

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2), J.C. PHILIPS (2), M. RORIVE (2), J. DE FLINES (3), Ph. ERNEST (4),
N. PAQUOT (5)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire caractérisée par une combinaison d'un déficit insulinosécrétoire et d'une d'insulino-résistance, en proportion variable selon les patients, et, chez un même sujet, en fonction de la durée d'évolution de la maladie. Outre les mesures hygiéno-diététiques, la stratégie thérapeutique fait appel à la prescription de médicaments insulinosécrétagogues et/ou d'agents insulinosensibilisateurs. Les médicaments favorisant une perte de poids améliorent aussi le contrôle glycémique en diminuant l'insulino-résistance. Une prise en charge globale est privilégiée pour réduire la forte morbi-mortalité cardio-vasculaire associée à cette maladie. Cet article a pour but de résumer la contribution de notre service dans la mise au point et l'évaluation des médicaments développés pour le traitement du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 – Antidiabétiques oraux – Insulinosécrétagogues – Insulinosensibilisateurs – Traitement*

**THERAPY OF TYPE 2 DIABETES : BETWEEN INSULIN SENSITIZERS AND
INSULIN SECRETING AGENTS**

SUMMARY : Type 2 diabetes is a complex disease characterized by a dual defect of insulin secretion and insulin sensitivity, which may vary from patient to patient, but also along the natural history of the disease in a particular patient. Besides the lifestyle changes, the treatment strategy comprises the administration of agents that promote insulin secretion and/or that improve insulin sensitivity. Drugs facilitating weight loss also improve glucose control by reducing insulin resistance. A global approach should be recommended to reduce the high cardiovascular risk of diabetic patients. The present article aims at summarizing our contribution to the development of drugs designed for the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS : *Oral antidiabetic agents – Insulin sensitizers – Insulin secreting agents – Treatment – Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie dont la prévalence est en augmentation, notamment en raison de son lien très étroit avec l'obésité (1, 2). Sa prévention représente un objectif majeur de santé publique (3) et diverses stratégies, hygiéno-diététiques ou pharmacologiques, se sont montrées efficaces pour diminuer l'incidence de la maladie chez les sujets à risque (4). Ce diabète est souvent associé au syndrome métabolique (2, 5) et s'accompagne d'un risque important de complications cardio-vasculaires (6). Ces dernières engendrent un surcoût considérable pour le budget de la santé publique (7) et la prévention de ces complications requiert idéalement une prise en charge globale (5). Le diabète de type 2 suscite un intérêt évident auprès des grandes sociétés pharmaceutiques et l'on a vu récemment apparaître de nouveaux médicaments et de nombreux autres sont actuellement en développement (8).

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire qui associe un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance (9, 10). L'insulino-résistance est en partie d'origine génétique, mais aggravée par l'obésité, notamment abdominale (11, 12). Elle explique l'intrication avec le syndrome

métabolique (5, 13) et les maladies cardio-vasculaires (6). Le déficit insulinosécrétoire s'aggrave progressivement avec l'évolution de la maladie, ce qui représente la cause principale de la détérioration du contrôle glycémique au fil du temps et de l'échappement nécessitant un ajustement régulier du traitement antihyperglycémiant (14). Il est donc essentiel que la recherche clinique dispose de techniques de mesure fiables de la sécrétion et de l'action de l'insuline, en particulier pour guider le choix des traitements pharmacologiques et pour juger de leur efficacité. Notre service a acquis dans ce domaine une expertise reconnue sur le plan international (15-17). La stratégie thérapeutique doit viser à améliorer l'insulinosécrétion par la prescription de médicaments insulinosécréteurs et/ou à réduire l'insulino-résistance par des agents insulinosensibilisateurs (Fig. 1) (Tableau I) (18-20). De plus, la correction de l'excès de poids, notamment de l'adiposité abdominale, joue un rôle essentiel, car elle contribue à réduire l'insulino-résistance. En effet, le déficit insulinosécrétoire partiel est moins dommageable face à une insulino-résistance atténuée après l'amaigrissement (21).

