

RÔLE LIMITÉ DES MÉDICAMENTS HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le traitement du diabète de type 1 repose sur une insulinothérapie intensifiée ajustée en fonction d'une autosurveillance glycémique minutieuse. Les antidiabétiques oraux occupent une place controversée, de toute façon assez limitée chez le patient diabétique de type 1. Néanmoins, la metformine peut parfois être utile en cas d'obésité et/ou d'insulinorésistance tandis que l'acarbose peut limiter l'ampleur des excursions glycémiques, à savoir l'hyperglycémie postprandiale et le risque hypoglycémique tardif. Ces deux médicaments pourraient également limiter quelque peu la prise pondérale sous insulinothérapie intensifiée. Enfin, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines), en inhibant la sécrétion de glucagon, et les inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2 rénaux, en favorisant une glucosurie indépendamment de l'insuline, pourraient aussi s'avérer bénéfiques dans le diabète de type 1, mais les études sont toujours en cours pour étayer cette hypothèse.

MOTS-CLÉS : Antidiabétiques oraux - Diabète de type 1 - Metformine - Acarbose - Gliptine - Inhibiteurs SGLT2

LIMITED ADD-ON VALUE OF ORAL GLUCOSE-LOWERING AGENTS IN TYPE 1 DIABETES

SUMMARY : Management of type 1 diabetes essentially relies upon intensive insulin therapy adjusted according to careful home blood glucose monitoring. The potential role of oral antidiabetic agents is controversial and what so ever is limited in type 1 diabetes. Nevertheless, metformin may still be useful in the presence of obesity and/or insulin resistance while acarbose could reduce the amplitude of glycaemic fluctuations, namely postprandial hyperglycaemia and late post-meal glycaemic nadir. Both drugs may also minimize weight gain that results from intensive insulin therapy. Finally, inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (gliptins), by inhibiting glucagon secretion, and inhibitors of renal SGLT2 cotransporters, thus promoting glucosuria independently of insulin, might also be beneficial in type 1 diabetes, although specific studies are still ongoing to verify this hypothesis.

KEYWORDS : Acarbose - Gliptin - Metformin - Oral antidiabetic agents - SGLT2 inhibitors - Type 1 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui se caractérise par une destruction sélective des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas. L'étiopathogénie de la maladie est complexe et encore mal connue (1). Quoi qu'il en soit, il en résulte un épuisement, plus ou moins rapide, de la sécrétion d'insuline. Dès lors, la base même du traitement est de suppléer cette carence insulinique par l'administration d'insuline exogène. Ce traitement est complexe et fastidieux, faisant le plus souvent appel à un schéma de multi-injections sous-cutanées (2) ou encore, plus rarement, à une perfusion continue à l'aide d'une pompe à insuline (3). Le diabète de type 2 (DT2), quant à lui, peut être traité pendant longtemps par des antidiabétiques oraux (ADO) dont les mécanismes d'action sont très diversifiés (4, 5); par ailleurs, les ADO sont souvent maintenus, au moins en partie, après le passage à l'insuline. Il est donc légitime de se poser la question de savoir si certains de ces ADO ne pourraient pas s'avérer aussi utiles pour le traitement du DT1. De fait, la plupart des ADO disponibles ont été

évalués comme adjuvants à l'insulinothérapie dans le DT1 dans le but de faciliter l'obtention d'un meilleur contrôle glycémique ou d'améliorer d'autres facteurs de risque (6).

Au début de la maladie, le patient avec DT1 peut garder une certaine insulinosécrétion résiduelle (patient dit peptide-C positif). Celle-ci pourrait donc être stimulée par un agent insulinosécrétagogue, même si l'objectif principal est d'essayer de la préserver le plus longtemps possible, comme dans le DT2 (7). Par ailleurs, le patient DT1, soumis à un environnement «obésogène» comme la population générale, peut également présenter une insulinorésistance, voire un syndrome métabolique, qui pourrait bénéficier de la prescription d'agents insulinosensibilisateurs, également comme dans le DT2 (8, 9). De plus, l'insulinothérapie intensive peut favoriser une prise pondérale (9), dommageable en termes de facteurs de risque cardio-vasculaire (10). Enfin, le DT1 est souvent caractérisé par des fluctuations glycémiques importantes, notamment des pics post-prandiaux précoces (11) et des creux hypoglycémiques à distance des repas (12), pas toujours bien maîtrisées par l'insuline exogène, en ce compris par les analogues de l'insuline (2, 13), et potentiellement dommageables en termes de complications vasculaires (14). Il n'est donc pas étonnant que la possibilité de recourir à des médicaments

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

susceptibles de minimiser les variations glycémiques ait suscité certains espoirs (15).

