

# EFFETS DU GLIMEPIRIDE (AMARYLLE®) CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : Résultats de l'étude belge RECORD en médecine générale

R.P. RADERMECKER (1), A.J. SCHEEN (2) AU NOM DES INVESTIGATEURS MÉDECINS GÉNÉRALISTES

**RÉSUMÉ** : Les sulfamides hypoglycémisants gardent une place de choix dans le traitement du diabète de type 2, en particulier ceux de dernière génération. Cet article présente les résultats d'une étude clinique de phase 4, appelée RECORD (Routine Evaluation Conducted On Registered Drugs project), consacrée au glimépiride (Amarylle®). Cette étude concerne l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité d'utilisation et de la tolérance du glimépiride en pratique médicale courante. Elle a été réalisée en Belgique chez 1.012 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 6 mois par 204 médecins généralistes. Environ deux tiers des patients étaient déjà sous antidiabétique oral lors du recrutement et un tiers était des patients dits naïfs. Cette étude ouverte montre une diminution progressive de la glycémie à jeun et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) sous glimépiride (administré selon une titration de 1 à 6 mg/jour, si nécessaire, avec une dose journalière moyenne de 2,6 mg), avec concomitamment une légère diminution du poids corporel et sans augmentation du risque hypoglycémique. Les praticiens ont considéré l'efficacité et la tolérance du glimépiride comme bonnes à très bonnes dans plus de 90 % des cas. L'intérêt d'une telle étude est d'apporter des réponses concernant l'utilisation du glimépiride dans des conditions réelles de pratique médicale, différentes du suivi strict imposé dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

**MOTS-CLÉS** : Diabète de type 2 - Sulfamide hypoglycémiant - Glimépiride - Hypoglycémie - Hémoglobine glyquée - Etude de phase 4

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente dans les pays industrialisés, avec une prévalence y avoisinant les 4%. Cette maladie fut trop longtemps considérée comme un «petit diabète» alors que les conséquences à long terme peuvent être très sévères. Elle est fortement liée à un excès pondéral, présent chez 80% des patients, d'où le nom ancien de «diabète gras» (1). Avec un pic d'incidence classiquement situé entre 40 et 60 ans, le diabète de type 2 a été aussi appelé, pendant longtemps, «diabète de la maturité». Ceci est un abus de langage, puisque l'apparition d'un excès de poids, voire d'une obésité, chez des sujets de plus en plus jeunes peut entraîner la survenue de ce diabète à un âge nettement plus précoce, y compris chez des adolescents. Le diabète de type 2 a une composante génétique (histoire familiale très souvent positive) et environnementale (en relation avec le

## EFFECTS OF GLIMEPIRIDE (AMARYLLE®) IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS : RESULTS OF THE BELGIAN STUDY RECORD IN GENERAL MEDICINE

**SUMMARY** : Sulfonylureas still have a key place in the treatment of type 2 diabetes, especially those of the last generation. This article describes the results of a post-marketing study (RECORD, Routine Evaluation Conducted On Registered Drugs project) focusing on glimepiride (Amarylle®). This study investigated the efficacy, safety and tolerance of glimepiride in primary care. It was performed in Belgium and concerned 1.012 patients with type 2 diabetes followed for 6 months by 204 general practitioners. Almost two thirds of recruited patients already received oral glucose-lowering agents whereas one third were naïve patients. This open study showed a progressive decrease of fasting blood glucose and glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) levels with glimepiride (titrated from 1 to 6 mg/day, as needed, with a mean daily dose of 2,6 mg), together with a simultaneous slight reduction in body weight and without any increase of the hypoglycaemic risk. Primary care physicians considered both the efficacy and tolerance of glimepiride as good or very good in more than 90 % of cases. The value of such a study is to provide valuable information about glimepiride use in real life, a condition that may differ from strict follow-up imposed in randomised controlled clinical trials.