Le but de cet article est de présenter succinctement la contribution du service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de l'Unité de Pharmacologie clinique du CHU de Liège dans la recherche de la meilleure compréhension du mode d'action, des caractéristiques pharmacocinétiques, des indications thérapeutiques et/ou du profil de tolérance des médicaments insulinosécrétagogues et des agents insulinosensibi-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service (2) Chef de Clinique (3) Assistante (5) Professeur de clinique, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège. (4) Médecin investigateur, Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

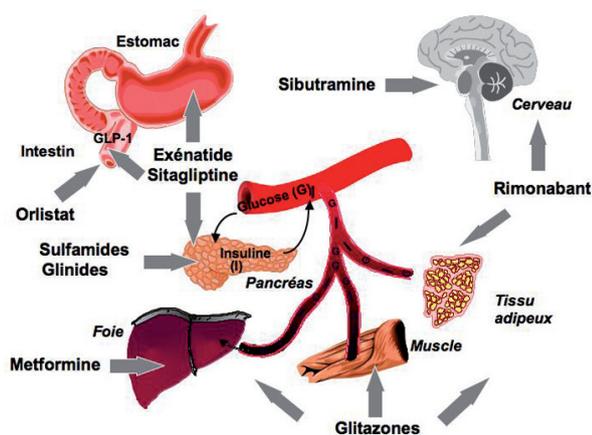


Figure 1 : Illustration du mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer la sécrétion ou l'action de l'insuline.

lisateurs dans le traitement du diabète de type 2.

INSULINOSÉCRÉTAGOGUES

LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Les sulfamides hypoglycémiant ont été découverts il y a plus de 50 ans, suite à l'observation fortuite d'accidents hypoglycémiques lors d'un traitement par des sulfamides antibactériens chez des patients présentant une typhoïde (22). Nous avons eu l'occasion, il y a 20 ans déjà, de participer aux études initiales concernant la nouvelle formulation galénique du sulfamide de seconde génération, le glibenclamide (23), médicament qui est encore actuellement la sulfonurylée de référence. Les sulfamides restent les agents insulinosécréteurs les plus prescrits (24). Ils exercent leur effet hypoglycémiant en stimulant l'insulinosécrétion, sans exercer d'effet propre sur la sensibilité à l'insuline (25), comme nous avons eu l'occasion de le démontrer avec le glipizide (26). Le risque principal lié à cette classe pharmacologique est l'hypoglycémie, en particulier chez le patient âgé (27). Le risque est cependant moins élevé avec les sulfamides de dernière génération comme la gliquidone, le gliclazide, en particulier avec sa nouvelle formulation galénique à libération prolongée (28), et le glimépiride (29). Dans la récente étude ADOPT (30), le glibenclamide s'est montré le médicament antihyperglycémiant le plus puissant dans les 6-12 premiers mois suivant l'initiation thérapeutique chez un patient diabétique de type 2 nouvellement diagnostiqué, mais hélas aussi celui qui offre la moins bonne durabilité de cet effet au bout de 4 années de suivi et ce, par

TABLEAU I : MÉDICAMENTS AMÉLIORANT LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Insulinosécrétagogues
<ul style="list-style-type: none"> - Sulfamides (sulfonurylés) de seconde génération <ul style="list-style-type: none"> o Glibenclamide (Daonil[®], Euglucon[®], Bevoren[®]) o Gliclazide (Diamicon[®], Unidiamicon[®], génériques) o Glimépiride (Amarylle[®], génériques) o Gliquidone (Glunorm[®]) o Glipizide (Glibenese[®], Minidiab[®]) - Glinides <ul style="list-style-type: none"> o Natéglinide (Starlix) (non commercialisé en Belgique) o Répaglinide (NovoNorm[®]) - Incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs <ul style="list-style-type: none"> o Exénatide (Byetta[®]) o Sitagliptine (Januvia[®])
Insulinosensibilisateurs
<ul style="list-style-type: none"> - Biguanides <ul style="list-style-type: none"> o Metformine (Glucophage[®], Metformax[®], génériques) - Thiazolidinediones (glitazones) <ul style="list-style-type: none"> o Pioglitazone (Actos[®]) o Rosiglitazone (Avandia[®])
Associations fixes
<ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamide + metformine (Glucovance[®]) - Rosiglitazone + metformine (Avandamet[®])
Médicaments anti-obésité
<ul style="list-style-type: none"> - Orlistat (Xenical[®]) - Sibutramine (Reductil[®]) - Rimonabant (Acomplia[®])

