

# LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine?

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

**RÉSUMÉ :** Le patient diabétique de type 2 doit, avant tout, bénéficier de conseils hygiéno-diététiques associés, en première intention, à un traitement médicamenteux par metformine (en l'absence de contre-indications). Si cette monothérapie ne suffit pas ou ne suffit plus (compte tenu de la progression inéluctable de la maladie secondairement à l'épuisement de la cellule B), un autre médicament antidiabétique oral doit être ajouté. Plusieurs possibilités existent avec, pour chaque alternative, des avantages et des inconvénients. Cette vignette clinique illustre cette problématique et a pour objectif de faciliter le raisonnement amenant au choix de la meilleure combinaison médicamenteuse en fonction du profil d'un patient diabétique donné.

**MOTS-CLÉS :** *Combinaison thérapeutique - Diabète de type 2 - Gliptine - Inhibiteur de la DPP-4 - Metformine - Pioglitazone - Sulfamide hypoglycémiant*

**WHICH COMBINATION OF ORAL GLUCOSE-LOWERING AGENTS AFTER FAILURE OF METFORMIN MONOTHERAPY IN TYPE 2 DIABETES ?**

**SUMMARY :** Patients with type 2 diabetes should improve lifestyle habits combined with metformin as first pharmacological compound (in absence of contra-indications). In case of failure of metformin monotherapy (due to the progression of the disease secondary to B-cell exhaustion), another oral glucose-lowering agent should be added. Several medications may be used, with some advantages and disadvantages for each of them. The present clinical case illustrates this dilemma and should help the reasoning leading to the best pharmacological combination according to individual patient's profile.

**KEYWORDS :** *Combined therapy - DPP-4 inhibitor - Gliptin - Sulfonylurea - Metformin - Pioglitazone - Type 2 diabetes*

### INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) représente un problème de santé publique de plus en plus important (1). Les bases de la prévention et de la prise en charge reposent, de façon incontestable, sur le renforcement des mesures hygiéno-diététiques. Le premier traitement pharmacologique du DT2 est représenté par la metformine dans toutes les recommandations internationales (2-4). Cependant, le DT2 est une maladie évolutive au cours du temps et cette évolution s'explique principalement par la perte progressive et inéluctable de la fonction des cellules B et l'épuisement de l'insulinosécrétion. Ainsi, les patients traités par metformine sont exposés à une détérioration progressive du contrôle glycémique, authentifié par l'augmentation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), comme l'ont montré l'étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») (5) et, plus récemment, l'étude ADOPT («A Diabetes Outcome

Progression Trial») (6). Il faut donc proposer, plus ou moins rapidement, un renforcement du traitement médicamenteux, ciblant soit le déficit insulinosécrétoire, soit l'insulinorésistance pour soulager la cellule B (7). Il convient avant tout d'éviter l'inertie thérapeutique trop souvent rencontrée sur le terrain dans la prise en charge du DT2, laissant le patient mal équilibré durant de nombreuses années parfois (8).

Il existe un consensus en ce qui concerne le premier choix médicamenteux, à savoir la metformine (Glucophage®, Metformax®), s'il n'y a pas de contre-indication comme une insuffisance rénale ou une pathologie favorisant l'hypoxie. Nous avons illustré et justifié ce premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2 dans une vignette thérapeutique précédente (9). Par contre, diverses solutions existent pour l'intensification du traitement pharmacologique après échec d'une monothérapie par metformine. L'ajout d'une insuline basale a même été proposé comme une alternative possible bien validée dans un document dit de consensus (4). Cette solution est cependant peu utilisée en Belgique et la plupart des médecins de notre pays, qu'ils soient généralistes ou endocrino-diabétologues, privilégient plutôt l'ajout d'un second antidiabétique oral. Plusieurs combinaisons médicamenteuses peuvent être envisagées.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège (2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.

