

INFO-CONGRÈS

Optimisation de la prise en charge du patient diabétique : une sélection de quelques essais cliniques présentés au Congrès 2004 de l'American Diabetes Association

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2), J.C. PHILIPS (3)

RÉSUMÉ : Le 64^{ème} congrès scientifique de l'American Diabetes Association a réservé une session spéciale pour la présentation des résultats de trois grands essais cliniques : 1) le premier essai multicentrique international de transplantation d'îlots de Langerhans selon le protocole dit d'Edmonton avec comme objectif primaire de restaurer l'insulino-indépendance chez des patients diabétiques de type 1 après une année de suivi; 2) trois études-pivot de 30 semaines avec l'exénatide (exendin-4), un nouvel insulinosécrétagogue analogue du glucagon-like peptide-1 à longue durée d'action, chez des patients diabétiques de type 2 traités par soit metformine, soit un sulfamide, soit encore une combinaison metformine-sulfamide; et 3) l'étude CARDS ("Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study") de prévention primaire des complications cardio-vasculaires avec l'atorvastatine 10 mg chez 2.838 patients diabétiques de type 2 à risque. Nous présenterons ici brièvement les principaux résultats et conclusions de ces essais thérapeutiques qui ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients diabétiques de type 1 ou de type 2.

OPTIMIZING THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS : SELECTED CLINICAL TRIALS FROM THE 2004 CONGRESS OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

SUMMARY : The 64th scientific congress of the American Diabetes Association had a special session devoted to the presentation of the results from three clinical trials : 1) the first multicentre international trial of pancreatic islet transplantation according to the so-called Edmonton protocol with the primary endpoint of restoring insulin independence in type 1 diabetic patients ; 2) three pivotal studies of 30 weeks testing both the efficacy and safety of exenatide (exendin-4), a new insulin secretagogue that is a long-acting analogue of glucagon-like peptide-1, in patients with type 2 diabetes treated with either metformin, or a sulfonylurea, or a metformin-sulfonylurea combination; and 3) the "Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study" (CARDS), a placebo-controlled primary prevention trial of cardiovascular complications using atorvastatin 10 mg in 2 838 at risk patients with type 2 diabetes. The main results and conclusions of these trials are briefly presented as they open new perspectives in the management of patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus

KEYWORDS : *Atorvastatin – Diabetes mellitus – Exendin – Glucagon-like peptide-1 - Islet transplantation - Randomised clinical trials*

INTRODUCTION

Les innovations thérapeutiques doivent apporter les preuves de leur efficacité et de leur sécurité dans de grands essais cliniques contrôlés pour répondre aux exigences de la médecine factuelle (Evidence-Based Medicine ») (1). Les résultats de ces résultats sont souvent présentés en primeur lors de grands congrès internationaux et ce, avant la publication complète originale. Nous présentons ici les résultats de trois essais thérapeutiques qui ont été exposés lors du 64ème congrès scientifique de l'American Diabetes Association (ADA) qui a eu lieu à Orlando, Floride du 4 au 8 juin 2004.

1) TRANSPLANTATION D'ÎLOTS DE LANGERHANS DU PANCRÉAS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 : PREMIER ESSAI MULTICENTRIQUE INTERNATIONAL

Le rêve de tout patient diabétique de type 1, caractérisé par une insulinoindépendance totale vis-à-vis des injections d'insuline, est de pou-

voir, un jour, récupérer une complète autonomie et échapper ainsi aux servitudes et aléas inhérents à ce type de traitement. Les résultats spectaculaires de l'étude pilote réalisée à Edmonton (Canada) (2) démontrant une restauration de l'insulino-indépendance chez 100 % de 7 patients traités par injection d'îlots de Langerhans du pancréas dans la veine porte avaient soulevé de grands espoirs dont nous avons fait part dans la revue (3). Ces résultats avaient été obtenus grâce à une technique plus performante d'isolation des îlots et une nouvelle méthode d'immunosuppression évitant les médicaments toxiques pour les cellules B (notamment les glucocorticoïdes et la ciclosporine) (2) Ce protocole avait été cependant réalisé dans une seule institution et il était capital de savoir s'il pouvait être exporté dans d'autres centres et, à terme, proposé à un grand nombre de patients diabétiques de type 1. Les patients qui paraissent être les plus à même de bénéficier de ce type de traitement sont ceux présentant soit une instabilité glycémique majeure (avec comas hypoglycémiques à répétition), soit des complications de microangiopathie progressant rapidement mal-