Ainsi, si l'insulinothérapie est indiscutable, l'utilisation d'ADO comme traitement d'appoint pourrait être envisagée, même dans le DT1 (16). La plupart des ADO du DT2 sont soit des insulinosécrétagogues, soit des insulinosensibilisateurs (4). De nouveaux médicaments sont cependant disponibles depuis quelques années, en particulier les médicaments à effet incrétine qui ciblent le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (17, 18). D'autres médicaments agissant indépendamment de l'insuline, en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose dans le rein, seront bientôt disponibles et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques (19). En fait, la plupart des ADO utilisés dans le DT2 peuvent, théoriquement, améliorer l'homéostasie glycémique du patient DT1 par des mécanismes passant par l'insuline ou indépendamment de cette dernière (5). Le but de cet article est de faire brièvement le point sur les données disponibles dans la littérature concernant les effets des différentes classes d'ADO chez le patient DT1, en ciblant surtout ceux disponibles en Belgique (tableau I). Nous expliquerons pourquoi, finalement, la place des ADO dans le traitement du DT1 est très limitée.

METFORMINE

La metformine est considérée comme le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2 (5, 20). Elle est cependant également utilisée dans d'autres indications, moins classiques. C'est l'ADO qui a été le plus étudié chez le patient DT1. Une revue systématique récente a répertorié, parmi un total de 197 études, 9 essais contrôlés randomisés impliquant des patients DT1 chez lesquels la metformine a été évaluée durant au moins une semaine (21). Il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne le plan d'étude (en parallèle ou en ordre croisé), la dose de metformine utilisée, le comparateur testé (placebo ou autre médicament actif), l'âge des patients (adultes ou adolescents), la longueur du suivi, etc. Quoiqu'il en soit, la metformine a été associée à une réduction : (a) des besoins insuliniques journaliers (5,7-10,1 U/jour dans 6 essais sur 7); (b) des taux d'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} (0,6-0,9% dans 4 essais sur 7); (c) du poids corporel (1,7-6,0 kg dans 3 essais sur 6); et (d) de la cholestérolémie (0,3-0,41 mmol/l dans 3 essais sur 7). La metformine a été bien tolérée, même si davantage d'hypoglycémies ont été notées en combinaison avec l'insuline. En analysant les 5 essais dans lesquels les doses d'insuline et les taux d'HbA_{1c} étaient mentionnés, on note une réduction significative des doses d'insuline (-6,6 U/jour, P<0,001), mais pas de diminution significative des taux d'HbA_{1c} (réduction abso-

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES EFFETS DES DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (ADO) CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

Classes d'ADO	Molécules	Mécanisme d'action	Effets dans les études
Biguanides	Metformine (Glucophage [®] , Metformax [®])	Réduction de la production hépatique de glucose + autres mécanismes divers	Réduction du taux d'HbA _{1c} , des doses d'insuline et/ou du poids corporel
Sulfamides	Glibenclamide (Daonil [®]), Gliclazide (Diamicon [®]), Glimépiride (Amarylle [®]) Glipizide (Glibenèse [®])	Insulinosécrétagogues	Pas d'études positives
Glinides	Répaglinide (Novonorm [®])	Insulinosécrétagogues	Pas d'études positives
Thiazolidinediones	Pioglitazone (Actos [®])	Diminution de l'insulino-résistance Protection de la cellule B	Effets modestes et divergents Sécurité contestée
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose (Glucobay [®])	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides Augmentation des hormones incrétones	Réduction du taux d'HbA _{1c} , des doses d'insuline et/ou du poids corporel
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine (Januvia [®]) Vildagliptine (Galvus [®]) Saxagliptine (Onglyza [®]) Linagliptine (Trajenta [®])	Inhibition de la dégradation du GLP-1 et du GIP Effet incrétine (insuline) + diminution du glucagon	Réduction du taux d'HbA _{1c} et/ou des doses prandiales d'insuline (à confirmer)
Inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2	Dapagliflozine (Forziga [®])	Inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du glucose	Etudes pilotes en cours

lue : -0,11%, P=0,42). Globalement, cependant, les données disponibles sont très imparfaites et il n'est pas démontré que les effets de réduction de doses d'insuline persistent au-delà d'une année. Enfin, les effets de la metformine sur les événements cliniques en relation avec le DT1 (notamment les complications angiopathiques) ne sont pas connus.

