

Comptes rendus ESC

DAPA-HF: une histoire exceptionnelle...

“Sérendipité. Rechercher quelque chose, trouver autre chose et réaliser que ce que vous avez trouvé convient mieux à vos besoins que ce que vous pensiez rechercher.”

~ Lawrence Block

La dapagliflozine, un traitement initialement destiné à la prise en charge du diabète de type 2, devient un traitement potentiellement majeur de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, permettant d'en augmenter la survie. C'est le résultat principal de l'étude DAPA-HF.

→ F. DIÉVART

ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

C'est parce que la FDA a demandé qu'à partir de 2008 tous les nouveaux traitements du diabète de type 2 (DT2) soient évalués quant à leur sécurité cardiovasculaire (CV) que nous disposons d'un nouveau traitement majeur de l'insuffisance cardiaque, et ce, sans savoir encore quel est le mécanisme à l'origine d'un bénéfice clinique qui s'exprime par une diminution de la mortalité totale. L'histoire de l'étude DAPA-HF était ainsi inenvisageable par plusieurs aspects.

L'histoire de l'étude DAPA-HF est peu commune

1. Au départ, un quasi-scandale : un possible effet CV délétère de l'abaissement de la glycémie chez les diabétiques

En 2008, la coupe a probablement paru pleine pour la FDA, l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis. En effet, de nombreux éléments indiquaient qu'il était possible de diminuer la glycémie des patients ayant un DT2 tout en aggravant leur pronostic CV. Il en était ainsi des résultats de l'étude UGDP ayant montré une augmentation de la mortalité CV sous sulfamide par rapport à un placebo, et ce, dès les années 1960. Un même effet délétère

avait été constaté lors du développement du muraglitazar, dans les années 2000, et pourtant cette molécule diminuait la glycémie, augmentait le HDL, protégeait les îlots de Langerhans... Plus encore, dans un grand essai thérapeutique publié en 2008, l'étude ACCORD, il avait même été démontré qu'abaisser l'HbA1c autour de 6,4 % par rapport à la laisser autour de 7,5 % augmentait la mortalité totale. Mais c'est une méta-analyse parue en 2007 – qui indiquait qu'un traitement alors commercialisé pour le DT2, la rosiglitazone, pouvait augmenter la mortalité CV – qui semble avoir été l'élément majeur d'une décision prise fin 2008 par la FDA. Et, probablement car ce travail pouvait laisser envisager que la FDA n'avait pas rempli son rôle en autorisant la commercialisation d'un tel médicament.

Dès lors, cette agence promulguait une directive selon laquelle tous les nouveaux traitements destinés aux patients ayant un DT2 devaient démontrer leur sécurité CV, c'est-à-dire que, comparés à un placebo, ces traitements ne devaient pas augmenter de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Débutèrent alors des études dites "CVOT" (*pour CardioVascular Outcomes Trial*), évaluant contre placebo ces nouvelles molécules avec un protocole de non-infériorité et une marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % fixée à 1,30.

2. Ensuite, les surprises de l'évaluation des traitements du DT2

Plus de 20 études dites CVOT ont donc été débutées à partir de 2009 et les résultats d'une quinzaine d'entre elles sont disponibles fin 2019. Ils concernent 3 classes thérapeutiques destinées au traitement du DT2.

● Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4

Les premiers résultats à nous parvenir dès 2013 furent ceux des études évaluant les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou gliptines. Contre placebo, ces molécules sont apparues neutres en matière d'effet CV, satisfaisant aux critères de sécurité (définis par une marge supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure à 1,30). Les résultats de ces études suscitèrent toutefois des commentaires de deux ordres :

– le premier est qu'il était quand même dommageable dans des études ayant chacune enrôlé autour de 10 000 patients en moyenne, suivis pendant 2 à 5 ans, et dans lesquelles l'HbA1c était inférieure de 0,3 à 0,5 % dans les groupes traités par rapport aux groupes placebo, de ne constater aucun bénéfice CV. La réponse à cet argument fut de postuler qu'il fallait un long délai de traitement pour observer un bénéfice CV dans la prise en charge du DT2 ;

– le second commentaire était qu'alors que 3 molécules avaient un effet neutre sur tous les critères CV évalués, une autre gliptine, la saxagliptine, augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque. Première surprise, à l'intérieur d'une même classe et à baisse similaire d'HbA1c, une molécule destinée à traiter le DT2 peut avoir des effets délétères.