(1) Professeur, Chef de Service (2) Assistant (3) Résident spécialiste, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

TABLEAU I : PRINCIPAUX RÉSULTATS, À UN AN DE SUIVI, DU PREMIER ESSAI CLINIQUE MULTICENTRIQUE INTERNATIONAL DE GREFFE D'ÎLOTS DE LANGERHANS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

Nombre de centres impliqués	9
Nombre total de patients greffés	36
Insulino-indépendance à 1 an avec HbA _{1c} normale	19/36 (53 %)
Insulino-requérance, mais avec HbA _{1c} améliorée	7/36 (19 %)
Greffon non fonctionnel d'emblée (échec primaire)	6/36 (17 %)
Sortis de l'étude	4/36 (11 %)
Nombre de greffes pour obtenir l'insulino-indépendance	
1 seule procédure	5/19 (26 %)
2 procédures	7/19 (37 %)
3 procédures	7/19 (37 %)
Nombre de patients avec peptide-C positif	26/36 (72 %)
Taux d'HbA _{1c} à un an (N : 4 à 6 %)	
Patients avec insulino-indépendance	5,71 %
Patients avec insulino-requérance	6,23 %
Patients avec un échec primaire	7,60 %

gré des traitements spécifiques en raison d'un équilibre glycémique imparfait.

J. Shapiro, premier auteur de la publication originale de 2000 (2), a présenté au congrès de l'ADA les résultats du premier essai international multicentrique utilisant le protocole mis au point à Edmonton (4). Neuf centres ont participé à l'étude et ont inclus un total de 36 patients. Le suivi prévu est de 3 ans, mais seuls les résultats préliminaires à un an ont été présentés. Le critère d'évaluation principal de l'étude est l'insulino-indépendance avec un bon contrôle glycémique une année après la greffe. Tous les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur comprenant du daclizumab (un anticorps monoclonal contre l'interleukine-2) et du sirolimus/tacrolimus. Les résultats principaux sont résumés dans le tableau I. Six patients sur 36 (soit 17 %) ont présenté un échec primaire de la procédure faisant en sorte que les cellules B greffées ont très rapidement perdu toute fonction endocrine décelable. Le critère principal d'insulino-indépendance à 1 an a été atteint dans un peu plus de la moitié des cas (19 patients sur 36). Parmi ces patients, seulement un quart des cas ont réalisé cet objectif après une seule injection, alors que les autres ont nécessité 2 ou 3 injections d'îlots de donneurs différents (ce qui avait déjà été le cas dans la publication originale). Par ailleurs, 20 % environ des sujets, bien que n'ayant pas atteint l'objectif de l'insulino-indépendance, bénéficient d'une sécrétion de pep-

tide-C (témoignant de l'existence d'un certain capital de cellules B fonctionnelles) qui leur permet d'avoir une nette amélioration du contrôle glycémique. Parmi les sujets peptide-C positifs à un an (72 % de la cohorte), le taux d'HbA_{1c} était excellent lors de la première évaluation annuelle, soit 5,71 % chez les sujets insulino-indépendants et 6,23 % chez ceux devant encore recevoir de l'insuline (comparativement à 7,6 % chez les patients qui ont présenté un échec primaire de la greffe). De plus, chez tous ces patients, la stabilité glycémique était nettement améliorée, avec notamment beaucoup moins d'hypoglycémies sévères.

Les critères de succès de la technique consistent en une qualité adéquate des îlots greffés, une masse d'îlots suffisante et un meilleur taux d'HbA_{1c} au moment de la greffe (6,88 % chez les sujets qui évolueront vers l'insulino-indépendance complète *versus* 8,46 % chez les sujets qui vont toujours requérir de l'insuline malgré un taux de peptide-C restant positif). Par contre, il apparaît qu'un élément-clé d'échec primaire réside dans une concentration non optimale des deux immunosuppresseurs sirolimus et tacrolimus durant les 5 premiers jours suivant la greffe. En ce qui concerne la sécurité de la procédure, il n'y a pas eu de complications graves : aucun décès, aucune thrombose centrale de la veine porte (mais bien parfois de branches accessoires), aucune infection majeure (notamment à cytomégalovirus), aucun cancer. Par contre, les effets indésirables, liés à l'immunosuppression, ont été nombreux : ulcérations buccales dans plus de 90 % des cas, atteintes de la lignée sanguine chez plus de 80 % des patients, ...