Chez des patients DT1 mal équilibrés, il a été rapporté que l'ajout de metformine pendant une année réduit légèrement (0,3 mmol/l *versus* placebo), mais significativement, la cholestérolémie proathérogène, indépendamment d'un traitement par statine et pour un même niveau de contrôle glycémique (22). Une autre étude contrôlée, également d'une année, a montré que l'ajout de metformine, chez le patient DT1 mal équilibré malgré une insulinothérapie intensive, n'améliore pas significativement le taux d'HbA_{1c} (-0,13%, P=0,42), mais réduit le besoin journalier en insuline (-5,7 U/jour, p<0,001) et le poids corporel (-1,74 kg, P=0,030), sans augmenter le risque hypoglycémique et avec une bonne tolérance générale (23).

Chez l'adolescent DT1, les études sont rares et une analyse Cochrane n'a pu répertorier que deux études. Elles montrent, chez des adolescents mal équilibrés, que l'addition de metformine améliore le contrôle glycémique et permet une certaine réduction des doses d'insuline (24). Ces observations sont cependant trop limitées pour recommander cette stratégie thérapeutique.

D'une façon générale, si la metformine peut éventuellement être utilisée chez le patient DT1, elle devrait surtout être réservée chez le patient avec obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et/ou insulino-résistance (caractérisée par un besoin insulinaire élevé, par exemple supérieur à 1 U/kg/jour), à condition que la tolérance digestive soit acceptable et que la fonction rénale ne soit pas altérée. Par ailleurs, il serait intéressant de pouvoir disposer de données cliniques en termes de qualité de vie et de prévention des complications dans cette population particulière, mais il est à craindre que celles-ci ne soient sans doute jamais disponibles (21). Enfin, il faut rappeler que différentes études chez l'animal et chez l'homme suggèrent que la metformine pourrait réduire le risque de cancer (25). Si cet effet bénéfique devait se confirmer, il n'est pas exclu que la metformine puisse être plus largement utilisée à l'avenir chez le patient DT1 en excès de poids et/ou insulino-résistant à plus haut risque oncologique.

SULFAMIDES/GLINIDES

Les sulfamides et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline, indépendamment du niveau de la glycémie, en fermant les canaux potassiques des cellules B des îlots de Langerhans (4). Dans le DT2, ils sont suspectés de précipiter l'effondrement fonctionnel des cellules B, ce qui pourrait expliquer l'échappement souvent observé dans le contrôle glycémique dans les années suivant l'instauration du traitement (5). Dans le DT1, s'il persiste une certaine insulinosécrétion endogène au début de la maladie, le but est de la conserver, en mettant au repos le pancréas endocrine plutôt qu'en le stimulant (7). Si les cellules B ont quasi disparu (patient devenu peptide-C négatif), l'effet insulinosécrétoire du sulfamide disparaît *de facto*. Dans le diabète de type LADA («Latent Autoimmune Diabetes in Adults»), à évolution plus lente, certaines études ont montré que les sulfamides ne permettent pas d'obtenir un bon contrôle glycémique et accélèrent plutôt le passage à l'insuline (26). En ce qui concerne les glinides/méglinides (répaglinide, natéglinide), il n'y a pas d'études disponibles dans le DT1. Dès lors, il n'y a pas de place pour les médicaments insulinosécrétagogues de type sulfamides ou glinides dans le traitement du DT1.

Il est intéressant de mentionner ici brièvement le cas particulier du diabète néonatal. Ce diabète a été longtemps considéré comme un DT1 et traité d'emblée par insuline. On sait maintenant qu'il résulte de mutations génétiques Kir6.2 du canal potassique ATP-dépendant de la cellule B du pancréas (27). Il a été montré, de façon spectaculaire, que l'insuline pouvait être stoppée et remplacée par une sulfonylurée, tout en maintenant un bon contrôle glycémique chez ces jeunes patients; ceux-ci ne sont cependant pas des sujets avec un véritable DT1, malgré l'acidocétose inaugurale qui avait imposé le traitement par insuline (28, 29).