Cette vignette clinique a pour but de familiariser l'étudiant en médecine avec le raisonnement qui doit conduire au choix d'un antidiabétique oral à combiner avec la metformine chez un patient DT2 insuffisamment contrôlé sous monothérapie. Il faut, bien entendu, tenir compte des données apportées par la médecine factuelle, synthétisées dans les recommandations (2-4). Il faut cependant bien reconnaître qu'il n'existe pas de véritable consensus et que le débat reste ouvert (10). Il est de plus en plus recommandé d'essayer d'individualiser la thérapeutique en fonction du profil individuel du patient DT2, mais force est de reconnaître qu'il reste encore pas mal d'inconnues à cet égard (11). Enfin, de façon pragmatique, il convient de suivre également les conditions restrictives de remboursement en vigueur dans notre pays pour l'utilisation de certaines molécules jugées trop onéreuses pour une utilisation généralisée. Ainsi, à titre d'exemple, un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) injectable, comme l'exénatide (Byetta®) ou le liraglutide (Victoza®), n'est pas remboursé en Belgique lorsque le patient DT2 est seulement traité par metformine; le remboursement n'est actuellement accordé qu'avec échec d'une bithérapie metformine-sulfamide, comme nous le discuterons dans une prochaine vignette thérapeutique (12).

#### PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

*Madame X, 64 ans, 82 kg pour 165 cm, avec un périmètre abdominal de 94 cm, présente un DT2 connu depuis environ 5 années, dans un contexte familial maternel. La patiente est veuve et vit seule. Elle est exposée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires dont un tabagisme de longue date, mais stoppé, et une hypertension artérielle traitée. Elle a présenté un infarctus du myocarde il y a 3 ans (moment où elle a arrêté la consommation de tabac). Il n'y a actuellement ni angor ni insuffisance cardiaque évidente. Elle signale cependant un œdème malléolaire bilatéral vespéral modéré. Sa fonction rénale reste acceptable avec une clairance de créatinine estimée à 62 ml/min et une microalbuminurie faiblement positive (35 mg/l) sous bloqueur du système rénine-angiotensine. Un contrôle du fond d'œil a révélé une rétinopathie diabétique à un stade microanévrismal débutant.*

*Le traitement à visée cardio-vasculaire comprend un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril 10 mg/jour), un diurétique de l'anse (furosémide 40 mg/jour), un antagoniste calcique (amlodipine 5 mg/jour), de l'acide acétylsalicylique (100 mg/jour) et une statine (simvastatine*

*40 mg/jour). Le traitement du DT2 consiste en un régime évitant les sucreries, limité en calories dans toute la mesure du possible; l'activité physique est hélas très limitée. La patiente reçoit, par ailleurs, de la metformine dont la posologie a été augmentée de 2 x 500 mg/jour à 2 x 850 mg/jour un an après l'infarctus environ. Les deux dernières valeurs d'HbA<sub>1c</sub> contrôlées à 3 mois d'intervalle, étaient de 8,0 % et de 7,8 % respectivement, témoignant d'un équilibre restant imparfait dans un contexte de microangiopathie (rétinopathie et néphropathie débutantes) et de macroangiopathie.*

#### QUESTIONS POSÉES

*1) Décrivez trois possibilités de combinaisons médicamenteuses orales susceptibles d'améliorer le contrôle glycémique de la patiente en indiquant les avantages et les inconvénients de chacune d'elle.*

*2) Parmi ces trois possibilités, choisissez celle qui vous paraît la plus appropriée en argumentant en fonction des caractéristiques de la patiente.*

#### RÉPONSES PROPOSÉES

*1) Décrivez trois possibilités de combinaisons médicamenteuses orales susceptibles d'améliorer le contrôle glycémique de la patiente en indiquant les avantages et les inconvénients de chacune d'elle.*

Trois options peuvent être retenues avec l'ajout à la metformine : a) d'un insulinosécrétagogue, classiquement une sulfonylurée (sulfamide hypoglycémiant) ou éventuellement le répaglinide (Novonorm®); b) d'une gliptine, un médicament à effet incrétine (inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 ou DPP-4, enzyme qui dégrade rapidement le GLP-1); ou encore c) d'un médicament insulinosensibilisateur de la famille des thiazolidinediones (pioglitazone, Actos®) (7). La possibilité d'ajouter un inhibiteur des enzymes digestives alpha-glucosidases ne sera pas discutée ici car le médicament concerné (acarbose, Glucobay®) n'est pas remboursé en Belgique et, dès lors, pratiquement pas utilisé dans notre pays.