**KEYWORDS** : Type 2 diabetes - Sulfonylurea - Glimepiride - Hypoglycaemia - Glycated haemoglobin - Post-marketing study

style de vie conduisant à l'obésité). Sa prévalence augmente avec l'âge et dépasse les 10 % au-delà de 65 ans. La plupart des patients diabétiques de type 2 sont suivis en médecine générale, parfois en collaboration avec un diabétologue (2) ou en favorisant une approche multidisciplinaire (3).

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire, combinant une insulino-résistance et un déficit insulinosécrétoire (4, 5). La prise en charge doit, si possible, viser à cibler conjointement ces deux anomalies (6). Le traitement du diabète de type 2 fait avant tout appel aux mesures hygiéno-diététiques, dans la mesure où l'éradication du principal facteur responsable de la pathologie, l'obésité, est le seul traitement étiologique possible actuellement (1, 7). Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ont échoué (souvent par manque d'observance), plusieurs possibilités pharmacologiques sont à la disponibilité du praticien (8). Parmi celles-ci, à côté de la metformine, les sulfamides hypoglycémisants représentent une catégorie de médicaments largement utilisée dans la prise en charge du diabète de type 2. Le mécanisme d'ac-

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

tion, l'efficacité clinique et les propriétés des différents sulfamides hypoglycémisants commercialisés en Belgique ont été décrits dans un article récent de la revue (9). Le glimépiride, commercialisé sous le nom d'Amarylle®, est un sulfamide de dernière génération dont un des avantages est de pouvoir être administré en une seule prise matinale. Il a fait l'objet d'une description détaillée dans la rubrique «Le médicament du mois» lors de sa commercialisation en Belgique en 2000 (10).

Plusieurs études cliniques contrôlées de phase 3 ou de suivi post-marketing («real life», c'est-à-dire correspondant à la pratique clinique courante) ont été réalisées dans différents pays, mais pas spécifiquement en Belgique (11). Cet article a pour but de présenter les résultats d'une telle étude de phase 4 réalisée récemment avec le glimépiride en médecine générale et de les discuter brièvement à la lumière des données de la littérature.

## MÉTHODES

### OBJECTIFS ET PLAN DE L'ÉTUDE

Cette étude, appelée RECORD pour «Routine Evaluation Conducted On Registered Drugs project», visait à évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation ainsi que la tolérance du glimépiride en pratique médicale courante. L'étude a été menée auprès de 204 médecins généralistes des différentes régions du pays sur une durée totale de 27 mois. Ce projet RECORD, initié par les laboratoires Sanofi-Aventis (voir remerciements), consiste en une évaluation post-commercialisation de phase 4. Il s'agit d'une étude ouverte, non contrôlée et multicentrique. La planification de l'étude prévoyait l'inclusion de 1.000 patients sur une totalité de 200 sites avec un suivi de 6 mois par patient. Une titration était prévue avec des doses de glimépiride allant de 1 mg (dose initiale) jusqu'à 6 mg si nécessaire (dose maximale utilisée en pratique clinique).

Les manifestations indésirables prises en compte durant l'évaluation concernaient tout signe, symptôme ou anomalie survenant chez un patient durant l'étude et pouvant altérer son bien-être. Parmi ces effets figuraient également les éventuelles anomalies de résultats de laboratoire ou d'autres examens complémentaires considérées par l'investigateur comme ayant une importance clinique.

Sur le plan statistique, les valeurs des glycémies à jeun, des hémoglobines glyquées (HbA<sub>1c</sub>) et des poids corporels sont exprimées par les moyennes et écart-type. L'évaluation qua-

litative de la satisfaction des patients ainsi que celle de l'efficacité et de la tolérance estimées par les praticiens (qualifiées de «très bonne», «bonne», «modérée», «pauvre» ou «manquante») est exprimée par le pourcentage des réponses collectées.