● Les agonistes du récepteur au GLP-1

Puis vint le moment de disposer des résultats des études évaluant les agonistes des récepteurs au *Glucagon Like Peptide* (arGLP1). Si les premières études furent neutres, satisfaisant aux critères de sécurité et reproduisant les

résultats obtenus avec les gliptines, en juin 2016 une nouvelle surprise attendait le domaine de la prise en charge du DT2 lorsque furent publiés les résultats de l'étude LEADER conduite avec le liraglutide. En effet, cette étude montra un bénéfice clinique significatif sur le critère primaire (réduction significative des décès CV, IDM et AVC), et plus encore, une réduction de la mortalité totale avec le liraglutide par rapport au placebo. Et ce, dans la même durée moyenne et avec une variation similaire d'HbA1c que celles enregistrées dans les études évaluant des iDPP4 et aux résultats neutres. La notion de durée prolongée pour observer un bénéfice lié à la diminution de la glycémie ne pouvait plus être un concept valide. Au total, parmi les 7 études ayant évalué des arGLP1, 4 ont eu un résultat exprimant un bénéfice sur le critère primaire et 3 ont eu un résultat neutre sur ce critère.

Et ainsi, à partir des études ayant évalué les iDPP4 et les arGLP1, on pourrait tout à la fois envisager qu'il n'y a pas d'effet classe (parmi les iDPP4 une molécule est délétère, les autres sont neutres et parmi les arGLP1, certaines molécules améliorent le pronostic CV d'autres non) et pas d'effet groupe thérapeutique (compris ici comme effet anti-hyperglycémiant), puisque l'effet constaté dans les diverses études (défavorable, neutre ou bénéfique) survient à diminution similaire de l'HbA1. En d'autres termes, la glycémie ne semble pas être un critère prédictif de l'effet d'un traitement destiné à la diminuer...

● Les gliflozines

En parallèle, il y eut le temps des études ayant évalué les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporter de type 2 ou inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines. De fait, c'est préalablement à l'étude LEADER, et donc en octobre 2015, que fut publié le résultat d'une étude qui devait changer profondément la façon d'envisager le traitement du diabète puis le traitement de... l'insuffisance cardiaque.

En effet, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, une gliflozine, l'empagliflozine, évaluée selon le protocole de non-infériorité, montra qu'elle diminuait les événements du critère primaire évalué (les décès CV, IDM et AVC) et qu'elle diminuait aussi la mortalité totale : en octobre 2015, ce fut donc la première fois qu'il fut démontré qu'un traitement destiné à diminuer la glycémie peut réduire la mortalité totale de patients ayant un DT2 après plus de 50 ans d'évaluation du traitement du DT2 si l'on prend UGDP comme référence. Mais, là encore, surprise, l'effet bénéfique observé ne passait pas par une réduction des IDM ou des AVC, mais principalement par une réduction des décès CV liée à une réduction des décès par insuffisance cardiaque.

Puis, les 2 études suivantes ayant évalué une gliflozine, l'étude CANVAS et l'étude DECLARE, aboutirent au même résultat confirmant que les 3 gliflozines évaluées diminuent en moyenne de 30 % le risque d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire préviennent ce risque chez des patients ayant un DT2. Paradoxe, si l'effet des molécules est apparu homogène en matière de bénéfice clinique, dans l'un des essais (l'étude CANVAS) ayant évalué la canagliflozine, il a été enregistré une augmentation significative des amputations des membres inférieurs sous traitement par rapport au placebo.