Ainsi, les résultats présentés démontrent que le protocole d'Edmonton est exportable, mais que le succès est encore loin d'être systématique et, en tout cas, moins miraculeux que ceux rapportés dans la série initiale (2). Par ailleurs, la tolérance clinique et biologique reste imparfaite. Enfin, la procédure (isolation des îlots, technique d'injection, suivi des patients) demande un travail multidisciplinaire considérable et coûteux de telle sorte que cette modalité thérapeutique reste encore du domaine de la recherche et de la thérapeutique d'exception. Ses avantages et inconvénients doivent être mis en balance avec ceux de la greffe de pancréas *in toto*. Les progrès attendus dans les prochaines années devraient cependant permettre d'améliorer tant l'efficacité que la sécurité de cette nouvelle technique, susceptible de rencontrer, peut-être un jour, le rêve de nombreux patients diabétiques de type 1 (3). Rappelons que le Registre Belge du Diabète, auquel collaborent la plupart

des universités du pays, a un programme de recherche de pointe dans ce domaine qui a déjà débouché sur quelques premières applications cliniques.

2) ÉTUDES-PIVOT AVEC L'EXENATIDE UN ANALOGUE DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1, DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est caractérisé, outre par une insulino-résistance hépatique et musculaire, par un déficit au moins relatif de l'insulinosécrétion (5). Les médicaments disponibles pour stimuler l'insulinosécrétion sont les sulfamides hypoglycémisants (ou sulfonurées) et, plus récemment, les glinides (dont le seul commercialisé en Belgique est le répaglinide). Ces médicaments stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de la glycémie, ce qui peut exposer le patient diabétique à un risque d'hypoglycémies. La recherche de nouveaux insulinosécrétagogues s'est intéressée aux hormones digestives naturelles (appelées hormones incrétines), en particulier le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sécrété par les cellules L de l'intestin grêle (6). Cette hormone exerce plusieurs effets métaboliques intéressants pour le patient diabétique de type 2 : 1) stimulation de l'insulinosécrétion proportionnellement à la glycémie ambiante, avec absence de stimulation en cas d'hypoglycémie; 2) ralentissement de la vidange gastrique ; 3) diminution de l'appétit; 4) réduction de la sécrétion et des concentrations circulantes de glucagon ; et 5) effet trophique sur les cellules B, en potentialisant leur prolifération et en diminuant leur apoptose (effet démontré chez l'animal). Le GLP-1 a cependant comme inconvénient d'avoir une demi-vie extrêmement courte, ce qui impose une administration par perfusion continue intraveineuse. La recherche s'est donc orientée dans deux directions : soit développer des analogues du GLP-1 à action plus prolongée susceptibles d'être administrés par voie sous-cutanée, soit recourir à des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de dégradation du GLP-1, la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), qui potentialisent l'effet du GLP-1 sécrété naturellement en réponse au repas (ces inhibiteurs offrent l'avantage d'être résorbés *per os*) (6).

Les résultats de trois grandes études-pivot avec l'exénatide ont été présentés au dernier congrès de l'ADA (7-9). L'exénatide est un peptide synthétique de l'exendine-4, peptide naturel isolé initialement du venin d'un lézard appelé *Gila Monster*. Ce peptide de 39 acides aminés a 53 % d'homologie de séquence avec le GLP-1, exerce une action agoniste complète sur le

