

**LES RÉSULTATS D'UNE NOUVELLE ÉTUDE MONTRENT
QU'UN ALGORITHME INNOVANT POUR LA TITRATION DE L'INSULINE PRANDIALE
PEUT OFFRIR AUX PATIENTS DIABÉTIQUES
UNE ALTERNATIVE SÛRE ET EFFICACE AU CALCUL DES GLUCIDES**

Les patients diabétiques de type 2 qui ont utilisé une nouvelle stratégie de titration de l'insuline ont obtenu un taux moyen d'HbA_{1C} de 6,6% après 24 semaines de traitement combiné associant l'insuline d'action rapide Apidra[®] (injection d'insuline glulisine [origine : ADNr]) et l'insuline Lantus[®] d'une durée d'action de 24h (injection d'insuline glargine [origine : ADNr])

Paris, France – 10 juin 2006 – Selon les résultats d'une nouvelle étude présentée lors de la 66^e Session Scientifique Annuelle de l'American Diabetes Association (ADA), un algorithme simple permettant d'ajuster les doses d'insuline prandiale en fonction des variations glycémiques pré-prandiales est tout aussi efficace que la méthode plus complexe de calcul des glucides - une technique standard que de nombreux patients diabétiques ont du mal à utiliser. Ce nouvel algorithme propose aux patients une méthode plus simple pour titrer leur insuline prandiale.

Après 24 semaines de traitement associant Apidra[®] d'action rapide et Lantus[®] d'une durée d'action de 24h, les patients utilisant le nouvel algorithme pour la titration de l'insuline prandiale et la méthode traditionnelle de calcul des glucides ont atteint un taux moyen d'HbA_{1C} de 6,6% (p < 0,0001) ; la majorité des patients ayant donc réussi à atteindre l'objectif de contrôle glycémique recommandé par l'ADA, à savoir un taux d'HbA_{1C} inférieur à 7%. En outre, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques (glycémie < 50 mg/dl) était inférieure dans le groupe ayant utilisé le nouvel algorithme (4,9 contre 8,0 événements/année/patient, p = 0.02).

« Cette nouvelle approche de titration de l'insuline repose sur un algorithme simple, qui permet aux patients de commencer par prendre une dose fixe de glulisine prandiale, puis de l'ajuster aux valeurs cibles en fonction des variations glycémiques pré-prandiales. Cette technique simple de titration et d'ajustement de l'insuline prandiale devrait répondre aux besoins des patients qui ne sont pas prêts à recourir à la méthode du calcul des glucides, laquelle est tout aussi efficace mais plus complexe », a déclaré l'auteur de l'étude, Richard M. Bergenstal, MD, Directeur général de l'International Diabetes Center, Park Nicollet Health Services, Minneapolis, MN.

« Par ailleurs, les réductions du taux d'HbA_{1C} observés dans le cadre de cette étude prouvent qu'un traitement basal-bolus permet d'obtenir un contrôle glycémique adéquat et est souvent associé à celui-ci. À l'instar de l'association glulisine/glargine utilisée dans le cadre de cet essai, les traitements de type basal-bolus simulent la réponse insulinique physiologique normale observée chez les personnes non diabétiques et de nombreux diabétiques de type 2 pourraient tirer un bénéfice de ce type de traitement ».

À propos de l'étude

Deux cent soixante-treize sujets ont participé à cette étude randomisée, ouverte, multicentrique, d'une durée de 24 semaines. L'étude a comparé les variations de la glycémie, mesurée par le dosage de l'hémoglobine A1c (HbA1c) pendant les 24 semaines. Les participants ont reçu de l'insuline glulisine

en tant qu'insuline prandiale : injections de bolus variables (déterminés par le calcul des glucides) versus injections d'un bolus fixe. Dans les deux bras de l'étude, les patients ont reçu de l'insuline glargine comme insuline basale. Tous les participants présentaient un diagnostic confirmé de diabète de type 2, non contrôlé par deux injections ou plus d'insuline par jour.

Tous les participants sont passés à un traitement de type basal-bolus à base de glargine une fois par jour, titrée pour atteindre un objectif glycémique à jeun <95mg/dl, et de glulisine pré-prandiale visant un objectif glycémique <100 mg/dl avant le déjeuner/dîner et <130 mg/dl au coucher ± metformine. La glulisine pré-prandiale a été ajustée sur base hebdomadaire. Un groupe utilisait un algorithme simple qui consistait à ajouter 1, 2 ou 3 U en fonction des variations glycémiques pré-prandiales. Le second groupe, qui utilisait le calcul des glucides, ajustait la dose en fonction du rapport I/G.

