

SUSPENSION DE LA COMMERCIALISATION DE LA SIBUTRAMINE ET DE LA ROSIGLITAZONE EN EUROPE

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé récemment la suspension de la commercialisation de la sibutramine, un médicament anti-obésité à action centrale, et de la rosiglitazone, un antidiabétique oral de la classe des thiazolidinediones. Les raisons invoquées reposent sur une suspicion d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, notamment coronarienne, avec ces deux médicaments sensés traiter des patients avec des pathologies précisément grevées d'une morbi-mortalité cardio-vasculaire. La conclusion a été que les bénéfices cliniques apportés par les deux produits ne dépassent plus les risques susceptibles d'être encourus. Le présent article résume l'histoire tumultueuse de ces deux médicaments, analyse les éléments matériels qui ont conduit à cette décision et discute brièvement les implications futures en ce qui concerne la pharmacothérapie dans le domaine cardio-métabolique.

MOTS-CLÉS : *Diabète - Infarctus du myocarde - Obésité - Rosiglitazone - Sibutramine - Sécurité cardio-vasculaire*

SUSPENSION OF THE COMMERCIALIZATION OF SIBUTRAMINE AND ROSIGLITAZONE IN EUROPE

SUMMARY : The European Medicines Agency (EMA) recommended the suspension of the marketing authorisations for sibutramine, a centrally-acting anti-obesity agent, and of rosiglitazone, an oral glucose-lowering compound of the thiazolidinedione family. This decision was taken because of a possible increased cardiovascular risk, mainly ischaemic heart disease, associated with the use of sibutramine or rosiglitazone in patients with pathologies prone to develop cardiovascular complications. The conclusion was that the benefits no longer outweigh the risks. The present paper summarizes the up-and-down history of these two pharmacological compounds, analyzes the data that resulted in such a decision and briefly discusses the future implications regarding the pharmacotherapy of cardiometabolic diseases.

KEYWORDS : *Diabetes - Myocardial infarction - Obesity - Rosiglitazone - Sibutramine - Cardiovascular safety*

INTRODUCTION

L'obésité abdominale (1) et le diabète de type 2 (DT2) (2) sont grevés d'un risque accru de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires (CV). Ce constat s'explique par le fait que ces deux entités cliniques sont généralement associées à une ségrégation de divers facteurs délétères pour la paroi artérielle dont une hyperglycémie, une hypertension, une dyslipidémie, une insulino-résistance, une inflammation silencieuse, ... Obésité et DT2 sont, par ailleurs, intimement associés sur les plans épidémiologique et physiopathologique, ce qui conduit à des considérations thérapeutiques en partie communes (3). Le traitement doit donc viser, notamment, à améliorer le pronostic cardio-vasculaire de ces patients (2, 4). La base de la prise en charge repose, bien évidemment, sur les mesures hygiéno-diététiques (5). Force est cependant de reconnaître qu'elles sont le plus souvent très imparfaitement prescrites par les soignants et encore plus mal suivies par les soignés. Une approche pharmacologique peut, dès lors, être proposée en appoint (6, 7). Les médicaments doivent, cependant, avoir un ratio efficacité/sécurité favorable. Il

apparaît que tant dans le domaine de l'obésité (8-10) que dans celui du diabète de type 2 (11, 12), l'histoire de la pharmacothérapie a été particulièrement tumultueuse. Ainsi, plusieurs médicaments anti-obésité ont été retirés du marché pour des manifestations indésirables (10), dont les amphétamines, la (dex)fenfluramine (8,9) et, plus récemment, le rimonabant (13). Plusieurs médicaments antidiabétiques ont également été retirés de la pharmacopée dont les biguanides phenformine et buformine fin des années 80 et la troglitazone au début des années 2000. D'autres ont dû faire face à une méfiance, voire, une fronde de certains, en raison de la survenue de divers effets indésirables : citons l'acidose lactique pour la metformine, le risque d'accidents CV et d'hypoglycémies sévères pour les sulfamides et le risque d'insuffisance cardiaque ou de fractures osseuses pour les thiazolidinediones (glitazones) (12).

