



HAL
open science

Effets indésirables des thiazolidinediones chez les patients diabétiques de type 2

Stephanie Berthet

► **To cite this version:**

Stephanie Berthet. Effets indésirables des thiazolidinediones chez les patients diabétiques de type 2. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01644430

HAL Id: dumas-01644430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01644430>

Submitted on 22 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2^{ème} ex

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2008

N° 7025

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

*Effets indésirables des thiazolidinediones chez les
patients diabétiques de type 2*

Mlle Stéphanie Berthet

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 15 Juillet 2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- Dr Benoît ALLENET : Président de jury
- Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE : Directeur de thèse
- Dr Michel MALLARET
- Dr Céline VILLIER



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2008

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

*Effets indésirables des thiazolidinediones chez les
patients diabétiques de type 2*

Mlle Stéphanie Berthet

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 15 Juillet 2008

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- Dr Benoît ALLENET : Président de jury
- Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE : Directeur de thèse
- Dr Michel MALLARET
- Dr Céline VILLIER



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

| | | |
|---------------------|------------|---|
| BAKRI | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR) |
| BURMEISTER | Wilhelm | Physique (U.V.H.C.I) |
| CALOP | Jean | Pharmacie Clinique (CHU) |
| DANEL | Vincent | SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU) |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| DROUET | Emmanuel | Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I) |
| FAVIER | Alain | Biochimie (L.C.I.B / CHU) |
| GODIN-RIBUOT | Diane | Physiologie – Pharmacologie (HP2) |
| GRILLOT | Renée | Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU) |
| MARIOTTE | Anne-Marie | Pharmacognosie (D.P.M.) |
| PEYRIN | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| ROUSSEL | Anne-Marie | Biochimie (L.B.F.A) |
| WOUESSIDJEWÉ | Denis | Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.) |

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

| | | |
|----------------|----------|--------------------------|
| CHAMPON | Bernard | Pharmacie Clinique (CHU) |
| RIEU | Isabelle | Qualitologie (CHU) |

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

| | | |
|--------------------------|-----------------|--|
| ALDEBERT | Delphine | Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M) |
| ALLENET | Benoît | Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU) |
| BATANDIER | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A) |
| BOUMENDJEL | Ahcène | Pharmacognosie (D.P.M.) |
| BRETON | Jean | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B) |
| BUDAYOVA SPANO | Monika | Biophysique Structurale (U.V.H.C.I) |
| CHOISNARD | Luc | Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M) |
| COLLE | Pierre Emmanuel | Anglais |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine | Droit Pharmaceutique Economie Santé |
| DEMEILLIERS | Christine | Biochimie (N.V.M.C) |
| DESIRE | Jérôme | Chimie Bio- organique (D.P.M.) |
| DURMORT-MEUNIER | Claire | Microbiologie (I.B.S.) |
| ESNAULT | Danielle | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| FAURE | Patrice | Biochimie (HP2 / CHU) |
| GEZE | Annabelle | Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.) |
| GERMI | Raphaële | Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU) |
| GILLY | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| GROSSET | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| HININGER-FAVIER | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| JOYEUX-FAURE | Marie | Physiologie -Pharmacologie (HP2) |
| KRIVOBOK | Serge | Botanique (L.C.B.M) |
| MOUHAMADOU | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| MORAND | Jean-Marc | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| MELO DE LIMA | Christelle | Biostatistiques (L.E.C.A) |
| NICOLLE | Edwige | Chimie Organique (D.P.M.) |
| PINEL | Claudine | Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU) |
| RACHIDI | Walid | Biochimie (L.C.I.B) |
| RAVEL | Anne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RAVELET | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| SEVE | Michel | Biotechnologie (CHU / CRI IAB) |
| SOUARD | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| TARBOURIECH | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| VANHAVERBEKE | Cécile | Chimie Bio- organique (D.P.M.) |
| VILLET | Annick | Chimie Analytique (D.P.M.) |

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

| | | |
|--------|------------------|--|
| ½ ATER | RECHOUM Yassine | Immunologie |
| ½ ATER | MESSAI Radja | Mathématiques |
| ½ ATER | GLADE Nicolas | Biophysique |
| 1 ATER | KHALEF Nawale | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques |
| 1 ATER | NZENGUE Yves | Biologie cellulaire |
| 1 ATER | PEUCHMAUR Marine | Chimie Organique |

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Monsieur le Docteur Benoît Allenet, Président de jury

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525), Université J Fourier

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Pharmacie Clinique

Vous me faites un grand honneur de présider mon jury de thèse.

Vos connaissances scientifiques, votre expérience de la Pharmacie Clinique, vos qualités pédagogiques et humaines sont appréciées de tous.

Merci pour vos conseils et votre soutien qui m'ont accompagné au cours de mes années d'internat.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Directeur de thèse

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Faculté de médecine de Toulouse – Purpan

Pharmacologie Médicale et Clinique

Vous m'avez fait l'immense honneur de diriger ma thèse.

Vous avez guidé mes premiers pas en Pharmacoépidémiologie au cours de mon Master.

Votre aide fut précieuse dans l'élaboration de ce travail qui est aussi le vôtre.

Merci pour votre disponibilité et vos conseils.

Merci pour votre accueil au sein de votre unité

Soyez assuré de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Michel Mallaret,

Praticien Hospitalier

Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble

Pharmacovigilance

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse.

Mon semestre à vos côtés, a été des plus agréables.

Soyez assuré de toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Céline Villier,

Praticien Hospitalier

Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble

Pharmacovigilance

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse.

Merci pour votre écoute, vos conseils durant mon semestre à vos côtés.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

A ma famille et mes amis,

Papa, Maman, merci pour votre soutien indéfectible.

Amar, tu as changé ma vie, mes pas suivront les tiens. Merci de veiller aux détails et pour ta précision dans les termes.

Christophe et Elodie merci pour votre soutien.

A tous mes amis de Grenoble, Toulouse et Lyon...

Chrystelle, Dorothée, Isabelle nos soirées à Grenoble me manquent.

A mes co-internes de la Croix Rousse, une équipe de choc, Aurélie, Claire, Flo, Marion LA et Marion LE.

Blandine, merci pour ton soutien et ton amitié.

Clemence, nous avons fait nos premiers pas d'interne ensemble.

Audrey, mon séjour rue Mortillet était court mais pas proportionnel à mon amitié.

Gabrielle et Clément, Soizic et Nico, sans vous Toulouse n'aurait pas eu d'aussi belles couleurs.

Merci Sabrina, pour tes conseils sur SAS.

LISTE DES ABREVIATIONS

ATC : Anatomique Thérapeutique et Chimique

BNPV : Banque Nationale de Pharmacovigilance

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

Ic : Intervalle de confiance

ICD : International statistical Classification of Diseases

NS : Non significatif

NYHA : New York Heart Association

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PPAR γ : Peroxysome Proliferator Activated Receptor gamma

PRR : Proportionate Reporting Ratio

PGZ : Pioglitazone

RC : Rapport de cotes

ROR : Reporting Odds Ratio

RGZ : Rosiglitazone

TZD : Thiazolidinedione

WHO-ART : World Health Organization – Adverse Reaction Terminology

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 8 |
| PARTIE 1..... | 10 |
| GENERALITES SUR LES THIAZOLIDINEDIONES..... | 10 |
| 1. LES TZDs ET LEUR MECANISME D’ACTION | 11 |
| 1.1 <i>Structure des TZDs</i> | 11 |
| 1.2 <i>Indications thérapeutiques</i> | 12 |
| 1.3 <i>Mécanisme d’action des TZDs</i> | 14 |
| 2. EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES ET HEPATIQUES DES TZDs | 16 |
| 2.1 <i>TZDs et rétention hydrique</i> | 16 |
| 2.2 <i>TZDs et décompensation cardiaque</i> | 18 |
| 2.3 <i>TZDs et infarctus du myocarde</i> | 21 |
| 2.4 <i>TZDs et effets indésirables hépatiques</i> | 24 |
| PARTIE 2..... | 25 |
| LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)..... | 25 |
| 1. LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV) | 26 |
| 1.1 <i>Pharmacovigilance et génération du signal</i> | 26 |
| 1.2 <i>Utilisation de la BNPV</i> | 28 |
| PARTIE 3..... | 29 |
| EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES ET HEPATIQUES DES TZDS A PARTIR DES DONNEES DE LA BANQUE FRANÇAISE DE PHARMACOVIGILANCE..... | 29 |
| 1. JUSTIFICATION DE L’ETUDE | 30 |
| 2. OBJECTIFS DE L’ETUDE | 31 |
| 2.1 <i>Objectif principal</i> | 31 |
| 2.2 <i>Objectif secondaire</i> | 31 |
| 3. MATERIEL ET METHODES | 32 |
| 3.1 <i>Schéma de l’étude</i> | 32 |
| 3.2 <i>Données sources</i> | 32 |
| 3.2.1 <i>Description d’une observation type</i> | 32 |
| 3.2.2 <i>Période et modalités de recueil des données</i> | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.3 Population de l'étude | 34 |
| 3.3 Définition de l'exposition médicamenteuse | 35 |
| 3.4 Définition des cas | 35 |
| 3.5 Analyse | 37 |
| 3.5.1 Analyse descriptive | 37 |
| 3.5.2 Analyse comparative | 37 |
| 3.5.3 Variables utilisées..... | 39 |
| 3.5.4 Logiciel utilisé..... | 44 |
| 4. RESULTATS..... | 45 |
| 4.1. Modalités de sélection de l'échantillon d'étude | 45 |
| 4.2 Caractéristiques de la population diabétique de type 2..... | 46 |
| 4.3 Caractéristiques de l'échantillon en fonction de l'exposition aux TZDs..... | 47 |
| 4.3.1 Age et genre | 47 |
| 4.3.2 Effets indésirables | 48 |
| 4.4 Caractéristiques des populations présentant les effets indésirables d'intérêts..... | 53 |
| 4.4.1 Oedèmes..... | 53 |
| 4.4.2 Décompensation cardiaque | 55 |
| 4.4.3 Infarctus du myocarde | 57 |
| 4.4.4 Effets indésirables hépatiques | 59 |
| 4.5 Résultats de l'analyse multivariée | 61 |
| 4.5.1 Etude de la survenue d'oedèmes | 62 |
| 4.5.2 Etude de la survenue de décompensation cardiaque | 62 |
| 4.5.3 Etude de la survenue d'infarctus du myocarde | 63 |
| 4.5.4 Etude de la survenue d'effets indésirables hépatiques | 64 |
| 5. DISCUSSION | 65 |
| 5.1 Validité des résultats | 68 |
| 5.1.1 Identification de la population diabétique | 68 |
| 5.1.2 Identification des effets indésirables | 70 |
| 5.1.3 Données manquantes | 71 |
| 5.2 Biais..... | 71 |
| 5.2.1 Biais de sélection..... | 71 |
| 5.2.2 Biais d'information..... | 73 |
| 5.2.3 Biais de confusion. | 74 |
| 6. CONCLUSION | 76 |

| | |
|----------------------------|----|
| 7. REFERENCES | 78 |
| 8. ANNEXES | 86 |

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Tableau I : Indications des TZDs en France | 13 |
| Tableau II : Liste des médicaments antidiabétiques ayant permis la sélection des patients diabétiques dans le BNPV..... | 34 |
| Tableau III : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'œdèmes | 35 |
| Tableau IV : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas de décompensation cardiaque | 36 |
| Tableau V : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'infarctus du myocarde | 36 |
| Tableau VI : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'effets indésirables hépatiques | 36 |
| Tableau VII : Caractéristiques de la population de patients diabétiques de type 2 et comorbidités cardiovasculaires | 46 |
| Tableau VIII : Exposition aux médicaments antidiabétiques de la population de patients diabétiques de type 2..... | 47 |
| Tableau IX : Caractéristiques de l'échantillon en fonction de l'exposition aux TZDs | 48 |
| Tableau X : Classes des effets indésirables rapportés dans la population exposée aux TZDs | 49 |
| Tableau XI : Gravité des effets indésirables rapportés dans la population générale et dans la population exposée aux TZDs..... | 49 |
| Tableau XII : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs | 51 |
| Tableau XIII : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs | 52 |
| Tableau XIV : Comorbidités cardiovasculaires dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs | 53 |
| Tableau XV : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté des œdèmes et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable..... | 54 |
| Tableau XVI : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté des œdèmes et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 54 |
| Tableau XVII : Comorbidités cardiovasculaires associées à la survenue des œdèmes..... | 55 |

| | |
|--|----|
| Tableau XVIII : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté une décompensation cardiaque et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 56 |
| Tableau XIX : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté une décompensation cardiaque et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 56 |
| Tableau XX : Comorbidités cardiovasculaires associés à la survenue de décompensation cardiaque | 57 |
| Tableau XXI : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté un infarctus du myocarde et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 58 |
| Tableau XXII: Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté un infarctus du myocarde et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 58 |
| Tableau XXIII : Comorbidités cardiovasculaires associées à la survenue des infarctus du myocarde..... | 59 |
| Tableau XXIV : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté des effets indésirables hépatiques et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable | 60 |
| Tableau XXV : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté des effets indésirables hépatiques et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable..... | 60 |
| Tableau XXVI : Comorbidités cardiovasculaires associés à la survenue des effets indésirables hépatiques | 61 |
| Tableau XXVII : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'oedèmes..... | 62 |
| Tableau XXVIII : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue de décompensation cardiaque..... | 63 |
| Tableau XXIX : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'infarctus du myocarde..... | 63 |
| Tableau XXX : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'effets indésirables hépatiques..... | 64 |

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Structure moléculaire de la Pioglitazone et de la Rosiglitazone | 12 |
| Figure 2 : Etapes de sélection de l'échantillon de l'étude | 45 |

Introduction

Les thiazolidinediones (TZDs) constituent une classe de médicaments hypoglycémiants utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2. Leurs effets indésirables peuvent être graves et sont à l'origine de précautions d'emploi au cours de leur utilisation. Bien que la fréquence de ces effets indésirables soit modérée, ils sont associés à une morbidité importante en raison de l'utilisation de plus en plus large des TZDs.

Les effets indésirables des TZDs en particulier cardiovasculaires et hépatiques, ont été étudiés dans de nombreux travaux. Toutefois, il n'existe pas de données sur ces effets indésirables signalés en France.

Une interrogation principale a conduit à la réalisation de ce travail :

- Quels sont les effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques signalés en France cinq ans après la commercialisation des TZDs ?

Dans une première partie, nous rappellerons le mécanisme d'action des TZDs ainsi que les connaissances actuelles concernant les principaux effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques décrits dans la littérature.

Dans une deuxième partie, nous soulignerons l'intérêt de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) dans la constitution de populations de malades.

Enfin dans une dernière partie, nous présenterons une étude que nous avons menée sur les effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques des TZDs (oedèmes, décompensation cardiaque, infarctus du myocarde et effets indésirables hépatiques) dans leurs conditions réelles d'utilisation, étude réalisée à partir des données de la Banque Française de Pharmacovigilance.



Partie 1

Généralités sur les thiazolidinediones

Dans cette première partie, nous présenterons les TZDs et leur mécanisme d'action. Puis, nous reprendrons les résultats des principales études ayant évalué les effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques des TZDs.

1. Les TZDs et leur mécanisme d'action

1.1 Structure des TZDs

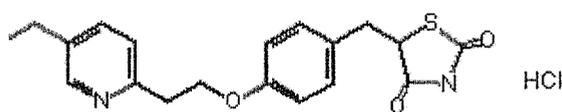
Les TZDs ou glitazones viennent compléter la thérapeutique hypoglycémiante actuelle. En effet, depuis de nombreuses années le traitement de l'hyperglycémie était pris en charge outre la diététique et l'exercice physique, par quatre classes de médicaments hypoglycémiants :

- les biguanides qui diminuent la néoglucogénèse hépatique en augmentant la sensibilité à l'insuline,
- les inhibiteurs des α -glucosidases qui ralentissent l'absorption intestinale des glucides,
- les sulfamides hypoglycémiants qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas,
- et les glinides qui sont des insulinosécréteurs non sulfamidés.

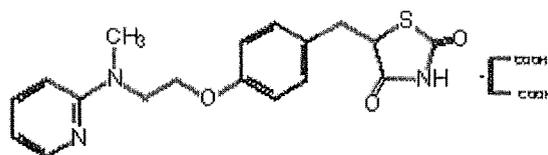
Les TZDs sont des analogues du clofibrate dont l'activité hypolipémiante et une faible activité hypoglycémiante ont été démontrées chez l'homme à la fin des années 70. En 1978, le laboratoire Takeda produit un analogue du clofibrate, la ciglitazone [1] dont les médicaments actuellement commercialisés dérivent. La troglitazone (Rezulin®, Resulin® ou Romozin®), est la première TZD commercialisée en 1997 aux Etats-Unis, au Japon et en Grande-Bretagne. Elle a été retirée du marché en mars 2000 suite à des cas d'hépatite fulminante [2]. Les deux médicaments disponibles actuellement sont la pioglitazone (PGZ)

(ACTOS®, laboratoire Takeda/laboratoire Eli Lilly) et la rosiglitazone (RGZ) (AVANDIA®, laboratoire GlaxoSmithKline). La RGZ est également proposée en association avec la metformine dans la spécialité AVANDAMET® commercialisée depuis 2004 en France.

Figure 1: Structure moléculaire de la Pioglitazone et de la Rosiglitazone



Pioglitazone



Rosiglitazone

1.2 Indications thérapeutiques

Les TZDs sont utilisées dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant.