Ces éléments renforcent donc les conclusions proposées au paragraphe précédent et orientent vers une conclusion simple : **le traitement du diabète de type 2 ne semble pas être une affaire de glycémie car la variation de celle-ci ne permet pas de prévoir l'effet des traitements qui la font varier ni être une affaire de classe thérapeutique, mais semble être essentiellement une affaire de molécule.**

Toujours est-il que le fait qu'il a été démontré que les gliflozines peuvent réduire le risque d'insuffisance cardiaque

Comptes rendus ESC

a suscité deux nouvelles voies de recherche.

>>> Vers l'évaluation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque

La première voie est d'essayer de comprendre par quel mécanisme ce bénéfice est obtenu. Cette recherche a été faite en analysant des critères intermédiaires dans les essais thérapeutiques (poids, pression artérielle, volume plasmatique...) et par des travaux de recherche fondamentale. La synthèse de l'ensemble de ces travaux est qu'il y a aujourd'hui une bonne dizaine d'hypothèses mécanistiques mais aucune n'est validée. Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer des critères intermédiaires de prise en charge de l'insuffisance cardiaque pour tenter de comprendre le mécanisme du bénéfice des gliflozines (**tableau I**).

La deuxième voie de recherche a été essentiellement clinique. Dès lors que les gliflozines ont un effet puissant sur le risque d'insuffisance cardiaque de patients ayant un DT2, dès lors que cet effet paraît indépendant de la variation glycémique obtenue, ces molécules ne permettraient-elles pas d'améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque avérée, qu'ils soient ou non diabétiques, voire plus, que leur insuffisance cardiaque soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou non ?

C'est ainsi que plusieurs laboratoires commercialisant des gliflozines ont permis que soient débutés des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des gliflozines contre placebo (voir **tableau I**) dont l'étude DAPA-HF (dont les résultats ont été présentés lors de l'ESC et publiés dans le *New England Journal of Medicine* le 19 septembre 2019).

Parmi les études en cours évaluant des gliflozines chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, l'évaluation peut porter chez des patients ayant un DT2 ou n'en ayant pas, chez des patients ayant

une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou préservée et 5 études évaluent des critères majeurs (décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) en critère principal, la mortalité totale faisant partie des critères secondaires : les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved évaluant l'empagliflozine, les études DAPA-HF et DELIVER évaluant la dapagliflozine et l'étude SOLOIST-WHF évaluant la sotaligliflozine. Ces études auront enrôlé au total plus de 20 000 patients et la totalité de leur résultats devrait être connue dans les 2 ans à venir.

■ L'étude DAPA-HF

L'étude DAPA-HF a donc évalué si la dapagliflozine peut améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, qu'ils aient ou non un DT2.

1. Protocole

Les points importants à retenir concernant le protocole de cette étude sont les suivants :

- DAPA-HF a été un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo ;
- la molécule évaluée, la dapagliflozine, l'a été à dose fixe en une prise par jour : 10 mg par jour ;
- les patients inclus pouvaient ou non avoir un DT2 ;
- ils devaient avoir une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG < 40 % et une élévation du NT-proBNP (≥ 600 pg/mL ou ≥ 400 pg/mL en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque lors des 12 mois précédents ou ≥ 900 pg/mL en cas de fibrillation ou flutter atrial) ;
- le critère primaire évalué était composé des décès CV et d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, cette dernière étant définie par une hospitalisation non programmée pour une insuffisance cardiaque ou par une consultation en

urgence pour une insuffisance cardiaque justifiant d'un traitement intraveineux ;

- l'hypothèse évaluée était celle d'une réduction du risque, postulée à 20 %, conduisant à inclure 4 500 patients pour obtenir une puissance de 90 % avec un taux d'événements de 11 % dans le groupe contrôle ;
- l'étude a été conduite par les événements ($n = 844$) avec une analyse hiérarchisée des critères secondaires et l'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

2. Résultats

Les points importants à retenir concernant les résultats sont les suivants :

