

# L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS

## L'étude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type 2 ?

AJ. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'étude ADOPT ("A Diabetes Outcome Progression Trial") est une étude contrôlée, en double insu, spécifiquement conçue pour étudier les effets de la rosiglitazone, par comparaison à la metformine ou au glibenclamide, sur le maintien du contrôle glycémique à long terme. Elle a inclus 4.360 patients avec un diabète de type 2 récemment diagnostiqué, suivis pendant une période médiane de 4 années. L'incidence cumulée à 5 ans d'échecs de la monothérapie (critère d'évaluation principal défini par une glycémie à jeun mesurée et confirmée à plus de 180 mg/dl) est de 15 % sous rosiglitazone, de 21 % sous metformine et de 34 % sous glibenclamide. Ceci représente une réduction du risque d'échec thérapeutique de 32 % sous rosiglitazone par rapport à la metformine et de 63 % par rapport au glibenclamide ( $P < 0,001$  pour les deux comparaisons). La rosiglitazone est associée à une prise de poids supérieure et un risque accru d'œdèmes, la metformine avec davantage de troubles gastro-intestinaux et le glibenclamide avec un risque accru d'hypoglycémie ( $P < 0,001$ ). En conclusion, ADOPT montre une meilleure durabilité du contrôle glycémique sous rosiglitazone qu'avec les autres antidiabétiques oraux conventionnels. Les résultats de ADOPT apportent des informations utiles pour aider le clinicien à orienter au mieux la pharmacothérapie chez les patients diabétiques de type 2 : outre l'efficacité sur le maintien du contrôle glycémique, les profils de tolérance et les coûts respectifs des différents médicaments doivent également être pris en considération.

**Mots-clé :** Diabète de type 2 – Contrôle glycémique – Glibenclamide – Metformine – Rosiglitazone

**ADOPT STUDY : WHICH FIRST-LINE GLUCOSE-LOWERING ORAL MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES ?**

**SUMMARY :** ADOPT ("A Diabetes Outcome Progression Trial") is a double-blind, controlled clinical trial that aims at assessing the efficacy of rosiglitazone, as compared to metformin or glibenclamide, in maintaining long-term glycaemic control in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. It randomized 4,360 patients who were followed for a median of 4.0 years. The cumulative incidence of monotherapy failure (defined as a confirmed level of fasting plasma glucose level of more than 180 mg/dl) averaged at 5 years 15% with rosiglitazone, 21% with metformin, and 34 % with glibenclamide. This represents a risk reduction for rosiglitazone of 32 % as compared to metformin and 63 % as compared to glibenclamide ( $P < 0.001$  for both comparisons). Rosiglitazone was associated with more weight gain and edema, metformin with a higher incidence of gastrointestinal events and glibenclamide with a higher risk of hypoglycaemia ( $P < 0.001$ ). In conclusion, ADOPT showed better glycaemic durability with rosiglitazone monotherapy, compared to metformin or glibenclamide. The potential risks and benefits, the profile of adverse events, and the costs of the three drugs should all be considered to help inform the choice of pharmacotherapy for patients with type 2 diabetes.

**Keywords :** Type 2 diabetes – Glucose control – Glibenclamide – Metformin – Rosiglitazone

### INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 doit faire appel, en priorité, aux mesures hygiéno-diététiques, à savoir une alimentation équilibrée et une activité physique régulière (1). Cependant, l'étude « United Kingdom Prospective Diabetes Study » (UKPDS) a bien montré que, chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, cette simple approche s'accompagne d'un échappement progressif, avec augmentation du taux d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ), et nécessité de recourir, tôt ou tard, à un traitement pharmacologique (2). Même l'initiation d'un traitement par metformine ou par un sulfamide ne suffit pas à enrayer cette détérioration du contrôle glycémique, imputée à une défaillance progressive de la fonction insulinosécrétoire de la cellule B, ce qui conduit à recourir, à plus ou moins brève échéance, à une combinaison pharmacologique et, à terme, à l'insulinothérapie (3).

Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 a longtemps été basé sur la prescription

soit d'un sulfamide hypoglycémiant (sulfonylurée), soit d'un biguanide (metformine), dans un premier temps, puis d'une association de ces deux médicaments en cas d'échec de la monothérapie. L'arrivée de l'acarbose, du répaglinide et, surtout, des thiazolidinediones (glitazones) a changé la donne depuis quelques années, offrant de nouvelles options thérapeutiques (4). Plusieurs éléments peuvent être pris en considération pour choisir l'antidiabétique oral à instaurer en première intention (5). Les dernières recommandations considèrent, toutefois, la metformine comme étant le maître-achat (6). Les glitazones, agonistes des récepteurs PPAR- $\gamma$  (7), pourraient offrir certains avantages, en termes de durabilité du contrôle glycémique, de préservation de la cellule B et de protection cardio-vasculaire, mais aucune étude comparative directe au long cours n'était disponible jusqu'il y a peu.

Nous rapportons les résultats de l'étude ADOPT ("A Diabetes Outcome Progression Trial"), une étude spécifiquement conçue pour étudier les effets de la rosiglitazone, en comparaison avec le glyburide (appelé glibenclamide en Europe, sulfamide hypoglycémiant pris comme référence), ou la metformine, sur le maintien du contrôle glycémique au long cours. Les résultats de cette étude viennent d'être publiés le 7

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

décembre 2006 dans le New England Journal of Medicine (8).

## PROTOCOLE

Le protocole de l'étude ADOPT a été publié en détail précédemment (9). Les patients ont été recrutés dans 488 centres aux Etats-Unis, au Canada et dans 15 pays européens. Pour être éligibles, les patients devaient avoir entre 30 et 75 ans et présenter un diabète de type 2 traité par simples mesures hygiéno-diététiques, avec une glycémie à jeun comprise entre 126 et 180 mg/dl. Les patients ont été randomisés pour recevoir comme traitement initial de la rosiglitazone (n = 1456), de la metformine (n = 1454) ou du glibenclamide (n = 1441). La posologie de chaque molécule pouvait être augmentée progressivement, si nécessaire, de 4 mg à 2 x 4 mg/jour dans le groupe rosiglitazone, de 500 mg à 2 x 1000 mg dans le groupe metformine et de 2,5 mg à 2 x 7,5 mg dans le groupe glibenclamide. Les patients inclus dans ADOPT avaient un âge moyen de 56,5 ans, un indice de masse corporel de 32,2 kg/m<sup>2</sup>, une durée connue de diabète de type 2 de moins de 2 ans dans plus de 95 % des cas, une glycémie à jeun de 152 mg/dl et un taux d'HbA<sub>1c</sub> de 7,36 %.

Le critère d'évaluation primaire était le délai entre la randomisation et l'échec de la monothérapie, défini par une glycémie à jeun supérieure à 180 mg/dl lors de deux mesures successives à au moins 6 semaines d'intervalle, sous une dose maximale ou maximale tolérée de l'antidiabétique oral. Ce critère a été validé pour chaque

patient par un comité d'adjudication indépendant.

Les critères d'évaluation secondaire préspecifiés comprenaient la survenue d'une glycémie à jeun supérieure à 140 mg/dl (seuil revu à la baisse pour se rapprocher des dernières recommandations internationales, critère apprécié dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour le critère d'évaluation primaire), la glycémie à jeun et le taux d'HbA<sub>1c</sub>. Enfin, le modèle HOMA, basé sur une analyse des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun, a permis d'obtenir un indice de sensibilité à l'insuline (HOMA-S) et un indice de fonction insulinosécrétoire de la cellule B (HOMA-B).

Le profil de tolérance a été évalué en prenant en compte, notamment, l'évolution du poids corporel et du rapport taille/hanches ainsi que la survenue de manifestations indésirables.

## RESULTATS

Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau I. Un taux moins élevé d'échecs thérapeutiques répertoriés comme une glycémie à jeun > 180 mg/dl (critère primaire) est observé dans le groupe rosiglitazone par comparaison au groupe metformine (réduction du risque de 32 % ; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% 15-45 %; P < 0,001) et par comparaison au groupe glibenclamide (réduction du risque de 63 % ; IC 95% 55-70 %; P < 0,001). Au moment de l'échec, quasi 99 % des patients dans les 3 groupes recevaient la dose maximale tolérée de l'antidiabétique oral. Une analyse par

TABLEAU I : PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EFFICACITÉ DE L'ÉTUDE ADOPT. TOUTES LES DIFFÉRENCES ENTRE LA ROSIGLITAZONE ET SOIT LA METFORMINE, SOIT LE GLIBENCLAMIDE SONT STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVES. GAJ = GLYCÉMIE À JEUN.