L'Assurance Maladie en France prend en charge le remboursement des TZDs dans les indications suivantes :

Tableau I : Indications des TZDs en France

| <i>Nom de spécialité DCI</i> | <i>Indications</i> |
|---|---|
| Actos® <i>pioglitazone</i> | <p>En monothérapie chez le patient, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.</p> <p>En bithérapie orale en association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, chez le patient en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant ; - un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez le patient intolérant à la metformine ou pour lequel la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant. <p>En triple association orale avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.</p> <p>La pioglitazone est également indiquée en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.</p> |
| Avandia® <i>rosiglitazone</i> | <p>En monothérapie :</p> <p>chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance.</p> <p>En bithérapie orale en association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la metformine, chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment équilibrés par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée ; - un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée et qui sont insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant. <p>En trithérapie orale en association avec :</p> <p>la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.</p> |
| Avandamet® <i>Rosiglitazone+metformine</i> | <p>Avandamet est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule ; - en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée |

1.3 Mécanisme d'action des TZDs

Les TZDs corrigent l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et l'insulino-résistance dans un grand nombre de modèles animaux de diabète non insulino-dépendant d'origine génétique (rats Zucker Diabetic Fatty, rats Goto- Kakizaki) ou expérimentale (rats nourris avec un régime hyperlipidique ou un régime riche en fructose, rats traités par la glucosamine) [3-6]. Les premiers essais cliniques réalisés chez l'homme ont montré que ces médicaments diminuaient la glycémie postprandiale et réduisaient l'insulinémie [7, 8]. Les TZDs n'ont pas d'effet immédiat et un traitement d'une à trois semaines est nécessaire pour observer la diminution de la glycémie [8].

Ce sont des activateurs du peroxyosome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), récepteur appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires, surtout exprimé dans le tissu adipeux, mais aussi dans le rein, l'intestin grêle, le colon, le poumon et dans les macrophages. Les récepteurs PPAR γ existent sous forme d'hétérodimères avec le récepteur des rétinoïdes (RXR=9-cis retinoic acid receptor). Une fois activés par leurs ligands, les PPAR γ forment des hétérodimères avec le récepteur nucléaire RXR et modulent la transcription après s'être fixés sur des séquences spécifiques PPRE (peroxisome proliferator response elements) localisées dans les régions régulatrices de leurs gènes cibles. Ainsi, l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et du glucose est sous le contrôle de l'activation des PPAR γ . La liaison à ces récepteurs entraîne une stimulation de la synthèse de la protéine de transport du glucose (Glut-4) et favorise l'incorporation de celle-ci dans la membrane des cellules insulino-sensibles, ce qui diminue la résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques (muscles, tissus adipeux) et diminue la gluconéogenèse hépatique [9]. L'activation de PPAR γ , par les glitazones entraîne la lipolyse des triglycérides plasmatiques et leur stockage dans les

adipocytes. De plus, elles induisent l'expression de la glycérol-kinase adipocytaire, qui stimule l'incorporation du glycérol dans les triglycérides et réduit la sécrétion d'acides gras libres par les adipocytes. Ces actions entraînent une réduction de la quantité d'acides gras et de triglycérides circulants. Les adipocytes produits sont de taille plus petite, et plus sensibles à l'action de l'insuline. Ainsi, les TZDs réduisent l'hyperglycémie et améliorent le profil lipidique chez les patients diabétiques de type 2.

2. Effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques des TZDs

2.1 TZDs et rétention hydrique

Les TZDs conduisent à une augmentation significative du volume plasmatique, ce qui entraîne la formation d'œdèmes des membres inférieurs. La fréquence de cet effet est variable selon les études allant de 3 à 6 % des patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie par une TZD [10-13]. Ces études ont également mis en évidence que l'association d'une glitazone, à un sulfamide ou à la metformine augmentait la fréquence de formation des œdèmes [11-14] (jusqu'à 8% des patients traités). Quand la PGZ et la RGZ sont associées à l'insuline, la fréquence des œdèmes augmente de 15,3 et 14,7 % respectivement [12]. Dans une étude de Raskin et al, 4,7% des patients recevant de l'insuline et un placebo présentaient des œdèmes modérés, versus 13,1% des patients traités par insuline et RGZ 4mg et 16,2% des patients traités par insuline et RGZ 8mg [15]. Une autre étude randomisée portant sur des patients diabétiques traités par insuline et 15mg de PGZ ou 30mg de PGZ montrait le même type de résultat : 7% d'œdèmes pour les patients recevant un placebo versus 12,6% pour les patients recevant 15mg de PGZ et 17,6% pour ceux recevant 30mg de PGZ [16]. L'association à l'insuline a toujours été possible aux Etats-Unis, elle était contre-indiquée en France jusqu'à juin 2007.

Les œdèmes apparaissent dès les premiers mois après la mise en route du traitement et sont le plus souvent localisés aux membres inférieurs [12]. Il semble que la prise de poids est dose dépendante après introduction de la TZD, de l'ordre de 1 à 3,5 kg après six mois de traitement. La survenue des œdèmes n'est pas dépendante du type de TZD. Un travail de Goldberg et al a comparé les effets de la RGZ et la PGZ, chez des patients diabétiques non insuffisants cardiaques pendant six mois. Il n'existait pas de différence significative concernant la prise de poids ($2\pm 0,2$ vs $1,6\pm 0,2$ kg respectivement, $p=0,16$), ni dans la

survenue d'œdèmes entre le groupe traité par RGZ et celui traité par la PGZ [17]. L'arrêt de la TZD est souvent l'alternative la plus efficace pour prendre en charge ces œdèmes, mais l'utilisation d'un diurétique thiazidique (amiloride) ou de la spironolactone pourrait entraîner une régression des symptômes [18].

Le mécanisme de survenue de ces œdèmes et plus particulièrement le phénomène de la rétention hydrique est inconnu. Plusieurs hypothèses sont toutefois avancées. Les glitazones augmentent l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire [19]. Dans des modèles in vitro, les TZDs inhibent le peptide natriurétique de type A et B, cet effet pouvant jouer un rôle dans l'augmentation du volume plasmatique [20]. Enfin, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline pourrait augmenter la vasodilatation artérielle médiée par l'insuline via une augmentation de la réabsorption de sodium et d'eau et une augmentation du volume extracellulaire. Cette dernière hypothèse est appuyée par le fait que la fréquence des œdèmes est plus importante chez les patients traités par insuline et TZD [21]. Les deux agonistes mixtes PPARalpha/gamma développés après la PGZ et la RGZ, le muraglitazar (Bristol-Myers Squibb) et le tesaglitazar (AstraZeneca), sont également responsables de rétention hydrique dans 9,2% et dans 4,2 à 6,8% des cas respectivement [22-23]. Le laboratoire Bristol-Myers Squibb a annoncé l'arrêt du développement du muraglitazar en octobre 2005 suite à la publication de données sur l'évolution cardiovasculaire des patients traités [24]. Le développement du tesaglitazar (phase III) a été également arrêté en mai 2006, pour manque d'effet significatif par rapport aux thérapeutiques disponibles.

2.2 TZDs et décompensation cardiaque

Les TZDs ont montré dans des modèles expérimentaux un effet bénéfique sur la fonction cardiaque en agissant sur le système inflammatoire et le métabolisme myocardique [25-26]. Cependant, elles sont responsables d'une augmentation du risque de survenue d'une décompensation cardiaque. L'étude de Delea et al, a comparé l'incidence des décompensations cardiaques dans une population de patients diabétiques de type 2 traitée avec (N=5441) ou sans TZD (N=28103). Leur utilisation était un facteur prédictif de l'apparition d'une décompensation cardiaque (risque relatif = 1,7), avec une incidence de 8,2 % à 40 mois dans le groupe traité par TZDs versus 5,3 % dans le groupe témoin [27]. Trois autres travaux rapportent des résultats comparables. Dans une étude rétrospective, Inzucchi et al, se sont intéressés à la morbi mortalité de patients diabétiques hospitalisés pour décompensation cardiaque et traités par metformine ou PGZ. Un risque relatif significatif de 1,17 (Ic 95% : 1,05-1,30) de réadmission pour décompensation cardiaque a été retrouvé dans le groupe traité par PGZ [28]. Karter et al ont étudié une cohorte de patients diabétiques traités par metformine, sulfamides ou PGZ. Il existait un risque relatif significatif d'hospitalisation pour décompensation cardiaque de 1,28 (Ic 95% : 0,85-1,92) chez les patients exposés à la PGZ par rapport aux autres [29]. Dans l'étude rétrospective de Massoudi et al, le risque relatif de réadmission pour décompensation cardiaque était de 1,06 (Ic 95% : 1,0-1,09) chez des patients diabétiques traités par TZDs ayant été hospitalisés initialement pour décompensation cardiaque [30].

De façon plus globale, les médicaments hypoglycémifiants oraux semblent être impliqués dans l'apparition des décompensations cardiaques. Dans une étude rétrospective de 2005, l'augmentation du risque de décompensation cardiaque était le même tout médicament

hypoglycémiant confondu et il tendait à s'atténuer au-delà de la première année après le diagnostic du diabète de type 2 [31].

L'insuffisance cardiaque est une co-morbidité fréquente et grave du diabète de type 2 [32]. Il a été observé au sein de la cohorte de Framingham, un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2, d'un facteur 2,4 pour les hommes et de 5 pour les femmes indépendamment de l'existence d'une hypertension ou d'une maladie ischémique [33]. Environ 12% de la population diabétique de type 2 souffre d'une insuffisance cardiaque et chaque année cette affection apparaît chez 7,7% des patients diabétiques [34]. Les sujets diabétiques de plus de 65 ans ont un risque 1,3 fois plus élevé que les non diabétiques de développer une insuffisance cardiaque et la prévalence de cette affection atteint 39% dans cette population [35]. Le diabète est un facteur de risque indépendant dans le développement de l'insuffisance cardiaque. En effet, le diabète s'accompagne d'une altération de la fonction systolique et de la fonction diastolique. Le mauvais contrôle de la glycémie et l'insulino résistance favorisent le développement de l'insuffisance cardiaque (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [36,37]. Plusieurs études expérimentales et cliniques soutiennent l'existence d'une cardiomyopathie diabétique spécifique, liée à la micro angiopathie, aux facteurs métaboliques et à la fibrose myocardique, qui contribue à l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez ces patients [38]. Les glitazones sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, classe I à IV de la New York Heart Association (NYHA). Cette dernière contre-indication est liée à l'augmentation du volume plasmatique pouvant augmenter la précharge, induisant un risque d'œdème pulmonaire chez des patients insuffisants cardiaques.

Par conséquent, peu de travaux ont évalué l'efficacité et l'innocuité des TZDs chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques. Une étude de cohorte a été réalisée chez 111

patients insuffisants cardiaques chroniques de la classe NYHA I à III traités par TZDs. Une rétention hydrique périphérique significative était survenue chez 19 patients (17,1%). Une large majorité de patients diabétiques insuffisants cardiaques traités par TZD n'avaient donc pas présenté d'œdèmes périphériques. Les auteurs n'ont pas retrouvé de lien direct entre le risque d'œdème et le degré d'insuffisance cardiaque [39]. Ces résultats ont été toutefois discutés. Selon Malone et al, la définition des cas d'œdèmes n'était pas adéquate, l'incidence des œdèmes dans la population traitée par TZDs était sous estimée [40]. Les études PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) et DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) sont les trois essais qui ont évalué les TZDs par rapport au placebo ou à d'autres hypoglycémiantes oraux.

L'étude prospective PROactive a été menée chez 5238 patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire [41]. 2605 patients étaient traités par de la PGZ (de 15 à 45 mg/jour) et 2633 patients par un placebo, associé dans les deux groupes au traitement hypoglycémiant habituel et aux autres médicaments. Le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et l'incidence de décompensation cardiaque étaient significativement plus importants dans le groupe PGZ que dans le groupe placebo (11% versus 8% ; $p=0,0001$ et 6% dans le groupe PGZ, versus 4% dans le groupe placebo ; $p=0,007$ et 5,5% versus 4,2% sous placebo après contre expertise des données, respectivement).

Dans l'étude ADOPT qui compare le maintien du contrôle glycémique à long terme entre la RGZ (8 mg/jour), la metformine ou le glibenclamide [42], le nombre de cas de décompensation cardiaque était plus élevé dans le groupe RGZ que dans les groupes metformine et glibenclamide (1,5% versus 1,3% dans le groupe traité par metformine et 0,6% dans le groupe traité par glibenclamide, $p=NS$).

Enfin, l'étude DREAM qui avait pour objectif l'évaluation de l'effet de la RGZ 8 mg/jour sur l'apparition d'un diabète de type 2, a été réalisée chez 5269 sujets intolérants au glucose ou ayant des glycémies à jeun anormales. L'incidence des décompensations cardiaques était plus élevée dans le groupe traité par RGZ par rapport aux patients traités par placebo (n=14/2635 versus n=2/2634 ; 0,5% versus 0,1% ; p=0,01) [43].

Le risque de survenue de décompensation cardiaque au cours d'un traitement par TZD semble bien établi et indépendant du type de TZD.

2.3 TZDs et infarctus du myocarde

Les effets des TZDs à long terme au niveau cardiovasculaire sont encore difficiles à établir notamment concernant le risque d'infarctus du myocarde et de maladie coronarienne. Dans l'étude PROactive citée précédemment, la PGZ diminuait la mortalité toutes causes confondues, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (RR= 0,84 ; Ic 95% : 0,72-0,98 ; p=0,027) [41]. Les données d'un sous-groupe de patients avec antécédents d'infarctus du myocarde ont été réutilisées dans une publication secondaire. La PGZ entraînait une réduction du risque de récurrence d'infarctus du myocarde de 28% (p=0,045) et du risque de syndrome coronarien aigu de 37% (p=0,035) dans ce sous-groupe [44]. Une méta-analyse de Riche et al, a montré un moindre risque de resténose chez des patients diabétiques de type 2 traités par une TZD (PGZ et RGZ), versus sujets sans TZD, après angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent [45].

De plus, une étude cas témoin de Sauer et al, a montré un risque plus faible d'infarctus du myocarde chez les patients traités par TZD en monothérapie (OR=0,33 ; Ic 95% : 0,12-0,92 ; p=0,03) par rapport aux patients traités par un sulfamide en monothérapie [46]. Une large étude rétrospective de 2007 portant sur les données de remboursement de 25140

patients diabétiques avait quant à elle montré qu'il n'y avait ni effets délétères ni effets protecteurs des TZDs en terme de maladie coronaire par rapport à l'association metformine plus sulfamide hypoglycémiant [47]. Néanmoins, les résultats d'une méta-analyse de 42 essais cliniques randomisés, publiée le 21 mai 2007 dans le *New England Journal of Medicine* [48] a suscité beaucoup de controverses [49]. Ce travail a colligé les données de 40 essais en plus des études ADOPT et DREAM. Dans l'étude ADOPT, le risque relatif d'infarctus du myocarde était de 1,33 ($p=0,27$) et dans l'étude DREAM de 1,65 ($p=0,22$). Cette méta-analyse montrait un risque accru d'infarctus du myocarde avec un risque relatif significatif de 1,43 (Ic 95% : 1,03-1,98 ; $p=0,03$) et de décès de cause cardiovasculaire avec un risque relatif de 1,64 (Ic 95% : 0,98-2,74 ; $p=0,06$) chez des patients diabétiques de type 2 traités par RGZ comparé au placebo. Des limites méthodologiques ont été reconnues par les auteurs eux-mêmes et reprises dans l'éditorial [49] : groupes traités variés, patients à risque cardiovasculaire distinct, objectifs primaires différents. Suite à la publication de ces résultats, la FDA (Food and Drug Administration) a émis une alerte concernant la sécurité d'utilisation face au risque cardiovasculaire potentiel de ce médicament. L'étude prospective RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), en cours, compare l'association RGZ-metformine ou RGZ-sulfamide avec la metformine-sulfamide (groupe témoin). Les résultats de ce travail attendus pour 2009 pourront fournir des éléments de réponse aux interrogations à propos de la RGZ [50].

Toutefois, en réponse aux résultats de la méta analyse de Nissen et al, une analyse intermédiaire de l'étude RECORD a été publiée, après une période moyenne de 3,75 années de suivi (sur les six années programmées) [51]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative des hospitalisations ou décès de causes cardiovasculaires dans le groupe de patients traités par RGZ par rapport au groupe témoin (217 évènements versus

202 respectivement, RR=1,08; Ic 95% : 0,89-1,31 ; NS). Concernant les infarctus du myocarde, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. Par contre, l'incidence de décompensation cardiaque était significativement plus élevée dans le groupe RGZ par rapport au groupe témoin (N=38 versus 17, RR=2,15; Ic 95% : 1,30-3,57 ; p=0,006). En décembre 2007, une étude rétrospective menée à partir des données de la base du Programme des médicaments de l'Ontario, a été publiée dans le JAMA (Journal of the American Medical Association). Les auteurs ont étudié le risque de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde et de décès chez les sujets diabétiques âgés d'au moins 66 ans (N=159026) traités par TZDs sur une période moyenne de suivi de 3.8 ans. Une augmentation du risque de décompensation cardiaque (RR=1,6; Ic 95% : 1,21-2,1] ; p<0,001), d'infarctus du myocarde (RR=1,4; Ic 95% : 1,05-1,86; p=0,02) et de la mortalité (RR=1,29; Ic 95% : 1,02-1,62; p=0,03) était rapportée chez les patients traités par TZDs en monothérapie par rapport aux patients traités par une combinaison d'hypoglycémiant oraux. Ces résultats semblent concerner plus particulièrement la RGZ, médicament le plus prescrit dans le groupe de patients traités par TZDs. Mais les risques relatifs sont calculés sur l'ensemble des patients traités par RGZ ou PGZ. Ceci suggère que le risque accru d'infarctus du myocarde concerne aussi la PGZ [52]. Dans la méta-analyse de Lincoff et al, portant sur 19 essais, la survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques a été évaluée chez 16390 patients diabétiques traités ou non pas PGZ. Un traitement par PGZ était associé à un risque relatif significativement moins élevé de décès et d'infarctus du myocarde (4,4% des patients traités par PGZ versus 5,7% des patients du groupe contrôle, RR=0,82; Ic 95% : 0,72-0,94; p=0,005) [53]. Si l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde se confirme avec les résultats de l'étude RECORD, l'avenir des TZDs dans la prise en charge du diabète de type 2 pourrait être compromis.

