, Chen WW, Hsiao FY. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based nested case-control study. *Drug Saf.* 2014;37:521-8.
214. Gale EA. GLP-1 based agents and acute pancreatitis. *BMJ.* 2013;346:f1263.
215. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376:431-9.
216. The BMJ. Incretin mimetics. <http://www.bmj.com/open-data/incretin>. Accessed August 5 2014.
217. Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract.* 2012;18:472-7.

6 ANNEXES

6.1 Résumé en anglais

This thesis addresses the assessment of safety profile of drugs used in type 2 diabetes, focusing on issues relative to pharmacoepidemiology and social pharmacology. We examine two adverse reactions associated with drugs used in type 2 diabetes. First, we study the risk of bladder cancer with the use of pioglitazone. We show that characterization of its pharmacodynamic properties, interpretation of animal data and results from a clinical trial were mistaken and could have delayed the correct assessment of this risk. The numerous observational studies are also discussed. The review of data from all assessment methods published during the last 15 years demonstrates the existence of this risk. Second, we study the occurrence of acute pancreatitis associated with incretin-based drugs. After discussing pharmacodynamic issues, we present a study showing a signal of pancreatitis associated with incretin-based drugs in the French National Pharmacovigilance Database. Then, the risk of acute pancreatitis was assessed in a cohort study from the UK Clinical Practice Research Database. Adjusted for several important cofactors (including duration of diabetes), the use of incretin-based drugs was not associated with an increased risk of acute pancreatitis compared to sulfonylureas use. However, these results do not exclude potential chronic pancreatic inflammation or acute pancreatic adverse effects in the long term with incretin-based drugs. These examples allow us to emphasize the importance of basic pharmacodynamic data. We show that risk assessment needs the concordance of studies from all sources of data available (pharmacodynamics data, clinical trials, adverse events database studies and observational studies). We discuss the influence of methodological limits and limits related to social factors on the quality of drug risk studies.

Keywords: pharmacoepidemiology, social pharmacology, pharmacovigilance, type 2 diabetes, pioglitazone, incretin-based drugs.

6.2 Communications

- **Faillie JL**, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D. Pioglitazone and bladder cancer: lost opportunities for risk assessment. Communication orale. Congrès annuel de Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Angers, 22-24 avril 2013. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013; 27 (Suppl. 1), 1-127
- **Faillie JL**, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, Montastruc JL, Hillaire-Buys D, French Pharmacovigilance Centers Network. Pancreatitis and use of GLP1 analogs and DPP4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Communication orale. 13^{ème} congrès annuel de l'International Society of Pharmacovigilance (ISOP). Pise, 1-4 octobre 2013.
- **Faillie JL**, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D; The French Pharmacovigilance Centers Network. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Congrès annuel de Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Poitiers, 22-24 avril 2014. Cette communication a fait l'objet d'une dépêche *APM International* le 23 avril 2014. « *Plus de notifications de pancréatites avec les incrétines qu'avec les autres antidiabétiques (pharmacovigilance française).* »

Auteur : Jean-Luc FAILLIE

Titre : Pharmacoépidémiologie et pharmacologie sociale des médicaments du diabète de type 2 : des données pharmacodynamiques à l'utilisation de bases de données.

Etudes du risque de cancer de la vessie associé à la pioglitazone et du risque de pancréatite aigue associé aux incrétinomimétiques

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Co-directeur de thèse : Docteur Dominique HILLAIRE-BUYS

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 1^{er} décembre 2014

Résumé :

Notre travail traite de l'évaluation du profil de sécurité des médicaments du diabète de type 2 en se focalisant sur les questions relatives à la pharmacoépidémiologie et à la pharmacologie sociale. Notre travail est basé sur l'étude de deux événements indésirables associés à des médicaments du diabète de type 2. Premièrement, nous étudions le risque de cancer de la vessie lié à l'utilisation de la pioglitazone. Nous montrons que des erreurs dans la caractérisation de ses propriétés pharmacodynamiques, dans l'interprétation des données animales et dans le rapport de données d'un essai clinique ont pu retarder l'évaluation correcte de ce risque. Les nombreuses études observationnelles sont également discutées. La synthèse des résultats des différentes méthodes d'évaluation publiés durant les 15 dernières années permet de montrer l'existence de ce risque. Deuxièmement, nous étudions la survenue de pancréatites aiguës liées à l'utilisation des médicaments utilisant l'effet des incrétines (incrétinomimétiques). Après discussion des éléments pharmacodynamiques, nous présentons une étude réalisée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance française mettant en évidence un signal concernant le risque de pancréatite associé aux incrétinomimétiques. Le risque de pancréatite aigue fait ensuite l'objet d'une étude de cohorte utilisant la base de données britannique du *Clinical Practice Research Database*. Ajusté sur de nombreux cofacteurs importants (incluant la durée du diabète), le risque de pancréatite aiguë associé à l'utilisation d'incrétinomimétique n'était pas été augmenté par rapport à l'utilisation de sulfonylurées. Toutefois, ces résultats n'excluent pas une inflammation pancréatique chronique ou la survenue d'effets indésirables aigus pancréatiques à plus long terme avec les incrétinomimétiques. Ces exemples nous permettent de rappeler l'importance des données pharmacodynamiques de base. Nous montrons que l'évaluation du risque médicamenteux nécessite un faisceau d'argument issu de l'utilisation des multiples sources disponibles (données pharmacodynamiques de base, essais cliniques, études des bases de notifications spontanées et études observationnelles sur le médicament). L'analyse des limites méthodologiques et des limites liées aux facteurs sociaux impliqués nous permet de discuter la qualité des études du risque médicamenteux.

Mots-clés : pharmacoépidémiologie, pharmacovigilance, pharmacologie sociale, diabète de type 2, pioglitazone, incrétinomimétiques

Titre en anglais : Pharmacoepidemiology and social pharmacology of drugs used in type 2 diabetes : from the pharmacodynamic data to the use of databases.

Discipline administrative : Pharmacologie

Intitulé et adresse du laboratoire :

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique

Inserm 1027, Équipe 6 – Pharmacoépidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux

Université de Toulouse, Faculté de Médecine

37, allées Jules Guesde - 31000 Toulouse