	Rosigliatazone (n=1456)	Metformine (n=1454)	Glibenclamide (n=1441)
Echec de la monothérapie = GAJ > 180 mg/dl (échecs/100 années.patients)	2,9	4,3	7,5
Incidence cumulée d'échecs à 5 ans (%)	15	21	34
Progression vers GAJ > 140 mg/dl (%)	15	24	33
Incrément annuel de GAJ (mg/dl)	0,7	2,7	5,6
Incrément annuel de HbA <sub>1c</sub> (%)	0,07	0,14	0,24
HbA <sub>1c</sub> < 7 % à 4 ans de suivi (%)	40	36	26
Durée avec HbA <sub>1c</sub> < 7 % (mois)	60	45	33
Augmentation insulinosensibilité (HOMA-S : pente annualisée)	+ 6,9	+ 5,8	+ 4,9
Perte insulinosécrétion (HOMA-B : pente annualisée)	- 2,0	- 3,1	- 6,1

sous-groupe a montré que l'effet favorable de la rosiglitazone, par rapport à la metformine, était surtout observé chez les sujets âgés de 50 ans et plus et chez les patients avec une circonférence de la taille > 110 cm. La supériorité de la rosiglitazone par rapport au glibenclamide était très significative dans tous les sous-groupes étudiés. Des résultats comparables ont été observés avec le critère d'évaluation secondaire, à savoir une glycémie à jeun > 140 mg/dl : réduction du risque de 34 % (IC 95 % 15-52 %;  $P = 0,002$ ) sous rosiglitazone par rapport à la metformine et de 62 % (IC 95% 51-72 %;  $P < 0,001$ ) sous rosiglitazone par rapport au glibenclamide.

Des différences significatives sont également observées pour les autres critères d'efficacité secondaire, l'évolution de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> (Tableau I). Ainsi, l'analyse des courbes actuarielles de Kaplan-Meier révèle que le temps écoulé avant d'atteindre un taux de HbA<sub>1c</sub> > 7 % était, en moyenne, de 33 mois sous glibenclamide, de 45 mois sous metformine et de 60 mois sous rosiglitazone ( $P < 0,001$ ). Au vu des résultats du modèle HOMA, le maintien d'un meilleur contrôle glycémique au long cours sous rosiglitazone s'explique par une combinaison d'une plus grande amélioration de la sensibilité à l'insuline et d'un ralentissement de la perte de la fonction insulinosécrétoire bêta-insulaire au fil du temps, par comparaison à la metformine ou au glibenclamide.

L'augmentation de poids a été de 4,8 kg sous rosiglitazone alors qu'elle n'était que de 1,6 kg sous glibenclamide et que le poids corporel diminuait de 2,9 kg sous metformine ( $P < 0,001$ ). Cette prise pondérale sous rosiglitazone a été accompagnée d'une augmentation à la fois de la circonférence de la taille et du tour de hanches, sans grande variation du rapport tour de taille/tour de hanches par comparaison aux groupes metformine et glibenclamide. Le traitement par rosiglitazone a été associé à une augmentation modérée du taux de cholestérol LDL par comparaison à la metformine ( $P < 0,001$ ) et au glibenclamide ( $P = 0,008$ ). Par contre, il a été associé à une diminution significative du taux de l'enzyme hépatique alanine transférase, plaidant pour une réduction de la stéatose sous glitazone.

Les oedèmes ont été plus fréquents dans le groupe rosiglitazone, les manifestations indésirables gastro-intestinales plus souvent observées dans le groupe metformine et les épisodes d'hypoglycémies plus communément rapportés dans le groupe glibenclamide ( $p < 0,001$ ). Les cas de décompensation cardiaque rapportés par les investigateurs ont été de 22 sous rosiglitazone (1,5 %), 19 sous metformine (1,3 %) et 9 sous glibenclamide (0,6 %). Après adjudication par le comité indépendant, ces chiffres sont devenus, respectivement, 21 événements (mais survenus chez 9 patients), 8 et 4.