*a) Ajout d'un agent insulinosécrétagogue classique*

La solution qui a été, de loin, la plus utilisée est la combinaison de la metformine et d'un sulfamide. Pendant longtemps, le médecin soit débutait le traitement pharmacologique d'un patient DT2 par un sulfamide puis ajoutait la metformine, soit prescrivait d'abord la metfor-

mine puis ajoutait un sulfamide (7). Le choix de l'association d'un sulfamide à la metformine se justifie essentiellement par la longue expérience clinique avec cette combinaison et par son faible coût. De plus, certaines études cliniques, comme l'UKPDS (11) ou l'étude ADVANCE («Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation») (14), ont démontré qu'un sulfamide, en améliorant le contrôle glycémique, est capable de réduire certaines complications liées au diabète, notamment les complications de microangiopathie (rétinopathie et néphropathie). Cependant, aucune étude n'a montré une diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire avec la prescription d'un sulfamide (seul ou en association avec la metformine).

Au contraire, une augmentation inattendue de complications coronariennes a parfois été rapportée, comme dans l'UKPDS dans le sous-groupe traité conjointement par metformine et un sulfamide, mais pas dans ADVANCE. Cette augmentation du risque lié à l'association metformine-sulfamide a été confirmée dans une méta-analyse de plusieurs études observationnelles (15). Les raisons ne sont pas bien étayées. Cependant, il est connu que les sulfamides accroissent le risque d'hypoglycémies; en effet, en fermant les canaux potassiques, ils stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de la glycémie ambiante. Or, les hypoglycémies sévères peuvent s'avérer délétères pour le myocarde (16). Par ailleurs, le myocarde possède également des canaux potassiques (SUR1) et l'effet des sulfamides à ce niveau pourrait aussi s'avérer nocif (risque d'arythmies, lésions d'ischémie-reperfusion myocardique) comme cela a été rapporté avec les sulfamides de première génération et le glibenclamide. Enfin, les sulfamides favorisent la prise pondérale et cette manifestation indésirable est potentiellement dommageable sur le plan cardio-vasculaire.

Un autre inconvénient observé avec les sulfamides est le rapide échappement thérapeutique auquel bon nombre de patients sont confrontés. Ceci a été démontré dans l'étude UKPDS d'abord (5) puis, plus récemment, dans l'étude ADOPT en monothérapie (par comparaison avec la metformine ou la rosiglitazone) (6) ou encore dans l'étude RECORD («Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes») en combinaison avec la metformine (par comparaison à la combinaison metformine-rosiglitazone) (17). Dans ces différentes études, l'amélioration glycémique a été chaque fois la plus prononcée avec l'ajout d'un sulfamide pendant les premiers 6-12 mois (avec

parfois, d'ailleurs, un risque d'hypoglycémies), suivie d'une remontée marquée et soutenue de la glycémie à jeun et des taux d'HbA<sub>1c</sub>.

#### b) Ajout d'un médicament à effet incrétine

Une alternative au sulfamide est représentée par l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4, pour prévenir la dégradation rapide du GLP-1 (18). Cette approche s'est, en effet, montrée remarquablement efficace lorsqu'elle est associée à un traitement de base par metformine (19). Trois molécules de cette classe pharmacologique sont actuellement disponibles et elles ont été, chacune, présentées en détail dans la rubrique «Le Médicament du mois»: la sitagliptine (Janumet®) (20), la vildagliptine (Galvus®) (21) et la saxagliptine (Onglyza®) (22). S'ils ne s'avèrent pas plus efficaces que les sulfamides en termes de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub>, les inhibiteurs de la DPP-4 offrent néanmoins divers avantages. Le plus important est sans doute que, contrairement aux sulfamides (16), ils stimulent la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, ce qui évite la survenue d'hypoglycémies (18). Un second avantage réside dans le fait que les gliptines ne font pas prendre de poids malgré la réduction de la glucosurie secondaire à l'amélioration du contrôle glycémique. Ceci s'explique par un certain effet anorexigène attribué au GLP-1, via un effet central (activation de récepteurs spécifiques dans l'hypothalamus) et périphérique (certain ralentissement de la vidange gastrique) (18). Les inhibiteurs de la DPP-4 réduisent également la sécrétion de glucagon, hormone qui augmente la production hépatique de glucose, à jeun et en période post-prandiale, et qui est habituellement en concentration accrue chez le patient DT2. Enfin, deux effets potentiellement intéressants pourraient consister en une certaine protection de la cellule B (18), d'une part, et une possible protection cardio-vasculaire, d'autre part (23). Ces deux effets doivent cependant encore être démontrés chez l'homme. Plusieurs grandes études sont actuellement en cours pour confirmer la bonne sécurité, et si possible l'efficacité, cardio-vasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 (23).