### PATIENTS

Etaient admis pour participer à cette étude les patients présentant un diabète de type 2 pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques recommandées ne permettaient pas d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant. Chez ces patients, déjà traités ou non par des antidiabétiques oraux, la décision avait été prise par leur médecin d'initier un traitement par glimépiride, le patient devenant alors admissible pour participer au protocole RECORD. Les patients pouvaient commencer ce traitement associé à une thérapie préexistante avec un antidiabétique oral (ADO), à l'exception des sulfamides (groupe A «prétraité») ou en monothérapie (groupe B «naïf»).

Au total, 1.012 patients diabétiques de type 2 (518 hommes/494 femmes), d'un âge moyen de  $63,2 \pm 11,1$  ans ont été inclus dans cette étude. Il est intéressant de noter que 26,5 % des patients étaient âgés de plus de 70 ans. Parmi les patients recrutés, 668 (66 %, 346 hommes et 322 femmes) recevaient antérieurement au moins un ADO et formaient donc le groupe A : 417 (62,4 %) avaient 1 ADO, 242 (36,2 %) avaient 2 ADO et 9 seulement (< 0,1 %) en avaient 3. Le groupe B, composé de patients naïfs vis-à-vis de tout traitement antidiabétique, comportait 341 patients (34 %, 170 hommes et 171 femmes) (Fig. 1). Comme attendu, les patients du groupe A sont légèrement plus âgés que les sujets du groupe B, et ont une durée connue de diabète de type 2 plus longue; par contre, les caractéristiques anthropométriques (poids, taille) sont comparables dans les 2 groupes (Tableau I). Les

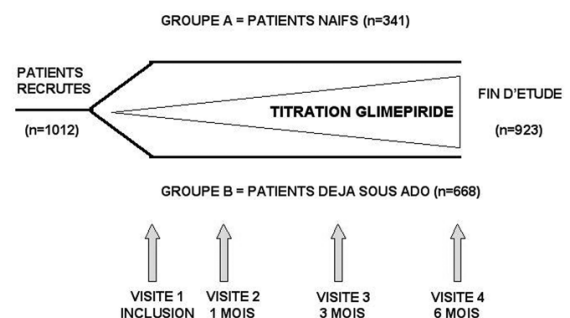


Figure 1 : Illustration du plan de recrutement et du protocole de l'étude RECORD.

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 RECRUTÉS POUR L'ÉTUDE RECORD

Caractéristiques de base	Population totale (n=1012)	Groupe A «prétraité» (n=668)	Groupe B «naïf» (n=341)
Age (années)	63,2 ± 11,1	64,0 ± 10,7	61,6 ± 11,6
Poids (kg)	82,5 ± 15,6	83,3 ± 16,2	81,0 ± 14,4
Taille (cm)	168,0 ± 8,2	167,8 ± 8,2	168,4 ± 8,2
Durée du diabète (années)	5,0 ± 5,6	6,9 ± 5,7	1,2 ± 2,8
Glycémie à jeun (mg/dl)	197 ± 62	193 ± 54	204 ± 74
Hémoglobine glyquée (%)	8,2 ± 1,7	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,8

TABLEAU II : TITRATION DU GLIMÉPIRIDE EN FONCTION DES 3 VISITES SUCCESSIVES À 1, 3 ET 6 MOIS.

Posologie journalière de glimépiride	Départ (%)	Visite 1 mois (%)	Visite 3 mois (%)	Visite 6 mois (%)
1 mg/j	49,5	21,6	17,4	13,5
2 mg/j	39,5	7,8	40,3	31,9
3 mg/j	2,3	9,8	11,6	9,3
4 mg/j	5,7	13,2	16,0	13,9
5 mg/j	0,2	0,3	0,9	1,2
6 mg/j	0,8	3,4	4,4	3,7
8 mg/j	0,1	0,5	0,8	0,5
Données manquantes	1,9	3,1	8,0	26,0