- 4 744 patients ont été inclus ;
- ils étaient âgés en moyenne de 66 ans ;
- 42 % étaient diabétiques, 40 % avaient une fibrillation atriale et la FEVG était en moyenne à 31 % ;
- ils recevaient un traitement de l'insuffisance cardiaque adapté aux preuves de bénéfice clinique (IEC ou ARA2 ou sacubitril/valsartan : 93 % ; bêta-bloquants : 96 % ; antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes : 71 % ; diurétiques : 93 %) ;
- le suivi médian a été de 18,2 mois pendant lesquels 888 événements du critère primaire sont survenus ;
- il y a eu 386 événements (16,3 %) du critère primaire dans le groupe sous dapagliflozine et 502 (21,2 %) dans le groupe sous placebo (**fig. 1**), soit une diminution significative et relative du risque de 26 % (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ; $p < 0,00001$) ;
- la dissociation des courbes de Kaplan-Meier des événements du critère primaire a été précoce, effective avant le 3^e mois de suivi ;
- en tenant compte de l'analyse hiérarchisée prédéfinie, tous les principaux critères secondaires évalués ont été significativement diminués (**fig. 2**) ;
- il y a eu une diminution significative de la mortalité totale (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ; $p = 0,02$) ;
- les résultats sur le critère principal ont été homogènes que les patients aient eu

Études par molécule	Nombre de patients inclus (réel ou prévu)	Durée prévue (mois)	Maladie	Objectif primaire	Date prévue ou aboutie des résultats
Empagliflozine					
RECEDE-HF	34	1,5	ICFEA	Natriurèse	2019
EMBRACE-HF	60	3	ICFEA ou ICFEP	Pression artérielle pulmonaire	2019
Empire HF	189	3	ICFEA	Variations du NT-proBNP	2019
EMPA-VISION	86	3	ICFEA ou ICFEP	Évolution du rapport PCr/ATP	2019
EMPA-RESPONSE	80	1	IC aiguë	Dyspnée, poids, durée d'hospitalisation, peptides natriurétiques	2019
ELSI	84	3	ICFEA ou ICFEP	Concentration tissulaire en sodium	2019
EMPERIAL-Reduced	300	3	ICFEA	Capacité d'exercice par le test de marche de 6 minutes	2019
EMPERIAL-Preserved	300	3	ICFEP	Capacité d'exercice par le test de marche de 6 minutes	2019
SUGAR	130	10	DT2 et ICFEA	Volumes ventriculaires gauches	2020
EMMY	476	6,5	IDM aigu avec ou sans DT2	Peptides natriurétiques	2020
EMPA Acute HF	56	1	DT2 et IC aiguë	Débit cardiaque	2020
ERA HF	128	2	ICFEP	Pressions pulmonaires	2020
ERA TROPISM	80	6	ICFEP	Volumes ventriculaires gauches	2020
EMPA	50	1	DT2 et IC stable sous diurétiques	Natriurèse	2022
EMPEROR-Reduced	2 850	38	ICFEA	Décès CV et hospitalisations pour IC	2020
EMPEROR-Preserved	4 126	38	ICFEP	Décès CV et hospitalisations pour IC	2020
Dapagliflozine					
DEFINE-HF	250	3	DT2 et ICFEA	Peptides natriurétiques	Septembre 2019
PRESERVED-HF	320	3	DT2, IG et ICFEP	Peptides natriurétiques	2019
DAPA-HF	4 744	36	ICFEA	Décès CV et hospitalisations pour IC	Septembre 2019
DELIVER	4 700	33	ICFEP	Décès CV et hospitalisations pour IC	2021
Canagliflozine					
CANDLE	250	6	vs glimépiride DT2 et IC NYHA I à III	Peptides natriurétiques	2017
Sans acronyme	88	3	vs sitagliptine, DT2 et IC NYHA I à III	Pic de VO ₂	2019
Ertugliflozine					
ERTU-GLS	120	6	DT2 et IC stade B	Strain longitudinal	2020
ERADICATE-HF	36	3	DT2 et ICFEA ou ICFEP	Réabsorption sodique proximale	2021
Sotagliflozine					
SOLOIST-WHF	4 000	32	DT2 et IC	Décès CV et hospitalisations pour IC	2021
ICFEA : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée ; ICFEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée ; DT2 : diabète de type 2 ; IG : intolérance au glucose ; IC : insuffisance cardiaque ; CV : cardiovasculaire.					

