

## EXERCICE N° 43 : Omission

La *pioglitazone* (Actos<sup>®</sup>), un antidiabétique oral, est un agoniste des récepteurs PPAR (peroxisome proliferator activated receptors). Chez des rongeurs, plusieurs agonistes des récepteurs PPAR provoquent des cancers (*Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 108).

Aucun essai clinique comparatif randomisé n'a établi que la *pioglitazone* prévienne les complications cliniques du diabète. Mais on sait qu'elle multiplie le risque d'insuffisance cardiaque par environ 1,4 et le risque de fracture par environ 1,7, elle favorise la prise de poids, elle provoque des œdèmes maculaires, etc. (*Rev Prescrire* 2007 ; 27 (285) : 509 et *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (294) : 284).

Un risque de survenue de cancers de la vessie était suspecté depuis plusieurs années (*Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 108 ; *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (326) : 905). L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a décidé le 9 juin 2011 de suspendre l'utilisation de la *pioglitazone*, à la suite notamment d'une étude épidémiologique de la Caisse nationale d'assurance maladie, qui confirme ce risque.

Comment les données sur le risque de cancers de la vessie étaient-elles été présentées avant juin 2011 dans des sources d'information sur les médicaments couramment utilisées en France et aux États-Unis d'Amérique ?

Pour vous exercer à lire de manière critique des sources d'information sur les médicaments, l'équipe Prescrire vous propose d'en lire deux extraits, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

### EXTRAITS

DE LA MONOGRAPHIE DU VIDAL<sup>°</sup> ÉDITION 2011 (1)

## **ACTOS<sup>®</sup>** **pioglitazone** (...) **INDICATIONS**

La *pioglitazone* est indiquée dans le traitement du patient diabétique de type 2 (...)

### **MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque : (...)

Surveillance de la fonction hépatique : (...)

Prise de poids : (...)

Hématologie : (...)

Hypoglycémie : (...)

Troubles oculaires : (...)

Autres :

(...) risque de fracture (...)

(...) reprise de l'ovulation (...)

### **EFFETS INDESIRABLES**

(...)

*Pioglitazone* en association avec la metformine :

(...)

Troubles rénaux et urinaires :

– Fréquent : hématurie.

(...)

*Pioglitazone* en association avec un sulfamide hypoglycémiant :

(...)

Troubles rénaux et urinaires :

– Peu fréquent : glycosurie, protéinurie.

(...)

Données après commercialisation :

Troubles oculaires :

– Non connus : œdème maculaire.

(...) De rares cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés (...).

(...) Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (...).

### **PHARMACODYNAMIE**

(...)

La pioglitazone agit probablement par l'intermédiaire de la réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$  (...)

Le contrôle de la glycémie à jeun et postprandiale est amélioré chez les patients présentant un diabète de type 2 (...).

Dans Proactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire, 5 238 patients diabétiques de type 2 avec atteinte macrovasculaire majeure préexistante ont reçu de façon randomisée de la pioglitazone ou un placebo en association à leurs traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. (...)

Bien que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal qui était un critère composite incluant toutes les causes de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu, amputation majeure du membre inférieur, revascularisation coronarienne et revascularisation de la jambe, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de risque cardiovasculaire lié à l'utilisation à long terme de la pioglitazone. Cependant l'incidence des œdèmes, de la prise de poids et de l'insuffisance cardiaque a été augmentée. (...)

### **SECURITE PRECLINIQUE**

(...)

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé dans les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Une incidence accrue d'hyperplasie (chez le mâle et la femelle) et de tumeurs (chez le mâle) de l'épithélium de la vessie a été observée chez les rats traités jusqu'à 2 ans par la pioglitazone.

La formation et la présence de calculs urinaires avec pour conséquence une irritation et une hyperplasie ont été définies comme le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude de mécanisme de 24 mois chez le rat mâle a montré que l'administration de pioglitazone provoquait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification des aliments a diminué significativement l'incidence des tumeurs sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais elle n'était pas considérée comme la cause première des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris, quel que soit le sexe. L'hyperplasie de la vessie n'a pas été observée chez le chien ou le singe traité jusqu'à 12 mois par la pioglitazone.

Dans un modèle de polypose adénomateuse familiale, un traitement par deux autres thiazolidinediones a augmenté le nombre de tumeurs du côlon. La pertinence de cette découverte est inconnue.(...)