Au vu de ces différents avantages, on peut légitimement se poser la question de savoir pourquoi les gliptines ne remplacent pas d'office les sulfamides. Le recul avec ces nouveaux médicaments est relativement limité et l'on ne dispose d'aucune étude démontrant un effet positif de ces molécules sur les complications de la maladie diabétique. Leur sécurité à long terme n'est pas non plus connue. Par ailleurs, les gliptines sont beaucoup plus onéreuses que les sulfamides. C'est la principale raison pour laquelle cette

classe pharmacologique n'a pas été retenue dans le document dit de consensus publié début 2009 (4); ce document a cependant fait l'objet d'une analyse critique (10) et il est sans doute appelé à être actualisé, pour ne pas dire amendé, prochainement. Il ne fait, en tout cas, guère de doute que les gliptines soient appelées à remplacer de plus en plus les sulfamides, en particulier chez les patients avec un excès de poids, un risque hypoglycémique ou un risque coronarien, trois situations où un inhibiteur de la DPP-4 offre un avantage par rapport à un agent fermant les canaux potassiques SUR1.

*c) Ajout d'un médicament insulinosensibilisateur*

La troisième possibilité est d'ajouter une glitazone au traitement de base par la metformine. Les thiazolidinediones (glitazones) avaient soulevé beaucoup d'espoirs au début des années 2000 en raison de leur effet ciblant plus spécifiquement l'insulinorésistance et les répercussions positives sur divers marqueurs de risque cardio-vasculaire (7). Hélas, les espoirs initiaux ne se sont pas vraiment concrétisés. Certes, la pioglitazone a montré une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux non mortels) dans l'étude PROactive («Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events») (24). Cependant, la rosiglitazone s'est révélée être associée à un risque accru de morbi-mortalité coronarienne par rapport à divers comparateurs (placebo, antidiabétiques oraux classiques, pioglitazone) dans des méta-analyses regroupant divers essais cliniques (25) ou encore dans des études observationnelles (26). Pour cette raison, la rosiglitazone a été retirée du marché européen fin 2010 (27), laissant la seule pioglitazone comme option thérapeutique dans cette classe.

Quel pourrait être l'avantage de prescrire de la pioglitazone plutôt qu'un sulfamide en combinaison avec la metformine ? Un premier avantage, incontestable, consiste en l'absence de risque hypoglycémique, contrairement au risque bien connu inhérent aux sulfonyles (16). Un autre bénéfice, très certainement intéressant, réside dans la durabilité de l'effet hypoglycémiant obtenu avec une glitazone par rapport à un sulfamide, que ce soit en monothérapie comme montré dans l'étude ADOPT (6) ou en association avec la metformine comme rapporté dans l'étude RECORD (17). Dans une analyse *post-hoc* de l'étude PROactive concernant le sous-groupe de patients DT2 sous monothérapie par metformine, il a été montré que l'ajout de la pioglitazone améliore le taux d'HbA<sub>1c</sub> de façon sou-

tenue (-0,8 %) pendant les 2,8 années de suivi (28). Le troisième bénéfice, plus controversé après la polémique concernant la rosiglitazone, est la protection cardio-vasculaire que pourrait apporter la pioglitazone au vu de ses effets positifs sur de nombreux marqueurs de risque cardio-vasculaire. Ceci s'est traduit positivement dans la grande étude prospective PROactive (23) dont les résultats globalement favorables, contrastent avec l'absence d'effets démontrés, voire même la suspicion d'un moins bon pronostic, avec les sulfamides. Ceci a été confirmé récemment dans une grande étude observationnelle des données récoltées par des médecins généralistes anglais comparant l'efficacité et la sécurité de différents antidiabétiques oraux; dans ce travail, les sulfamides (de première ou seconde génération) s'accompagnent d'un risque accru de mortalité par rapport à la metformine alors que la pioglitazone est associée à une diminution de l'incidence de décès, notamment d'origine cardio-vasculaire (26).