comparaison avec deux insulinosensibilisateurs comme la metformine ou la rosiglitazone.

LES GLINIDES

Les glinides (répaglinide, natéglinide) sont de nouveaux agents insulinosécrétagogues qui stimulent l'insulinosécrétion de façon assez comparable à celle des sulfamides (24), mais qui présentent des propriétés pharmacocinétiques particulières intéressantes (31). Ces médicaments ont permis d'apporter des solutions à certains problèmes posés par l'utilisation des sulfamidés hypoglycémiant. En effet, leur absorption intestinale très précoce permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale tandis que leur brève demi-vie offre l'avantage d'un moindre risque d'hypoglycémie à distance des repas. Ces médicaments doivent être pris avant chaque repas. Le seul commercialisé en Belgique est le répaglinide (Novonorm[®]) (32). Le natéglinide (Starlix[®]) est actuellement évalué dans l'étude internationale NAVIGATOR de prévention du diabète de type 2 à laquelle participe notre service.

LES MÉDICAMENTS CIBLANT LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas, mais très vite dégradée par une enzyme spécifique, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Le GLP-1 sensibilise la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas à l'hyperglycémie et facilite donc l'insulinosécrétion (effet «incrétine») (33). Il stimule la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, corrigeant ainsi l'hyperglycémie sans favoriser le risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et exerce certains effets satiétogènes. Le patient avec un diabète de type 2 est caractérisé par un déficit de sécrétion du GLP-1 en réponse au repas. Diverses stratégies ont donc été développées pour augmenter l'activité de type GLP-1 (34). Deux ont déjà abouti avec la mise sur le marché de l'exénatide et de la sitagliptine. Ces nouveaux médicaments insulinosécréteurs offrent l'avantage d'une amélioration du contrôle glycémique sans exposer le patient diabétique de type 2 à un risque d'hypoglycémie, ni à celui d'une prise de poids.

L'exénatide (Byetta®) a une structure proche du GLP-1, mais présente l'avantage d'une résistance vis-à-vis de l'enzyme qui dégrade le GLP-1, la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Cet incrétinomimétique s'administre par voie sous-cutanée, généralement en une injection avant le repas du matin et du soir. Il améliore le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), sans aggraver le risque hypoglycémique. De plus, il offre l'avantage de favoriser une perte de poids (contrairement à la prise de poids généralement observée avec les sulfamides) (33, 34). Les manifestations indésirables les plus fréquentes consistent en nausées, surtout en début de traitement. Notre service a eu l'occasion de participer à certains essais cliniques de phase 3 avec cette molécule et va bientôt tester la forme retard en cours de développement.

La sitagliptine (Januvia®) est un inhibiteur spécifique de l'enzyme DPP-4. Ainsi, le GLP-1 sécrété physiologiquement en réponse au repas est moins rapidement dégradé et peut exercer son effet incrétine de façon plus marquée et plus prolongée. L'augmentation de l'insulinosécrétion qui en résulte permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale. Les avantages de cet incrétinopotentiateur, par rapport aux sulfamides, consistent en une facilité d'administration (une prise orale quotidienne avec une titration très simple de 5, puis 10 mg par jour), la non-survenue d'hypoglycémie et l'absence de prise de poids (33, 34). Notre service s'est égale-

ment investi dans plusieurs essais cliniques avec cette nouvelle molécule.

