

## Exénatide : un an de traitement améliore la fonction bêta-cellulaire chez les diabétiques de type 2

L'exénatide est un incrétino-mimétique agoniste du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), qui a reçu une autorisation européenne de mise sur le marché pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. L'exénatide devrait être prochainement commercialisé en France dans ces indications.

Une étude présentée lors de la 43<sup>e</sup> Réunion annuelle de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), a comparé chez 68 patients atteints de DT2, les effets de l'exénatide à ceux de l'analogue  $\beta$ -secrétoire, le contrôle glycémique et le poids. Cette étude multicentrique (Etats-Unis, Finlande, Pays-Bas, Suède) a randomisé ces DT2 non contrôlés par la metformine (HbA<sub>1c</sub> : 7,5  $\pm$  0,1%), en maintenant la metformine, soit à l'exénatide (5  $\mu$ g 2 x jour pendant les 4 premières semaines, puis 10  $\mu$ g 2 x jour à 20  $\mu$ g 3 x j jusqu'à la fin de l'étude) (n = 36), soit

à l'insuline glargine (n = 32). L'étude a duré 52 semaines et les critères d'évaluation étaient la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques, le contrôle glycémique et les variations pondérales. Après 52 semaines, les DT2 du groupe exénatide présentaient des améliorations significatives (vs glargine) de la fonctionnalité des cellules  $\beta$  : sécrétion de peptide C en réponse à l'arginine supérieure de 146 % (ratio moyen  $\pm$  SEM par rapport aux valeurs basales de 3,19  $\pm$  0,24 vs 1,31  $\pm$  0,07 pour exénatide et glargine respectivement ; P < 0,0001), la sécrétion de première phase de peptide C induite par le glucose était supérieure de 52 % (ratio moyen  $\pm$  SEM par rapport aux valeurs basales de 1,75  $\pm$  0,10 vs 1,16  $\pm$  0,06 pour exénatide et glargine respectivement ; P < 0,0001) et la sécrétion de seconde phase de peptide C induite par le glucose était augmentée de 185 % (ratio moyen  $\pm$  SEM par rapport aux valeurs basales de 3,05  $\pm$  0,22 vs 1,08  $\pm$  0,05 pour exénatide et glargine respectivement ; P < 0,0001). Le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> de 7,5  $\pm$  0,1 % à l'inclusion s'est amélioré de manière comparable dans les deux groupes (à 52 semaines : -0,8  $\pm$  0,1 % sous exénatide et -0,7  $\pm$  0,2 % sous glargine, NS). Le poids des patients (poids moyen : 91,4  $\pm$  1,6 kg à l'inclusion) a diminué en moyenne de 3,6  $\pm$  0,6 kg sous exénatide, alors qu'il a augmenté en moyenne de 1,0  $\pm$  0,8 kg sous glargine, soit une différence totale moyenne non significative de

4,6 kg entre les deux groupes à 52 semaines. Les principaux effets indésirables constatés étaient ceux attendus : nausées chez 47 % des patients sous exénatide, dans la plupart des cas, légères à modérées, et s'atténuant généralement avec le temps, et incidence d'hypoglycémie plus faible sous exénatide que sous glargine (respectivement chez 8,3 % et 24,2 % des patients). Cette amélioration significative de la fonction des cellules  $\beta$  chez des patients ayant un diabète de type 2, traités pendant 52 semaines par exénatide, en association à la metformine, confirme donc les résultats des études précliniques et des études cliniques de plus courte durée précédemment rapportés.

### Référence

[1] Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One year treatment with exenatide improves  $\beta$  cell function and glycaemic control in metformine treated type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S111-S112 [Abstract O251].

*D'après la conférence de presse organisée par Lilly, le 18 septembre 2007, à Amsterdam (Pays-Bas), dans le cadre de la 43<sup>e</sup> Réunion annuelle de l'EASD, avec la participation des Docteurs M. Bunck et M. Diamant (Amsterdam, Pays-Bas) et M. Trautmann (Eli-Lilly, Etats-Unis).*

**J.-P. Sauvanet**

## La vildagliptine (Galvus®), approuvée en Europe pour le traitement du diabète de type 2

La vildagliptine (Galvus®) est un nouvel antidiabétique oral (ADO) de la classe des inhibiteurs de la *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-4), encore dénommée « gliptines », agissant sur l'effet incrétine, altéré chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Cette nouvelle classe d'ADO, en inhibant sélectivement la DPP-4, cible le dysfonctionnement des îlots pancréatiques, responsable de l'hyperglycémie chez les DT2, en agissant à la fois sur les cellules alpha-pancréatiques pour

diminuer la production excessive de glucagon, et sur les cellules bêta-pancréatiques pour stimuler la production d'insuline, et ceci uniquement en présence d'une hyperglycémie, de manière glucose-dépendante, notamment après les repas.