Récemment, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a recommandé la suspension de la commercialisation de la sibutramine (Reductil®), un médicament anti-obésité à action centrale (14) (le 22 janvier 2010) (15) et de la rosiglitazone (Avandia®), un antidiabétique oral de la classe des thiazolidinediones améliorant la sensibilité à l'insuline (16) (le 23 septembre 2010) (17) (Tableau I). Dans les deux cas, et de façon paradoxale au vu des espoirs initialement placés dans ces molécules, c'est la suspicion

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

TABLEAU I. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE LA SIBUTRAMINE ET DE LA ROSIGLITAZONE

	Sibutramine	Rosiglitazone
Nom commercial	Reductil®	Avandia®, Avandamet®
Mécanisme d'action	Inhibiteur de la recapture de 5-HT et NA	Agoniste des récepteurs PPAR-γ
Activité pharmacologique	Régulateur appétit	Insulinosensibilisateur
Indication thérapeutique	Obésité	Diabète de type 2
Effet parasite	Sympathicomimétique	Rétention sodée rénale Inhibition formation osseuse
Effets indésirables	Tachycardie Hypertension artérielle	Oedème Insuffisance cardiaque Gain de poids Fractures
Etude sécurité CV	SCOUT	Méta-analyses, RECORD
Suspension par EMA	Risque CV accru	Risque coronarien accru
5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine); NA : noradrénaline; CV : cardio-vasculaire		

d'une augmentation du risque CV, en particulier coronarien, qui a été à l'origine de cette décision. Dès lors, selon les conclusions de l'EMA, le bénéfice apporté par le médicament, qu'il s'agisse de la sibutramine ou de la rosiglitazone, n'apparaît plus dépasser le risque qu'il est susceptible de faire encourir. Le but de cet article est de brièvement rappeler l'historique de ces deux médicaments, de synthétiser les raisons qui ont amené l'EMA à prendre cette décision et d'analyser les conséquences pour la pharmacothérapie dans le domaine cardio-métabolique.

SIBUTRAMINE

La sibutramine (Reductil®) agit en bloquant la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine (14). Initialement développée comme anti-dépresseur, la sibutramine s'est avérée diminuer l'appétit (effet principal) et stimuler légèrement la thermogénèse. La résultante en est une perte de poids ayant amené sa commercialisation comme médicament anti-obésité, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques. Cependant, la perte pondérale est, en moyenne, assez modeste (4-5 kg par rapport à un placebo après 6-12 mois), même si l'on observe des réponses plus marquées chez un certain nombre de personnes appartenant auxdits «bons répondeurs» (7). Par rapport à la fenfluramine, la sibutramine

offre l'avantage de ne pas augmenter la libération de la sérotonine et, donc, de ne pas exposer les patients à un risque d'hypertension artérielle pulmonaire et d'anomalies des valves du cœur droit (9). Par contre, en raison de son action sur le métabolisme de la noradrénaline, la sibutramine peut exercer un effet sympathomimétique périphérique, conduisant, au moins chez certains patients, à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (14). Suite à cet effet catécholaminergique (pouvant contribuer à une certaine insulino-résistance), la sibutramine s'avère un peu moins active en termes d'amélioration du contrôle glycémique des patients DT2 que l'orlistat, un inhibiteur des lipases intestinales, alors qu'elle est un peu plus efficace sur la perte de poids, (18). Au vu de ces effets contrastés sur les facteurs de risque, la sibutramine a, dès le début des années 2000, fait l'objet d'une certaine suspicion quant à sa sécurité CV, ce qui l'a exposée à une surveillance toute particulière en matière de pharmacovigilance (19, 20). De plus, des restrictions d'utilisation ont été imposées avec comme contre-indications les patients avec hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, arythmies, ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Une grande étude prospective analysant spécifiquement la sécurité CV a été sollicitée par l'EMA, l'étude SCOUT («Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study») (21). Cette étude a enrôlé 10.744 patients à haut risque CV, recevant de façon aléatoire de la sibutramine (10 ou 15 mg/jour) ou un placebo, suivis pendant une moyenne de 3,4 années. Les résultats viennent d'être publiés dans le numéro du 4 septembre 2010 du New England Journal of Medicine (21). Ils montrent une augmentation significative du critère composite primaire comportant divers événements CV majeurs (infarctus du myocarde, AVC, arrêt cardiaque avec réanimation réussie et décès d'origine CV) : hasard ratio ou HR = 1,16; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% : 1,03, 1,31; P = 0,02. La différence provient d'une incidence accrue des événements non mortels, sans augmentation de la mortalité CV, ni de la mortalité totale. Les principaux résultats étaient déjà connus des agences réglementaires EMA (15) et FDA («Food and Drug Administration») (22) fin 2009, ce qui a amené à la prise de décisions quelque peu divergentes, comme discuté par ailleurs (20). Ainsi, alors que l'EMA proposait d'emblée la suspension (provisoire ?) de la commercialisation de la sibutramine en Europe, la FDA a maintenu (provisoirement ?) ce produit sur le marché américain, mais a fait rajouter une

«warning box» attirant l'attention sur les contre-indications à respecter scrupuleusement (20). Au vu de la publication récente des résultats finaux de SCOUT (21), la FDA vient également de décider de suspendre la commercialisation de la sibutramine (Meridia®) aux Etats-Unis.