INSULINOSENSIBILISATEURS*METFORMINE*

La metformine (Glucophage®, Metformax®), le seul rescapé des biguanides, est maintenant commercialisée depuis 50 ans. Elle reste considérée comme l'antidiabétique oral de premier choix dans le traitement du diabète de type 2 (18, 20, 30). La metformine n'agit pas en stimulant la sécrétion d'insuline, mais joue un rôle d'épargne insulinique en diminuant la production hépatique de glucose et en améliorant la sensibilité musculaire à l'insuline (35). Elle a longtemps été considérée comme active principalement chez le sujet obèse insulino-résistant comme nous l'avons démontré il y a de nombreuses années déjà (36, 37). Ces travaux, parmi d'autres, ont amené à considérer l'utilisation de la metformine en dehors du traitement même du diabète de type 2 (38). Ainsi, la metformine s'est montrée capable de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose dans l'essai clinique américain Diabetes Prevention Program (39). La question est cependant de savoir s'il s'agit d'un vrai effet de prévention, ou simplement d'un effet de retardement, voire même d'un simple effet de masquage de la maladie ainsi que nous l'avons discuté par ailleurs (40, 41). Cependant, il est admis maintenant que la metformine agit également en l'absence d'excès pondéral. Point intéressant, et contrairement aux sulfamides et aux glitazones, la metformine améliore le contrôle métabolique sans faire prendre de poids (30). De plus, elle s'est révélée capable de réduire l'incidence des complications de micro- et macro-angiopathie dans la célèbre étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» comme rapporté par ailleurs (35).

Les propriétés pharmacocinétiques de la metformine sont bien connues (42). Son utilisation est contre-indiquée ou, à tout le moins, la posologie doit être ajustée en présence d'une insuffisance rénale, au risque d'exposer le patient à une accumulation de la molécule pouvant, dans les cas extrêmes, conduire à une acidose lactique (27).

THIAZOLIDINEDIONES

Les thiazolidinediones ou glitazones se lient, de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR («Peroxisome Proliferator Activated Receptors»), les PPAR- γ , surtout présents dans

le tissu adipeux (43). Ces médicaments augmentent la sensibilité à l'insuline, dans le muscle, en stimulant l'utilisation du glucose, et dans le foie, en diminuant le contenu en graisse intra-hépatique. Contrairement à la metformine, la pioglitazone (Actos®) et la rosiglitazone (Avandia®) (44) sont métabolisées par le foie et peuvent être impliquées dans diverses interactions médicamenteuses que nous avons eu l'occasion d'analyser en détail dans une revue récente (45).

Les glitazones exercent un effet antihyperglycémiant du même ordre de grandeur que les sulfamides ou la metformine. Cependant, cet effet s'avère plus lent, mais aussi plus durable comme rapporté récemment dans l'étude ADOPT avec la rosiglitazone (30). Un inconvénient bien connu des glitazones consiste en une prise de poids, en général de quelques kilogrammes en 6 à 12 mois (46). Cette prise pondérale est liée, d'une part, à une adipogenèse accrue, prédominant dans le tissu sous-cutané et, d'autre part, à une rétention hydrique par un effet rénal. Ce dernier effet peut entraîner des oedèmes et, dans certains cas, une insuffisance cardiaque congestive (47). Cette complication semble plus fréquente chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline (48). Rappelons que l'association insuline-glitazone n'est pas autorisée en Belgique, contrairement aux Etats-Unis. La Food and Drug Administration américaine (FDA) a, à nouveau, attiré l'attention tout récemment sur la problématique de l'insuffisance cardiaque congestive sous glitazones chez les patients à risque.