Tableau I : Principales études évaluant des gliflozines chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée ou préservée qu'ils aient ou non un diabète de type 2.

Comptes rendus ESC

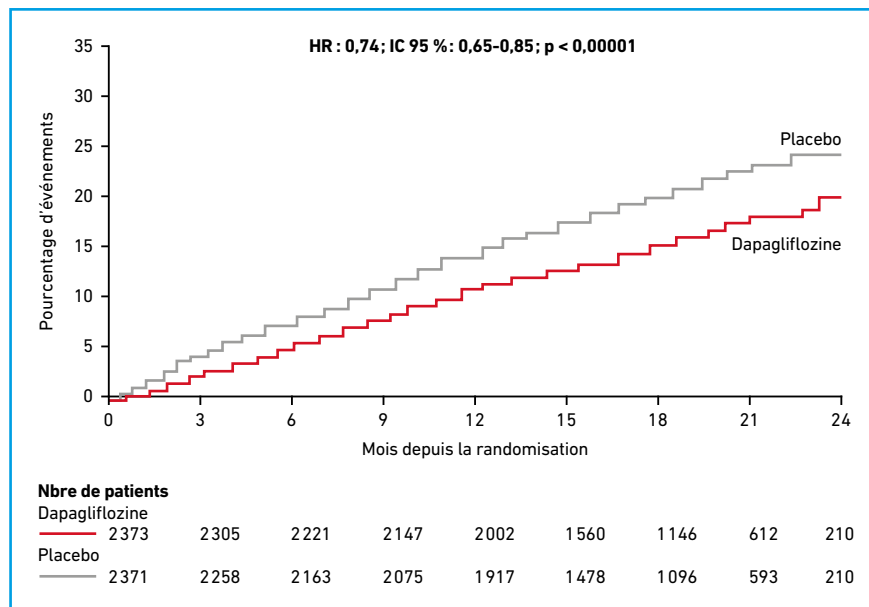


Fig. 1 : Étude DAPA-HF : résultats sur le critère principal (décès CV, hospitalisation ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque).

Critère	Dapagliflozine (n = 2373)	Placebo (n = 2371)	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Décès CV, hospitalisation ou visite urgente pour IC	386 (16,3 %)	502 (21,2 %)	0,74 (0,65-0,85)	< 0,001
Hospitalisation ou visite urgente pour IC	237 (10,0 %)	326 (13,7 %)	0,70 (0,59-0,83)	< 0,001
Hospitalisation pour IC	231 (9,7 %)	318 (13,4 %)	0,70 (0,59-0,83)	< 0,001
Décès CV	227 (9,6 %)	273 (11,5 %)	0,82 (0,69-0,98)	0,03
Décès CV ou hospitalisation IC	382 (16,1 %)	495 (20,9 %)	0,75 (0,65-0,85)	< 0,001
Décès toutes causes	276 (11,6 %)	329 (13,9 %)	0,83 (0,71-0,97)	0,02*

0,4 0,8 1,0 1,2

Dapagliflozine meilleure Placebo meilleure

Fig. 2 : Étude DAPA HF : résultats sur les principaux critères évalués.

ou non un diabète à l'inclusion (patients avec diabète : HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,63-0,90 ; patients sans diabète : HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,60-0,88) ;

– il y a eu une amélioration de la qualité de vie à 8 mois sous dapagliflozine par rapport au placebo, telle qu'évaluée par le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ;

– il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'une insuffisance rénale, ni en ce qui concerne la survenue d'hypoglycémies, d'amputations des membres inférieurs ou de fractures.