ROSIGLITAZONE

La rosiglitazone (Avandia®) (16), de la famille des thiazolidinediones, active des récepteurs nucléaires, appelés PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) de type gamma ou PPAR- γ , notamment présents dans les adipocytes (23). A ce titre, elle agit comme insulinosensibilisateur et est utilisée dans le traitement du DT2 comme agent hypoglycémiant (24). En Belgique, elle était remboursée en association avec la metformine (Avandamet®) ou avec un sulfamide hypoglycémiant (16).

Les glitazones, en réduisant l'insulinorésistance et grâce à divers effets pléiotropes (diminution de l'inflammation silencieuse, amélioration de la dysfonction endothéliale, ...), étaient sensées améliorer le pronostic CV des patients DT2 (16,23,24). Malheureusement, elles sont associées à une prise de poids, ce qui peut s'avérer contre-productif (25). L'étude PROactive avec la pioglitazone (Actos®) a apporté certains éléments en faveur de l'hypothèse d'une protection CV. Cependant, elle n'a pas été absolument convaincante, comme déjà discuté dans la revue (26), puisque le critère primaire composite étendu n'était pas réduit de façon significative sous pioglitazone par comparaison au placebo, alors que le critère secondaire principal, comprenant les événements CV majeurs classiques (infarctus, non mortels, AVC non mortels et décès d'origine CV), lui, l'était. L'effet positif était, cependant, tempéré par une incidence accrue d'épisodes d'insuffisance cardiaque. Cette manifestation indésirable s'explique par le mécanisme d'action des glitazones qui conduit à une certaine rétention hydro-sodée au niveau rénal et a fait contre-indiquer les thiazolidinediones chez tout patient DT2 avec insuffisance cardiaque (27, 28).

Une controverse considérable a été initiée en mai 2007 par Nissen et Wolski (29) suite à la publication d'une méta-analyse de tous les essais cliniques comparant la rosiglitazone avec un comparateur (placebo ou référence active). En effet, cette méta-analyse a montré un risque accru d'infarctus myocardiques (odds ratio ou OR : 1,43; IC 95% : 1,03-1,98; P = 0,03) et de mortalité CV (OR : 1,64 ; IC 95% : 0,98-2,74; P = 0,06) sous rosiglitazone. Nous avons fait état de cette méta-analyse et de la controverse

qu'elle a immédiatement soulevée dans un article précédent de la revue (30). Depuis, de nombreux articles, en sens divers, sont parus dans la littérature, certains défendant la rosiglitazone, d'autres la condamnant. Les résultats rassurants de la seule grande étude de sécurité CV publiée avec cette molécule, l'étude RECORD («Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes») (31), n'ont pas suffi à calmer l'orage déclenché par Nissen et Wolski. Pourtant, dans RECORD, le critère d'évaluation primaire comportant les hospitalisations et les décès d'origine CV montrait une non-infériorité de la rosiglitazone par rapport au comparateur actif de référence (metformine ou sulfamide) après un suivi de 5,5 années (HR : 0,99, IC 95% : 0,85-1,16), avec un HR de 0,84 (0,59-1,18) pour les décès CV, de 1,14 (0,80-1,63) pour les infarctus du myocarde et de 0,72 (0,49-1,06) pour les AVC. Comme attendu, le HR était significativement accru pour les épisodes d'insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation ou conduisant au décès (HR : 2,10; IC 95 % : 1,35-3,27). Dans le document dit de consensus publié par un comité d'experts européens et américains début 2009, la rosiglitazone n'était plus recommandée dans l'algorithme thérapeutique du DT2, les experts lui préférant la pioglitazone (32). Cette décision n'apparaissait pas, cependant, supportée par des éléments de preuve irréfutables, comme discuté par ailleurs (33).