2.4 TZDs et effets indésirables hépatiques

La première TZD, la troglitazone, a été retirée du marché suite à des cas d'hépatites fulminantes [2]. La biotransformation de la troglitazone produit un métabolite responsable en partie de sa toxicité ; cependant une toxicité mitochondriale directe de la troglitazone a été également établie [54]. Les deux TZDs actuellement commercialisées présentent une meilleure sécurité d'emploi en terme d'effets indésirables hépatiques [55]. Dans des essais cliniques contrôlés, l'incidence d'une élévation significative des transaminases hépatiques a été similaire avec la RGZ ou la PGZ en comparaison à celle observée sous placebo, alors que l'incidence était multipliée par 3 dans les essais sous troglitazone [56]. Plusieurs cas d'hépatotoxicité induit par la PGZ sont toutefois rapportés dans la littérature [57-58-59-60-61]. Il s'agissait de patients âgés de 48 à 79 ans et après 6 semaines à 7 mois de traitement par PGZ. Des cas ont également été rapportés avec la RGZ [62-63-64-65]. Une étude comparative menée chez des patients diabétiques de type 2 traités ou non (metformine ou sulfamides hypoglycémiant) par PGZ, mettait en évidence un risque comparable d'effets indésirables hépatiques entre les deux groupes [66].

La toxicité hépatique rapportée à la troglitazone ne semble pas être liée à un effet de classe. La PGZ et la RGZ présentent une sécurité d'emploi satisfaisante concernant les effets indésirables hépatiques [67].

Partie 2

**La banque nationale de
Pharmacovigilance (BNPV)**

Dans cette partie, nous allons présenter la BNPV et les utilisations possibles des données afin de décrire des populations de malades et d'effectuer des études de pharmacoépidémiologie.

1. La Banque nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

1.1 Pharmacovigilance et génération du signal

L'objectif de la pharmacovigilance est la détection des effets indésirables d'origine médicamenteuse, qu'ils soient inconnus ou nouveaux sur le plan clinique, au niveau de leur fréquence ou de leur gravité. Un signal est toute relation possible entre un médicament et un effet indésirable. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit un signal comme *« l'information sur une relation possible entre un effet indésirable et un médicament, la relation étant inconnue ou mal documentée à ce jour »*. En France, les signaux sont générés par des médecins ou pharmaciens experts de pharmacovigilance qui réalisent une analyse qualitative des observations notifiées aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et enregistrées dans la base nationale. Aujourd'hui, les bases de pharmacovigilance contiennent des centaines de milliers d'observations et chaque année leur nombre augmente ce qui rend une détection qualitative du signal de plus en plus difficile. De nouvelles méthodes quantitatives de génération du signal se mettent en place. Leur objectif est de détecter rapidement un signal en mettant en évidence une disproportion entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus dans une base de pharmacovigilance, on parle de « disproportionnalité ». Des indicateurs de disproportionnalité ont été appliqués aux données de pharmacovigilance tels que le Proportionate Reporting Ratio (PRR) [68], ou le Reporting Odds Ratio (ROR), associé ou

non à un modèle de régression logistique [69]. La méthode cas/non-cas repose sur une mesure de la « disproportionnalité ». Cette méthode est un mode d'analyse de données de pharmacovigilance permettant de rechercher une éventuelle association (calcul d'un rapport de cotes) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement. Cette méthode a déjà été utilisée dans les registres de malformations congénitales [70] et dans la banque de données de pharmacovigilance de l'OMS [71-72]. Les données de pharmacovigilance en France sont enregistrées dans la BNPV. Dans cette base, les notifications des effets indésirables médicamenteux par les professionnels de santé sont enregistrées de manière systématique depuis 1985. Les observations des effets indésirables sont recueillies par les 31 CRPVs [73]. Les observations sont recueillies auprès des professionnels de santé prescripteurs (médecins, dentistes, sages femmes) et pharmaciens qui ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu (Article R5121-170 du Code de la Santé Publique). Cette notification est également possible par tous les autres professionnels de santé. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé gère la banque et procède à une deuxième validation des observations. Les CRPVs sont chargés de quantifier le lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et la survenue d'effet indésirable rapporté (score d'imputabilité). Ce calcul est basé sur des critères chronologiques (délai entre la prise médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable), sémiologiques (rôle pharmacologique du médicament dans la survenue de l'effet indésirable), bibliographiques (effet indésirable du médicament décrit dans la littérature). La saisie informatique des observations dans la BNPV est assurée par les CRPVs.

1.2 Utilisation de la BNPV

La BNPV permet l'accès à des données concernant l'exposition médicamenteuse de patients : nom du médicament, dosage. Les antécédents sont également renseignés selon la codification CIM 9 (Classification Internationales des Maladies). Ainsi, des études de pharmacoépidémiologie et la description de populations de malades sont envisageables. Ces données ont déjà permis la description de populations de patients parkinsoniens et consommateurs d'antidépresseurs [74], de populations de patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) co-infectés ou non par l'hépatite B ou C permettant de comparer le profil d'effet indésirable en fonction des médicaments utilisés [75]. Cette base de données permet l'étude de pathologies à partir de l'indicateur « médicament » et permet la description des populations.

Partie 3

**Effets indésirables cardiovasculaires et
hépatiques des TZDs à partir des
données de la Banque Française de
Pharmacovigilance**

1. Justification de l'étude

Depuis leur commercialisation en France en 2002, les TZDs sont de plus en plus utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2. Les effets indésirables hépatiques qui avaient conduit au retrait du marché de la première TZD, la troglitazone, ne sont pas retrouvés avec le même degré de gravité pour la PGZ et la RGZ. L'utilisation des TZDs est associée à la survenue d'oedèmes plus particulièrement situés au niveau des membres inférieurs. D'autre part, les TZDs sont associées à la survenue de décompensation cardiaque chez les patients diabétiques de type 2 traités. Cet effet contre-indique ces médicaments chez les patients insuffisants cardiaques de la classe NYHA de I à IV. Enfin les résultats, de la méta-analyse mettant en cause les TZDs dans la survenue d'infarctus du myocarde [48] semblent compromettre l'utilisation de cette classe médicamenteuse dans la prise en charge du patient diabétique de type 2.

Dans ce contexte, nous avons décidé de conduire une étude à partir des données de la BNPV afin d'explorer les cas rapportés d'oedèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'effets indésirables hépatiques en cas d'exposition aux TZDs. Les observations rapportées dans la BNPV constituent-elles un « signal d'alerte » concernant le risque lié à l'utilisation des TZDs en France ?

2. Objectifs de l'étude

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le risque d'apparition d'œdèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, ou d'effets indésirables hépatiques chez des patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 18 ans, traités ou non par TZDs, à partir des données enregistrées dans la BNPV de janvier 2002 à décembre 2006.

2.2 Objectif secondaire

Cette étude permettra de vérifier l'intérêt et la faisabilité de notre approche pour identifier une population de patients diabétiques à partir des données de la BNPV et de mettre en évidence les limites et sources d'erreur lors de l'utilisation des données de la BNPV dans la recherche d'une association entre médicament et effet indésirable.

3. Matériel et Méthodes

3.1 Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle comparative à partir des données enregistrées dans la BNPV. L'échantillon est constitué de patients diabétiques de type 2 enregistrés dans la base du 01 janvier 2002 au 31 décembre 2006. Nous avons comparé la survenue des œdèmes, des décompensations cardiaques, des infarctus du myocarde, ou des effets indésirables hépatiques observés en fonction de l'exposition aux TZDs.

3.2 Données sources

Les données ont été obtenues à partir des observations enregistrées dans la BNPV.

La population diabétique a été identifiée à partir de l'exposition à des médicaments antidiabétiques dans une base de données fermée constituée de notifications spontanées d'effets indésirables. Cette base a été déjà utilisée pour étudier des populations particulières de malades. [74-76]

3.2.1 Description d'une observation type

Une observation de pharmacovigilance est composée de cinq parties.

La première partie comporte des informations générales concernant la déclaration :

- le numéro d'identifiant de l'observation,
- des informations sur la qualité et le lieu du notificateur,
- les modalités de recueil,

- le nom du CRPV,
- la date de survenue de l'effet indésirable,
- la date de notification au CRPV,
- la date d'enregistrement de l'observation dans la BNPV.

La deuxième partie est consacrée au patient :

- âge, sexe, taille, poids,
- département de résidence,
- antécédents médicochirurgicaux

La troisième correspond aux caractéristiques de l'effet indésirable.

La quatrième partie décrit l'exposition médicamenteuse du patient avant la survenue de l'effet indésirable :

- nom du ou des médicaments
- voie d'administration,
- posologie,
- date de début et d'arrêt de l'exposition
- imputabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

Enfin, la dernière partie contient les commentaires décrivant les caractéristiques cliniques de l'observation.

3.2.2 Période et modalités de recueil des données

Les observations ont été sélectionnées du 01 janvier 2002 au 31 décembre 2006. Ces données ont été mises à disposition par l'Afssaps (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé) sur Cd-rom sous forme de fichier Access®.

3.2.3 Population de l'étude

Un patient était défini comme « diabétique » si l'observation enregistrée contenait au moins un médicament antidiabétique rapporté, que celui-ci soit ou non lié à la survenue d'un effet indésirable. La liste des médicaments antidiabétiques a été définie à partir de l'ensemble des médicaments ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) validée dans l'indication diabète de type 2 en France (entre 2002 et 2006).

Nous avons effectué le codage selon la classification ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical*) pour tous les médicaments. Nous avons constitué une population âgée de 18 ans ou plus, le genre devait être renseigné pour toutes les observations. Les observations comportant au moins un médicament antidiabétique oral ont été finalement retenues afin de constituer la population d'étude de patients diabétiques de type 2.

Tableau II : Liste des médicaments antidiabétiques ayant permis la sélection des patients diabétiques dans le BNPV.

| Nom du principe actif | Code ATC | Classe médicamenteuse |
|--------------------------|----------|--|
| ROSIGLITAZONE | A10BG02 | TZD |
| PIOGLITAZONE | A10BG03 | |
| ACARBOSE | A10BF01 | Inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales |
| MIGLITOL | A10BF02 | |
| GLIPIZIDE | A10BB07 | Sulfamides hypoglycémiants, dérivés de l'urée |
| GLIBENCLAMIDE | A10BB01 | |
| GLIBORNURIDE | A10BB04 | |
| GLICLAZIDE | A10BB09 | |
| CARBUTAMIDE | A10BB06 | |
| TOLBUTAMIDE | A10BB03 | |
| GLIMEPIRIDE | A10BB12 | Autres antidiabétiques oraux |
| REPAGLINIDE | A10BX02 | |
| METFORMINE | A10BA02 | Biguanides |
| METFORMINE ET SULFAMIDES | A10BD02 | Biguanides et sulfamides en association |
| INSULINE | A10A | Insuline |
| BENFLUOREX | C10AX04 | Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants |

3.3 Définition de l'exposition médicamenteuse

Nous avons considéré tous les médicaments de la famille des TZDs commercialisées en France. L'AVANDIA® (RGZ) et l'ACTOS® (PGZ) sont disponibles depuis mai 2002 et l'AVANDAMET® (RGZ+metformine) depuis juin 2004. Nous avons défini le groupe des patients « exposés » comme les observations rapportant une TZD, quel que soit le score d'imputabilité. Les observations restantes constituaient le groupe des patients « non exposés ».

3.4 Définition des cas

L'identification des cas a été réalisée grâce à l'utilisation de la classification WHO-ART (World Health Organisation Adverse Reaction Terminology). Il s'agit de la classification classe-organe de l'OMS utilisée par le système de Pharmacovigilance français pour coder les effets indésirables. Pour la sélection de chaque cas d'effet indésirable plusieurs codes ont été nécessaires. Chaque cas potentiel d'« œdème », de « décompensation cardiaque », d'« infarctus du myocarde », ou d'« effet indésirable hépatique » a été confirmé à partir de l'observation source enregistrée dans la banque.

Tableau III : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'œdèmes

| Dénomination de la classe | cod_soc | cod_tp | cod_ti | nom_ei |
|-----------------------------------|---------|--------|--------|-------------------------------|
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0398 | 001 | OEDEME |
| Métabolisme et nutrition | 0800 | 1008 | 001 | OEDEME DES MEMBRES INFERIEURS |
| Métabolisme et nutrition | 0800 | 0401 | 003 | OEDEME DES EXTREMITES |
| Métabolisme et nutrition | 0800 | 0401 | 001 | OEDEME PERIPHERIQUE |
| Métabolisme et nutrition | 0800 | 0408 | 001 | PRISE DE POIDS |

Tableau IV : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas de décompensation cardiaque

| Dénomination de la classe | cod_soc | cod_tp | cod_ti | nom_ei |
|--|---------|--------|--------|----------------------------------|
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0496 | 001 | DEFAILLANCE CARDIAQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0496 | 004 | DEFAILLANCE CARDIAQUE CONGESTIVE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0496 | 006 | INSUFFISANCE CARDIAQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0496 | 007 | INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0497 | 001 | DEFAILLANCE CARDIAQUE GAUCHE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0497 | 003 | ASTHME CARDIAQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0497 | 004 | OEDEME PULM ORIGINE CARDIAQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0498 | 001 | DEFAILLANCE CARDIAQUE DROITE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0499 | 001 | DEFAILLANCE CIRCULATOIRE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0499 | 003 | CHOC |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0499 | 005 | COLLAPSUS CARDIO-VASCULAIRE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0504 | 001 | TROUBLE CARDIAQUE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0535 | 001 | OEDEME PULMONAIRE |
| Péricarde, myocarde, endocarde et valves | 1020 | 0425 | 001 | CARDIOMYOPATHIE |

Tableau V : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'infarctus du myocarde

| Dénomination de la classe | cod_soc | cod_tp | cod_ti | nom_ei |
|--|---------|--------|--------|------------------------------|
| Fréquence et rythme cardiaque | 1030 | 0437 | 001 | ARRET CARDIAQUE |
| Péricarde, myocarde, endocarde et valves | 1020 | 0428 | 001 | INFARCTUS DU MYOCARDE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0223 | 009 | DECES |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0497 | 001 | DEFAILLANCE CARDIAQUE GAUCHE |
| Appareil cardiovasculaire général | 1010 | 0496 | 001 | DEFAILLANCE CARDIAQUE |
| Fréquence et rythme cardiaque | 1030 | 0437 | 004 | ASYSTOLIE |

Tableau VI : Codes de la classification WHO-ART utilisés pour identifier les cas d'effets indésirables hépatiques

| Dénomination de la classe | cod_soc | cod_tp | cod_ti | nom_ei |
|--|---------|--------|--------|--|
| Foie et voies biliaires | 0700 | 0360 | 004 | ELEVATION DES SGT |
| Foie et voies biliaires | 0700 | 1346 | 001 | AUGMENTATION DES ENZYMES HEPATIQUES |
| Foie et voies biliaires | 0700 | 1334 | 001 | AUGMENTATION DES GAMMA GT |
| Péricarde, myocarde, endocarde et valves | 1020 | 0360 | 003 | AUGMENTATION TAUX DES TRANSAMINASES GP |
| Péricarde, myocarde, endocarde et valves | 1020 | 0359 | 001 | ELEVATION DU TAUX SGOT |
| Foie et voies biliaires | 0700 | 1346 | 001 | ELEVATION DU TAUX SGPT |
| Foie et voies biliaires | 0700 | 0350 | 001 | HEPATITE |
| Foie et voies biliaires | 0700 | 0348 | 001 | ANOMALIE DES FONCTIONS HEPATIQUES |

3.5 Analyse

3.5.1 Analyse descriptive

Nous avons, lors d'une première étape, constitué l'échantillon des patients diabétiques de type 2 à partir de la base de données durant la période d'étude. Nous avons retenu toutes les observations contenant au moins un médicament antidiabétique oral. Cette étape a été réalisée à partir du logiciel Access®. Nous avons ensuite réalisé une vérification de la qualité des données et effectué une description de l'échantillon d'étude. L'analyse descriptive a consisté en l'identification des médicaments antidiabétiques. Pour cela nous avons utilisé les 4 ou 5 premiers caractères de la classification ATC (niveau classe thérapeutique). Nous avons procédé de la même façon pour déterminer les autres expositions médicamenteuses.

Nous avons ensuite décrit les facteurs cardiovasculaires (comorbidités et médicaments répertoriés), ainsi que les cas d'oedèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, et d'effets indésirables hépatiques.

3.5.2 Analyse comparative

3.5.2.1 Analyse univariée

L'analyse univariée nous a permis d'explorer les différences entre la population exposée ou non aux TZDs en fonction de la variable quantitative « age » par un test de Student, et des variables qualitatives (genre, exposition aux médicaments cardiovasculaires, antidiabétiques et autres, et pathologies...) par un test du Chi2 (χ^2) d'indépendance ou un test exact de Fischer en cas d'effectifs théoriques < 5. Nous avons également étudié la

différence entre les populations présentant les effets indésirables d'intérêt (oedème décompensation cardiaque, infarctus du myocarde, effet indésirable hépatique) et le reste de la population présentant d'autres effets indésirables.