THIAZOLIDINEDIONES

Les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone), agonistes des récepteurs PPAR («Peroxisome Proliferator Activated Receptor») – gamma, sont connues pour être des agents insulinosensibilisateurs (4) et pour protéger, dans une certaine mesure, les cellules B du pancréas (7). Compte tenu des objectifs rappelés dans l'introduction et de l'efficacité de ces médicaments en combinaison avec l'insuline dans le DT2 (5), les glitazones pourraient donc, théoriquement, avoir aussi une place dans

la prise en charge d'un DT1, surtout s'il existe une insulino-résistance (8).

Les données disponibles sont cependant assez limitées. La rosiglitazone a donné des résultats discordants, modérément positifs chez des adultes DT1 en surpoids (meilleur contrôle glycémique avec besoin insulinique moindre) (30), mais négatifs chez des adolescents DT1 de poids normal (31). Chez des adolescents DT1 imparfaitement équilibrés (HbA_{1c} 7,5-11%) malgré des doses d'insuline relativement élevées ($> 0,9$ U/kg/jour) témoignant d'une certaine insulino-résistance, l'ajout de pioglitazone n'a pas entraîné d'amélioration du taux d' HbA_{1c} , de réduction des besoins insuliniques ou encore de modifications du profil lipidique par rapport à un placebo; par contre, il a entraîné un léger gain de poids (32). Par ailleurs, deux études japonaises ont rapporté des résultats discordants avec la pioglitazone chez des patients DT1 à évolution lente; en effet, l'une a montré une accélération de la progression du diabète (33) alors que l'autre a plutôt observé un ralentissement (34). Compte tenu du profil efficacité/sécurité des glitazones, ces médicaments ne paraissent donc pas avoir de place dans le traitement du DT1. Par ailleurs, la rosiglitazone a été retirée du marché européen et la pioglitazone du marché français pour des raisons de sécurité.

INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES

Compte tenu du pic glycémique post-prandial élevé et de la tendance à l'hypoglycémie à distance des repas chez le patient DT1 insulino-traité, ajouter un médicament comme un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales paraît attractif (15). En effet, cette classe de médicaments ralentit et prolonge l'absorption des glucides alimentaires et l'acarbose est le médicament qui ampute, de façon la plus marquée, l'hyperglycémie post-prandiale dont on connaît les effets délétères potentiels sur le stress oxydant (11, 14). Plusieurs études ont testé l'efficacité de l'acarbose dans cette indication chez le DT1 (35-38). Les résultats sont, dans l'ensemble, assez limités, avec certes une diminution du pic glycémique post-prandial, mais sans effets démontrés, ni sur les hypoglycémies graves, ni sur les taux d' HbA_{1c} . Néanmoins, des cas anecdotiques d'amélioration ont encore été rapportés récemment, y compris chez des patients DT1 traités par pompe à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (39). Enfin, une étude japonaise a montré que l'addition de miglitol, un autre inhibiteur des alpha-gluco-

sidases, à une insulinothérapie intensive chez des patients DT1 diminue le poids corporel, les besoins insuliniques prandiaux et totaux et la fréquence des épisodes hypoglycémiques pré-prandiaux. Par ailleurs, selon les données de ce travail, cette combinaison améliore le contrôle glycémique en ralentissant l'absorption des glucides mais aussi en modifiant les réponses des hormones incrétines, le GLP-1 et le GIP («Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide») (40). Un essai de prescription d'un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales pourrait donc être tenté chez certains patients DT1 caractérisés par une instabilité glycémique marquée malgré un schéma insulinique optimisé (tableau I) (15). Rappelons cependant que l'acarbose n'est pas remboursé en Belgique.