facteurs de risque cardio-vasculaire ont été répertoriés avant l'inclusion : l'obésité était l'anomalie la plus fréquente (64,8 %), suivie par l'hypertension artérielle (52,5 %), les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires (31 %), la consommation de tabac (22,7%), les dyslipémies (22,3 %). Certains d'entre eux se trouvaient dans une situation de prévention cardio-vasculaire secondaire puisque 15,6 % présentaient des antécédents de coronaropathie et 14,6 %, une artériopathie périphérique. Ce tableau est lié à l'existence fréquente du syndrome métabolique et est compatible avec une durée connue du diabète de  $5,0 \pm 5,6$  années (souvent précédée d'une période plus ou moins longue de diabète méconnue). A l'entrée dans l'étude, la glycémie à jeun était aux environs de 200 mg/dl et le taux d'HbA<sub>1c</sub> de 8,2 % en moyenne (Tableau I).

Le suivi des patients s'est fait sous forme d'une visite de départ, d'une visite après un mois, d'une visite après 3 mois, et enfin, d'une dernière visite après 6 mois de traitement (Fig. 1). Ces visites comportaient une anamnèse particulièrement centrée sur d'éventuelles nouvelles plaintes, ainsi que l'évaluation des symptômes d'hypoglycémie, la réalisation d'un examen clinique et, enfin, le prélèvement d'un bilan biologique.

En ce qui concerne la posologie de glimépiride administrée, celle-ci débutait à 1 mg par jour et pouvait augmenter, selon les desiderata du médecin et en fonction de l'évolution du

patient, à 2, 3, 4 ou 6 mg (dose maximale) par jour, toujours en une seule prise matinale.

## RÉSULTATS

La majorité des patients ont terminé l'étude (n = 923, soit 91,2 %). La dose moyenne journalière au terme des 6 mois de suivi était de 2,6 mg. En fin d'étude, seulement une minorité de patients (3,7 %) ont eu recours à la dose maximale de 6 mg. La posologie maximale a été utilisée un peu plus fréquemment dans le groupe A (5,6 %) que dans le groupe B (1 %). La dose de 2 mg par jour était celle retrouvée chez le plus grand nombre de patients : 31,9 % de l'ensemble des patients, 29,9 % dans le groupe A et 45 % dans le groupe B. Le tableau II détaille les pourcentages de patients recevant les différents dosages de glimépiride aux différentes visites successives de l'étude.

## EFFICACITÉ

En ce qui concerne la glycémie à jeun, une réduction progressive, cliniquement et statistiquement significative, a été observée : de  $197 \pm 62$  mg/dl à l'inclusion à  $137 \pm 41$  mg/dl à la dernière visite, c'est-à-dire une diminution moyenne de  $60 \pm 66$  mg/dl ( $p < 0,001$ ) (Fig. 2). L'analyse des deux sous-groupes a montré une diminution moins importante, mais néanmoins significative ( $p < 0,001$ ), dans le groupe des patients déjà sous ADO à l'inclusion que celle

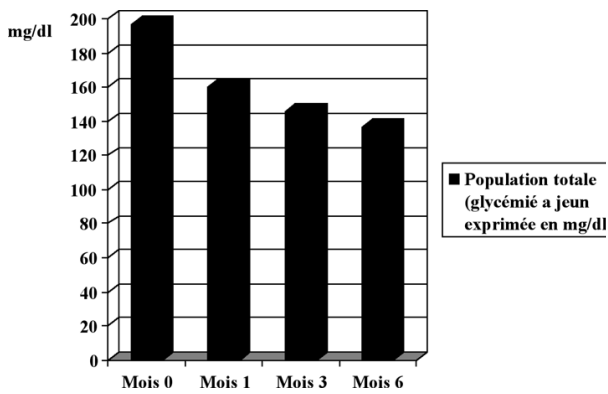


Figure 2 : Evolution de la glycémie à jeun au cours des 6 mois de suivi chez l'ensemble des patients diabétiques de type 2