3.5.2.2 Analyse multivariée

Le calcul du ROR est une méthode de mesure de la « disproportionnalité » utilisée pour détecter un signal à partir des effets indésirables médicamenteux rapportés dans la base de pharmacovigilance.

La variable dépendante est une variable qualitative dichotomique, nous avons donc réalisé un modèle de régression logistique. Nous avons étudié successivement les variables dépendantes suivantes :

- Survenue d'œdèmes : variable « oedeme »
- Survenue d'une décompensation cardiaque : variable « ic »
- Survenue d'un infarctus du myocarde : variable « idm »
- Survenue d'effets indésirables hépatiques : variable « hepatite »

Le modèle de régression logistique permet d'estimer la force de l'association entre une variable qualitative à deux classes (dichotomique) appelée variable dépendante et des variables qui peuvent être qualitatives ou quantitatives appelées variables explicatives. Nous avons choisi d'appliquer un modèle de régression pas à pas descendante, en incluant dans le modèle initial les variables associées à la survenue de chacun des effets indésirables avec un $p < 0.10$. La mesure d'association calculée dans ce modèle est un rapport de cotes. Le rapport de cotes obtenu est égal au ROR.

Afin de vérifier que le modèle s'ajustait bien aux données, nous avons effectué un test d'adéquation du modèle, selon la méthode de Hosmer-Lemeshow qui nous a permis de juger de la concordance entre les valeurs observées et les valeurs prédites. Les sujets sont

divisés approximativement en dix groupes environ de même dimension. Les écarts entre les nombres observés et attendus d'observations dans ces groupes sont résumés par la statistique du χ^2 de Pearson. Une petite valeur de p suggère que le modèle n'est pas un modèle adéquat.

3.5.3 Variables utilisées

3.5.3.1 Variables utilisées pour la sélection de l'échantillon d'étude

Pour la sélection de notre échantillon nous avons considéré la date de notification de l'observation. Nous avons également utilisé les variables « age » et « genre » pour sélectionner les patients âgés de 18 ans et plus et dont le genre était renseigné.

3.5.3.2 Variable dépendante

La variable dépendante dans notre analyse correspondait à la présence de l'évènement : « œdème » ; « décompensation cardiaque » ; « infarctus du myocarde » ; « effet indésirable hépatique ». Il s'agit de variables qualitatives dichotomiques codées 1 en cas d'évènement et 0 en cas d'absence d'évènement. Ces variables ont été créées à partir de la présence des codes d'intérêt définis en 3.4, décrivant les effets indésirables ayant fait l'objet d'une notification.

3.5.3.3 Variables explicatives

a. Exposition aux TZD

La variable d'exposition aux TZD correspondait à l'enregistrement dans l'observation d'au moins une des trois spécialités médicamenteuses suivantes : ACTOS® (PGZ),

AVANDIA® (RGZ), AVANDAMET® (RGZ+merformine). Pour l'analyse, nous n'avons pas différencié l'exposition selon la spécialité. La variable d'exposition est une variable qualitative dichotomique qui prend la valeur 1 si le médicament est rapporté dans l'observation et la valeur 0 si non.

b. Autres expositions médicamenteuses

Nous nous sommes intéressés à l'exposition aux médicaments de la sphère cardiovasculaire :

- Diurétiques de l'anse (code ATC C03C), thiazidiques (code ATC C03A, C07B, C07C, C07D, C02L, C09DA, C09BB, C09BA) et antialdostérone (code ATC C03D, C03E)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (code ATC C09A, C09B)
- Digitaliques (code ATC C01AA)
- Bêtabloquants (code ATC C07A, C07B, C07C, C07D, C07E, C07F)
- Amiodarone (code ATC C01BD01)
- Antagonistes de l'angiotensine II (code ATC C09C, C09D)
- Dérivés nitrés (code ATC C01DA)
- Fibrates (code ATC C10AB)
- Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (code ATC C10AA)
- Inhibiteurs calciques (code ATC C08C, C08D, C08E, C08G)
- Antihypertenseurs centraux (code ATC C02A)

Nous avons également pris en compte l'exposition aux corticoïdes (code ATC H02A et H02B) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (code ATC M01A). En effet, les AINS multiplient par deux les hospitalisations pour insuffisance cardiaque [77]. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des troubles hydro-électrolytiques avec rétention

hydrosodée, œdème et hypertension artérielle. Dans les formes sévères, une insuffisance cardiaque congestive peut se développer.

L'exposition aux médicaments antidiabétiques a été également analysée :

- Sulfamides hypoglycémiants (code ATC A10BB, A10BD02)
- Benfluorex (code ATC C10AX)
- Inhibiteurs de l'alpha glucosidase (code ATC A10BF)
- Glinides (code ATC A10BX)
- Biguanides (code ATC A10BA, A10BD02, A10BD03)
- Insuline (code AYC A10AB, A10AC, AAD, A10AE)

L'insulinothérapie peut être à l'origine d'œdèmes et les biguanides doivent être utilisés avec précaution chez le patient insuffisant cardiaque [78].

c. Autres facteurs potentiellement liés à la survenue des effets indésirables étudiés.

A partir de la rubrique « Antécédents » codés selon la CIM 9 (Classification Internationales des Maladies) et des médicaments utilisés par le patient avant la survenue de l'effet indésirable, nous avons tenté de définir plusieurs morbidités susceptibles de favoriser la survenue des effets indésirables d'intérêts (œdèmes, décompensation cardiaque, infarctus du myocarde, ou effets indésirables hépatiques). Nous avons créé des variables de comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires connues comme facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2.

Concernant l'antécédent d'insuffisance cardiaque, nous avons créé une variable « insuffisance cardiaque », à partir des observations remplissant au moins une des conditions suivantes :

- Antécédents d'insuffisance cardiaque globale, gauche ou sans précision (code CIM 4280, 4281, 4289)
- Exposition aux digitaliques (code ATC C01AA05)
- Exposition aux bêtabloquants indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. (code ATC : C07AB07, C07AB02, C07AG02, C07AB12)
- Exposition aux bêtabloquants indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque associés à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.(code ATC C09AA)
- Exposition aux bêtabloquants indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque associés à des médicaments anti-aldostérone (code ATC C03DA)

De la même façon, nous avons créé une variable antécédent de « troubles métaboliques » :

- Antécédents d'hypercholestérolémie essentielle (code CIM 2720)
- Antécédents d'hypertriglycéridémie majeure (code CIM 2721)
- Antécédents d'hyperlipidémies autres et non précisées (code CIM 2724)
- Antécédents de troubles du métabolisme des lipides (code CIM 2729)
- Antécédents d'autres troubles du métabolisme des lipides (code CIM 2728)
- Antécédents d'hyperlipidémie mixte (code CIM 2722)
- Exposition aux médicaments de la famille des fibrates (code ATC C10AB)
- Exposition aux médicaments de la famille des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) (code ATC C10AA)

Et enfin, une variable antécédent d'« angine de poitrine et infarctus du myocarde» :

- Antécédents d'angine de poitrine (code CIM 4130)
- Antécédents d'infarctus du myocarde (code CIM 4120)
- Exposition à des médicaments dérivés nitrés (code ATC C01DA)

Pour les autres morbidités cardiovasculaires ou métaboliques nous avons créé des variables uniquement à partir des antécédents correspondants :

La variable antécédent de « troubles du rythme » :

- Troubles du rythme cardiaque sans précision (code CIM 4279)
- Bloc auriculo ventriculaire autre sans précision (code CIM 4261)
- Fibrillation et flutter auriculaires (code CIM 4273)

La variable antécédent d'« hypertension artérielle » bénigne, sans précision, ou maligne (Code CIM 4011,4019, 4010).

La variable antécédent d'« obésité » (code CIM 2780).

La variable antécédent d'« athérosclérose » coronarienne ou des artères périphériques (code CIM 4140, 4402, 4408).

La variable antécédent d'« atteintes valvulaires » mitrale ou pulmonaire (code CIM 4240, 4243).

La variable antécédent d'« atteintes rénales » chronique ou sans précision (code CIM 5850, 5909).

d. Variable age

Nous avons créé un variable qualitative par classe (« ageclass ») à partir de la variable quantitative « age ». Nous avons constitué 4 classes :

- âge < 55 ans : classe 1
- âge > 55 ans et < 70 ans : classe 2
- âge > 70 ans et < 80 ans : classe 3
- âge > 80 ans : classe 4.

Ainsi dans chacun des modèles, les deux variables ont été testées afin de retenir un modèle le plus adéquat selon l'influence de cette variable.

3.5.4 Logiciel utilisé

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® version 9.1. Nous avons utilisé la procédure PROC LOGISTIC afin d'appliquer un modèle de régression logistique pas à pas descendante manuelle.

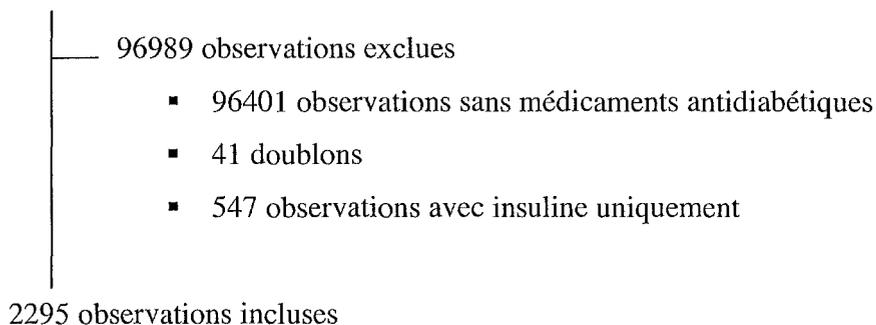
4. Résultats

4.1. Modalités de sélection de l'échantillon d'étude

Entre le 01 janvier 2002 et le 31 décembre 2006, 99284 observations ont été saisies dans la BNPV concernant des patients de 18 ans ou plus. Nous avons sélectionné les observations contenant au moins un médicament antidiabétique, soit 2295 observations. Nous avons exclu 41 observations correspondant à des doublons. En effet, deux observations pour des effets indésirables différents peuvent concerner le même patient (date de notification, âge, médicaments associés identiques, CRPV notificateur identique). Les 547 observations qui présentaient uniquement de l'insuline dans les médicaments enregistrés ont été éliminées. Nous avons ainsi sélectionné des notifications qui comportaient au moins un antidiabétique oral dans le but de constituer une population de patients diabétiques de type 2.

Figure 2 : Etapes de sélection de l'échantillon de l'étude

99284 observations enregistrées dans le BNPV
entre le 01 janvier 2002 et le 31 décembre 2006



4.2 Caractéristiques de la population diabétique de type 2

Une population de 2295 patients diabétiques de type 2 a été constituée. La moitié des patients était des hommes. Les deux comorbidités cardiovasculaires les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle et les troubles métaboliques. Parmi les effets indésirables sur lesquels nous avons porté notre attention, le plus fréquent était la survenue d'effet indésirable hépatique (5,36% des effets indésirables).

Tableau VII : Caractéristiques de la population de patients diabétiques de type 2 et comorbidités cardiovasculaires

| N=2295 | Population diabétique de type 2 | |
|---|---------------------------------|-----------|
| | Moy (ET) | [min-max] |
| Age | 67,2 (13,4) | 19-97 |
| Genre | Homme | % |
| | 1155 | 49,7 |
| | N | % |
| Décompensation cardiaque | 15 | 0,65 |
| Infarctus du myocarde | 27 | 1,18 |
| Œdèmes | 47 | 2,05 |
| Effet indésirable hépatique | 123 | 5,36 |
| Comorbidités cardiovasculaires | | |
| Athérosclérose | 6 | 0,26% |
| Atteintes valvulaires | 7 | 0,31% |
| Atteintes rénales | 62 | 2,7% |
| Obésité | 76 | 3,31% |
| Troubles du rythme | 128 | 5,58% |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 154 | 6,71% |
| Insuffisance cardiaque | 248 | 10,81% |
| Hypertension artérielle | 596 | 25,97% |
| Troubles métaboliques | 621 | 27,06% |

Lorsque l'on s'intéresse à l'exposition aux médicaments antidiabétiques, on constate que les patients diabétiques de type 2 sont principalement exposés aux sulfamides hypoglycémifiants et aux biguanides.

Tableau VIII: Exposition aux médicaments antidiabétiques de la population de patients diabétiques de type 2

| N=2295 | Population diabétique de type 2 | |
|---|---------------------------------|--------|
| | N | % |
| Médicaments antidiabétiques | | |
| Insuline | 115 | 5,01% |
| Thiazolidinediones | 161 | 7,02% |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 192 | 8,37% |
| Inhibiteurs de l'alpha glucosidase | 207 | 9,02% |
| Benfluorex | 227 | 9,89% |
| Biguanides | 900 | 39,22% |
| Sulfamides hypoglycémiants | 1227 | 53,46% |

4.3 Caractéristiques de l'échantillon en fonction de l'exposition aux TZDs

Parmi les 2295 observations, 161 patients étaient exposés aux TZDs soit 7,1% de la population diabétique de type 2 (75 patients exposés à la PGZ et 86 patients exposés à la RGZ). Les caractéristiques de la population exposée aux TZDs et non exposée sont résumées dans les Tableaux IX, X, XI, XII, XIII, XIV.

4.3.1 Age et genre

La population exposée aux TZD était significativement plus jeune ($63,3 \pm 14,2$ versus $67,5 \pm 13,4$, $p < 0,0001$) que la population non exposée. Par contre, il n'y avait pas de différence significative de répartition par genre entre les deux groupes.

Tableau IX : Caractéristiques de l'échantillon en fonction de l'exposition aux TZDs

| N=2295 | Exposé aux TZDs n = 161 | | Non exposé aux TZDs n = 2134 | | Test de Student | | |
|--|----------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|------------------------------------|------------------|---------|
| | Moy (ET) ¹ | [min-max] | Moy (ET) | [min-max] | t | ddl ² | p |
| Age | 63,3 (14,2) | [32-87] | 67,5 (13,8) | [19-97] | 4,05 | 188 | <0,0001 |
| | | | | | Test du χ^2 | | |
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl | p |
| Genre | | | | | 3,2178 | 1 | 0,0728 |
| Féminin | 69 | 42,9% | 1071 | 50,2% | | | |
| Masculin | 92 | 57,1% | 1063 | 49,8% | | | |
| | | | | | Test exact de Fischer | | |
| | | | | | p | | |
| (Œdèmes (N=47) | 29 | 18% | 18 | 0,84% | 4,482. 10 ⁻²³ | | |
| Décompensation cardiaque (N=15) | 12 | 7,45% | 3 | 0,14% | <0,001 | | |
| Infarctus du myocarde (N=27) | 1 | 0,62% | 26 | 1,22% | 1 | | |
| Effet indésirable hépatique (N=123) | 8 | 5% | 115 | 5,4% | 0,8195 | | |

1: ET=Ecart type ; 2: ddl=degré de liberté

4.3.2 Effets indésirables

4.3.2.1 Caractéristiques des effets indésirables rapportés et gravité

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'ensemble des effets indésirables rapportés dans la population exposée aux TZDs ainsi qu'au niveau de gravité de ces effets. L'imputabilité des médicaments dans la survenue des effets indésirables n'a pas été prise en compte. Les effets indésirables de la population exposée aux TZDs appartiennent principalement à quatre classes d'effet indésirable : « Etat général », « Métabolisme et nutrition », « Peau et annexe » et « Appareil cardio-vasculaire général ». Les cas d'œdèmes, de décompensation cardiaque et d'infarctus du myocarde appartiennent aux classes « Appareil cardio-vasculaire général », « Métabolisme et nutrition » et « Péricarde, myocarde, endocarde et valves ». Les cas d'effets indésirables hépatiques étudiés font partie de deux classes : « Foies et voies biliaires » et « Péricarde, myocarde, endocarde et valves ».

Tableau X : Classes des effets indésirables rapportés dans la population exposée aux TZDs

| Classes des effets indésirables | Exposé aux TZDs |
|--|-----------------|
| | n (%) |
| Etat général | 69 (19,3) |
| Métabolisme et nutrition | 64 (17,9) |
| Peau et annexe | 35 (9,8) |
| Appareil cardio-vasculaire général | 34 (9,5) |
| Système gastro-intestinal | 21 (5,8) |
| Système nerveux central et périphérique | 17 (4,7) |
| Système nerveux autonome | 16 (4,5) |
| Foie et voies biliaires | 15 (4,2) |
| Lignée sanguine rouge | 13 (3,6) |
| Troubles psychiatriques | 13 (3,6) |
| Appareil respiratoire | 11 (3,1) |
| Péricarde, myocarde, endocarde et valves | 8 (2,2) |
| Plaquettes, saignements, coagulation | 7 (1,9) |
| Système vasculaire extra-cardiaque | 6 (1,7) |
| Lignée sanguine blanche et SRE | 6 (1,7) |
| Appareil urinaire | 6 (1,7) |
| Système endocrinien | 4 (1,1) |
| Mécanismes de défense | 3 (0,8) |
| Appareil visuel | 3 (0,8) |
| Système ostéo-musculaire | 2 (0,6) |
| Troubles fœtaux | 2 (0,6) |
| Appareil génital féminin | 1 (0,3) |
| Appareil cochléaires et vestibulaires | 1 (0,3) |
| Autres organes des sens | 1 (0,3) |
| Total | 358 (100) |

Concernant le niveau gravité des effets indésirables de la population exposée aux TZDs, on constate que les effets indésirables rapportés sont principalement « non grave » alors que le niveau de gravité principal dans la population totale est l'« hospitalisation ».