1- "Actos° pioglitazone". In : "Dictionnaire Vidal", Vidal, Issy-les-Moulineaux 2011 : 30-31.

**EXTRAITS**

DU PHYSICIANS' DESK REFERENCE°, ÉDITION 2007 (2)



**ACTOS®**

(pioglitazone hydrochloride) Tablets

(...)

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

**Mechanism of Action**

(...) Pioglitazone is a potent and highly selective agonist for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ). PPAR $\gamma$  receptors are found in tissues important for insulin action such as adipose tissue, skeletal muscle, and liver. Activation of PPAR $\gamma$  nuclear receptors modulates the transcription of a number of insulin responsive genes involved in the control of glucose and lipid metabolism.

(...)

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

A two-year carcinogenicity study was conducted in male and female rats at oral doses up to 63 mg/kg (approximately 14 times the maximum recommended human oral dose of 45 mg based on mg/m<sup>2</sup>). Drug-induced tumors were not observed in any organ except for the urinary bladder. Benign and/or malignant transitional cell neoplasms were observed in male rats at 4 mg/kg/day and above (approximately equal to the maximum recommended human oral dose based on mg/m<sup>2</sup>). A two-year carcinogenicity study was conducted in male and female mice at oral doses up to 100 mg/kg/day (approximately 11 times the maximum recommended human oral dose based on mg/m<sup>2</sup>). No drug-induced tumors were observed in any organ.

During prospective evaluation of urinary cytology involving more than 1800 patients receiving ACTOS in clinical trials up to one year in duration, no new cases of bladder tumors were identified. In two 3-year studies in which pioglitazone was compared to placebo or glyburide, there were 16/3656 (0.44%) reports of bladder cancer in patients taking pioglitazone compared to 5/3679 (0.14%) in patients not taking pioglitazone. After excluding patients in whom exposure to study drug was less than one year at the time of diagnosis of bladder cancer, there were six (0.16%) cases on pioglitazone and two (0.05%) on placebo.

(...) »

2- "Actos®". In : "Physicians' Desk Reference" Thomson-PDR, Montvale 2007.

**TRADUCTION**

EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE



**ACTOS®**

(pioglitazone, chlorhydrate) comprimés

(...)

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

**Mécanisme d'action**

(..) La pioglitazone est un agoniste puissant et très sélectif des récepteurs gamma au facteur activé de prolifération des peroxysomes (PPAR $\gamma$ ). Les récepteurs PPAR $\gamma$  sont retrouvés dans les tissus jouant un rôle important pour l'action de l'insuline tels que le tissu adipeux, les muscles squelettiques, et le foie. L'activation des récepteurs nucléaires des PPAR $\gamma$  module la transcription d'un nombre important de gènes liés à une réponse insulinique et impliqués dans le contrôle du métabolisme glucidique et lipidique. (...)

**Cancérogénèse, Mutagénèse, Altération de la Fertilité**

Une étude de carcinogénèse d'une durée de 2 ans a été réalisée chez des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 63 mg/kg (environ 14 fois la dose maximale recommandée dans l'espèce humaine de 45 mg par voie orale, en se basant sur le rapport mg/m<sup>2</sup>). Des tumeurs induites par le médicament n'ont été observées dans aucun organe à l'exception de la vessie. Des tumeurs urothéliales bénignes et/ou malignes ont été observées chez les rats mâles à 4 mg/kg/jour et au-delà (soit environ la dose orale maximale recommandée dans l'espèce humaine, en se basant sur le rapport mg/m<sup>2</sup>). Une étude de carcinogénèse d'une durée de deux ans a été réalisée chez des souris mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 11 fois la dose orale maximale recommandée dans l'espèce humaine, en se basant sur le rapport mg/m<sup>2</sup>). Des tumeurs induites par le médicament n'ont été observées dans aucun organe.

Aucun nouveau cas de tumeur de la vessie n'a été identifié pendant l'évaluation prospective de la cytologie urinaire de plus de 1 800 patients recevant Actos dans des essais cliniques durant jusqu'à un an. Dans deux études de 3 ans ayant comparé la pioglitazone versus placebo ou versus glibenclamide, il y a eu 16/3 656 (0,44 %) signalements de cancers de la vessie chez les patients prenant de la pioglitazone comparés à 5/3 679 (0,14 %) chez les patients ne prenant pas de pioglitazone. Après exclusion des patients dont l'exposition au médicament étudié était inférieure à un an au moment du diagnostic du cancer de la vessie, il y a eu six cas (0,16 %) sous pioglitazone et deux (0,05 %) sous placebo. (...) »

Traduction©Prescrire

## Questions

---

### Question n° 1

D'où proviennent ces extraits ? Quelles sont leurs dates de publication ?