La décision récente prise par l'EMA s'est fondée sur deux nouvelles publications parues durant l'été 2010. La première est une nouvelle méta-analyse de Nissen et Wolski qui a confirmé les résultats de la méta-analyse initiale de 2007, même en incluant les résultats de l'étude RECORD (34). Cette nouvelle méta-analyse a inclus 56 essais cliniques contrôlés et 35.531 patients, dont 19.509 traités par rosiglitazone et 16.022 traités par un comparateur. Le traitement par rosiglitazone a été associé à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (OR : 1,28; IC 95% : 1,02-1,63; P = 0,04); par contre, la mortalité cardio-vasculaire n'était pas augmentée (OR : 1,03; IC 95% : 0,78-1,36). Même si ces résultats ont été confirmés par diverses analyses de sensibilité, force est de constater que cette méta-analyse souffre des mêmes critiques que celles qui ont été émises après la publication de la première en 2007. La seconde est une étude observationnelle rétrospective sur une population de 227.571 bénéficiaires de Medicare aux Etats-Unis, âgés de 65 ans ou plus (moyenne: 74 ans) chez lesquels un traitement par rosiglitazone ou par pioglitazone a été initié,

avec un suivi de 3 années (35). Le HR ajusté, comparant la rosiglitazone à la pioglitazone, a été de 1,06 (IC 95 %: 0,96-1,18) pour l'infarctus de myocarde; 1,27 (1,12-1,45) pour l'AVC; 1,25 (1,16-1,34) pour l'insuffisance cardiaque; 1,14 (1,05-1,24) pour le décès de toute cause; et 1,18 (1,12-1,23) pour un critère composite combinant infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque et décès. Ainsi, au vu de ces données jugées concordantes provenant d'essais cliniques et d'études observationnelles démontrant un risque CV accru lié à la rosiglitazone, l'EMA vient de décider de suspendre la commercialisation de ce médicament en Europe.

DISCUSSION

Le traitement pharmacologique de l'obésité s'est soldé par une série d'échecs et de retraits de molécules en raison de manifestations indésirables diverses, touchant le système nerveux central ou la sécurité CV (8, 9). La suspension récente de la commercialisation de la sibutramine est dans la même lignée (10). On peut évidemment raisonnablement se poser la question de savoir si l'obésité, maladie complexe pour certains, entité représentant une adaptation physiologique normale à un environnement défavorable pour d'autres, doit être traitée par une approche pharmacologique ou simplement par la promotion des mesures hygiéno-diététiques (6). Idéalement, sauf si le médicament anti-obésité est capable d'entraîner un amaigrissement substantiel (ce qui est rarement le cas), son administration devrait s'accompagner d'effets favorables propres, indépendamment de la perte de poids (7). Par ailleurs, sa tolérance et sa sécurité d'emploi doivent être excellentes et ce, au long cours puisqu'il s'agit d'une maladie chronique imposant sans doute un traitement de longue durée, voire illimité.

La sécurité d'emploi de la sibutramine a fait l'objet d'une certaine suspicion depuis sa commercialisation (14, 20). Cette méfiance a conduit à la demande de l'EMA de la mise sur pied d'une étude clinique contrôlée spécifiquement destinée à analyser la sécurité CV du produit. Cependant, pour répondre à la question posée avec un certain degré de confiance, il faut qu'un nombre suffisant d'événements CV soit répertorié de façon à disposer d'une puissance statistique suffisante. Pour ce faire, il faut plusieurs conditions : un nombre important de participants; un suivi relativement long; une population grevée d'un risque CV suffisamment élevé; et l'utilisation d'un critère d'évaluation primaire composite englobant plusieurs types d'événements CV (36). Dans le

cas de SCOUT, le paradoxe est que la population incluse dans l'essai était représentée, à une très large majorité, par des individus qui auraient présenté des contre-indications à l'utilisation de la sibutramine en routine clinique. Ainsi, parmi les 10.742 patients, seulement 8,1% remplissaient les critères de conformité; 91,9% étaient non-conformes par rapport aux contre-indications officielles, parce qu'ils avaient des antécédents CV et/ou une hypertension artérielle non contrôlée. De plus, la sibutramine a été prescrite non stop plusieurs années, quelle que soit l'efficacité thérapeutique, alors que, dans la pratique, il est recommandé d'interrompre le traitement si la perte pondérale n'est pas jugée suffisante (par exemple, en cas d'absence d'amaigrissement dès après 3 mois de traitement). Dans ces conditions, on peut légitimement se poser la question de savoir si les résultats de SCOUT peuvent être extrapolés à la routine clinique.