Tableau XI : Gravité des effets indésirables rapportés dans la population générale et dans la population exposée aux TZDs

| Gravité | Exposé aux TZDs | Population totale |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|
| | n=161 n (%) | n=2295 n (%) |
| Décès | 2 (1,2) | 58 (2,5) |
| Mise en jeu du pronostic vital | 7 (4,3) | 159 (6,9) |
| Séquelle et invalidité | 1 (0,6) | 14 (0,6) |
| Hospitalisation | 65 (40,4) | 1207 (52,6) |
| Effet non grave | 85 (52,8) | 837 (36,5) |
| Non renseignée | 1 (0,6) | 20 (0,9) |

4.3.2.2 Effets indésirables d'intérêts

Les effets indésirables d'intérêts sont associés à une fréquence relativement faible au sein de la population totale de diabétiques de type 2 allant de 0,65% pour la décompensation cardiaque à 5,36% pour les effets indésirables hépatiques.

○ **Oedèmes**

La survenue d'œdèmes est significativement plus fréquente chez les patients exposés aux TZDs que chez les non exposés (18% versus 0,84%, $p < 0,001$). Les patients exposés à la PGZ présentent plus fréquemment des œdèmes (vingt patients exposés à la PGZ versus neuf à la RGZ).

○ **Décompensation cardiaque**

Dans la population des sujets exposés aux TZDs, douze cas de décompensation cardiaque ont été enregistrés (sept patients exposés à la PGZ et cinq à la RGZ) contre trois dans la population non exposée (7,45% versus 0,14%, $p < 0,0001$). Par l'étude de ces cas, nous avons constaté que seuls deux cas de décompensation cardiaque étaient associés à la présence d'œdèmes des membres inférieurs.

○ **Infarctus du myocarde**

Il n'existe pas de différence significative entre le nombre de cas d'infarctus du myocarde chez les patients exposés aux TZDs et les patients non exposés (0,62% versus 1,22%, $p=1$). Le seul cas d'infarctus du myocarde dans la population exposée aux TZDs concerne un patient exposé à la PGZ.

○ **Effets indésirables hépatiques**

Il n'existe pas de différence significative dans la survenue des effets indésirables hépatiques entre les deux populations (5% versus 5,4%, p=0,8195). Parmi les huit patients ayant présenté un effet indésirable hépatique dans la population exposée aux TZDs, la moitié sont traités par PGZ.

4.3.3 Médicaments antidiabétiques (Tableau XII)

L'analyse de l'exposition aux médicaments antidiabétiques montre des différences notables selon l'exposition aux TZDs notamment concernant l'exposition aux sulfamides hypoglycémiant, aux inhibiteurs de l' α -glucosidase, au benfluorex, aux TZDs et aux glinides.

Tableau XII : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs

| Médicaments antidiabétiques | Exposé aux TZDs N=161 | | Non exposé aux TZDs N=2134 | | Test du χ^2 | | |
|--|--------------------------|-------|----------------------------------|--------|------------------|------------------|---------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Sulfamides hypoglycémiant | 44 | 27,3% | 1183 | 55,4 % | 47,53 | 1 | <0,0001 |
| Inhibiteurs de l' α-glucosidase | 4 | 2,5 % | 203 | 9,5% | 9,0113 | 1 | 0,0027 |
| Benfluorex | 4 | 2,5 % | 223 | 10,45% | 10,6571 | 1 | 0,0011 |
| Thiazolidinediones | 161 | 100% | 0 | 0% | 2295 | 1 | <0,0001 |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 6 | 3,7% | 186 | 8,7% | 4,86 | 1 | 0,0275 |
| Biguanides | 58 | 36% | 842 | 39,5% | 0,7693 | 1 | 0,3898 |
| Insuline | 4 | 2,94% | 111 | 5,2% | 2,32 | 1 | 0,1276 |

1 : ddl=degré de liberté

4.3.4 Médicaments cardiovasculaires (Tableau XIII)

Les patients non exposés aux TZDs étaient plus souvent exposés aux bêtabloquants, aux diurétiques, aux corticoïdes et AINS, aux inhibiteurs de l'HMG Co A réductase (statines), à l'amiodarone et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion que les patients exposés aux TZDs.

Tableau XIII : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs

| | Exposé aux TZDs N = 161 | | Non exposé aux TZDs N= 2134 | | Test du χ^2 | | |
|---|----------------------------|-------|--------------------------------|-------|------------------------------|------------------|----------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 20 | 12,4% | 436 | 20,4% | 6,0310 | 1 | 0,0141 |
| Diurétiques | 34 | 21,1% | 593 | 27,8% | 3,3544 | 1 | 0,0670 |
| Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques, anti aldostérone | | | | | | | |
| Bétabloquants | 9 | 5,6% | 291 | 13,6% | 8,5297 | 1 | 0,0035 |
| Bétabloquants (sans bétabloquants indiqués dans l'IC) | 5 | 3,1% | 188 | 8,8% | 3,0832 | 1 | 0,0119 |
| Amiodarone | 2 | 1,24% | 101 | 4,73% | 4,2554 | 1 | 0,0391 |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 17 | 10,6% | 386 | 16,8% | 5,8622 | 1 | 0,0155 |
| Corticoïdes et AINS | 8 | 5% | 224 | 10,5% | 5,0340 | 1 | 0,0249 |
| Digitaliques | 3 | 1,9% | 102 | 4,8% | 2,5953 | 1 | 0,0877 |
| Diurétiques | 29 | 18,0% | 471 | 22,1% | 1,4473 | 1 | 0,2290 |
| Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques | | | | | | | |
| Antihypertenseurs centraux | 5 | 3,1% | 68 | 3,2% | 0,0032 | 1 | 0,9550 |
| Fibrates | 7 | 4,35% | 135 | 6,3% | 1,0094 | 1 | 0,3150 |
| Inhibiteurs calciques | 16 | 9,9% | 305 | 14,3% | 2,3596 | 1 | 0,1245 |
| Inhibiteurs de l'angiotensine II | 23 | 14,3% | 316 | 14,8% | 0,0324 | 1 | 0,8571 |
| | | | | | Test exact de Fischer | | |
| | | | | | | | P |
| Dérivés nitrés | 3 | 1,9% | 45 | 2,1% | | 1 | |
| Antiangoreux | 1 | 0,6% | 24 | 1,12% | | 1 | |

1 : ddl=degré de liberté

4.3.5 Comorbidités cardiovasculaires (Tableau XIV)

Nous avons observé dans la population exposée aux TZDs une fréquence significativement moindre de troubles métaboliques et d'insuffisance cardiaque mais significativement plus importante d'obésité. Par contre, il n'existait pas de différence significative concernant la fréquence des troubles du rythme, de l'hypertension artérielle, d'angine et d'infarctus du myocarde, d'athérosclérose, des atteintes rénales ou des atteintes valvulaires.

Tableau XIV : Comorbidités cardiovasculaires dans la population exposée et dans la population non exposée aux TZDs

| Pathologies | Exposé aux TZDs N=161 | | Non exposé aux TZDs N=2134 | | Test du χ^2 | | |
|---|--------------------------|-------|----------------------------------|-------|------------------|------------------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Insuffisance cardiaque | 9 | 5,6% | 239 | 11,2% | 4,8876 | 1 | 0,0271 |
| Troubles métaboliques | 30 | 18,7% | 591 | 27,7% | 6,2273 | 1 | 0,0126 |
| Obésité | 10 | 6,2% | 66 | 3,1% | 4,5467 | 1 | 0,0330 |
| Troubles du rythme | 8 | 5% | 120 | 5,6% | 0,1217 | 1 | 0,7272 |
| Hypertension artérielle | 33 | 20,5% | 563 | 26,4% | 2,6973 | 1 | 0,1005 |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 6 | 3,7% | 148 | 6,9% | 2,4621 | 1 | 0,1166 |
| | | | | | | Test exact de Fischer | |
| | | | | | | p | |
| Athérosclérose | 0 | 0% | 6 | 0,28% | | 1 | |
| Atteintes valvulaires | 1 | 0,6% | 6 | 0,28% | | | 0,3994 |
| Atteintes rénales | 2 | 1,2% | 60 | 2,8% | | | 0,3169 |

1 : ddl=degré de liberté

4.4 Caractéristiques des populations présentant les effets indésirables d'intérêts.

4.4.1 Oedèmes

4.4.1.1 Expositions médicamenteuses

L'exposition aux médicaments antidiabétiques de la population de patients ayant présenté des œdèmes diffère peu de la population ayant présenté un autre effet indésirable. En effet, seule l'exposition aux biguanides et aux TZDs est significativement différente dans les deux groupes. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux populations concernant l'exposition aux médicaments cardiovasculaires.

Tableau XV : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté des oedèmes et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| Médicaments antidiabétiques | Oedèmes N=47 | | Autres effets indésirables N=2248 | | Test du χ^2 | | |
|---|-----------------|-------|---|-------|------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Biguanides | 10 | 21,3% | 890 | 39,6% | 6,4779 | 1 | 0,0109 |
| Benfluorex | 3 | 6,4 % | 224 | 10% | 0,6625 | 1 | 0,4153 |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 3 | 6,4% | 189 | 8,4% | 0,2461 | 1 | 0,6198 |
| Sulfamides hypoglycémiants | 22 | 46,8% | 1205 | 53,6% | 0,8543 | 1 | 0,3553 |
| | | | | | | Test de Fischer | |
| | | | | | | p | |
| Thiazolidinediones | 29 | 61,7% | 132 | 5,9% | | 4,482.10-23 | |
| Insuline | 4 | 8,5% | 111 | 4,9% | | 0,2939 | |
| Inhibiteurs de l' α -glucosidase | 1 | 2,1% | 206 | 9,2% | | 0,1203 | |

1 : ddl=degré de liberté

Tableau XVI : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté des oedèmes et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| | Oedèmes N=47 | | Autres effets indésirables N=2248 | | Test exact de Fischer | | |
|---|-----------------|--------|---|--------|-----------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | p | | |
| Dérivés nitrés | 0 | 0 % | 48 | 2,1% | 0,6243 | | |
| Digitaliques | 0 | 0% | 105 | 4,7% | 0,2734 | | |
| Bétabloquants (sans bétabloquants de l'IC) | 2 | 4,3 % | 191 | 8,5% | 0,4277 | | |
| Fibrates | 3 | 6,4% | 139 | 6,2% | 0,7654 | | |
| Amiodarone | 0 | 4,1% | 103 | 4,6% | 0,2703 | | |
| Antihypertenseurs centraux | 3 | 6,4% | 70 | 3,1% | 0,1864 | | |
| Corticoïdes et AINS | 4 | 8,5% | 228 | 10,1% | 1 | | |
| Antiangoreux | 0 | 0% | 25 | 1,1% | 1 | | |
| | | | | | Test du χ^2 | | |
| | | | | | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 7 | 14,9% | 396 | 17,6% | 0,2356 | 1 | 0,6274 |
| Inhibiteurs calciques | 7 | 14,9% | 314 | 14 % | 0,0328 | 1 | 0,8563 |
| Bétabloquants | 3 | 6,4% | 297 | 13,2% | 1,8893 | 1 | 0,1693 |
| Diurétiques (diurétiques de l'anse+ thiazidiques) | 9 | 19,15% | 491 | 21,8% | 0,1959 | 1 | 0,6581 |
| Diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazidiques, anti aldostérone) | 10 | 21,3% | 617 | 27,45% | 0,8826 | 1 | 0,3475 |
| Inhibiteurs de l'angiotensine II | 4 | 8,5% | 335 | 14,9% | 1,4939 | 1 | 0,2216 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 9 | 19,15% | 447 | 20% | 0,0156 | 1 | 0,9005 |

1 : ddl=degré de liberté

4.4.1.2 Comorbidités cardiovasculaires

Il n'existe pas de différence significative en terme de comorbidités cardiovasculaires entre les patients ayant présenté des oedèmes et les autres. Toutefois, les patients ayant présenté des oedèmes ont une tendance au surpoids (NS, p=0,06).

Tableau XVII : Comorbidités cardiovasculaires associées à la survenue des œdèmes

| | Oedèmes N=47 | | Autres effets indésirables N=2248 | | Test du Chi2 | | |
|---|-----------------|-------|---|-------|------------------------|------------------|--------|
| | | | | | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Troubles métaboliques | 13 | 27,7% | 608 | 27,1% | 0,0088 | 1 | 0,9254 |
| Insuffisance cardiaque | 3 | 6,4% | 245 | 10,9% | 0,9740 | 1 | 0,3237 |
| Hypertension artérielle | 14 | 29,8% | 582 | 25,9% | 0,3638 | 1 | 0,5464 |
| | | | | | Test de Fischer | | |
| | | | | | p | | |
| Obésité | 4 | 8,5% | 72 | 3,2% | 0,0677 | | |
| Atteintes rénales | 0 | 0% | 62 | 2,8% | 0,6370 | | |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 1 | 2,1% | 153 | 6,8% | 0,3686 | | |
| Troubles du rythme | 2 | 4,3% | 126 | 5,6% | 1 | | |
| Athérosclérose | 0 | 0% | 6 | 0,28% | 1 | | |
| Atteintes valvulaires | 0 | 0% | 7 | 0,31% | 1 | | |

1 : ddl=degré de liberté

4.4.2 Décompensation cardiaque

4.4.2.1 Exposition médicamenteuse

Les patients présentant une décompensation cardiaque étaient significativement plus exposés aux TZDs et moins exposés aux sulfamides que les patients ayant présentés un autre effet indésirable. Concernant l'exposition aux médicaments cardiovasculaires, seule l'exposition aux dérivés nitrés diffère significativement entre la population présentant une décompensation cardiaque et la population présentant les autres effets indésirables.

Tableau XVIII : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté une décompensation cardiaque et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| Médicaments antidiabétiques | Décompensation cardiaque N=15 | | Autres effets indésirables N=2280 | | Test du χ^2 | | |
|---|----------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|------------------|------------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| | Sulfamides hypoglycémiantes | 4 | 26,7% | 1223 | 53,6% | 4,3579 | 1 |
| Biguanides | 3 | 20% | 897 | 39,3% | 2,3388 | 1 | 0,1262 |
| | | | | | | Test de Fischer | |
| | | | | | | p | |
| Thiazolidinediones | 12 | 80% | 149 | 6,5% | | 3,62.10 ⁻¹² | |
| Insuline | 1 | 6,7% | 114 | 5% | | 0,5386 | |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 0 | 0% | 192 | 8,4% | | 0,6298 | |
| Benfluorex | 2 | 13,3 % | 225 | 9,9% | | 0,6542 | |
| Inhibiteurs de l' α -glucosidase | 0 | 0% | 207 | 9,1% | | 0,3881 | |

1 : ddl=degré de liberté

Tableau XIX : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté une décompensation cardiaque et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| | Décompensation cardiaque N= 15 | | Autres effets indésirables N= 2280 | | Test exact de Fischer p |
|---|-----------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|--------------------------------|
| | N | % | N | % | |
| | Dérivés nitrés | 2 | 13,3% | 46 | 2% |
| Bétabloquants | 3 | 20% | 297 | 13% | 0,4328 |
| Amiodarone | 1 | 6,7% | 102 | 4,5% | 0,4989 |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 3 | 20% | 400 | 17,5% | 0,7364 |
| Inhibiteurs calciques | 4 | 26,6% | 317 | 13,9% | 0,1466 |
| Diurétiques (diurétiques de l'anse+thiazidiques) | 5 | 33,3% | 495 | 22,1% | 0,3416 |
| Diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazidiques, anti-aldostérone) | 6 | 40% | 621 | 27,2% | 0,2582 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 2 | 13,3% | 454 | 19,9% | 0,7491 |
| Inhibiteurs de l'angiotensine II | 2 | 13,3% | 337 | 14,8% | 1 |
| Digitaliques | 0 | 0% | 105 | 4,6% | 1 |
| Corticoïdes et AINS | 1 | 6,7% | 231 | 10,1% | 1 |
| Fibrates | 0 | 0% | 142 | 6,2% | 1 |
| Antihypertenseurs centraux | 0 | 0% | 73 | 3,2% | 1 |
| Bétabloquants(sans bétabloquants de l'IC) | 1 | 6,7% | 192 | 8,4% | 1 |
| Antiangoreux | 0 | 0% | 25 | 1,1% | 1 |

4.4.2.2 Comorbidités cardiovasculaires

Les patients présentant une décompensation cardiaque sont significativement plus fréquemment obèses que le reste de la population.

Tableau XX : Comorbidités cardiovasculaires associés à la survenue de décompensation cardiaque

| | Décompensation cardiaque N=15 | | Autres effets indésirables N=2280 | | Test exact de Fischer p |
|---|-------------------------------------|-------|---|-------|--------------------------------|
| Obésité | 3 | 20% | 73 | 3,20% | 0,0119 |
| Troubles du rythme | 1 | 6,7% | 127 | 5,6% | 0,5783 |
| Insuffisance cardiaque | 2 | 13,3% | 246 | 10,8% | 0,6726 |
| Hypertension artérielle | 5 | 33,3% | 591 | 25,9% | 0,5556 |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 2 | 13,3% | 152 | 6,7% | 0,2665 |
| Athérosclérose | 0 | 0% | 6 | 0,26% | 1 |
| Atteintes valvulaires | 0 | 0% | 7 | 0,31% | 1 |
| Troubles métaboliques | 4 | 26,6% | 617 | 27,1% | 1 |
| Atteintes rénales | 0 | 0% | 62 | 2,72% | 1 |

4.4.3 Infarctus du myocarde

4.4.3.1 Expositions médicamenteuses

Il n'existe pas de différence significative concernant l'exposition aux médicaments antidiabétiques et l'exposition aux médicaments cardiovasculaires entre la population présentant un infarctus du myocarde et la population présentant un autre effet indésirable.