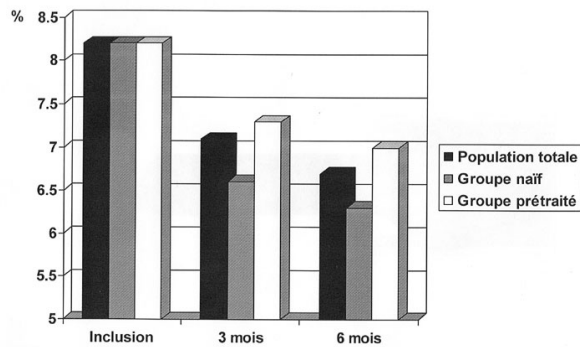


Figure 3 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au cours des 6 mois de suivi chez les patients diabétiques du groupe A (patients déjà sous antidiabétiques oraux à l'inclusion) et du groupe B (patients dits naïfs).

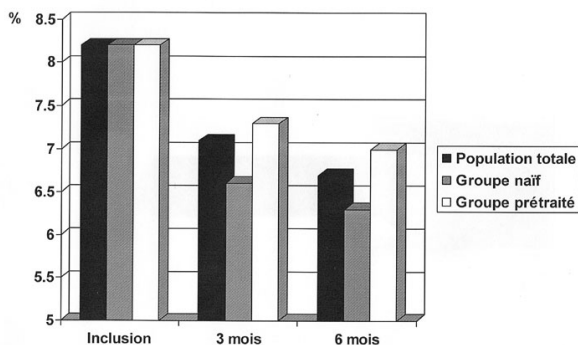


Figure 4 : Evolution pondérale au cours des 6 mois de suivi.

observée chez les patients diabétiques naïfs, respectivement  $49 \pm 58$  mg/dl et  $81 \pm 73$  mg/dl.

Pour ce qui est de l'HbA1c, la valeur de base de  $8,2 \pm 1,7\%$  est descendue progressivement jusqu'à  $6,7 \pm 1,3\%$  à la fin des 6 mois de trai-

tement ( $p < 0,001$ ). A l'entrée dans l'étude, seulement 11,1 % des patients avaient un taux d'HbA1c  $< 6,5\%$  (valeur cible retenue par la Fédération Internationale du Diabète) et 21,7 % des patients avaient un taux d'HbA1c  $< 7\%$  (objectif défini par l'American Diabetes Association). A la fin de l'étude, de façon remarquable, respectivement 43,1 % et 61,0 % des patients avaient atteint ces objectifs. Cette évolution favorable se retrouve dans les 2 groupes, avec une réduction de  $1,3 \pm 1,6\%$  dans le groupe A ( $p < 0,001$ ) et, un peu plus forte, de  $1,8 \pm 1,5\%$  dans le groupe B ( $p < 0,001$ ), en accord avec les différences observées dans les glycémies à jeun (Fig. 3).

#### HYPOGLYCÉMIES

Les hypoglycémies étaient rapportées par le médecin en fonction de l'anamnèse et comptabilisées pour chacune des 4 visites durant le protocole. Avant de commencer l'évaluation, 8% des patients ( $n = 81$ ) rapportaient des signes ou des symptômes d'hypoglycémie sur les 3 mois précédant leur inclusion dans l'étude, dont l'immense majorité était logiquement retrouvée dans le groupe «prétraité» avec au moins un ADO, c'est-à-dire le groupe A (75 patients). Après un mois de traitement par glimépiride, le nombre de patients signalant une hypoglycémie à la première visite était de 41 (4,1 %) dont 26 dans le groupe A et 15 dans le groupe B. Dans les 2 groupes, les événements avaient lieu moins d'une fois par semaine dans la majorité des cas. Au terme de l'étude, le nombre de patients concernés par des hypoglycémies est passé de 81 (8 %) à 29 (2,9 %) sans qu'aucune hypoglycémie d'intensité sévère n'ait été rapportée au cours de l'étude.