Le traitement pharmacologique du DT2 n'a pas été un long fleuve tranquille (11, 12). Les glitazones ont été dans le collimateur sur le plan sécurité depuis leur commercialisation. La première thiazolidinedione, la troglitazone, a été retirée rapidement, 3 ans après sa mise sur le marché aux Etats-Unis, en raison d'une hépatotoxicité (37). Les deux glitazones qui ont suivi, la rosiglitazone et la pioglitazone, ont été disculpées vis-à-vis de cette toxicité hépatique (37), mais ont été assez rapidement associées à un risque accru d'œdèmes et d'insuffisance cardiaque (27, 28), notamment en association avec l'insuline (38). Mais c'est la suspicion d'un risque accru d'infarctus du myocarde qui a finalement scellé le sort de la rosiglitazone, bien que les preuves formelles soient, finalement, loin d'être convaincantes. En effet, la méta-analyse de Nissen et Wolski a été très critiquée (29), les données provenant d'études observationnelles sont, à vrai dire, assez disparates (30) et les résultats de l'étude RECORD ont été plutôt rassurants en comparant la rosiglitazone à un antidiabétique classique (metformine ou sulfamide) (31). Alors que l'EMA vient de prendre la décision de demander la suspension de la commercialisation de la rosiglitazone (17), la FDA a adopté une position moins radicale (39, 40). Aux Etats Unis, tous les médicaments contenant de la rosiglitazone resteront disponibles, mais des informations de sécurité supplémentaires et des restrictions d'utilisation devront être ajoutées dans la notice. La FDA va également exiger un programme d'évaluation de risque («Risk Evaluation and Mitigation Strategy») contenant des mesures additionnelles pour assurer l'utilisation sûre du produit (40).

Suite à la publication de la première méta-analyse de Nissen et Wolski mettant en doute la sécurité CV de la rosiglitazone (29), la FDA a décidé de renforcer ses exigences vis-à-vis du développement de tout nouveau médicament antidiabétique (41). Cette mesure va inévitablement augmenter considérablement le coût du développement de tout nouveau produit hypoglycémiant et accentuer le risque que ce médicament ne soit jamais mis sur le marché. Espérons que cette contrainte ne décourage pas l'industrie pharmaceutique d'investir dans la recherche sur le DT2, à un moment où une pandémie de la maladie est annoncée et où le risque résiduel associé à cette pathologie reste élevé. Le danger d'une telle dérive est d'autant plus grand que des recours en justice demandant rétrospectivement réparation pour dommage lié à un traitement suspect donné antérieurement pourraient être pris en considération, ce qui obligera alors les firmes à provisionner des fonds considérables pour pallier toute éventualité de procès.

La suspension demandée par l'EMA restera effective jusqu'à ce que les firmes pharmaceutiques commercialisant la sibutramine (Abbott) ou la rosiglitazone (Glaxo SmithKline) puissent apporter des données convaincantes permettant d'identifier les patients chez lesquels les bénéfices l'emportent sur les risques. Les patients chez qui l'on arrête la rosiglitazone sont appelés à consulter leur médecin de façon à ajuster leur traitement antidiabétique si nécessaire. En pratique, en Belgique, la rosiglitazone était remboursée uniquement en combinaison avec la metformine ou avec un sulfamide. En toute logique, l'arrêt de la rosiglitazone pourrait conduire à combiner metformine et sulfamide (comme dans le groupe contrôle de l'étude RECORD) (31), à remplacer la rosiglitazone par la pioglitazone (Actos®) comme le suggèrent les résultats de l'enquête observationnelle récemment menée aux Etats-Unis (35) ou encore à remplacer la rosiglitazone, en cas de combinaison avec la metformine, par un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (sitagliptine, vildagliptine ou saxagliptine) en respectant les règles de prescription de ces nouveaux antidiabétiques oraux à effet incrétine.

CONCLUSION

L'EMA a recommandé la suspension de la commercialisation de la sibutramine et de la rosiglitazone en raison d'une suspicion d'augmentation de la morbidité coronarienne avec ces deux molécules. Il faut cependant reconnaître que les données sur lesquelles ont été basées ces deux

