

Coordination : Dr Estelle Louiset (Rouen)

Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la nouvelle insuline glargine amélioré par rapport à l'insuline dégludec

Les progrès thérapeutiques sont d'actualité en diabétologie, et les nouvelles insulines basales en font partie, avec pour objectif de se rapprocher toujours plus de la physiologie. Cette étude avait pour objectif de comparer le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline glargine 300 U/ml (Gla-300) avec celui de l'insuline dégludec 100 U/ml (Deg-100) administrée en 1 injection, le matin, à la dose de 0,4 U/kg/j (dose cliniquement pertinente) ou 0,6 U/kg/j. Cette étude monocentrique, réalisée en double aveugle et en *cross-over*, a utilisé la technique du clamp euglycémique dans 2 cohortes de patients atteints de diabète de type 1. Les résultats montrent que la fluctuation quotidienne du critère principal de jugement (débit de perfusion du glucose au cours du clamp euglycémique) était significativement plus basse, de 20 %, avec la Gla-300 qu'avec la Deg-100 ($p = 0,047$) à la dose de 0,4 U/kg/j. Il y avait la même tendance, mais non significative, avec la dose de 0,6 U/kg/j. La Gla-300 a donc montré dans cette étude un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus plat et mieux réparti sur le nyctémère que la Deg-100 à la dose de 0,4 U/kg/j.

Des études complémentaires dans un cadre moins expérimental devront s'attacher à comparer le profil d'activité de ces insulines en injection le soir et à des doses adaptées aux besoins des patients, avant de pouvoir confirmer un éventuel avantage clinique de l'utilisation de la Gla-300 sur la Deg-100, notamment sur le risque hypoglycémique.

Anne-Gaëlle Decoux-Pouillot, CHU de Nice

tion de sujets sains. Le modèle de survie a été ajusté pour l'âge, le sexe, l'alcool, l'histoire du tabagisme, le niveau d'éducation. Le seuil du RTH a été défini en tertiles :

✓ chez les hommes :

- < 0,91 ;
- 0,91-0,96 ;
- ≥ 0,96 ;

✓ chez les femmes :

- < 0,79 ;
- 0,79-0,85 ;
- ≥ 0,85.

Si l'on ne tient pas compte du RTH, le risque de mortalité chez les sujets en surpoids est identique à celui des sujets de poids normal (HR = 1,09 ; IC₉₅ : 0,99-1,19 ; $p = 0,066$). Cependant, chez les sujets de poids normal, la mortalité est plus élevée chez les sujets du plus haut tertile de RTH (HR = 1,33 ; IC₉₅ : 1,08-1,65) que chez ceux du plus bas tertile. Chez les sujets en surpoids ayant un RTH élevé, on observe une augmentation de la mortalité (HR = 1,41 ; IC₉₅ : 1,25-1,61) et du risque de maladie coronarienne (HR = 1,64 ; IC₉₅ : 1,39-1,93) par rapport aux sujets de poids normal ayant un RTH bas. Il n'a pas été montré d'interaction entre l'activité physique et l'IMC ou le RTH.

Ainsi, même chez les sujets modérément âgés, on retrouve un effet prépondérant du RTH sur le risque coronarien (et sur la mortalité), y compris lorsque le poids est normal. Le surpoids modéré dans cette population modérément âgée n'est pas bénéfique si le RTH est élevé.

Des études ont mis en avant le rôle protecteur de la masse maigre chez le sujet âgé en surpoids lorsqu'elle est élevée. D'autres ont souligné le rôle bénéfique des capacités physiques.

Il faut donc prendre en considération la distribution du tissu adipeux et la composition corporelle : ce ne serait pas la masse grasse qui serait protectrice.

Jean-Michel Lecerf, Institut Pasteur, Lille

• Bailey TS, Pettus J, Roussel R et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/ml provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018;44:15-21.

• Bowman K, Atkins JL, Delgado J et al. Central adiposity and the overweight risk paradox in aging: follow-up of 130,473 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr* 2017;106:130-5.

Les tachykinines placentaires responsables des nausées gravidiques

Les tachykinines constituent une famille de peptides incluant la substance P, les neurokinines (NK) A et B, l'endokinine et l'hémokinine. Elles se lient à 3 récepteurs (NKR1 à 3) qui présentent des affinités différentes pour chacun des peptides. La substance P exerce un effet émettant en activant le récepteur NKR1 au niveau de

Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la nouvelle insuline glargine amélioré par rapport à l'insuline dégludec

Adiposité centrale et paradoxe de l'obésité

Les tachykinines placentaires responsables des nausées gravidiques

Antagoniste du récepteur de la neurokinine B contre les bouffées de chaleur de la ménopause