Les thiazolidinediones, par leur effet favorable sur la sensibilité à l'insuline associé à divers effets pléiotropes, offrent l'opportunité d'une protection cardio-vasculaire, particulièrement importante chez le patient diabétique de type 2 exposé à la maladie coronarienne et aux accidents vasculaires cérébraux (6). L'étude PROactive, auquel notre service a participé comme centre investigateur et comme membre de divers comités de direction, a démontré que l'administration de pioglitazone chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque permet de réduire l'incidence de décès cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde et de thrombose cérébrale (49, 50). Par contre, dans cette étude, comme dans d'autres, la pioglitazone a été associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque ce qui a soulevé une certaine controverse sur le bilan cardio-vasculaire final de ce type de traitement (47). La problématique paraît encore plus complexe en ce qui concerne la rosiglitazone ainsi que nous l'avons discuté récemment (51) : en effet, des résultats discordants viennent d'être rapportés dans une méta-analyse d'une série

d'essais cliniques non prévus cependant pour évaluer la morbidité cardio-vasculaire, dans une analyse intermédiaire de l'étude RECORD visant spécifiquement cette problématique et dans des registres américains comparant les complications cardio-vasculaires sous différents antidiabétiques oraux en vie réelle (51). Dans ce contexte, il est important que des études complémentaires précisent la balance efficacité/sécurité de la pioglitazone et de la rosiglitazone de façon à mieux situer la place de cette classe pharmacologique dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (18).

LES MÉDICAMENTS CIBLANT L'OBÉSITÉ ABDOMINALE

Comme l'obésité joue un rôle majeur dans la physiopathologie du diabète de type 2, notamment *via* une augmentation de l'insulinorésistance en présence d'une adiposité abdominale (11, 12), les médicaments susceptibles de favoriser une perte pondérale peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge des patients obèses diabétiques de type 2 (52-55).

Orlistat

L'orlistat (Xenical®), inhibiteur de la lipase intestinale, diminue, d'environ 30 %, l'absorption des graisses alimentaires. Une perte de poids significativement plus importante est observée en association avec un régime alimentaire équilibré réduit de 500-600 kcal par rapport aux apports caloriques antérieurs. Cet amaigrissement s'accompagne d'une amélioration du contrôle glycémique chez le patient obèse diabétique de type 2, *via* une réduction de l'insulinorésistance (56). L'orlistat entraîne également un abaissement de la cholestérolémie, d'environ 10 %, en sus de la diminution liée à la perte de poids, ainsi que l'a montré l'étude belge Obelhyx à laquelle a participé notre service (57).

Sibutramine

La sibutramine (Reductil®) est un inhibiteur de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine. Ce médicament augmente la satiété et favorise la perte pondérale. Des effets favorables ont été rapportés chez des patients obèses diabétiques de type 2, même si l'effet positif sur la tolérance au glucose paraît quelque peu atténué par l'effet de stimulation de l'activité sympathique propre à cette molécule (56). Notre service participe actuellement à la grande étude SCOUT («Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study»). Il s'agit de la première étude de morbidité-mortalité visant à évaluer les bénéfices potentiels de la prise en charge de

l'obésité (en l'occurrence avec la sibutramine) chez des patients en surcharge pondérale ou obèses et présentant des risques cardio-vasculaires importants, dont environ la moitié ont un diabète de type 2.

Rimonabant

Le rimonabant (Acomplia®) appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs CB1 aux endocannabinoides (58, 59). Notre service a largement contribué au développement du programme d'investigation RIO («Rimonabant In Obesity») (60), en participant activement à l'étude RIO-Europe (61) et en étant le leader dans l'étude mondiale RIO-Diabetes (62). Comparé au placebo, le rimonabant, à la dose de 20 mg par jour, augmente la perte pondérale, réduit le périmètre abdominal, accroît le taux de cholestérol HDL, diminue la triglycéridémie, réduit l'insulinorésistance et diminue la prévalence du syndrome métabolique. Chez le patient diabétique de type 2, le rimonabant diminue, en outre, le taux d'HbA_{1c}. Environ la moitié des effets métaboliques observés est indépendante de la perte pondérale, suggérant une activité intrinsèque périphérique du rimonabant en plus de son effet central de régulation de l'appétit. Le rimonabant est indiqué en Europe, en association au régime et à l'exercice physique, dans le traitement du sujet obèse ou du sujet en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie. Il est contre-indiqué en cas d'antécédent de dépression grave ou de traitement concomitant par antidépresseurs.