Par contre, certains risques ont été rapportés avec la pioglitazone dont, notamment, un risque de rétention hydro-sodée et, chez des sujets à risque, d'insuffisance cardiaque congestive (29). Un autre effet, inattendu au départ mais qui a trouvé une explication moléculaire, est le risque de fractures périphériques, en particulier chez les femmes ménopausées et chez les sujets (y compris les hommes) sous diurétiques de l'anse de Henle (30). Par ailleurs, les thiazolidinediones font prendre du poids, par un effet double de rétention hydro-sodée et de stimulation de l'adipogenèse. Heureusement, cette adipogenèse concerne le tissu sous-cutané alors que le contenu de la graisse viscérale, en particulier intra-hépatique, est réduit avec la pioglitazone, de telle sorte que cette prise de poids n'interfère pas avec la diminution de l'insulinorésistance observée (31). Elle n'en représente pas moins un élément pouvant être mal vécu, psychologiquement et/ou physiquement, par le patient DT2. Enfin, le dernier argument contre la prescription d'une pioglitazone est son coût plus élevé qu'un sulfamide (mais pas qu'une gliptine). Le fait que la pioglitazone arrive en fin de son brevet et que des génériques seront bientôt disponibles devrait faire diminuer sensiblement le coût de ce médicament dans un avenir proche.

*2) Parmi ces trois possibilités, choisissez celle qui vous paraît la plus appropriée en argumentant en fonction des caractéristiques de la patiente.*

Au vu des arguments en faveur et en défaveur des trois options thérapeutiques possibles discutés ci-dessus, il apparaît que le meilleur choix

thérapeutique pour la patiente décrite dans la vignette pourrait être la prescription d'un inhibiteur de la DPP-4, la sitagliptine, la vildagliptine ou encore la saxagliptine. L'ajout d'un médicament de cette classe devrait permettre d'obtenir une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de l'ordre de 0,8 % au vu des données d'un essai clinique randomisé comparant l'ajout de la saxagliptine ou de la sitagliptine à un traitement par metformine (32), d'une méta-analyse des essais ayant testé l'ajout d'une gliptine à un traitement de base par metformine (18) ou encore des résultats d'une étude observationnelle belge dans des conditions de «vie réelle» obtenus avec la sitagliptine (étude SUGAR : réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 8,41 à 7,29%) (33).

*RÉSUMONS BRIÈVEMENT LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE CE CHOIX MÉDICAMENTEUX :*

- l'absence de risque hypoglycémique chez une personne vivant seule;
- l'absence de prise pondérale chez une patiente présentant déjà une obésité;
- la chance raisonnable d'atteindre l'objectif thérapeutique d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> proche ou inférieur à 7 % compte tenu d'un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> de 7,8 %;
- l'espoir d'effets favorables sur le plan coronarien chez un patient à risque vasculaire; en effet, des méta-analyses des études de phases II-III avec les trois gliptines déjà sur le marché ont rapporté une réduction de l'ordre de 25 % des événements cliniques cardio-vasculaires par rapport aux comparateurs (23).

On peut aussi ajouter, comme avantage, la possibilité de prescrire, dans un second temps, une combinaison fixe metformine-gliptine (20, 34, 35), ce qui simplifie les prises médicamenteuses et contribue à favoriser l'observance thérapeutique qui fait souvent défaut chez le patient DT2 (36).