Effets délétères de l'ibuprofène sur la fonction endocrinienne testiculaire

Adiposité centrale et paradoxe de l'obésité

Cette étude a analysé l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC), le rapport taille/hanches (RTH) et la mortalité, ainsi que l'incidence des maladies coronariennes chez 130 473 sujets âgés de 60 à 69 ans de la UK Biobank, suivis moins de 8,3 ans. Les fumeurs et les sujets ayant une pathologie associée récente (démence, cancer, insuffisance cardiaque, etc.) ou une perte de poids étaient exclus, ce qui permettait de définir une popula-

l'area postrema. Ce récepteur NK1 est la cible d'un antagoniste, l'aprépitant, utilisé contre les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies. La neurokinine B régule l'axe gonadotrope par l'intermédiaire du NKR3. Dans la circulation sanguine, les tachykinines sont dégradées par des endopeptidases, ce qui réduit leur demi-vie à environ 10 mn. Lowry et Woods ont rapporté que le placenta produit de grandes quantités de neurokinine B et d'endokinine qui favorisent le développement de la vascularisation utérine et placentaire (1). Ces peptides placentaires subissent une maturation post-traductionnelle particulière par ajout de phosphocholine. Cette forme moléculaire permet aux peptides de se combiner à la protéine C réactive circulante, ce qui les protège des dégradations par les endopeptidases et augmente leur demi-vie de 19 heures. L'élévation du taux circulant de neurokinine B et d'endokinine qui en résulte renforce leurs effets vasculaires bénéfiques mais permet également leur liaison au récepteur de moindre affinité, le NKR1, en particulier au niveau de l'area postrema. La forte production de tachykinines placentaires à demi-vie longue permet d'expliquer les nausées et vomissements de la grossesse, ainsi que l'hyperémèse gravidique.

Estelle Louiset, Inserm, université de Rouen

• Lowry P, Woods R. The placenta controls the physiology of pregnancy by increasing the half-life in blood and receptor activity of its secreted peptide hormones. *J Mol Endocrinol* 2018;60:R23-30.

Antagoniste du récepteur de la neurokinine B contre les bouffées de chaleur de la ménopause

Les neurones hypothalamiques à neurokinine B (NKB), qui régulent l'activité des neurones à gonadolibérine (GnRH) via les récepteurs de type 3 (NKR3), semblent aussi

impliqués dans la survenue des bouffées de chaleur de la ménopause. En effet, il a été rapporté que l'administration de NKB chez des femmes préménopausées induit ce type de symptômes.

Ces données ont conduit Prague et al. à tester l'effet d'un antagoniste du récepteur NKR3, le pavinéant, sur les bouffées de chaleur. L'étude clinique a été menée en double aveugle contre placebo sur un groupe de 37 femmes âgées de 49 à 62 ans et présentant en moyenne 13 bouffées de chaleur par jour à l'inclusion. L'administration p.o. biquotidienne de 40 mg de pavinéant pendant 4 semaines a réduit le nombre et la sévérité des bouffées de chaleur ressenties par les femmes. L'efficacité du traitement a été objectivée par des mesures de la conductivité de la peau. Le traitement a également apporté un bénéfice psychique, en particulier en réduisant la fatigue et l'irritabilité. L'antagoniste du récepteur NKR3 n'a pas eu d'effet sur la production d'estrogènes ni sur la fréquence des pics de sécrétion de l'hormone lutéinisante mais a augmenté l'amplitude des pics. Cette étude réalisée sur un petit effectif montre l'intérêt de ce traitement sur le contrôle des bouffées de chaleur; il pourrait être particulièrement bénéfique aux femmes présentant une contre-indication au traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Estelle Louiset, Inserm, université de Rouen

• Prague JK, Roberts RE, Comminos AN et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1809-20.

Effets délétères de l'ibuprofène sur la fonction endocrine testiculaire

L'effet des perturbateurs endocriniens sur la fonction testiculaire est maintenant bien documenté. Récemment, de nouvelles

données ont suggéré que les antalgiques "usuels", comme le paracétamol ou l'aspirine, pouvaient avoir eux aussi des conséquences néfastes sur la fonction testiculaire.

Dans cette étude, l'utilisation prolongée (6 semaines) d'ibuprofène (à la dose de 600 mg × 2/j) par des hommes sains (18-35 ans; 14 sujets) ne modifie pas le taux de testostérone, d'estradiol, d'inhibine B ni de FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*). En revanche, elle s'accompagne d'une élévation significative du taux d'hormone lutéinisante (LH) [+33%; p = 0,01], ce qui entraîne une diminution du ratio testostérone libre/LH (-23%; p = 0,02) traduisant un état d'hypogonadisme compensé.

Ces données ont été confirmées, ex vivo, sur des explants testiculaires humains et, in vitro, à partir d'une lignée cellulaire dérivée d'un corticosurrénalome (considérée comme modèle d'étude de la stéroïdogénèse). Les auteurs ont ainsi pu montrer une altération des voies Δ4 et Δ5, avec une régulation négative de tous les gènes de la stéroïdogénèse (en dehors de CYP19A1, qui code pour l'aromatase), aboutissant à une diminution de la production de testostérone, mais également d'INSL3. Par ailleurs, les auteurs ont constaté que l'ibuprofène était capable de diminuer les taux d'hormone antimüllérienne (-7%; p = 0,05), aussi bien in vivo qu'in vitro, ce qui suggère une atteinte associée de la fonction sertolienne, par un mécanisme direct indépendant des gonadotrophines. Il reste maintenant à démontrer s'il existe un lien entre ces anomalies et l'inhibition des prostaglandines induites par l'ibuprofène.

Nicolas Chevalier, département d'endocrinologie et de diabétologie, médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet, CHU de Nice

• Moberg Kristensen D, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E715-24.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.