## DISCUSSION

Avec l'arrivée des insulinosensibilisateurs de la classe des glitazones et, de façon imminente, celle de nouveaux insulinosécrétagogues, incréтино-mimétiques basés sur le concept du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (exénatide, liraglutide, sitagliptine, vildagliptine) (10), les approches thérapeutiques possibles pour le diabète de type 2 deviendront bientôt aussi variées que celles actuellement disponibles pour l'hypertension artérielle (5). Or, on connaît toutes les difficultés quant au choix de l'antihypertenseur à prescrire en première intention, malgré un nombre très élevé d'essais cliniques contrôlés publiés, supports de la médecine factuelle. Dans le diabète de type 2, contrairement à l'hypertension artérielle, le nombre d'études comparatives disponibles est très limité, en dehors de la célèbre étude UKPDS (2, 3). Or, cette dernière a été réalisée il y a déjà de nombreuses années, au moment où les glitazones n'étaient pas encore disponibles et où les objectifs thérapeutiques, notamment en termes de valeurs cibles proposées, étaient moins stricts qu'actuellement (6). Dans ce contexte, l'étude ADOPT, qui rapporte une comparaison directe de l'efficacité et de la sécurité de la rosiglitazone, par rapport à la metformine ou le glibenclamide, pour une période de 4 à 5 années, apparaît représenter une étape cruciale pour l'optimalisation de la pharmacothérapie du patient diabétique de type 2 et, à tout le moins, une aide précieuse pour guider le choix du clinicien, sans doute l'essai clinique le plus important de ce point de vue depuis l'étude UKPDS.

Les résultats de ADOPT supportent pleinement l'hypothèse qui avait sous-tendu cette étude, à savoir la démonstration d'une plus grande durabilité de l'effet hypoglycémiant, avec un moindre échappement thérapeutique, avec la rosiglitazone par comparaison à la metformine et, surtout, le glibenclamide. Ce meilleur résultat s'explique vraisemblablement par une double action, combinant une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une certaine préservation de la fonction insulinosécrétoire, comme le démontre la comparaison des résultats de l'analyse HOMA dans les trois groupes (8). Ces deux paramètres jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie du diabète de type 2, même si la primauté de l'un par rapport à l'autre a été longtemps débattue (11). L'étude UKPDS avait bien démontré que la détérioration progressive du contrôle glycémique survenant dans les premières années suivant le diagnostic de diabète de type 2, quelle que soit la thérapie instaurée (régime seul, sulfamides, metformine, insuline), résultait avant tout d'une perte inéluctable de la capacité insulinosécrétoire, face à la présence d'une insulino-résistance (2,3). Pour la première fois, le clinicien semble pouvoir disposer, avec les glitazones, d'un traitement pharmacologique

susceptible d'enrayer la progression de la maladie. Cet espoir pourrait encore être renforcé à l'avenir avec l'arrivée des médicaments incrétinomimétiques (10), éventuellement à prescrire d'ailleurs en combinaison avec une glitazone. De nouvelles études sont actuellement en cours pour démontrer de façon plus spécifique l'effet protecteur des glitazones sur la cellule B chez l'homme, dont, en France, l'étude ROSIS avec la rosiglitazone (12).

Les effets indésirables rapportés dans ADOPT avec les deux antidiabétiques oraux conventionnels sont conformes à ceux attendus avec ce type de médicament, soit un risque accru d'épisodes hypoglycémiques sous glibenclamide et des manifestations indésirables digestives sous metformine (5, 13). Sous rosiglitazone, les effets secondaires sont également ceux escomptés avec cette classe de médicaments, c'est-à-dire une plus forte prise de poids, la survenue plus fréquente d'oedèmes et un risque un peu plus élevé d'épisodes de décompensation cardiaque (5). Ces manifestations indésirables ont été également observées avec la pioglitazone dans l'étude PROactive de prévention cardio-vasculaire (14,15) et récemment avec la rosiglitazone dans l'étude DREAM de prévention du diabète de type 2 (16,17).