Au cours des essais cliniques menés avec la vildagliptine, une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) a été observée en association aux ADO les plus communément utilisés (metformine, sulfonurée, pioglitazone) chez les patients chez lesquels ces ADO utilisés seuls ne permettaient pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat [Bosi et al., *Diabetes Care* 2007 ; Garber

et al., *ADA* 2007 ; Rosenstock et al., *Diabetes, Obes Metab* 2007]. Cette réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> était obtenue sans gain de poids et avec une faible incidence d'hypoglycémie. L'incidence globale des effets secondaires de Galvus® s'est avérée comparable à celle du placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Galvus® lors des essais cliniques étaient des tremblements, des céphalées, des vertiges et des infections des voies aériennes supérieures.

L'autorisation de mise sur le marché délivrée par les Autorités de santé européennes à Galvus® porte sur son utilisation dans le traitement du DT2, en

bithérapie orale (en une ou deux prises par jour selon le dosage), en association avec :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie ;
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant,

et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ;

- en association avec une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

La vildagliptine (Galvus®) avait déjà reçu un avis favorable de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, en

février 2007, et un complément d'étude portant sur la tolérance chez les patients insuffisamment rénaux a récemment été soumis à la FDA.

*D'après le communiqué de presse de Novartis Pharma du 9 octobre 2007.*

**J.-P. Sauvanet**

### Création d'un Institut mondial du diabète

Johnson & Johnson annonce la création d'un Institut mondial du diabète, « l'Institut du Diabète Johnson & Johnson », destiné à apporter une éducation et une formation de pointe aux professionnels de santé impliqués dans cette pathologie. Les différentes filiales de Johnson & Johnson dans le monde vont investir les ressources nécessaires pour ouvrir des centres de formation dans leur pays, développés en collaboration avec les institutions internationales et les sociétés savantes concernées, telles l'Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) en France. Les premiers centres ouvriront fin 2007 en Chine, aux États-Unis et au Japon. L'ouverture d'un centre situé en France est prévue pour mi-2008, et permettra d'organiser des séances annuelles de formation, destinées aux médecins, infirmières et autres professionnels de santé impliqués dans les soins aux personnes diabétiques. Cette formation, assurée par des experts nationaux reconnus, sera basée sur les recommandations et pratiques de prise en charge du diabète propres à chaque pays, avec une orientation particulière vers les outils et technologies existantes et les moyens de les mettre en pratique en situation réelle pour mieux résoudre les questions et problèmes qui se posent aux patients diabétiques et à leur famille.

*D'après le communiqué de presse de Johnson & Johnson du 17 octobre 2007.*

**J.-P. Sauvanet**

### L'obésité abdominale en France : le programme épidémiologique ORNICAR

L'obésité abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire, aisément identifiable par la mesure du périmètre abdominal. Elle est fréquemment rencontrée, mais sa prévalence exacte chez les adultes consultant en médecine de ville restait mal connue. Le programme épidémiologique ORNICAR (ObseRvatoire du Niveau de risque CARdiovasculaire), établi par un comité d'experts français présidé par le Professeur Jacques Bringer (CHU de Montpellier), avec le soutien de sanofi-aventis, a donc pour objectif d'estimer la prévalence de l'obésité abdominale en France. Ce programme comporte deux volets : 1) une étude transversale de prévalence de l'obésité abdominale, menée au cours d'une journée en 2006, avec également la mesure des autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie) et un bilan sanguin ; 2) un suivi longitudinal (de trois ans) de la prise en charge des facteurs de risque, qui s'achèvera en 2009.

Les résultats de l'étude transversale sont maintenant disponibles. Elle a été menée chez 2 294 adultes (1 179 femmes et 1 115 hommes), consultant en médecine de ville chez 1 125 médecins généralistes, 166 cardiologues et 116 endocrinologues, quel que soit le motif de consultation. Chez ces adultes, la prévalence de l'obésité abdominale est de 55,9 % chez les femmes et de 47,9 % chez les hommes. Le périmètre abdominal augmente avec l'âge, en par-

ticulier à partir de 60 ans chez les femmes et de 50 ans chez les hommes ; il est inversement corrélé à l'activité physique et au niveau d'études. Il existe une forte corrélation entre un périmètre abdominal élevé et l'augmentation de la prévalence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie). L'impact de l'augmentation du périmètre abdominal est particulièrement important sur la prévalence du diabète de type 2 : ainsi, chez les femmes dont le périmètre abdominal est supérieur à 103 cm, la prévalence du diabète de type 2 est de 31,2 % ; chez les hommes dont le périmètre abdominal est supérieur à 112 cm, la prévalence du diabète de type 2 est de 34,3 %.

La simple mesure du périmètre abdominal, au moyen d'un mètre-ruban, permet donc d'identifier les patients ayant une obésité abdominale, de les sensibiliser à leur risque vasculaire, facilitant ainsi la mise en place de mesures adaptées, notamment hygiéno-diététiques, visant à corriger les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables. Ce geste simple, la mesure du périmètre abdominal, devrait donc être systématiquement réalisé chez tous les adultes qui consultent en médecine de ville, et plus particulièrement chez les sujets les plus exposés (femmes de plus de 60 ans et hommes de plus de 50 ans).

*D'après le communiqué de presse de sanofi-aventis du 16 octobre 2007.*

**J.-P. Sauvanet**