Commentaires

Ainsi s'écrit l'histoire inattendue d'un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque :

– son effet bénéfique potentiel est apparu dans des essais qui n'étaient pas destinés à démontrer un bénéfice mais simplement une sécurité d'emploi chez des patients ayant un DT2 : l'objectif de son évaluation initiale n'était ainsi pas de démontrer un bénéfice quelconque mais seulement une absence d'effet CV délétère... ;

– une prévention du risque d'insuffisance cardiaque ayant été démontrée,

une évaluation dans l'insuffisance cardiaque avérée en a résulté sans que la raison de l'utilisation d'un tel traitement dans cette maladie ne repose sur un schéma physiopathologique préétabli, sans mécanisme d'action préalablement identifié comme potentiellement adapté à l'insuffisance cardiaque, pas de modèle hémodynamique ou neuro-humoral préalable ayant conduit à envisager dès le début qu'il pouvait s'agir d'un traitement de l'insuffisance cardiaque ;

– et, au total, un traitement qui diminue la mortalité totale, qui diminue le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et qui améliore la qualité de vie de patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée et déjà traités de façon adaptée.

Conclusions en 6 questions

Quelles sont les questions maintenant posées ?

>>> La première est : quand disposerons-nous de ce traitement en France ? En effet, la France est un pays dans lequel aucune gliflozine n'était commercialisée à la date de la publication des résultats de l'étude DAPA-HF et ce, 3 ans après la publication des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME. En d'autres termes, en France (mais il ne s'agit pas du seul pays dans ce cas), il est possible de traiter le diabète de type 2 avec des traitements dont l'effet clinique est inconnu (metformine, sulfamides, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase), neutre (glinides, gliptines, insulines, certains arGLP1) ou délétère (saxagliptine) mais, parmi les traitements bénéfiques, seulement avec certains arGLP1 (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) mais pas avec les gliflozines.

>>> La deuxième est : si l'on disposait de ce traitement, quelle place aurait-il dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ? La réponse coule de source du fait de la chronologie de son développement dans l'insuffisance cardiaque : après les bloqueurs du système rénine-angiotensine,

après les bêtabloquants et après les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes. On peut toutefois et naturellement envisager qu'il puisse être prescrit sans qu'il y ait un de ces traitements de fond en cas d'intolérance à celui-ci. Une place plus précoce dans le traitement n'est pas envisageable en l'état actuel des données disponibles. Retenons toutefois que le bénéfice clinique des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque, pour aussi majeur qu'il apparaisse dans l'étude DAPA-HF, n'est le fait que d'un seul essai thérapeutique contrôlé. Il justifie donc d'être confirmé par un autre essai du même type, sachant qu'un effet classe est fortement probable dans l'insuffisance cardiaque avec ces molécules.

>>> La troisième est : est-ce qu'un bénéfice clinique sera aussi observé dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ? Il y a eu tellement de déconvenues dans ce domaine que tout pronostic en la matière est hasardeux. Il faudra donc attendre 2020 et les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved,

puis 2021 et ceux des études DELIVER et SOLOIST-WHF (concernant le sous-groupe à FEVG préservée) pour connaître la réponse à cette question.

>>> La quatrième est : qu'est-ce qui explique le bénéfice d'une gliflozine dans l'insuffisance cardiaque ? Et ce, tant en matière de prévention que de traitement de cette maladie ? Et ce, sachant que l'effet est précoce ? De nombreuses études expérimentales et cliniques sont en cours pour élucider ce qui reste encore un mystère, mais s'il apparaît que l'effet n'est pas hémodynamique ou neuro-humoral (ce que suggèrent les données juste publiées de l'étude DEFINE-HF), il se pourrait que l'on soit à l'aube d'une nouvelle ère dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (allant vers des voies métaboliques ou tissulaires par exemple ?).

>>> La cinquième est : dès lors qu'il y a un effet de prévention de l'insuffisance cardiaque tel qu'il est apparu chez les diabétiques de type 2 non préalablement insuffisants cardiaques, un tel traitement

ne pourrait-il pas être envisagé à titre préventif chez des patients à haut risque d'insuffisance cardiaque, diabétiques ou non, hypertendus ou non ? Il y a là un domaine de recherche à envisager.

>>> La sixième est : dès que ce traitement sera disponible en France (ne désespérons pas...), les cardiologues vont-ils, par ce biais, se mettre à l'utiliser au-delà de l'insuffisance cardiaque et donc à prendre en charge le diabète de type 2 afin de permettre de réduire leur risque cardiovasculaire, et ce, comme ils l'ont fait depuis le milieu des années 1990 avec les dyslipidémies ?

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.