*A contrario*, relevons quelques éléments suggérant que la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant ou de la pioglitazone pourrait s'avérer problématique chez cette patiente. Pour ce qui concerne le sulfamide, le risque hypoglycémique chez une personne vivant seule et dont le taux d'HbA<sub>1c</sub> sous metformine n'est pas considérablement accru (7,8 % en l'occurrence) et le risque coronarien chez une patiente avec antécédent d'infarctus du myocarde constituent deux arguments plaçant plutôt contre la prescription d'une sulfonyleurée. Par ailleurs, le sulfamide hypoglycémiant est l'approche pharmacologique qui s'accompagne du plus grand échappement glycémique au cours du temps, ce

qui pourrait obliger, à relativement court terme, à encore changer d'options thérapeutiques (voir vignette thérapeutique du prochain numéro : 12). Pour ce qui concerne la pioglitazone, la notion d'une femme ménopausée (à plus haut risque de fracture osseuse), la présence d'œdèmes mal-léolaires chez une patiente coronarienne connue et l'existence d'un traitement par diurétique de l'anse de Henle sont des arguments plaçant plutôt contre la prescription d'une thiazolidinedione.

## CONCLUSION

Le DT2 est une maladie évolutive au cours du temps qui nécessite des ajustements thérapeutiques progressifs pour maintenir un bon contrôle glycémique. Après échec d'une monothérapie par metformine, plusieurs combinaisons thérapeutiques peuvent être envisagées, l'addition d'un sulfamide (insulinosécrétagogue pur), d'une thiazolidinedione (pioglitazone, agissant comme insulinosensibilisateur) ou encore d'un inhibiteur de l'enzyme DPP-4 (gliptine), molécule à effet incrétine. Chaque approche pharmacologique a des avantages et des inconvénients. Cette vignette clinique attire l'attention de l'étudiant sur quelques éléments de réflexion permettant d'orienter le choix thérapeutique en fonction, d'une part, des caractéristiques pharmacologiques des différentes classes envisagées, d'autre part, des caractéristiques individuelles du patient DT2 considéré.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Numéro spécial.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631.
2. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C; Guideline Development Group.— Management of type 2 diabetes : summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2008, **336**, 1306-1308.
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al.— Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus : an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*, 2009, **15**, 540-559.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.
5. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.— Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 1999, **281**, 2005-2012.

6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.— Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2427-2443.
7. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (numéro spécial Synthèse), 40-46.
8. Philips JC, Scheen AJ.— Inertie clinique dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 : quelles solutions proposer ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 318-325.
9. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain B, Scheen AJ.— La vignette thérapeutique de l'étudiant. Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-109.
10. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al.— Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010, **53**, 1258-1269.
11. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al.— Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics : what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 1566-1574.
12. Scheen AJ, Paquot N.— Options thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous l'association metformine-sulfamide. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, sous presse.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.— Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2560-2572.
15. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA.— Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? : a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 2008, **31**, 1672-1678.
16. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2009, **373**, 2125-2135.
18. Scheen AJ, Radermecker RP.— Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet*, 2010, **375**, 1410-1412.
19. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinoprotecteur indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
20. Scheen AJ, Paquot N.— Vildagliptine (Galvus®) et combinaison fixe vildagliptine-metformine (Eucreas®), dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 161-167.
21. Scheen AJ.— Saxagliptine (Onglyza®) : nouvel inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 pour le traitement oral du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 527-532.
22. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
23. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, **20**, 224-235.
24. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude PROactive : prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
25. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
26. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al.— Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 2009, **339**, b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.
27. Scheen AJ.— Suspension de la commercialisation de la sibutramine et de la rosiglitazone en Europe. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 574-579.
28. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, et al.— Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet Med*, 2009, **26**, 1242-1249.
29. De Flines J, Scheen AJ.— Glitazones et insuffisance cardiaque : résultats des études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1876-1883.
30. Bilik D, McEwen LN, Brown MB, et al.— Thiazolidinediones and fractures : evidence from translating research into action for diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 4560-4565.
31. Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 1S41-44.
32. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al.— Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, **26**, 540-549.
33. Scheen AJ, Van Gaal LF.— SUGAR : résultats d'une étude observationnelle belge concernant l'utilisation de la sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 127-132.
34. Scheen AJ.— Combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 648-654.
35. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Exp Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, **6**, 1265-1276.
36. Paquot N.— Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.