Tableau XXI : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté un infarctus du myocarde et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| Médicaments antidiabétiques | Infarctus du myocarde N=27 | | Autres effets indésirables N=2268 | | Test du χ^2 | | |
|--|-------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|------------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| | Biguanides | 10 | 37% | 890 | 39,2% | 0,0544 | 1 |
| Sulfamides hypoglycémiantes | 16 | 59,3% | 1211 | 53,4% | 0,3688 | 1 | 0,5437 |
| | | | | | Test de Fischer | | |
| | | | | | p | | |
| Benfluorex | 5 | 18,5% | 222 | 9,8% | | | 0,1801 |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 1 | 3,7% | 191 | 8,4% | | | 0,7220 |
| Insuline | 0 | 0% | 115 | 5,1% | | | 0,6432 |
| Inhibiteurs de l' α-glucosidase | 2 | 7,4% | 205 | 9% | | | 1 |
| Thiazolidinediones | 1 | 3,7% | 160 | 7,05% | | | 1 |

1 : ddl=degré de liberté

Tableau XXII: Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté un infarctus du myocarde et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| | Infarctus du myocarde N=27 | | Autres effets indésirables N=2268 | | Test exact de Fischer | | |
|---|---|-------|--------------------------------------|--------|------------------------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | p | | |
| | Inhibiteurs de l'angiotensine II | 6 | 22,2% | 333 | 14,7% | 0,2732 | |
| Bétabloquants | 4 | 14,8% | 296 | 13,05% | 0,7725 | | |
| Digitaliques | 3 | 11,1% | 102 | 4,5% | 0,1231 | | |
| Bétabloquants (sans bétabloquants indiqués dans l'IC) | 3 | 11,1% | 190 | 8,4% | 0,4915 | | |
| Fibrates | 2 | 7,4% | 140 | 6,2% | 0,6819 | | |
| Inhibiteurs calciques | 4 | 14,8% | 317 | 14% | 0,7840 | | |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 5 | 18,5% | 398 | 17,55% | 0,8026 | | |
| Amiodarone | 1 | 3,7% | 102 | 4,5% | 1 | | |
| Antihypertenseurs centraux | 0 | 0% | 73 | 3,2% | 1 | | |
| Corticoïdes et AINS | 2 | 7,4% | 230 | 10,14% | 1 | | |
| Antiangoreux | 0 | 0% | 25 | 1,1% | 1 | | |
| Dérivés nitrés | 0 | 0% | 48 | 2,1% | 1 | | |
| | | | | | Test du χ^2 | | |
| | | | | | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 7 | 14,9% | 396 | 17,6% | 0,2356 | 1 | 0,6274 |
| Diurétiques Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques | 6 | 22,2% | 494 | 21,8% | 0,0030 | 1 | 0,9560 |
| Diurétiques Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques, anti aldostérone | 6 | 22,2% | 621 | 27,4% | 0,3576 | 1 | 0,5498 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 6 | 22,2% | 450 | 19,8% | 0,0950 | 1 | 0,7579 |

4.4.3.2 Comorbidités cardiovasculaires

Il n'existe pas de différence significative entre la population ayant présenté un infarctus du myocarde et les autres patients. Cependant, les patients ayant présenté un infarctus du myocarde ont tendance à être plus hypertendus ($p=0,07$, NS) et présenter d'avantage des atteintes valvulaires ($p=0,07$, NS) que la population présentant un autre effet indésirable

Tableau XXIII : Comorbidités cardiovasculaires associées à la survenue des infarctus du myocarde

| | Infarctus du myocarde N=27 | | Autres effets indésirables N=2268 | | Test du Chi2 | | |
|---|-------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|------------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| | Hypertension artérielle | 3 | 11,1% | 593 | 26,2% | 3,1374 | 1 |
| Troubles métaboliques | 7 | 25,9% | 614 | 27,1% | 0,0178 | 1 | 0,8940 |
| | | | | | Test de Fischer | | |
| | | | | | p | | |
| Atteintes valvulaires | 1 | 3,7% | 6 | 0,26 | 0,0796 | | |
| Insuffisance cardiaque | 4 | 14,8% | 244 | 10,8% | 0,5258 | | |
| Troubles du rythme | 2 | 7,4% | 126 | 5,6% | 0,6603 | | |
| Atteintes rénales | 1 | 3,7% | 61 | 2,7% | 0,5247 | | |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 1 | 3,7% | 153 | 6,8% | 1 | | |
| Athérosclérose | 0 | 0% | 6 | 0,26% | 1 | | |
| Obésité | 0 | 0% | 76 | 3,4% | 1 | | |

1 : ddl=degré de liberté

4.4.4 Effets indésirables hépatiques

4.4.4.1 Expositions médicamenteuses

Aucune différence significative concernant l'exposition aux médicaments antidiabétiques n'a été retrouvée entre les patients ayant présenté un effet indésirable hépatique et les autres. Les patients présentant des effets indésirables hépatiques sont significativement

plus exposés aux corticoïdes et AINS et moins aux diurétiques, aux digitaliques et aux inhibiteurs de l'angiotensine II.

Tableau XXIV : Exposition aux médicaments antidiabétiques dans la population ayant présenté des effets indésirables hépatiques et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| Médicaments antidiabétiques | Effets indésirables hépatiques N=123 | | Autres effets indésirables N=2172 | | Test du χ^2 | | |
|--|---|--------|--------------------------------------|-------|------------------|------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Biguanides | 47 | 38,2% | 853 | 39,3% | 0,0550 | 1 | 0,8146 |
| Benfluorex | 15 | 12,2 % | 212 | 9,8% | 0,7741 | 1 | 0,3789 |
| Autres antidiabétiques oraux (glinides) | 10 | 8,1% | 182 | 8,4% | 0,0094 | 1 | 0,9226 |
| Insuline | 4 | 3,25% | 111 | 5,1% | 0,8447 | 1 | 0,3581 |
| Inhibiteurs de l' α-glucosidase | 12 | 9,8% | 195 | 9% | 0,0859 | 1 | 0,7694 |
| Thiazolidinediones | 8 | 6,5% | 153 | 7% | 0,0521 | 1 | 0,8195 |
| Sulfamides hypoglycémiants | 67 | 54,5% | 1160 | 53,4% | 0,0530 | 1 | 0,8179 |

1 : ddl=degré de liberté

Tableau XXV : Exposition aux médicaments cardiovasculaires et autres dans la population ayant présenté des effets indésirables hépatiques et dans la population ayant présenté un autre effet indésirable

| | Effets indésirables hépatiques N= 123 | | Autres effets indésirables N= 2172 | | Test exact de Fischer | | |
|--|--|-------|---------------------------------------|-------|-----------------------|------------------------------------|--------|
| | N | % | N | % | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Dérivés nitrés | 0 | 0 % | 48 | 2,2% | | 0,1096 | |
| | | | | | | Test du χ^2 | |
| Diurétiques | 14 | 11,4% | 486 | 22,4% | 8,2564 | 1 | 0,0041 |
| Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques | | | | | | | |
| Diurétiques | 16 | 13% | 611 | 28,1% | 13,4072 | 1 | 0,0003 |
| Dont diurétiques de l'anse, thiazidiques, anti aldostérone | | | | | | | |
| Digitaliques | 0 | 0% | 105 | 4,8% | 6,2312 | 1 | 0,0126 |
| Corticoïdes et AINS | 22 | 17,9% | 210 | 9,7% | 8,6508 | 1 | 0,0033 |
| Inhibiteurs de l'angiotensine II | 11 | 8,9% | 328 | 15,1% | 3,5066 | 1 | 0,0611 |
| Antihypertenseurs centraux | 4 | 3,25% | 69 | 3,2% | 0,0021 | 1 | 0,9631 |
| Amiodarone | 5 | 4,1% | 98 | 4,5% | 0,0542 | 1 | 0,8158 |
| Fibrates | 5 | 4,1% | 137 | 6,3% | 1,0085 | 1 | 0,3153 |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines) | 20 | 16,3% | 383 | 17,6% | 0,1617 | 1 | 0,6969 |
| Inhibiteurs calciques | 10 | 8,1% | 311 | 14,3% | 3,7057 | 1 | 0,0542 |
| Bétabloquants | 14 | 11,4% | 286 | 13,2% | 0,3266 | 1 | 0,5677 |
| Bétabloquants | 8 | 6,5% | 185 | 8,5% | 0,6127 | 1 | 0,4338 |
| (sans bétabloquants indiqués dans l'IC) | | | | | | | |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | 21 | 17,1% | 435 | 20% | 0,6382 | 1 | 0,4244 |
| Antiangoreux | 2 | 1,6% | 23 | 1,1% | 0,3474 | 1 | 0,5556 |

4.4.4.2 Comorbidités cardiovasculaires

Les patients ayant présenté un effet indésirable hépatique ont significativement moins d'antécédents de troubles du rythme, d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'atteintes rénales.

Tableau XXVI : Comorbidités cardiovasculaires associés à la survenue des effets indésirables hépatiques

| | Effets indésirables hépatiques N=123 | | Autres effets indésirables N=2172 | | Test du Chi2 | | |
|--|---|-------|--------------------------------------|-------|------------------------|------------------|--------|
| | | | | | χ^2 | ddl ¹ | p |
| Troubles du rythme | 2 | 1,6% | 126 | 5,8% | 3,8531 | 1 | 0,0497 |
| Angine de poitrine et infarctus du myocarde | 3 | 2,4% | 151 | 6,9% | 3,7876 | 1 | 0,0516 |
| Insuffisance cardiaque | 6 | 4,8% | 242 | 11,1% | 4,7386 | 1 | 0,0295 |
| Troubles métaboliques | 28 | 22,8% | 593 | 27,3% | 1,2145 | 1 | 0,2704 |
| Hypertension artérielle | 28 | 22,8% | 568 | 26,2% | 0,6945 | 1 | 0,4046 |
| | | | | | Test de Fischer | | |
| | | | | | P | | |
| Atteintes rénales | 0 | 0% | 62 | 2,85% | 0,0765 | | |
| Obésité | 1 | 0,8% | 75 | 3,4% | 0,1863 | | |
| Athérosclérose | 0 | 0% | 6 | 0,28% | 1 | | |
| Atteintes valvulaires | 0 | 0% | 7 | 0,32% | 1 | | |

1 : ddl=degré de liberté

4.5 Résultats de l'analyse multivariée

À partir des résultats précédents, nous avons donc constitué un modèle de régression logistique dont la variable dépendante était la présence ou non de l'effet indésirable : « œdème », « décompensation cardiaque », « infarctus du myocarde », ou « effet indésirable hépatique ». Pour chaque analyse, nous avons introduit dans le modèle

l'exposition aux TZDs, l'âge et le genre, ainsi que les variables précédemment explorées, associées ($p=0,10$). Les variables non associées dans l'analyse précédente mais dont l'association à la variable dépendante a été mise en évidence dans la littérature ont été également introduites dans le modèle.

4.5.1 Etude de la survenue d'oedèmes

Nous avons introduit dans le modèle l'exposition aux TZDs, l'âge et le genre, ainsi que les variables précédemment explorées, associées ($p=0,10$).

Tableau XXVII : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'oedèmes

| Variables | RC ajusté* | (IC à 95 %) | p |
|-----------|------------|-------------------|---------|
| TZDs | 25,099 | (13,508 – 46,635) | <0,0001 |
| Biguanide | 0,420 | (0,202 – 0,872) | 0,02 |
| Obésité | 1,899 | (0,584 – 6,173) | 0,2863 |

*Ajustement sur le genre, l'âge, les antécédents médicaux : obésité, les expositions médicamenteuses suivantes : biguanides, TZDs.

L'exposition aux TZDs (RC ajusté = 25,1) est associée positivement à la survenue d'oedèmes, alors que l'exposition aux biguanides (RC ajusté = 0,42) est associée négativement. Le test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow montre une adéquation de bonne qualité entre le modèle et les données ($p=0,8043$).

4.5.2 Etude de la survenue de décompensation cardiaque

Nous avons introduit dans le modèle l'exposition aux TZDs, l'âge et le genre, ainsi que les variables précédemment explorées, associées ($p=0,10$). La variable « insuline » et la variable d'exposition aux biguanides non associée dans l'analyse précédente ont été également introduites dans le modèle.

Tableau XXVIII : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue de décompensation cardiaque

| Variables | RC ajusté* | (IC à 95 %) | p |
|-----------|------------|--------------------|---------|
| TZDs | 65,398 | (17,678 – 241,934) | <0,0001 |
| Obésité | 5,695 | (1,340 – 24,207) | 0,0185 |
| Age | 1,044 | (0,996 – 1,095) | 0,0705 |

*Ajustement sur le genre, l'âge, les antécédents médicaux : obésité, les expositions médicamenteuses suivantes : sulfamides hypoglycémifiants, biguanides, dérivés nitrés, insuline, TZDs.

L'exposition aux TZDs (RC ajusté = 65,4) est associée significativement à la survenue d'une décompensation cardiaque, de même qu'un antécédent d'obésité (RC ajusté=5,695). L'adéquation du modèle est relativement faible (test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow p=0,32).

4.5.3 Etude de la survenue d'infarctus du myocarde

Nous avons introduit dans le modèle l'exposition aux TZDs, l'âge et le genre, ainsi que les variables précédemment explorées, associées (p=0,10).

Tableau XXIX : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'infarctus du myocarde

| Variables | RC ajusté* | (IC à 95 %) | p |
|---------------------------------|------------|-------------------|--------|
| Atteintes des valves cardiaques | 25,955 | (2,637 – 255,478) | 0,0053 |
| Hypertension artérielle | 0,342 | (0,098 – 1,195) | 0,0929 |
| Age | 0,979 | (0,953 – 1,005) | 0,1076 |
| genre | 1,737 | (0,785 - 3,842) | 0,1727 |
| TZDs | 0,425 | (0,057 – 3,172) | 0,4039 |

*Ajustement sur le genre, l'âge, les antécédents médicaux : hypertension artérielle, atteintes valvulaires, les expositions médicamenteuses suivantes : TZDs.

Les antécédents d'atteintes valvulaires (RC ajusté = 25,9) sont significativement associés à la survenue d'un infarctus du myocarde. L'exposition aux TZDs n'est pas associée significativement à la survenue d'infarctus du myocarde.

Le test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow montre une adéquation de bonne qualité entre le modèle et les données (p=0,8254).

4.5.4 Etude de la survenue d'effets indésirables hépatiques

Nous avons introduit dans le modèle l'exposition aux TZDs, l'âge et le genre, ainsi que les variables précédemment explorées, associées (p=0,10).

Tableau XXX : Résultats de l'étude de l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'effets indésirables hépatiques

| Variables | RC ajusté* | (IC à 95 %) | p |
|----------------------------------|------------|-----------------|--------|
| Corticoides/AINS | 1,850 | (1,136 – 3,012) | 0,0134 |
| Diurétique | 0,588 | (0,325 – 1,065) | 0,0796 |
| Age | 0,990 | (0,977 – 1,003) | 0,1167 |
| Angor et infarctus du myocarde | 0,435 | (0,135 – 1,398) | 0,1620 |
| Troubles du rythme | 0,367 | (0,088 – 1,529) | 0,1686 |
| Inhibiteurs calciques | 0,633 | (0,324 -1,235) | 0,1798 |
| Insuffisance cardiaque | 0,589 | (0,252 – 1,376) | 0,2217 |
| Inhibiteurs de l'angiotensine II | 0,687 | (0,357 – 1,321) | 0,2804 |
| TZDs | 0,849 | (0,404 – 1,783) | 0,6645 |

*Ajustement sur le genre, l'âge, les antécédents médicaux : insuffisance cardiaque, troubles du rythme, angor et infarctus du myocarde, les expositions médicamenteuses suivantes : corticoïdes et AINS, inhibiteurs calciques, diurétiques de l'anse et thiazidiques, inhibiteurs de l'angiotensine II, TZDs.

L'exposition aux corticoïdes et AINS (RC ajusté = 1,850) est associée significativement à la survenue des effets indésirables hépatiques. Le test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow montre une adéquation d'assez bonne qualité entre le modèle et les données (p=0,4397).

5. Discussion

L'objectif de ce travail était d'explorer l'association pouvant exister entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'oedèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, ou d'effets indésirables hépatiques.

L'incidence des oedèmes dans la population des patients exposés aux TZDs est de 18%. Elle est plus élevée que dans la littérature (3 à 6% d'oedèmes en monothérapie [10-13] et jusqu'à 8% en cas d'association avec un sulfamide ou à la metformine [11-14]). Dans notre étude, l'incidence des oedèmes est de 18% à la fois chez les patients traités en monothérapie ou en association à un ou plusieurs autres antidiabétiques oraux. Nous avons mis en évidence une association positive entre l'exposition aux TZDs et la survenue des oedèmes. Une association négative a été retrouvée avec l'exposition aux biguanides. Notre population étant issue d'une base de patients ayant présenté un effet indésirable médicamenteux, il faut donc conclure avec prudence de l'existence d'un risque minoré d'oedèmes en cas d'exposition aux biguanides.