Compte tenu de la population incluse, à savoir des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, ADOPT n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour tester la capacité de la rosiglitazone à réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. C'était également le cas dans l'étude DREAM (16,17). Rappelons que l'étude PROactive, démontrant une réduction significative du critère secondaire principal (combinaison des décès cardio-vasculaires, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques) avec la pioglitazone *versus* placebo, concernait une population diabétique à risque cardio-vasculaire beaucoup plus élevé (14,15). Par ailleurs, dans cette étude, les épisodes de décompensation cardiaque n'étaient pas comptabilisés dans le critère combiné alors que pareils événements ont été correctement analysés et dûment répertoriés dans ADOPT (8). Il conviendra d'attendre les résultats de l'étude en cours RECORD pour apprécier la capacité de la rosiglitazone à réduire les événements cardio-vasculaires chez le patient diabétique de type 2.

Au vu des remarquables effets de la rosiglitazone sur la durabilité du contrôle glycémique, il convient certainement de se poser la question quant à savoir si la rosiglitazone ne devrait pas être proposée, à l'avenir, comme traitement médicamenteux de premier choix du diabète de type 2 (18). Cette question se pose d'autant plus que, quelques semaines auparavant, l'étude DREAM avait montré que la même rosiglitazone est capable de réduire de plus de 60 % la survenue d'un

diabète de type 2 chez des sujets à risque en raison de l'existence d'une dysglycémie encore mineure (intolérance au glucose et/ou légère élévation de la glycémie à jeun) (16,17). Cependant, comme l'indiquent les auteurs mêmes de ADOPT dans leurs conclusions, il convient de prendre en compte non seulement l'efficacité de la glitazone, mais aussi son profil de tolérance et son coût (8). S'appuyant sur cette approche globale, l'auteur de l'éditorial accompagnant ADOPT (18) conclut, sans doute avec à propos, que la metformine reste le choix le plus logique pour initier une pharmacothérapie dans le diabète de type 2. Cette position confirme les recommandations publiées récemment dans un article conjoint de l'American Diabetes Association et l'European Association for the Study of Diabetes (6), article dont le premier auteur était d'ailleurs le même (D. Nathan) que l'éditorialiste du New England Journal of Medicine (18).

## CONCLUSION

Dans l'étude ADOPT, la rosiglitazone s'avère être le médicament antidiabétique oral qui permet la meilleure stabilisation au long cours du contrôle glycémique. De ce point de vue, elle est très nettement supérieure au glibenclamide et légèrement meilleure que la metformine. Outre l'effet métabolique *stricto sensu*, il convient cependant de prendre également en compte le profil de tolérance et le coût de la thérapie avant de sélectionner le médicament à prescrire en première intention. De ce point de vue, la place privilégiée de la metformine ne paraît pas devoir être remise en cause par les résultats de l'étude ADOPT. Par contre, ces derniers offrent des arguments convaincants pour l'utilisation de la rosiglitazone, plutôt qu'un sulfamide de type glibenclamide, en cas d'intolérance digestive ou de contre-indication de la metformine. Ils plaident également pour le recours plus précoce à une combinaison metformine-rosiglitazone, plutôt qu'une association metformine-glibenclamide, en cas d'échec rapide ou d'échappement progressif sous metformine en monothérapie et ce, sans attendre que le taux d'HcA<sub>1c</sub> dépasse le seuil déjà élevé de 7,5 %. L'étude ADOPT (tout comme l'étude DREAM d'ailleurs) n'était pas conçue pour apporter de démonstration quant à la protection cardio-vasculaire susceptible d'être apportée par la rosiglitazone et on attendra avec impatience les résultats de la grande étude en cours RECORD sensée apporter la réponse à cette question cruciale en 2009.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or

- insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837- 853.
3. 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). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 1999, **281**, 2005-2012.
  4. Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
  5. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
  6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Management of hyperglycemia 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. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 1963-1972 et *Diabetologia*, 2006, **49**, 1711-1721.
  7. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
  8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al for the ADOPT Study Group.— Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med*, 2006, **355**, 2427-2443.
  9. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. — A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1737-1743.
  10. Drucker DJ, Nauck MA. — The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, **368**, 1696-1705.
  11. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. — Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. In : *Diabetes in the New Millennium* (Eds : Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, Sbraccia P, Signore A.), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
  12. Walter H, Lubben G. - Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preservation of beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 1-13.
  13. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
  14. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.— Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1279-1289.
  15. 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.
  16. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators.— Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, **368**, 1096-1105.
  17. Scheen AJ.— L'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 728-732.
  18. Nathan DM.— Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes ? *New Engl J Med*, 2006, **355**, 2477-2480.

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