#### POIDS CORPOREL

Le poids corporel moyen est descendu de  $82,5 \pm 15,6$  kg à  $80,8 \pm 15$  kg. Cette diminution moyenne se retrouve aussi bien dans le groupe A (de  $83,3 \pm 16,2$  kg à  $81,4 \pm 15,5$  kg) que dans le groupe B (de  $81,0$  kg  $\pm 14,4$  kg à  $79,5 \pm 13,8$  kg) (Fig. 4).

#### MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Hormis les hypoglycémies, 30 événements ont été rapportés chez 27 patients. Dans 14 des 30 cas, une relation de cause à effet avec la molécule de glimépiride a été suspectée. La plupart des événements ont été retrouvés dans le groupe A (27 sur 30) et 7 d'entre eux ont été qualifiés de sérieux. Dans le groupe B, 3 événements ont été rapportés dont un qualifié de



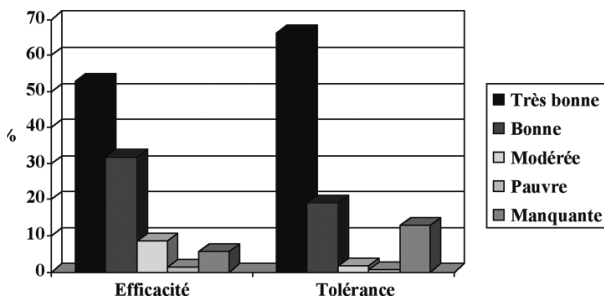


Figure 5 : Evaluation par le praticien de l'efficacité et de la tolérance du traitement en fin d'étude (les résultats sont exprimés par le pourcentage des médecins investigateurs selon l'appréciation donnée).

sérieux. Il faut noter que parmi les 8 événements rapportés comme sérieux dans cette population à haut risque vasculaire, 4 étaient à mettre en relation avec des atteintes macroangiopathiques, cardiaques (2 cas) ou périphériques (2 cas), et 2 autres correspondaient à une complication microangiopathique (en l'occurrence aggravation apparente d'une rétinopathie). Il ne semblait pas y avoir de lien direct entre le traitement par glimépiride et ces événements indésirables, même si une amélioration rapide du contrôle glycémique peut parfois conduire à une diminution temporaire de l'acuité visuelle.

#### SATISFACTION, TOLÉRANCE ET EFFICACITÉ

La satisfaction des patients après un mois de traitement a été qualifiée par 92 % d'entre eux comme bonne ou très bonne. Cette satisfaction est retrouvée au terme des 6 mois de suivi pour 89 % des patients. En fonction de l'évolution des valeurs biologiques de glycémie et d'HbA<sub>1c</sub>, l'efficacité a été évaluée par les cliniciens en les classant de très bonne, bonne, modérée à pauvre (Fig. 5, gauche). Il en est de même pour la tolérance globale, clinique et biologique (Fig. 5, droite). Si l'on excepte les données manquantes, l'efficacité et la tolérance ont été considérées comme très bonnes ou bonnes dans plus de 90 % et 95 % des cas, respectivement.

#### DISCUSSION

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe, résultant d'une interaction entre une insulino-résistance et un déficit insulinosécrétoire (4, 5). Il s'agit, par ailleurs, d'une maladie évolutive en raison de cercles vicieux entretenus par les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, ce qui amène le plus souvent une approche thérapeutique de plus en plus complexe. Le déficit insulinosécrétoire, de plus en plus marqué, peut conduire à terme à l'insulinoréquirance. Quant à l'insulino-résistance, elle est

associée à différentes composantes du syndrome métabolique dont une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, notamment. Il faut donc privilégier une prise en charge globale du patient diabétique de type 2 si l'on veut réduire l'incidence des complications cardio-vasculaires (12). Même si une vue exclusivement glucocentrique paraît dépassée, le contrôle de la glycémie reste un objectif majeur dans cette maladie. En effet, l'hyperglycémie chronique est responsable des complications spécifiques du diabète (microangiopathie, dont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie) et accélère également l'athérosclérose responsable de la macroangiopathie.