S'agissant de la décompensation cardiaque, son incidence de 7,4% chez les patients traités par TZDs est très proche des données de la littérature : 8,2% des patients traités par TZDs avaient présenté une décompensation cardiaque dans l'étude de Delea et al [27] et 9,2% des patients traités dans l'étude d'Inzucchi et al [28]. Par contre, l'incidence de cette affection dans la population totale est faible (0,65%). Nichols et al, avait montré une incidence de 7,7% de décompensation cardiaque chez 9591 patients diabétiques de type 2 [34]. Dans notre travail, une association positive a été retrouvée entre la survenue de décompensation cardiaque et l'exposition aux TZDs ainsi qu'avec un antécédent d'obésité. Le surpoids est un facteur connu de décompensation cardiaque [79]. Lors de la sélection des cas, nous avons constaté que seul deux cas de décompensation cardiaque étaient

associés à la présence d'oedèmes des membres inférieurs. Le mécanisme de survenue des oedèmes semble indépendant de celui de la survenue de la décompensation cardiaque chez les patients exposés aux TZDs. Ce résultat est en accord avec la revue de Tang qui souligne l'absence d'association significative entre les œdèmes des membres inférieurs et la survenue d'une décompensation cardiaque chez les patients exposés aux TZDs [80].

Dans cette étude, nous avons également exploré le lien entre l'exposition aux TZDs et la survenue d'infarctus du myocarde. Aussi, nous n'avons pas mis en évidence d'association positive entre ces deux variables. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat qui est en contradiction avec les travaux récents qui mettent en évidence un risque majoré d'infarctus de myocarde en cas d'exposition aux TZDs. Le nombre de cas d'infarctus du myocarde dans la population diabétique de type 2 est faible (27 cas soit 1,2% de la population). La littérature rapporte un risque deux fois plus élevé d'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques [33;81]. Nous n'avons pas pu prendre en compte les données de l'année 2007. Il paraît très probable que le nombre de déclarations d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux TZDs a augmenté en 2007 suite aux nombreuses publications. De plus, nous n'avons pas différencié l'exposition à la PGZ et à la RGZ. D'après les données de la littérature, l'exposition à la PZG semble être associée à un risque plus faible de survenue d'infarctus du myocarde que la RZG. L'étude de Lipscombe est la seule à le souligner [52]. Dans notre travail, on peut supposer que l'exposition à la PGZ minimise l'association entre l'exposition aux TZDs et les infarctus du myocarde. Cependant, le seul cas d'infarctus du myocarde dans la population exposée aux TZDs concerne un patient de 46 ans traité par PGZ en association à un sulfamide hypoglycémiant.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables hépatiques. L'incidence de ces effets dans la population diabétique de type 2 est de 5,4%. Cette incidence est élevée par rapport aux données de la littérature qui rapporte une incidence d'élévation des enzymes

hépatiques de 0.26% avec la PGZ et de 0.17% avec la RGZ dans les essais cliniques. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue de ces effets indésirables hépatiques. Ce résultat est toutefois en accord avec les données de la littérature qui ont mis en évidence un effet similaire de la PGZ et de la RGZ par rapport au placebo sur l'élévation des enzymes hépatiques [55]. Néanmoins, l'exposition aux corticoïdes et AINS est significativement associée à la survenue des effets indésirables hépatiques. Les AINS sont responsables d'atteintes hépatiques symptomatiques, avec une incidence de 1/100000 à 50/100000 patients traités, et d'élévation asymptomatique des transaminases avec une incidence de 15% [82].

Nous nous sommes intéressés au profil des effets indésirables rapportés chez les patients exposés aux TZDs ainsi qu'au niveau de gravité de ces effets. Nous n'avons pas tenu compte du niveau d'imputabilité. On constate que la moitié des effets indésirables rapportés chez les patients exposés aux TZDs est classée comme « non grave ». Les classes correspondant aux effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques étudiés ne constituent pas la majorité des effets rapportés.

Cette étude comporte des limites méthodologiques. Elles sont inhérentes aux données et à la méthode utilisée.

5.1 Validité des résultats

La première partie du travail a été consacrée à la sélection, au tri et la mise à plat des données.

5.1.1 Identification de la population diabétique

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la population de diabétiques de type 2. Les patients diabétiques de type 2 sélectionnés à partir des données de la BNPV sont-ils comparables à la population des diabétiques de type 2 en France ? L'identification de ces patients s'est faite à partir des médicaments antidiabétiques auxquels ils ont été exposés. Nous nous sommes assurés que ces médicaments étaient spécifiques de la maladie, ce qui est le cas pour les médicaments antidiabétiques.

La prévalence du diabète en France est de 3% [83]. À partir des données de la BNPV, nous avons pu estimer que les patients diabétiques de type 2 représentaient 2,3% de l'ensemble de la base sur la période d'étude.

L'âge moyen des patients atteints de diabète de type 2 en France se situe entre 60 et 65 ans [84]. Dans notre échantillon, la moyenne d'âge était de 67,2 ans. Enfin, alors que le diabète de type 2 concerne plus fréquemment les hommes que les femmes (respectivement 55% et 45%), dans notre étude, les hommes représentaient la moitié des patients diabétiques de type 2.

L'étude UKPDS [85] qui a porté sur 5102 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués entre 1977 et 1991 dans 23 centres au Royaume-Uni, montre que 22 % des patients ont au moins une complication cardio-vasculaire : 12,8% un antécédent d'infarctus

du myocarde, et à l'inclusion, 39% des patients étaient hypertendus. La population de notre étude présente des caractéristiques proches de ces résultats avec 6.7% de patients présentant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine et 26% des patients étaient hypertendus. La prévalence de l'hypertension artérielle chez des patients diabétiques est variable selon les études ; ainsi dans l'essai MRFFT, 13% des patients diabétiques (de type 2 et de type 1) étaient hypertendus [81].

Une étude de 2001 portant sur l'insuffisance cardiaque au sein d'une population diabétique de type 2 [34] rapporte une prévalence d'insuffisance cardiaque de 12% ; dans notre étude 10,8% des patients non exposés aux TZDs présentent une insuffisance cardiaque.

Ce travail confirme l'intérêt de la BNPV dans l'identification de populations de malades comme cela a déjà été mis en évidence dans la maladie de Parkinson [74] ou chez des patients atteints du VIH [75]. Notre méthode de sélection des patients diabétiques a été validée précédemment : les résultats ont été comparés à des données de l'assurance maladie [86]. Cette base de données permet donc l'étude de pathologie à partir de l'indicateur « médicament ».

Par ailleurs, cette analyse permet de vérifier indirectement le respect des recommandations de prise en charge des patients diabétiques de type 2. En France, l'utilisation de TZDs est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et était contre-indiquée en association avec l'insuline jusqu'en juin 2007 ; ces contre-indications sont relativement respectées. Les patients exposés aux TZDs et ayant présenté un effet indésirable enregistré dans la BNPV présentaient moins de comorbidités cardiovasculaires que les patients diabétiques non exposés. Toutefois, la fréquence de l'obésité est plus élevée chez les patients exposés aux TZDs. Ce dernier résultat est en accord avec l'AMM des TZDs qui sont indiquées chez des patients présentant une surcharge pondérale.

5.1.2 Identification des effets indésirables

Du fait de l'hétérogénéité des données, nous avons vérifié à l'aide des notifications enregistrées dans la base, la validité de l'effet indésirable étudié. Cette étape nous a permis de valider de façon certaine la survenue des effets indésirables d'intérêt. Ceci est d'autant plus important puisque les centres détaillent de façon plus ou moins approfondie les effets indésirables.

Ainsi, nous avons constaté que l'association entre l'exposition aux TZDs et la survenue de décompensation cardiaque a été mise en évidence indépendamment de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. En effet, les cas de décompensation cardiaque observés chez les patients exposés aux TZDs n'étaient associés que dans deux cas à la survenue d'œdèmes des membres inférieurs (données spécifiées dans les commentaires de la notification).

Lorsque plusieurs effets indésirables sont notifiés pour un même patient, certains CRPVs n'enregistrent qu'une seule observation alors que d'autres en enregistrent plusieurs. Nous avons identifié les doublons de notre échantillon pour ne conserver qu'une seule observation sur les deux notifiées et concernant le même patient.

Pour les médicaments, il existe également des pratiques de codage spécifique à chaque centre. Le nombre maximum de médicaments codés est au nombre de 6, les médicaments supplémentaires étant notés dans les commentaires. Dans ce travail, nous nous sommes limités aux 6 médicaments principaux codés. Pour être exhaustif, il aurait fallu consulter les commentaires pour connaître le reste de la prescription.

Ce manque d'harmonisation dans la saisie des notifications au niveau des CRPV rend l'accès aux données complexe et est un frein à l'utilisation de ces données.

5.1.3 Données manquantes

Nous avons constitué notre échantillon à partir des observations ne présentant aucune donnée manquante pour l'âge, le genre et la date de notification qui sont les 3 variables indispensables pour permettre la constitution de notre population d'étude. Cette étape aurait probablement nécessité la consultation des dossiers médicaux originaux pour ne pas perdre l'information des observations où l'une de ces variables n'était pas enregistrée. Cependant, les données étant enregistrées dans la base de façon anonyme, cette vérification est rarement possible.

Les antécédents médicaux présentent un grand nombre de données manquantes ; en effet pour 1179 observations aucun antécédent n'est enregistré. Par exemple, seules 928 observations mentionnaient un diabète dans les pathologies.

Nous avons donc considéré que l'exposition à certains médicaments spécifiques de la prise en charge de certaines pathologies cardiovasculaires ou métaboliques constituait un indicateur indirect (par exemple exposition aux fibrates ou aux inhibiteurs de l'HMG CoA réductase et hypercholestérolémie essentielle).

5.2 Biais

5.2.1 Biais de sélection

a. L'effet indésirable et non le patient constitue l'unité statistique

Nous avons travaillé sur les effets indésirables et non pas sur les patients ayant présenté l'effet indésirable. Ainsi, un patient ayant présenté plusieurs effets indésirables pourra être enregistré plusieurs fois dans la banque : il pourra apparaître plusieurs fois dans un même

groupe. Les conséquences sur l'association étudiée sont variables, elles dépendent de l'exposition médicamenteuse de chaque effet indésirable et du nombre de fois où cette situation se reproduit. À partir des données de la BNPV, il n'est pas possible de savoir si un patient donné est enregistré plusieurs fois : les observations sont anonymes et il n'existe pas d'identifiant « patient ». Pour avoir une idée précise, il aurait fallu retourner aux dossiers originaux ce qui est difficilement réalisable. Cependant dans ce travail, nous avons fait l'hypothèse suivante : si deux effets indésirables sont enregistrés dans la BNPV le même jour, à partir d'un même centre et qu'ils concernent deux patients du même âge, du même sexe et exposés aux mêmes médicaments, alors il s'agit d'un même patient ayant présenté deux effets indésirables. Une étude précédente a repris les 194 observations rapportant un effet indésirable « grave » notifié par le CHU de Toulouse durant le premier semestre 2000 au CRPV de Midi-pyrénées. Parmi ces observations, un seul patient est enregistré deux fois [87].

b. Sous notification des effets indésirables

La notification spontanée d'effets indésirables médicamenteux par les professionnels de santé n'est pas exhaustive. En effet, ce sont eux qui jugent de l'implication du médicament dans l'effet indésirable survenu et donc ils réalisent une déclaration selon les cas auprès d'un CRPV. La sous-notification est générale et homogène, elle s'exerce dans les mêmes proportions chez les patients ayant présentés l'effet indésirable d'intérêt et les autres. Une sous-notification de l'effet indésirable réalisée dans les mêmes proportions en présence ou en l'absence du médicament d'intérêt n'entraîne pas d'erreur dans l'estimation du rapport de cotes. Par contre, le rapport de cotes peut être surestimé si l'effet indésirable est rapporté plus souvent avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments. Ainsi la notification peut être plus ou moins marquée selon le niveau de gravité et le caractère

attendu ou inattendu de l'effet indésirable. La déclaration des effets indésirables est également influencée par le médicament en cause: par sa classe pharmacologique, par ses indications, par rapport à la date de mise sur le marché. L'attention portée sur certains effets indésirables ou sur certains médicaments peut être à l'origine d'une notification sélective (biais de notoriété). Ainsi, les effets indésirables des nouveaux médicaments, les effets graves, les effets qui font l'objet de publications ont une probabilité plus grande d'être déclarés.

En ce qui concerne les TZDs, il existe probablement un biais de notoriété. En effet, les TZDs sont responsables d'effets indésirables graves, ce sont des médicaments récents et les effets indésirables des patients exposés aux TZDs font l'objet de nombreuses publications. Ce biais peut surestimer la force de l'association observée. Le taux de notification des effets indésirables d'un médicament donné peut varier dans le temps : il peut exister un risque de « surnotification relative », si des publications remettant en question le bénéfice de ce médicament paraissent, ce qui est le cas pour les TZDs.

5.2.2 Biais d'information

a. Exposition médicamenteuse

Pour déterminer l'exposition médicamenteuse nous nous sommes limités aux 6 médicaments codés, nous n'avons pas pris en compte les médicaments reportés dans les commentaires. Pour déterminer le statut d'exposition médicamenteuse, nous avons supposé que tous les médicaments pris par les patients apparaissaient dans l'observation et nous avons considéré comme exposées les observations rapportant le médicament étudié et non exposées les autres observations. En se limitant aux seuls médicaments codés, des erreurs de classement sur l'exposition ont probablement biaisé les résultats. Il paraît peu probable

que l'exposition aux TZDs soit fortement biaisé. Il s'agit de nouveaux médicaments qui sont de ce fait bien codés dans les observations. Cependant l'exposition, aux autres médicaments antidiabétiques et aux médicaments cardiovasculaires associés, peut être biaisée de façon plus importante.

b. Antécédents du patient

Si les antécédents sont également codés dans la BNPV, un grand nombre d'observations n'en présentent aucun, cela ne signifie pas « absence d'antécédent ». Pour palier le manque d'information, nous avons tenté d'identifier des antécédents pathologiques comme décrit précédemment.

5.2.3 Biais de confusion.

Les facteurs pouvant intervenir dans la survenue des effets indésirables étudiés sont multiples.

a. Age et genre

Il semble important de prendre en compte l'âge et le genre comme facteurs de confusion potentiels. En effet, les hommes et les femmes ne présentent pas le même risque face à la survenue d'oedèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, ou d'effet indésirable hépatique. De plus, l'âge est associé à un diabète plus ancien et une comorbidité cardiovasculaire plus élevée.

b. Exposition médicamenteuse

Certaines expositions médicamenteuses peuvent jouer un rôle de confusion important. L'exposition aux corticoïdes, aux AINS et à l'insuline potentialise la survenue de décompensation cardiaque et d'oedèmes. L'exposition à ces médicaments peut constituer un facteur de confusion.

c. Comorbidités cardiovasculaires

Les comorbidités cardiovasculaires jouent un rôle de confusion potentiel. En effet, les atteintes valvulaires, l'hypertension artérielle, les atteintes coronariennes, les troubles du rythme ou encore les troubles métaboliques responsables d'athérosclérose peuvent être la cause d'oedèmes, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde, ou d'effets indésirables hépatiques. Nous avons dû limiter le choix des variables de confusion aux variables disponibles dans la BNPV. Il aurait été intéressant d'étudier des facteurs des risques cardiovasculaires comme le tabac.

THESE SOUTENUE PAR : Stéphanie Berthet

TITRE : Effets indésirables des thiazolidinediones chez les patients diabétiques de type 2

6. Conclusion

Depuis la commercialisation des thiazolidinediones en France, leur utilisation dans la prise en charge du diabète de type 2 n'a cessé de croître.

L'exposition aux thiazolidinediones est associée à la survenue d'oedèmes et de décompensation cardiaque à l'origine de précautions d'emploi. La toxicité hépatique qui avait conduit au retrait de la troglitazone n'est pas retrouvée avec la pioglitazone et la rosiglitazone. La publication en juin 2007 de résultats mettant en cause ces médicaments dans l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde, incite les prescripteurs à la prudence. Notre étude basée sur les conditions réelles d'utilisation des thiazolidinediones, à partir des données de la Banque nationale de Pharmacovigilance nuance ce risque. Notre travail confirme le risque d'oedèmes et de décompensation cardiaque accru sous thiazolidinediones alors que le risque d'infarctus du myocarde et d'effets indésirables hépatiques ne semble pas augmenté. Ces résultats méritent d'être diffusés auprès de prescripteurs et de pharmaciens cliniciens qui sont confrontés dans leur pratique quotidienne à des patients à risque cardiovasculaire élevé traités par thiazolidinediones.