INHIBITEURS DE L'ENZYME DPP-4

Les inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), appelés également gliptines, occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du DT2 (5, 41). En inhibant l'enzyme qui dégrade le GLP-1 et le GIP, deux hormones intestinales à effet incrétine, les gliptines non seulement augmentent la sécrétion d'insuline, de façon gluco-dépendante, mais elles inhibent également la sécrétion de glucagon, hormone qui joue un rôle majeur, bien que souvent négligé, dans l'homéostasie glycémique (42) (tableau I). Les inhibiteurs de la DPP-4 sont considérés comme des incrétinopotentiateurs (18). Les médicaments à effet incrétine pourraient également trouver une place dans le traitement du DT1, (43, 44) entre autres pour leur effet d'inhibition sur la sécrétion de glucagon (45). Certains voient également une place des agents susceptibles d'augmenter les effets du GLP-1 à une phase précoce du DT1, dans le but de protéger la cellule B agressée (46).

Une étude pilote récente, en ordre croisé *versus* placebo chez 20 patients DT1 adultes, a montré que la sitagliptine, à la dose usuelle de 100 mg par jour pendant 4 semaines, améliore le contrôle glycémique global ainsi qu'en témoigne une baisse significative du taux d' HbA_{1c} de 0,27% ($P=0,025$), en diminuant les niveaux glycémiques aussi bien en phase post-prandiale que sur l'ensemble des 24 heures, tout en réduisant les besoins pré-prandiaux en insuline rapide. Ces données méritent d'être confirmées sur une cohorte plus étendue de patients DT1 et pendant une durée d'observation plus longue. En attendant, il paraît prématuré de prescrire un inhibiteur de la DPP-4 (à

savoir une gliptine, quelle qu'elle soit) chez le patient DT1 (tableau I).

INHIBITEURS DES COTRANSPORTEURS SGLT2

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal sont de nouveaux ADO («gliflozines») qui agissent indépendamment de l'insuline. En bloquant la réabsorption tubulaire du glucose, ils induisent une glucosurie, ce qui contribue à diminuer l'hyperglycémie ainsi que le poids corporel suite à la fuite calorique. Jusqu'à présent, ils n'ont été étudiés que chez les patients DT2, en particulier la dapagliflozine, le leader de la classe (19). Néanmoins, au vu de leur mécanisme d'action, ces médicaments devraient également pouvoir s'avérer efficaces dans le DT1, en combinaison à l'insuline. Des études pilotes sont actuellement en cours chez l'Homme de façon à vérifier cette hypothèse en présence d'un DT1. Cette classe de médicaments présenterait l'avantage de favoriser un meilleur contrôle glycémique, en écrétant les pics hyperglycémiques grâce à la glucosurie, tout en faisant perdre du poids et en abaissant légèrement la pression artérielle, ce qui pourrait s'avérer bénéfique chez le patient DT1 en surpoids ou obèse (9).

CONCLUSION

La place des ADO dans le traitement du DT1 est très limitée, même si diverses études ont montré certains avantages en termes d'amélioration du contrôle glycémique, de réduction des doses journalières d'insuline et/ou de diminution de poids corporel, en particulier avec la metformine et l'acarbose. Il faut cependant bien reconnaître que les études disponibles à ce jour sont assez rares et de qualité discutable et n'apportent pas encore les preuves nécessaires selon les critères de la médecine factuelle. La metformine n'a pas cette indication officielle et l'acarbose n'est pas remboursé en Belgique. Les médicaments à effet incrétine (gliptines) et les inhibiteurs des cotransporteurs rénaux SGLT2 (gliflozines) pourraient offrir de nouvelles opportunités à cet égard. Avant d'envisager d'ajouter un ADO chez un patient DT1, il convient d'abord de bien optimiser le schéma insulinaire, en fonction d'une autosurveillance intensive, en se basant éventuellement sur les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle. Il est important, aussi, d'optimiser les mesures hygiéno-diététiques, en particulier en présence

d'un excès de poids ou d'une instabilité glycémique excessive.