décisions sont relativement fragiles et, à vrai dire, critiquables. Pour la sibutramine, la décision est tombée après la connaissance des résultats de SCOUT. Pourtant, la population recrutée dans cet essai était à haut risque CV, avec un profil qui représente classiquement une contre-indication à la prescription de cette molécule en routine clinique. Pour la rosiglitazone, l'EMA a fondé essentiellement sa décision sur les résultats de méta-analyses d'essais cliniques dont aucun (sauf RECORD, par ailleurs rassurant) n'avait été construit pour tester l'hypothèse CV, de telle sorte qu'elles ont été éminemment critiquées, ou encore sur les résultats d'études observationnelles qui, on le sait, ne sont pas exemptes de biais. Outre «la défiance» quant à la sécurité CV, c'est sans doute aussi le volet «efficacité» qui a fait conforter la décision de suspension. Pour la sibutramine, la perte de poids est relativement modérée en moyenne et il existe, par ailleurs, une reprise pondérale quasi systématique à l'arrêt du traitement (comme avec les autres médicaments anti-obésité, d'ailleurs). Pour la rosiglitazone, il existe une alternative possible avec la pioglitazone, dotée d'un effet plus favorable sur le profil lipidique et dont les résultats de PROactive sont globalement favorables, si le médecin veut prescrire une glitazone. Ainsi, l'EMA a considéré que les bénéfices éventuels de la sibutramine et de la rosiglitazone ne dépassaient plus les risques potentiels associés à ces deux molécules. Dans les deux cas, il semble donc que la décision ait surtout été guidée par le principe de précaution. Ces décisions ne manqueront pas d'avoir des impacts sur le développement futur de nouveaux médicaments dans le domaine de l'obésité et du DT2.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
3. Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
4. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al.— Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2004, **110**, 2952-2967.

5. Rorive M, De Flines J, Paquot N, et al.— Actualités thérapeutiques dans le domaine de l'obésité. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 329-334.
6. Scheen AJ.— The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, **17**, 263-267.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Pharmacological treatment of obesity, food intake, and reversal of metabolic disorders. *Curr Nutr Food Sci*, 2007, **3**, 123-133.
8. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes*, 1999, **23** (Suppl 1), 47-53.
9. Scheen AJ.— Après la tempête sur les anorexigènes centraux, l'étude «STORM» avec la sibutramine. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 56-58.
10. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM.— Sibutramine—another flawed diet pill. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 972-974.
11. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 est-il maudit ? *Méd Hyg*, 1998, **56**, 1539-1540.
12. Scheen AJ.— Exenatide once weekly in type 2 diabetes (comment). *Lancet*, 2008, **372**, 1197-1198.
13. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Rimonabant (Acomplia®). Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 50-55.
14. Scheen AJ.— La sibutramine (Reductil®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 656-659.
15. European Medicines Agency.— European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2 [Accessed 2010 Jul 18]
16. Scheen AJ.— La rosiglitazone (Avandia®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 236-239.
17. European Medicines Agency (EMA).— Suspension of rosiglitazone. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../09/WC500096996.pdf
18. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes: results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 437-445.
19. Scheen AJ.— Controversy about the cardiovascular safety of sibutramine. *Drug Safety*, 2010, **33**, 615-618.
20. Scheen AJ.— Sibutramine: a review of its cardiovascular risk-benefit profile. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, **10**, 321-334.
21. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al; SCOUT Investigators.— Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 905-917.
22. US Food and Drug Administration.— Meridia (sibutramine hydrochloride): follow-up to an early communication about an ongoing safety review [online]. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm> [Accessed 2010 Jul 18].
23. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
24. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, (numéro spécial), 40-46.
25. Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann. Endocrinol* (Paris), 2002, **63**, 1S41-1S44.
26. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude PROactive: prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
27. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al.— Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 256-263.
28. De Flines J, Scheen AJ.— Glitazones et insuffisance cardiaque: les points sur les études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1876-1883.
29. Nissen SE, Wolski K.— Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 2457-2471.
30. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
31. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2009, **373**, 2125-2135.
32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.
33. Scheen AJ.— Rosiglitazone: to be or not to be ? *Diabetologia*, 2009, **52**, 1448-1450.
34. Nissen SE, Wolski K.— Rosiglitazone Revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 2010 Jun 28. [Epub ahead of print]
35. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al.— Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*, 2010, **304**, 411-418.
36. Scheen AJ.— Comment j'explore... les critères de jugement dans les essais cliniques: réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
37. Scheen AJ.— Hepatotoxicity with thiazolidinediones. *Drug Safety*, 2001, **24**, 873-888.
38. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety ? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.
39. Graham DJ, Gelperin K.— FDA on rosiglitazone. More on advisory committee decision. *BMJ*, 2010 Sep 7;341:c4868. doi: 10.1136/bmj.c4868.
40. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M.— Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med*, 2010 [Epub ahead of print] 10.1056/nejmp1010788 nejm.org.
41. Goldfine AB.— Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1092-1095.

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