Résultats de l'étude

À la fin de la période de 24 semaines, le taux d'HbA_{1c} était significativement réduit dans les deux groupes ($p < 0,0001$), passant d'un taux initial de 8,2% à un taux final de 6,6%, aucune différence (-1,46% contre -1,59%, $p = 0,24$) n'étant observée entre le groupe algorithme et le groupe calcul des glucides. Le groupe algorithme a reçu des doses significativement plus élevées de glulisine (110,2 contre 94,3 U, $p = 0,04$) et de glargine (103,4 contre 87,0 U, $p = 0,0001$), et a présenté une incidence significativement moindre d'hypoglycémies symptomatiques <50 mg/dl (4,9 contre 8,0 événements/année/patient, $p = 0,02$) que le groupe calcul des glucides. Le taux d'hypoglycémies sévères était similaire dans les deux groupes.

Aucune différence n'a été observée entre le groupe algorithme et le groupe calcul des glucides en termes de pourcentage de participants atteignant l'objectif d'HbA_{1c} <7% (73,0% contre 69,2%, $p = 0,7$) ou en termes de gain de poids (3,7 contre 2,4 kg, $p = 0,06$). Les deux groupes ont achevé l'étude avec un rapport basal/bolus de 50:50 et ont utilisé 1,8-2 U/kg d'insuline/jour. Les événements indésirables observés, similaires dans les deux groupes, comportaient des infections, des désordres gastro-intestinaux et des troubles du système nerveux.

À propos du diabète

Le diabète est une maladie chronique répandue, caractérisée par l'absence de production ou par l'utilisation incorrecte d'insuline, l'hormone nécessaire pour convertir le glucose (sucre) en énergie. Aux États-Unis, plus de 20 millions de personnes souffrent de diabète, dont 6,2 millions restent non diagnostiquées. Par ailleurs, environ la moitié des personnes diagnostiquées n'atteignent pas les valeurs cibles standard fixées pour le contrôle glycémique, à savoir un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7%, objectif recommandé par l'Association américaine du diabète (ADA). Le dosage de l'HbA_{1c} mesure les taux de glucose sanguin sur une période de deux à trois mois.

À propos d'Apidra[®]

Apidra[®] est un nouvel analogue de l'insuline à action rapide destiné aux patients adultes présentant un diabète de types 1 et 2 pour le contrôle de l'hyperglycémie. Apidra[®] offre aux patients une flexibilité de prise au moment du repas : il peut être pris dans les 15 minutes qui précèdent ou dans les 20

minutes qui suivent le début d'un repas. Apidra[®] permet également une utilisation flexible chez les patients présentant divers profils corporels, de mince à obèse. Près de 9 patients sur 10 faisant l'objet d'un diagnostic récent de diabète de type 2 sont en surpoids, ce qui pose un problème supplémentaire chez les patients nécessitant une insulinothérapie, le surpoids pouvant influencer la vitesse à laquelle l'insuline est absorbée par l'organisme. Dans les études cliniques toutefois, Apidra[®] administré à des patients présentant des profils corporels mince à obèse s'est avéré avoir un début d'action plus précoce qu'une insuline prandiale plus ancienne.

À propos de Lantus[®]

Lantus[®], première insuline prescrite aux Etats-Unis, est le premier analogue d'insuline basale permettant une couverture sur 24 heures en une seule administration quotidienne, sans pic d'action prononcé. La plupart des insulines ont ce que l'on appelle un « pic d'action ». Le pic désigne le moment où l'insuline atteint son effet maximal dans l'organisme. Lantus[®] n'ayant pas de pic d'action prononcé, l'insuline est libérée dans le sang à un taux relativement constant tout au long de la journée et de la nuit.

A propos de sanofi-aventis

Sanofi-aventis est le troisième groupe pharmaceutique mondial, et le numéro 1 en Europe. Sanofi-aventis s'appuie sur une R&D internationale pour développer des positions de premier plan dans sept domaines thérapeutiques majeurs : cardiovasculaire, thrombose, oncologie, maladies métaboliques, système nerveux central, médecine interne et vaccins. Sanofi-Aventis est coté à Paris (EURONEXT : SAN) et à New-York (NYSE : SNY).

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives (au sens du U.S. Private Securities Litigation Reform Act of 1995). Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections financières et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs et des attentes concernant des événements, des opérations, des produits et des services futurs ou les performances futures. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de sanofi-aventis estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de sanofi-aventis, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques comprennent ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par sanofi-aventis auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du document de référence 2005 de sanofi-aventis ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2005 sur Form 20-F de sanofi-aventis, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi-aventis ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 222-1 et suivants du règlement général de l'autorité des marchés financiers.