récepteur du GLP-1 et est résistant vis-à-vis de la DPP-IV. Dès lors, il est doté des activités du GLP-1 citées ci-dessus, tout en offrant l'avantage d'une plus longue demi-vie, ce qui autorise son administration par voie sous-cutanée en deux (et même éventuellement une) injections par jour (10). Jusqu'à présent, seules quelques études à court terme (4 semaines) avaient été publiées (11, 12). Elles ont montré des résultats intéressants en termes de sécrétion insulinaire et d'amélioration du profil glycémique chez des patients diabétiques de type 2, effets qui devaient encore être confirmés à plus long terme dans de grandes études contrôlées de phase IIIa avant de soumettre un dossier d'enregistrement auprès de la «Food and Drug Administration». Les trois études concernent chacune une population diabétique de type 2 particulière, la première traitée par metformine seule (7), la deuxième traitée par un sulfamide hypoglycémiant (8), enfin la troisième traitée par une combinaison sulfamide-metformine (9). Toutes ont adopté un protocole identique : après 4 semaines de « run in » sous placebo, les patients ont été randomisés en 3 groupes, placebo, exénatide 2 x 5 µg par jour et exénatide 2 x 10 µg/jour (après 4 semaines à la dose initiale de 2 x 5 µg/jour). Les résultats ont été remarquablement concordants dans les trois études avec une diminution significative du taux d'HbA_{1c} et une augmentation du pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles recommandées par l'ADA (HbA_{1c} < 7 %) (Tableau II). Il existe un effet dose-réponse. Par comparaison au placebo, la diminution du taux d'HbA_{1c} a été d'environ 0,5 % avec la dose de 2 x 0,5 µg/jour et de 0,8-0,9 % avec la dose de 2 x 10 µg/jour d'exénatide et ce, dans les 3 études présentées. Il est intéressant de noter que cette amélioration métabolique est associée à une diminution, modérée mais significative, du poids corporel, alors qu'habituellement la réduction de l'hyperglycémie, et donc de la glucosurie, se traduit plutôt par une prise de poids. Les hypoglycémies graves ont été quasi inexistantes et les hypoglycémies légères à modérées n'ont pas (ou seulement peu dans une étude), augmenté, avec l'addition d'exénatide. Les nausées représentent l'effet indésirable le plus fréquemment observé, surtout en début de traitement avec disparition progressive par la suite. Dans une des études, le suivi a été prolongé jusqu'à un an chez une moitié des patients environ avec un remarquable maintien de l'amélioration métabolique observée à 30 semaines.

Les résultats de ces études-pivot devraient amener prochainement à la constitution d'un dossier d'enregistrement de ce nouveau médica-

TABLEAU II : ETUDES-PIVOT, CONTRÔLÉES VERSUS PLACEBO, AVEC L'EXÉNATIDE (EXE) DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 : EFFETS DE L'AJOUT DE L'EXÉNATIDE (2 INJECTIONS SOUS-CUTANÉES À 5 OU 10 µG PAR JOUR) AU TRAITEMENT ORAL EN COURS CHEZ DES PATIENTS IMPARFAITEMENT ÉQUILIBRÉS, ANALYSÉS EN «INTENTION DE TRAITER» APRÈS UN SUIVI DE 30 SEMAINES. IMC : INDICE DE MASSE CORPORELLE

	Traitement	Delta HbA _{1c}	HbA _{1c} < 7 %	Delta poids	Hypos (*)
		%	% patients	kg	%
<i>Metformine seule</i> (n = 336) HbA _{1c} basale : 8,2 ± 1,1 % IMC : 34,2 ± 5,9 kg/m ²	Placebo	0,00 ± 0,11	13	- 0,3 ± 0,3	5,3
	EXE 5 µg	-0,46 ± 0,11	32	- 1,6 ± 0,4	4,5
	EXE 10 µg	- 0,86 ± 0,11	43	- 2,8 ± 0,5	5,3
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,05	NS
<i>Sulfamides seuls</i> (n = 377) HbA _{1c} basale : 8,6 ± 1,2 % IMC : 33,4 ± 5,6 kg/m ²	Placebo	+0,1 ± 0,1	9	- 0,6 ± 0,3	?
	EXE 5 µg	- 0,5 ± 0,1	33	- 1,6 ± 0,3	?
	EXE 10 µg	- 0,9 ± 0,1	41	- 1,6 ± 0,3	?
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,05	
<i>Metformine + sulfamide</i> (n = 763) HbA _{1c} basale : 8,5 ± 1,0 % IMC : 33,6 ± 5,7 kg/m ²	Placebo	+ 0,23 ± 0,07	7	0,9 ± 0,2	13
	EXE 5 µg	- 0,55 ± 0,07	24	- 1,6 ± 0,2	19
	EXE 10 µg	- 0,77 ± 0,08	30	- 1,6 ± 0,2	28
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05

(*) Hypos : hypoglycémies légères à modérées, mais pas d'hypoglycémies graves

ment (10). Une alternative, également en cours d'évaluation dans des études cliniques de phase III, est de coupler le GLP-1 à un acide gras de façon à ce que ce complexe se lie à l'albumine après son injection sous-cutanée, ce qui en prolonge la demi-vie de façon importante (environ 12 heures) (6). La place exacte qu'il conviendra de réserver à ces nouveaux insulinosécrétagogues prometteurs dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 doit cependant encore être précisée. Outre une amélioration du contrôle glycémique, l'effet principal recherché est d'éviter l'épuisement progressif de la cellule B observé avec les sulfamides et de nombreuses études actuellement en cours visent à répondre à cette question importante (10).