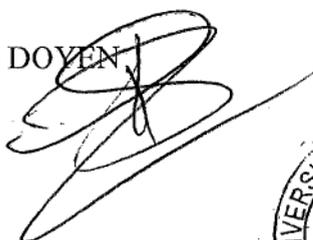
Nous avons souligné l'intérêt de la Banque Nationale de Pharmacovigilance dans l'identification de populations de malades. Nous avons identifié des patients diabétiques de type 2 proches des populations décrites dans la littérature en termes de caractéristiques démographiques et de comorbidités cardiovasculaires associées. L'incidence des oedèmes et de la décompensation cardiaque chez les patients exposés aux thiazolidinediones est

comparable aux données de la littérature. La Banque Nationale de Pharmacovigilance renferme une grande quantité d'informations dont l'accès est rapide et facile. Néanmoins, la configuration de la base limite son exploitation et l'interprétation des données.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13/06/08

LE DOYEN



Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Docteur Benoît ALLENET

7. Références

1. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, Sohda T, Kawamatsu Y, Iwatsuka H *et al.* Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes* 1983; **32**: 804-10.
2. Shibuya A, Watanabe M, Fujita Y, Saigenji K, Kuwao S, Takahashi H *et al.* An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis. *Diabetes Care*. 1998 Dec; **12**:2140-3.
3. Kraegen EW, James DE, Jenkins AB, Storlien LH. A potent in vivo effect of ciglitazone on muscle insulin resistance induced by high-fat feeding of rats. *Metabolism*, 1989, **38**: 1089-1093.
4. Fujiwara T, Wada M, Fukuda K, Fukami M, Yoshioka S, Yoshioka T *et al.* Characterization of CS-045, a new oral antidiabetic agent, II. Effects on glycemic control and pancreatic islet structure at a late stage of the diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice. *Metabolism*, 1991, **40**: 1213-1218.
5. Lee MK, Miles PDG, Khoussheed M, Gao KM, Moossa AR, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes*, 1994, **43**: 1435-1439.
6. Miles PD, Higo K, Romeo OM, Lee MK, Rafaat K, Olefsky JM. Troglitazone prevents hyperglycemia-induced but not glucosamine-induced insulin resistance. *Diabetes*, 1998, **47**: 395-400.
7. Iwamoto Y, Kuzuya T, Matsuda A, Awata T, Kumakura S, Inooka G *et al.* Effect of new oral antidiabetic agent CS-045 on glucose tolerance and insulin secretion in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1991, **14**: 1083-1086.
8. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycaemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 1992, **15**: 193-203.
9. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000 Jul; **60**(1):95-113.
10. Wang C-H, Weisel RD, Liu PP, Fedack P W.M, Verma S. Glitazones and heart failure : critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; **107**:1350-4.
11. Hanefeld M, Belcher G. Safety profile of pioglitazone. *Int J Clin Pract.* 2001; **121**: 27-31.

12. Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced edema. *Pharmacotherapy* 2002; **22**:924-9.
13. Thomas ML, Lloyd SJ. Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 2001; **35**:123-4.
14. Woollorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ* 2002;**166**(2):219
15. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; **24**:1226-32.
16. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Yu S. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes : a randomized, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract*. 2002; **56**:251-7.
17. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA *et al*. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;**28** (7):1547-1554
18. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE *et al*. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005;**11**:861-6.
19. Emoto M, Anno T, Sato Y, Tanabe K, Okuya S, Tanizawa Y *et al*. Troglitazone treatment increases plasma vascular endothelial growth factor in diabetic patients and its mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 2001;**50**:1166-77.
20. El Muayed M, Lavis VR, Safi HJ, Fuentes F. Use of glitazones in cardiac patients : a case for B-type natriuretic peptide monitoring? *Am J Cardiol*.2004;**93**(5):600-2
21. Fonarow GC. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones *Am Heart J*. 2004;**148**:551-8.
22. Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, Viraswami-Appanna K, Lin KC, Montoro R *et al*. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2005 Aug;**27**(8):1181-95.
23. Goldstein BJ, Rosenstock J, Anzalone D *et al*. Tesaglitazar improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; **54** (Suppl.1): A21

24. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005 Nov 23;**294**(20):2581-6. Epub 2005 Oct 20.
25. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**:1784-9.
26. Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Komuro I *et al*. Peroxisome proliferator activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha expression in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; **87**:596-602.
27. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2983-9.
28. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Kosiborod M, Foody JM, Setaro JF, *et al*. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction : Insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 2005;**28**:1680-9.
29. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med* 2005;**22**:986-93.
30. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure : An observational study. *Circulation* 2005;**11**:583-90.
31. Maru S, Koch GG, Stender M, Clark D, Gibowski L, Petri H, *et al*. Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in the U.K. primary care setting. *Diabetes Care*. 2005; **28**: 20-26.
32. Bell DSH. Heart failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:2433-41.
33. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; **241**:2035-6.
34. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; **24**:1614-1619
35. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999; **115**(3):867-8

36. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**:405–412.
37. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, *et al.* Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:527–32
38. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; **287**:2570–81.
39. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinediones therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41** (8): 1394-1398.
40. Malone RM, DeWalt DA, Pignone MP, Ives TJ. Is the tolerability of long-term thiazolidinedione therapy overstated? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1; **42**(7):1334; author reply 1334-5.
41. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *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
42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, *et al* for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**:2427-43.
43. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**:1096-105.
44. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, on behalf of the PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**:1772-80.

45. Riche DM, Valderrama R, Henyan NN. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2007;**30**:384-8.
46. Sauer WH, Cappola AR, Berlin JA, Kimmel SE. Insulin sensitizing pharmacotherapy for prevention of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; **97**(5) ;651-654.
47. Johannes CB, Quinn SG, Koro CE, Cutone, JA, Seeger JD. The risk of coronary heart disease in type 2 diabetic patients exposed to thiazolidinediones compared to metformin and sulfonylurea therapy. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2007; **16**(5): 504-512.
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. Psaty BM, Furberg CD. Editorial. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007;**356**:2522-4.
50. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, *et al.* Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) : Study design and protocol. *Diabetologia* 2005;**48**:1726-35.
51. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;**357**:28-38.
52. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007 Dec 12;**298**(22):2634-43.
53. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2007;**298**:1180-1188.
54. Masubuchi Y. Metabolic and non-metabolic factors determining troglitazone hepatotoxicity : a review. *Drug metab pharmacokinet* 2006 oct ; **21**(5) :347-56.
55. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 2002 May;**25**(5):815-21.
56. Scheen AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab*. 2001 Jun;**27**(3):305-13.

57. May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med.* 2002 Mar 19;**136**(6):449-52.
58. Maeda K. Hepatocellular injury in a patient receiving pioglitazone. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;**135**(4):306
59. Pinto AG, Cummings OW, Chalasani N. Severe but reversible cholestatic liver injury after pioglitazone therapy.. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19;**137**(10):857
60. Nagasaka S, Abe T, Kawakami A, Kusaka I, Nakamura T, Ishikawa S, *et al.* Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success. *Diabet Med.* 2002 Apr;**19**(4):347-8.
61. Chase MP, Yarze JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol.* 2002 Feb;**97**(2):502-3.
62. Bonkovsky HL, Azar R, Bird S, Szabo G, Banner B. Severe cholestatic hepatitis caused by thiazolidinediones: risks associated with substituting rosiglitazone for troglitazone. *Dig Dis Sci.* 2002 Jul;**47**(7):1632-7
63. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;**132**(2):121-4. Erratum in: *Ann Intern Med* 2000 Aug 1;**133**(3):237.
64. Dhawan M, Agrawal R, Ravi J, Gulati S, Silverman J, Nathan G, *et al.* Rosiglitazone-induced granulomatous hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002 May-Jun;**34**(5):582-4.
65. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;**132**(2):118-21.
66. Rajagopalan R, Iyer S, Perez A. Comparaison of pioglitazone with other antidiabetic dugs for associated incidence of liver failure : no evidence of increased risk of liver failure with pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Mar;**7**(2):161-9.
67. Scheen AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Saf.* 2001;**24**(12):873-88.
68. Evans S.J., Waller P.C., Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; **10**(6) :p 483-6.
69. Van Puijenbroek E.P., Egberts A.C., Heerdink E.R., LeufkensH.G. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an

- example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**(9-10):733-8.
70. Robert E., Guiraud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*, 1982; **2**:937.
 71. Stricker B.H., Tjissen J.G. Serum-sickness-like reactions to cefaclor. *J. Clin. Epidemiol.*, 1992; **45**:1177-1184.
 72. Spigset O., Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants : a survey of reports in the World Health Organisation . Database for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*, 1997; **17**:348-352.
 73. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf.* 2005;**28**(8):731-40.
 74. Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs : a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; **26**:142-5.
 75. Guitton E, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M; French Network of Pharmacovigilance Centres. Influence of HCV or HBV coinfection on adverse drug reactions to antiretroviral drugs in HIV patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Mar; **62**(3):243-9. 31.
 76. Moore N, Kreft-Jais, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, *et al.* Reports of hypoglycemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs : a case/non case study in French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997;**44**: 513-8.
 77. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003; **14** (2): 240-6.
 78. Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. *Diabetes Care.* 2005 Oct;**28**(10):2585-7.
 79. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;**347**(5):305-13.

80. Tang WH. Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review. *Cleve Clin J Med.* 2006 Apr; **73**(4):390-7.
81. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**:434-44.
82. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007 Aug; **11**(3):563-75.
83. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Principes de dépistage du diabète de type 2. Paris : ANAES ; 2003
84. Simon D, Eschwege E. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *BEH,* 2002 ; p20-21 :p86-87.
85. Chanson P, Timsit J, Charbonnel B. Données actualisées de l'UKPDS ; implication pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2. *MT Endocrinologie,* 2000 ; 3 :p207-216.
86. Berthet S, Grolleau S, Brefel-courbon C, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of diabetes in france and Drug use: Study based on the French Pharmacovigilance Database. *Thérapie.* 2007 Novembre-Décembre; **62**(6):483-488.
87. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the prevalence of adverse drug reactions in a French University Hospital: a capture-recapture study using data from PMSI and the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003; **17** : 229.

8. Annexes

Annexe 1 :

Communication orale : Berthet S, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Drug safety of Thiazolidinediones in France. Fundamental & Clinical Pharmacology. Abstracts of the P2T Congress de Physiologie, de Pharmacologie et de Therapeutique, Jun 2008; **22** : 1-102.

Annexe 2 :

Berthet S, Grolleau S, Brefel-courbon C, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of diabetes in france and Drug use: Study based on the French Pharmacovigilance Database. Therapie. 2007 Novembre-Decembre;**62**(6):483-488.

[Article sous droit]

[Article sous droit]

Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques en France : Apport de la Banque Nationale de Pharmacovigilance

Stéphanie Berthet¹, Sabrina Grolleau¹, Christine Brefel-Courbon², Jean-Louis Montastruc^{1,2} et Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2}

¹ Unité de Pharmacoépidémiologie, EA 3696, Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine, Toulouse, France

² Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, Toulouse, France

Texte reçu le 23 février 2007 ; accepté le 30 octobre 2007

Mots clés : diabète ; banque nationale de pharmacovigilance ; médicaments hypoglycémiant ; prévalence ; bases de remboursement

Résumé – Objectif : L'objectif de cette étude était de vérifier si les données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) pouvaient être utilisées dans le cadre de la caractérisation de la prise en charge des patients diabétiques en France.

Matériels et méthode : À partir des données de la BNPV (2002-2005), nous avons identifié les patients diabétiques, par leur exposition à des médicaments hypoglycémiant. Cette sélection nous a permis de décrire les caractéristiques démographiques et l'utilisation de médicaments dans cette population : médicaments utilisés dans la prise en charge du diabète ainsi que les autres classes thérapeutiques. Afin de valider les résultats obtenus, nous avons comparé les caractéristiques de cette population à un échantillon de patients diabétiques identifiés à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie en Midi-Pyrénées et Provence Alpes Côte d'Azur au cours de l'année 2005.

Résultats : La prévalence du diabète estimée était de 2,7 % dans la BNPV et de 3,2 % dans les bases de remboursement de l'Assurance Maladie. Les expositions aux médicaments hypoglycémiant et aux médicaments associés ainsi que les caractéristiques démographiques sont comparables.

Conclusion : Ces données suggèrent que la Banque Nationale de Pharmacovigilance peut, sous certaines conditions, être utilisée en l'absence d'autres sources d'information pour analyser les modes d'utilisation des médicaments en France.

Keywords: diabetes; pharmacovigilance database; hypoglycemic drugs; prevalence; claims database

Abstract – Prevalence of Diabetes in France and Drug Use: Study Based on the French Pharmacovigilance Database. *Aim:* The aim of this study was to investigate the use of the French Pharmacovigilance Database to estimate characteristics of drug utilization in specific diseases.

Materials and method: We identified diabetic patients from the French Pharmacovigilance Database between 2002 and 2005. In this population, we studied demographic characteristics, and the patterns of drug use, particularly hypoglycemic drug use and other drug exposure. In order to validate this approach, we compared our data to a population of patients with diabetes identified from the French Health Insurance System claims database in one French area.

Results: The estimation of prevalence of diabetes was very close in the sources: 2.7% in the French Pharmacovigilance Database and 3.2% in the French Health Insurance System claims database. We found similar results as well for demographic characteristics as for hypoglycemic drug use and other drug exposure.

Conclusion: These results suggest that the French Pharmacovigilance Database may be used to investigate drug utilization patterns.

[Article sous droit]

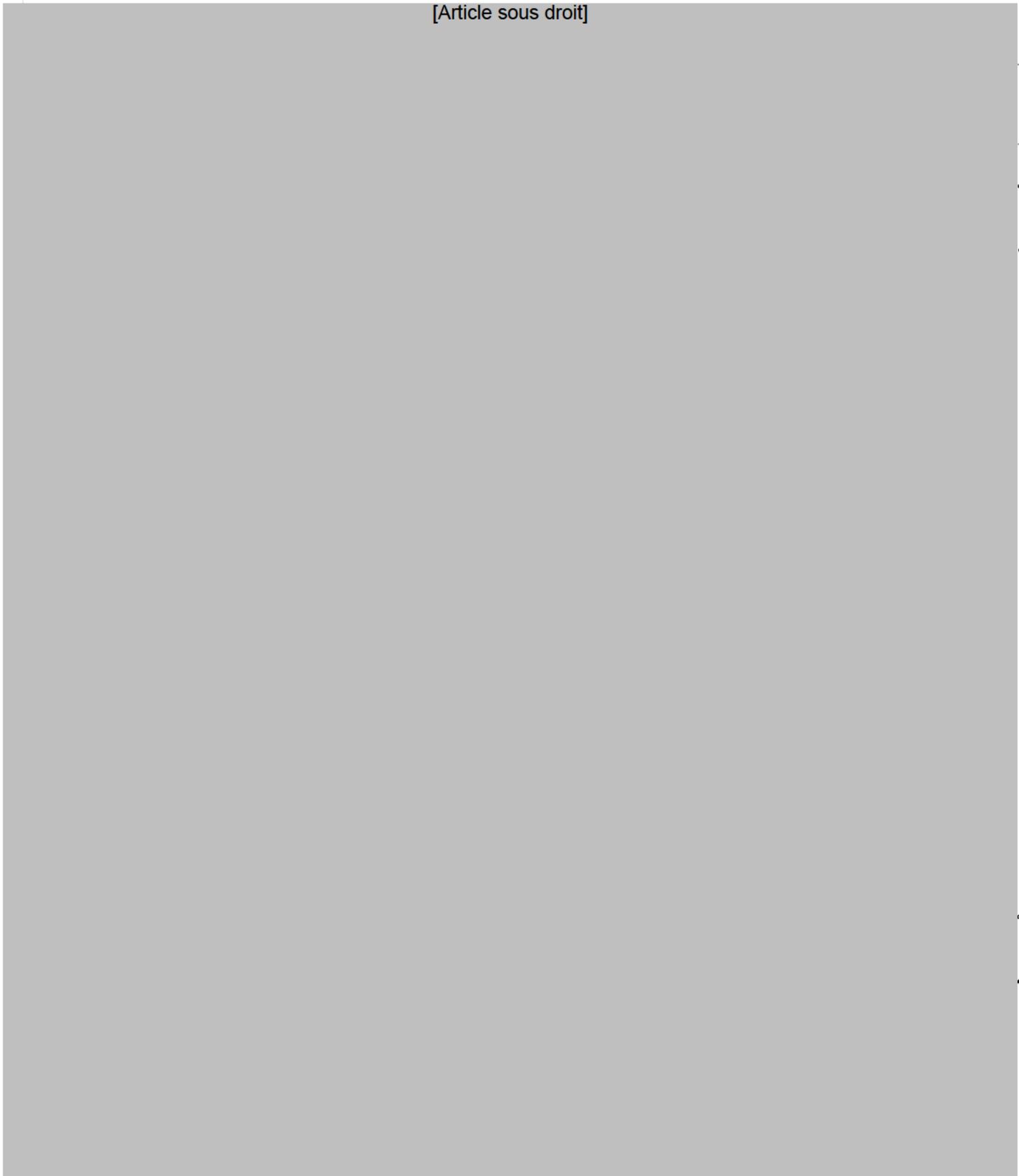
[Article sous droit]



[Article sous droit]



[Article sous droit]



[Article sous droit]

[Article sous droit]





Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Nom : **BERTHET**

Prénom : **Stéphanie**

Titre : Effets indésirables des thiazolidinediones chez les patients diabétiques de type 2

Grenoble, le 15 Juillet 2008

Résumé :

Les thiazolidinediones sont des médicaments indiqués dans la prise en charge du diabète de type 2. Leur utilisation peut être à l'origine d'effets indésirables cardiovasculaires (oedèmes, décompensation cardiaque, infarctus du myocarde) et hépatiques. L'objectif de ce travail était d'évaluer le risque d'apparition d'oedème, de décompensation cardiaque, d'infarctus du myocarde ou d'effets indésirables hépatiques chez des patients diabétiques de type 2 à partir des données enregistrées dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance de janvier 2002 à décembre 2006.

Nous avons mis en évidence une association significative entre l'exposition aux thiazolidinediones et la survenue d'oedèmes et de décompensation cardiaque. Cette association n'a pas été retrouvée avec la survenue d'infarctus du myocarde et d'effets indésirables hépatiques. Cette étude a souligné l'intérêt de la Banque Nationale de Pharmacovigilance dans l'identification de populations de malades.

Membres du jury

- Dr Benoît ALLENET : Président de jury
- Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE : Directeur de thèse
- Dr Michel MALLARET
- Dr Céline VILLIER

Mots-clés : thiazolidinedione, diabète de type 2, banque nationale de pharmacovigilance, effet indésirable

[Données à caractère personnel]