### Question n° 2

Dans chaque document, relevez les données non cliniques qui alertent quant à un risque de cancer de la vessie.

### Question n° 3

Dans chaque document, relevez les données cliniques en faveur d'un risque de cancer de la vessie.

### Question n° 4

Avant la suspension de commercialisation décidée en France en juin 2011, le risque de cancer de vessie sous *pioglitazone* était-il à lui seul suffisant pour écarter ce médicament de sa panoplie thérapeutique ?

### Question n° 5

D'après les données disponibles avant 2011, telles qu'elles sont rapportées dans l'introduction de cet exercice et dans les extraits de la monographie Vidal° et du Physicians' Desk Reference°, la balance bénéfices-risques de la *pioglitazone* était-elle favorable ?

## Propositions de réponses et commentaires de la Rédaction

---

### Question n° 1

**Proposition de réponse.** Le premier extrait est issu d'une monographie du dictionnaire Vidal°, édition 2011 (avant la suspension d'utilisation). Le second extrait est issu du Physicians' Desk Reference°, l'équivalent étatsunien du dictionnaire Vidal°, et date de 2007.

**Commentaires de la Rédaction.** Vidal° est une entreprise privée, qui édite un dictionnaire des médicaments communément appelé "le Vidal°". Ce dictionnaire présente, par ordre alphabétique des dénominations commerciales, des résumés structurés (alias monographies) des informations sur un grand nombre de médicaments commercialisés en France. Le Physicians' Desk Reference° est l'équivalent étatsunien du dictionnaire Vidal°.

Le contenu des monographies du dictionnaire Vidal° et du Physicians' Desk Reference° est essentiellement basé sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le RCP est un document officiel résumant les caractéristiques d'un médicament (alias spécialité pharmaceutique) ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et les conditions d'utilisation pour lesquelles cette autorisation de commercialisation a été accordée.

En France, le RCP émane soit de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), soit de la Commission européenne (sur proposition de l'Agence européenne du médicament). Il est accessible, en français, sur les sites de l'Afssaps ou de la Commission européenne. Aux États-Unis d'Amérique, le RCP émane de la Food and Drug Administration (FDA). Il est accessible, en anglais, sur le site de la FDA.

### Question n° 2

**Proposition de réponse.** Dans l'édition 2011 du Vidal° comme dans le Physicians' Desk Reference° de 2007, sont rapportées des tumeurs de la vessie chez le rat mâle exposé à la *pioglitazone*. Le Physicians' Desk Reference° précise que ces tumeurs ont été observées à des doses quotidiennes équivalentes aux doses utilisées en thérapeutique chez l'homme. L'édition 2011 du Vidal° rapporte aussi des hyperplasies de l'épithélium de la vessie chez les rats mâles et femelles.

**Commentaires de la Rédaction.** Avant la commercialisation d'un nouveau médicament, les données d'évaluation des effets indésirables dans l'espèce humaine sont limitées : elles proviennent uniquement des études (dites de phase 1) sur des volontaires sains, le plus souvent quelques dizaines, et des essais cliniques (dits de phase 2 et 3), réalisés chez quelques centaines ou milliers de patients avant la commercialisation. Dans le cas de la *pioglitazone*, ces essais totalisaient environ 4 500 patients (*Rev Prescrire* 2002 ; **22** (231) : 569-537). Ces essais suffisent parfois à mettre en évidence des effets indésirables fréquents, mais sont le plus souvent insuffisants pour déceler des effets indésirables rares ou tardifs.

Anticiper certains effets indésirables rares d'un nouveau médicament avant sa commercialisation est cependant possible. Les propriétés pharmacologiques d'un médicament permettent parfois de prédire un effet commun avec d'autres médicaments de la même famille. Les études chez l'Animal

permettent aussi de suspecter certains risques dans l'espèce humaine. Dans le cas de la *pioglitazone*, son appartenance à la classe des agonistes des récepteurs PPAR et la survenue de tumeurs de la vessie chez le rat mâle étaient des signes d'alerte en faveur d'un risque de cancer de la vessie dans l'espèce humaine, risques qui avaient été relevés par *Prescrire* dès 2002 (*Rev Prescrire* 2002 ; **22** (231) : 569-537).