3) PROTECTION CARDIO-VASCULAIRE AVEC L'ATORVASTATINE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : ÉTUDE CARDS

Nous avons déjà évoqué l'étude CARDS ("Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study") au moment de son interruption prématurée, en juin 2003, par le «Data Safety Monitoring Board» (13). A ce moment les résultats de l'étude n'étaient pas connus hormis le fait que les meilleurs résultats dans le groupe atorvastatine par comparaison au groupe placebo ne permettaient plus de poursuivre l'étude jusqu'à son terme (5 années de suivi prévues initialement) pour des raisons éthiques. Les résultats de l'étude CARDS ont été présentés en primeur au Congrès de l'ADA 2004 (14) Rappelons que

CARDS est une étude multicentrique de prévention cardio-vasculaire réalisée au Royaume-Uni et en Irlande en collaboration avec la British Diabetes Association et le National Health Service (15). Elle a inclus des patients diabétiques de type 2, âgés de 40 à 75 ans, avec un taux de cholestérol LDL < 160 mg/dl et des triglycérides < 600 mg/dl. Tous devaient être sans antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie, mais avoir au moins un autre facteur de risque de maladie coronarienne (tabagisme, hypertension artérielle, rétinopathie, micro- ou macro-albuminurie), sans toutefois répondre aux critères classiques donnant l'accès à un traitement hypolipidémiant (15). Cet essai a enrôlé 2.838 patients qui ont reçu, de façon aléatoire, soit 10 mg par jour d'atorvastatine, soit un placebo. Le but de l'essai était de déterminer si le traitement par atorvastatine réduit les événements cardio-vasculaires majeurs (infarctus du myocarde fatal ou non fatal, décès d'origine coronarienne, accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable, arrêt cardiaque avec réanimation) regroupé dans un critère de jugement primaire combiné.

Les patients étaient âgés de 62 ans en moyenne et de sexe féminin dans 32 % des cas ; ils avaient un indice de masse corporelle de 28,7 kg/m², une durée connue de diabète de 8 ans et un taux moyen d'HbA_{1c} de 7,8 %. Les facteurs de risque associés comprenaient une hypertension artérielle dans 84 % des cas, une rétinopathie dans 30 %, une micro- ou macro- albuminurie dans 17 % et un tabagisme dans 21 %. Le profil lipi-

TABLEAU III : PRINCIPAUX RÉSULTATS DANS LES CRITÈRES DE JUGEMENT PRIMAIRES ET SECONDAIRES DE L'ÉTUDE DE PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE CARDS. RRR : RÉDUCTION RELATIVE DU RISQUE. IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Critères de jugement	Atorvastatine 10 mg/jour n = 1428	Placebo RRR (%) n = 1410	IC (95%)	p
	- Principal (*)	83	127	37 (17-52)
- Secondaires				
- Mortalité totale	61	82	27 (-1 - 48)	0,059
- Tout événement cardio-vasculaire	134	189	32 (15-45)	0,001
Événement coronarien aigu			36 (9-55)	0,01
Revascularisation			31 (16-39)	0,01
Accident vasculaire cérébral			48 (11-69)	0,01

(*) Critère combiné : événements coronariens majeurs, procédures de revascularisation, angor instable, arrêt cardiaque «ressuscité», accident vasculaire cérébral

dique de départ montrait des concentrations de cholestérol total de 207 mg/dl, de cholestérol LDL de 118 mg/dl, de cholestérol HDL de 53 mg/dl et de triglycérides de 150 mg/dl. L'observance thérapeutique moyenne a été de 85 % dans le groupe atorvastatine et il faut noter que, en moyenne, 9 % des patients du groupe placebo ont reçu une statine prescrite par leur médecin dans le décours de l'étude. Tous les résultats ont été analysés en intention de traiter après un suivi moyen de 3,9-4,0 années. Par comparaison au groupe placebo, le groupe atorvastatine a montré une réduction des concentrations de cholestérol total de 54 mg/dl (- 26 %), de cholestérol LDL de 46 mg/dl (- 40 %) et des triglycérides de 35 mg/dl (- 21 %), sans modification significative du taux de cholestérol HDL. Dans le groupe atorvastatine, 80 % des patients ont atteint une concentration de cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dl, valeur cible recommandée chez les sujets à risque. Il existe une réduction relative du risque (RRR) de survenue du critère primaire de 37 % dans le groupe traité par atorvastatine par comparaison au groupe traité par placebo (Tableau III). Cette réduction concerne tous les événements majeurs et la mortalité totale est réduite de 27 % ($p = 0,059$). La réduction absolue du risque, calculée sur 4 années, est de 3,7 %. Le nombre de sujets à traiter (NNT) pendant 4 ans pour éviter la survenue d'un critère primaire est de 27 sujets. Il n'existe pas d'évidence d'hétérogénéité en ce qui concerne l'âge, le sexe, le profil lipidique de départ, en particulier le taux de cholestérol LDL (protection équivalente chez les patients avec une valeur initiale de cholestérol LDL > ou < 120 mg/dl, selon une analyse prévue *a priori*).