Le contrôle de la glycémie passe d'abord par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, puis, si nécessaire, par l'addition de médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline (metformine, glitazones) et/ou la sécrétion d'insuline (sulfonurées, glinides) (6, 8). Les sulfamides restent les insulinosécrétagogues les plus prescrits (9). Ce sont des agents hypoglycémisants relativement puissants dont l'effet s'exerce rapidement. Ils peuvent cependant favoriser la survenue d'hypoglycémies, parfois sévères (13), et ils sont souvent associés à une prise pondérale (8). Habituellement, la posologie journalière est augmentée progressivement en fonction de la réponse thérapeutique et des éventuelles manifestations indésirables, notamment les hypoglycémies. La posologie est, en général, plus élevée chez les patients diabétiques ayant une plus longue durée d'évolution du diabète, ce qui s'explique par un épuisement progressif de la fonction insulinosécrétoire.

L'étude RECORD démontre que le glimépiride, en une seule prise matinale, est remarquablement efficace puisqu'il entraîne une diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 1,5 % dans l'ensemble de la population étudiée avec une dose moyenne journalière de glimépiride de 2,6 mg. L'augmentation progressive de la posologie du glimépiride au cours du suivi (Tableau II) s'explique essentiellement pour deux raisons : d'une part, par le suivi des recommandations faites aux médecins de débiter un traitement par sulfamide par une faible dose pour éviter les hypoglycémies (13), puis d'augmenter progressivement la posologie en fonction de la réponse thérapeutique; d'autre part, par l'évolution naturelle de la maladie, caractérisée par une diminution progressive de la fonction de la cellule B, ce qui requiert un ajustement de la dose des insulinosécrétagogues (4-6). Comme cela est observé habituellement dans des études de ce type, l'amélioration du contrôle glycémique est plus

importante chez les patients diabétiques naïfs, par comparaison aux patients déjà traités par ADO et dont le traitement a été modifié en faveur du glimépiride (avec interruption des autres sulfamides). Les résultats obtenus dans l'étude «real life» RECORD confirment, et sont même supérieurs, à ceux rapportés dans une étude contrôlée d'une année comme l'étude GUIDE (14). Il a été montré dans un autre essai clinique qu'une répartition de la dose journalière de glimépiride en 2 prises fractionnées ne présente aucun avantage en ce qui concerne le contrôle de la glycémie (15). Il est intéressant de noter que l'amélioration significative des valeurs d' HbA<sub>1c</sub> enregistrée avec le glimépiride ne s'accompagne pas d'une augmentation de l'incidence des épisodes hypoglycémiques. Des données cliniques comparant le glimépiride au glibenclamide, le leader de la classe reconnu comme étant un des sulfamides les plus puissants, ont montré, sur un suivi prospectif de 4 ans, que l'incidence des hypoglycémies sévères était significativement moindre chez les patients traités par le glimépiride par rapport à ceux recevant le glibenclamide (0,86/ 1000 années-patients versus 5,5/1000 années-patients) (16).

Dans l'étude RECORD, les patients traités par glimépiride ont perdu un peu de poids durant les 6 mois de suivi. Habituellement, le traitement par sulfamides s'accompagne d'une prise pondérale. Cette dernière s'explique classiquement par l'amélioration du contrôle glycémique qui réduit la glycosurie et, donc, la fuite calorique, par une augmentation de la lipogenèse favorisée par l'insuline et par une stimulation de l'appétit, notamment lorsque surviennent des hypoglycémies, même très légères. Le glimépiride ne serait pas incriminé dans la prise de poids retrouvée lors de l'utilisation des autres sulfamides hypoglycémians. Ainsi, il a été rapporté, en début du traitement, une diminution de poids d'autant plus marquée que l'indice de masse corporelle de départ était élevé et, au long cours, le maintien de la perte de poids initiale après 18 mois de traitement (17). Par ailleurs, il est possible que la légère perte de poids observée dans l'étude RECORD résulte d'un renforcement hygiéno-diététique à l'inclusion dans l'étude, phénomène souvent rencontré dans les études cliniques et susceptible d'expliquer les évolutions favorables sous placebo.