### Question n° 3

**Proposition de réponse.** Aucune donnée clinique n'est rapportée dans les extraits de la monographie du Vidal° édition 2011. Quatre ans auparavant, le Physicians' Desk Reference° rapportait deux études comparatives de 3 ans chacune, totalisant environ 3 600 personnes exposées à la *pioglitazone*, montrant un risque accru de cancer de vessie sous *pioglitazone*.

**Commentaires de la Rédaction.** Le RCP européen mis à jour en octobre 2010 sur lequel est basée la monographie du Vidal° édition 2011 ne signale pas ces deux études rapportées dans le RCP étatsunien daté d'août 2006. La monographie du dictionnaire Vidal° comporte un paragraphe intitulé "Effets indésirables, données après commercialisation" qui n'est pas présent dans le RCP européen. Ce paragraphe ne fait pas non plus allusion à ces deux études.

### Question n° 4

**Proposition de réponse.** À lui seul, le risque de cancer de vessie n'était pas suffisant pour écarter la *pioglitazone* de sa panoplie thérapeutique. Prendre le risque d'un effet indésirable grave est parfois acceptable si le médicament est très efficace pour soigner des maladies graves pour lesquelles soignants et patients étaient auparavant démunis (ce qui n'est pas le cas de la *pioglitazone*).

### Question n° 5

**Proposition de réponse.** D'après les données disponibles avant 2011, la balance bénéfices-risques de la *pioglitazone* était déjà défavorable : elle n'a pas d'efficacité démontrée en termes de prévention des complications cliniques du diabète, mais a plusieurs effets indésirables graves avérés.

**Commentaires de la Rédaction sur les questions 4 et 5.** L'évaluation clinique d'un médicament consiste à peser ses bénéfices démontrés et ses risques probables, avant tout en comparaison au traitement de référence, médicamenteux ou non, quand il existe ; ou versus placebo en l'absence de traitement de référence.

La *metformine* et le *glibenclamide* sont les médicaments antidiabétiques dont l'efficacité est la mieux étayée en termes de prévention de certaines complications cliniques du diabète de type 2. Bien qu'ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels (acidose lactique pour la *metformine*, hypoglycémie sévère pour le *glibenclamide*), le risque de survenue de ces effets indésirables paraît en général faible en regard des bénéfices prévisibles en termes de prévention de complications cliniques du diabète.

Un éventuel bénéfice de la *pioglitazone* en termes de prévention de certaines complications du diabète n'est qu'une hypothèse, jamais démontrée malgré une dizaine d'années de commercialisation. En revanche, les effets indési-

rables graves de la *pioglitazone* étaient avérés bien avant juin 2011. Certains, comme l'insuffisance cardiaque, étaient prévisibles dès avant sa commercialisation. D'autres, comme les fractures et les œdèmes maculaires sont devenus apparents seulement après sa commercialisation. L'ensemble de ces effets indésirables pesait déjà suffisamment lourd dans la balance face à l'absence de bénéfice démontré. Il n'était pas nécessaire d'attendre le résultat des études visant à confirmer ou infirmer le risque de cancers de vessie pour cesser sa commercialisation.

**Commentaire sur l'ensemble de l'exercice.** L'exemple de la *pioglitazone* illustre les lacunes du dictionnaire Vidal<sup>o</sup> et des RCP comme sources fiables d'information scientifique sur les médicaments.

Dans l'intérêt des patients, mieux vaut s'informer auprès d'équipes qui analysent rigoureusement et sans conflit d'intérêts la totalité des données scientifiques disponibles sur les médicaments.

©Prescrire

### Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "L'année 2010 du médicament : évaluation insuffisante, patients trop exposés" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 134-141.
- Prescrire Rédaction "Évaluation des médicaments : il faut des agences plus exigeantes pour protéger les patients" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (322) : 600.
- Prescrire Rédaction "Exercice n° 27 : Lire un RCP" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (317) : version complète sur le site [formations.prescrire.org](http://formations.prescrire.org) : 7 pages.
- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
- Prescrire Rédaction "Grands principes" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 587-588.
- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.

**La lecture critique des sources d'information sur le médicament ne fait pas partie des objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical.**