Il est intéressant de noter que ces résultats favorables chez les patients diabétiques ont été

obtenus avec la plus faible dose recommandée d'atorvastatine (10 mg par jour), tout comme l'étude ASCOT qui avait ciblé des patients hypertendus, également en prévention primaire (13). Rappelons que dans trois études de prévention secondaire (AVERT, MIRACL, PROVE-IT) réalisées avec l'atorvastatine chez les sujets coronariens, c'est la dose de 80 mg par jour d'atorvastatine qui avait été sélectionnée et qui avait fait preuve d'une remarquable efficacité, comme discuté récemment dans la revue (16).

CARDS est la première étude testant l'efficacité d'une statine exclusivement dans une population diabétique dont on connaît le haut risque cardio-vasculaire (17). Les résultats confirment pleinement ceux rapportés précédemment dans des sous-groupes de patients diabétiques ayant participé aux grandes études de prévention primaire ou secondaire (18), en particulier les résultats récents de la «Heart Protection Study» (HPS) avec la simvastatine 40 mg (19). Ces résultats représentent un argument supplémentaire pour prescrire systématiquement une statine chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardio-vasculaire accru et ce nouvel élément devrait être intégré dans les recommandations visant à optimiser la prévention des maladies cardio-vasculaires (20).

CONCLUSION

Le dernier congrès de l'American Diabetes Association a été l'occasion de rapporter les résultats de grands essais cliniques, soit recourant à un traitement pionnier comme la greffe d'îlots de Langerhans dans le diabète de type 1, soit faisant appel à une approche originale avec l'exénatide dans le diabète de type 2, soit, enfin, confirmant la remarquable protection cardio-vasculaire prodiguée par une statine chez les

patients diabétiques à risque. Les résultats de ces études devraient amener à modifier notre approche thérapeutique des patients diabétiques dans un avenir plus ou moins proche.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
2. Shapiro JAM, Lakey JRT, Ryan EA, et al.— Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 230-238.
3. Scheen AJ. — Insulino-indépendance prolongée après transplantation d'îlots de Langerhans chez le patient diabétique de type 1 : l'aboutissement d'un rêve ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 803-805.
4. Shapiro J, Ricordi C, Hering B, et al.— International multi-center trial of islet transplantation using the Edmonton Protocol in patients with type 1 diabetes (Abstract). *Diabetes*, 2004, **53** (Suppl 2), A455.
5. Scheen AJ.— Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 335-341.
6. Holst JJ.— Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2002, **18**, 430-441.
7. Buse J, Henry R, Han J, et al.— Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control and safety over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes*, 2004, **53** (Suppl 2), A82.
8. Kendall DM, Riddle MC, Zhuang D, et al.— Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Late-breaking abstract presented at the 64th American Diabetes Association Congress, Orlando, June 4-8, 2004.
9. De Fronzo R, Ratner R, Han J, et al.— Effects of exenatide (synthetic exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Late-breaking abstract presented at the 64th American Diabetes Association Congress, Orlando, June 4-8, 2004.
10. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG.— Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) : a potential therapeutic for improved glycemic control, of type 2 diabetes. *Regul Pept*, 2004, **117**, 77-88.
11. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al.— Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2370-2377.
12. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al.— Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 3082-3089.
13. Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
14. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al.— Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2002, **9**, 201-211.
15. Colhoun HM, Betteridge J, Durrington PN, et al.— The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) effectiveness of lipid lowering for the primary prevention of major cardiovascular events in diabetes. Late-breaking abstract presented at the 64th American Diabetes Association Congress, Orlando, June 4-8, 2004.
16. Scheen AJ, Kulbertus H.— "REVERSAL" et "PROVE-IT" : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
17. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-27.
18. Gotto AM.— Lipid management in diabetic patients : lessons from prevention trials. *Am J Med*, 2002, **112** (Suppl 8A), 19S-26S.
19. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-2016.
20. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.