L'impression générale des patients diabétiques de type 2 ainsi que celle des médecins généralistes ayant participé à l'étude s'est révélée très positive vis-à-vis du glimépiride, tant en ce qui concerne l'efficacité du produit que sa sécurité d'emploi. Même si l'étude RECORD

est une étude ouverte non contrôlée, ces résultats encourageants plaident pour l'utilisation du glimépiride en médecine générale, soit en monothérapie, soit en association avec la metformine ou une glitazone. Il convient bien sûr de respecter les contre-indications propres aux sulfamides hypoglycémians comme l'allergie et l'insuffisance rénale ou hépatique sévère. La prudence est généralement recommandée quant à l'utilisation des sulfamides hypoglycémians chez le sujet âgé (18). Il faut cependant noter que RECORD a montré une bonne tolérance du glimépiride dans une population où plus de 25 % des patients diabétiques avaient un âge supérieur à 70 ans. Enfin, même si le glimépiride exerce des effets favorables, ce traitement pharmacologique ne doit en aucun cas se substituer aux conseils hygiéno-diététiques essentiels pour le traitement de tout patient diabétique de type 2, mais doit plutôt être considéré comme un adjuvant capable de stimuler l'insulinosécrétion et de réduire la glucotoxicité.

## CONCLUSIONS

L'étude belge RECORD, portant sur 1.012 patients diabétiques de type 2 suivis par 204 médecins généralistes, visait à évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation ainsi que la tolérance du glimépiride sur une durée de 6 mois. Elle a montré des résultats favorables aussi bien en terme d'équilibre du diabète qu'en terme de risque hypoglycémique et d'évolution pondérale. Le taux de satisfaction tant des patients que des médecins a été très élevé, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance. Même si l'étude RECORD comporte des limites, notamment celles de toute étude ouverte sans groupe contrôle, elle offre l'avantage d'avoir été réalisée, dans notre pays, sur un nombre important de patients suivis dans des conditions de vie habituelle («real life») en médecine générale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
2. Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.
3. Freyens A, Brendel F, Maassen Ch, et al.— Programme pluridisciplinaire d'éducation à la santé de patients diabétiques de type 2 traités à domicile. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 604-611.
4. Scheen AJ.— Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 335-341.

5. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
6. Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
7. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
8. Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents : current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
9. Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
10. Scheen AJ.— Le glimépiride (Amarylle®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 184-186.
11. Korytkowski MT.— Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus : focus on glimepiride. *Pharmacotherapy*, 2004, **24**, 606-620.
12. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
13. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
14. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al.— GUIDE study : double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004, **34**, 535-542.
15. Sonnenberg GE, Carg DC, Weidler DJ, et al.— Short-term comparison of once-versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 1997, **31**, 671-676.
16. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH.— Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, **17**, 467-473.
17. Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, et al.— Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in Type 2 diabetes : results of a 1.5-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, **61**, 13-19.
18. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.

## REMERCIEMENTS

L'étude RECORD a été organisée et financée par la firme Sanofi-Aventis Belgique. Plusieurs personnes ont contribué à la mise sur pied, à la réalisation et à l'analyse de cette étude : Mr Eddy Hens (study manager), Dr Christian Fassotte (medical supervision), Mme Brigitte De Witte (safety officer), Mr Marc Puttemans (data treatment).

Les auteurs expriment leur reconnaissance à tous les médecins généralistes ayant recruté et suivi les patients diabétiques de type 2 inclus dans cet essai clinique.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr RP Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège  
E-mail : [Regis.Radermecker@ulg.ac.be](mailto:Regis.Radermecker@ulg.ac.be)