BIBLIOGRAPHIE

- Philips JC, Radermecker RP.— Le diabète de type 1 : de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 319-325.
- Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, et al.— L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 40-46.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012, **55**, 1577-1596.
- Lebovitz HE.— Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, **6**, 326-334.
- Wajchenberg BL.— Clinical approaches to preserve beta-cell function in diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 2010, **654**, 515-535.
- Pang TT, Narendran P.— Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2008, **25**, 1015-1024.
- Franck M, Paquot N, Scheen AJ.— Influence du poids corporel sur l'histoire naturelle et sur les approches thérapeutiques du diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 461-467.
- Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al.— Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the dect. Diabetes control and complications trial. *JAMA*, 1998, **280**, 140-146.
- Scheen AJ, Letiexhe MR, Geronooz I, et al.— L'hyperglycémie post-prandiale. II. Approches thérapeutiques médicamenteuses. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 196-201.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Jacqueminet S, Masseboeuf N, Rolland M, et al.— Limitations of the so-called «intensified» insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 2005, **31**, 4s45-4s50.
- Standl E, Schnell O, Ceriello A.— Postprandial hyperglycemia and glycemic variability : should we care? *Diabetes Care*, 2011, **34** (suppl 2), s120-127.
- Tattersall R.— Alpha-glucosidase inhibition as an adjunct to the treatment of type 1 diabetes. *Diabet Med*, 1993, **10**, 688-693.
- Jefferies CA, Hamilton J, Daneman D.— Potential adjunctive therapies in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*, 2004, **3**, 337-343.

17. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (glp-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 217-221.
18. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Les incrétonomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884, 1886-1888.
19. Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, et al.— Inhibiteurs du cotransporteur du glucose sglT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2011, **7**, 1621-1624, 1626-1629.
20. Scheen AJ, Mathieu C.— Nouvelles recommandations ADA-EASD pour le traitement du diabète de type 2 : implications pour la pratique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, sous presse.
21. Vella S, Buetow L, Royle P, et al.— The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*, 2010, **53**, 809-820.
22. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al.— Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 966-977.
23. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al.— Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *Plos One*, 2008, **3**, e3363.
24. Abdelghaffar S, Attia AM.— Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, cd006691.
25. Beck E, Scheen AJ.— Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 1601-1607.
26. Brophy S, Davies H, Mannan S, et al.— Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, cd006165.
27. Hamilton-shield JP.— Overview of neonatal diabetes. *Endocr Dev*, 2007, **12**, 12-23.
28. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al.— Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to kir6.2 Mutations. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 467-477.
29. Ashcroft FM.— New uses for old drugs : neonatal diabetes and sulphonylureas. *Cell Metab*, 2010, **11**, 179-181.
30. Strowig SM, Raskin P.— The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1562-1567.
31. Stone ML, Walker JL, Chisholm D, et al.— The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control : a randomized-controlled trial. *Pediatr Diabetes*, 2008, **9**, 326-334.
32. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, et al.— Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2006, **149**, 845-849.
33. Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, et al.— Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, **27**, 951-953.
34. Kawano Y, Irie J, Nakatani H, et al.— Pioglitazone might prevent the progression of slowly progressive type 1 diabetes. *Intern Med*, 2009, **48**, 1037-1039.
35. Sels JP, Verdonk HE, Wolffenbuttel BH — Effects of acarbose (glucobay) in persons with type 1 diabetes : a multicentre study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, **41**, 139-145.
36. Riccardi G, Giacco R, Parillo M, et al.— Efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 1 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Diabet Med*, 1999, **16**, 228-232.
37. Koch HH, Wudy A, Eberlein G, et al.— Use of acarbose for eliminating the interval between meal consumption and insulin injection in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 1999, **12**, 195-201.
38. Juntti-berggren L, Pignon J, Hellstrom P, et al.— Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 2000, **13**, 7-12.
39. Dash S, Crisp S, Hartnell S, et al.— Successful use of acarbose to manage post-prandial glycaemia in two patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, **95**, e49-51.
40. Nagai E, Katsuno T, Miyagawa J, et al.— Effects of miglitol in combination with intensive insulin therapy on blood glucose control with special reference to incretin responses in type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*, 2011, **58**, 869-877.
41. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
42. Holst JJ, Christensen M, Lund A, et al.— Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13** (suppl 1), 89-94.
43. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S.— Antidiabetic actions of endogenous and exogenous glp-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes*, 2011, **60**, 1599-1607.
44. Suen CS, Burn P.— The potential of incretin-based therapies in type 1 diabetes. *Drug Discov Today*, 2012, **17**, 89-95.
45. Foley JE, Ligueros-saylan M, He YL, et al.— Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*, 2008, **40**, 727-730.
46. Bosi E.— Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 2607-2609.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège (B35), 4000 Liège Belgique
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be