Notre service participe actuellement à la grande étude de morbi-mortalité CRESCENDO. Ce vaste essai prospectif contrôlé d'une durée de 5 années a pour but d'évaluer les effets du rimonabant 20 mg sur l'incidence des événements cardio-vasculaires chez des sujets à haut risque, en raison d'une obésité abdominale associée à des antécédents cardio-vasculaires ou à un cumul de facteurs de risque, dont un diabète de type 2.

APPROCHE GLOBALE

Le diabète de type 2 est une maladie complexe (63), non seulement en raison de la physiopathologie conduisant à l'hyperglycémie (9, 10), mais aussi parce qu'il est intimement intriqué au syndrome métabolique (2, 5, 13). Cette situation expose le patient atteint de cette maladie à un risque très élevé de morbi-mortalité cardio-vasculaire (6). Cette double problématique va conditionner toute la prise en charge thérapeuti-

que du patient diabétique de type 2 et faire privilégier une approche globale (5, 64).

Si, de façon quasi systématique, le diabète de type 2 combine deux anomalies principales, un déficit insulinosécrétoire et une diminution de la sensibilité à l'insuline (9, 10, 17), il paraît logique que l'approche thérapeutique fasse appel à une combinaison de médicaments visant à corriger ces deux troubles fonctionnels (19-21). On s'oriente de plus en plus vers l'instauration précoce d'une bithérapie et il existe même de plus en plus d'arguments en faveur d'une trithérapie (65). De façon à limiter la prise de médicaments, notamment chez des patients déjà polymédiqués dans la plupart des cas, des combinaisons fixes ont été mises sur le marché. En Belgique, on dispose de l'association glibenclamide-metformine (Glucovance®) (66) et de l'association rosiglitazone-metformine (Avandamet®).

Par ailleurs, la prise en charge du patient diabétique de type 2 doit aussi prendre en compte les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (6, 64). Ainsi, tout patient diabétique de type 2 devra bénéficier d'un traitement par statine (67), d'un médicament inhibiteur du système rénine-angiotensine en cas d'hypertension artérielle et/ou de la présence d'une microalbuminurie (68) et de la prescription d'une faible dose d'aspirine (69), *a fortiori* en présence d'autres facteurs de risque associés. Dès lors, le patient diabétique de type 2 est généralement l'objet d'une polymédication. Dans ces conditions, il est important de faire attention aux éventuelles interactions médicamenteuses, problème à propos duquel nous avons publié une synthèse de la littérature récemment (70).

CONCLUSIONS

Les médicaments insulinosécrétagogues et insulinosensibilisateurs occupent une place centrale dans la prise en charge pharmacologique du diabète de type 2. Le Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques du CHU de Liège a contribué, de longue date, au développement clinique de ces médicaments. Il occupe une place importante non seulement sur le plan national, mais aussi au niveau international ainsi qu'en témoignent les nombreuses publications consacrées à cette thématique et le rôle essentiel qui lui a été confié par l'industrie pharmaceutique dans l'évaluation de quelques molécules récentes.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Pierre Lefèbvre pour la confiance qu'il leur a accordée en les engageant dans le Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, service qu'il a dirigé jusqu'en 2000 et au renom international auquel il a très largement contribué.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
- Scheen AJ.— Diabetes, obesity, and metabolic syndrome. In : *Nutrient-drug interactions* (Ed : Meckling KA), CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, FL, US, 2007, 1-30.
- Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2, un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
- Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
- 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.
- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
- Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen A.J.— Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 278-284.
- Paquot N, Philips JC, Radermecker R, Lefèbvre P.— Actualités thérapeutiques en diabétologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 317-323.
- 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, et al), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
- Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
- Scheen AJ.— From obesity to diabetes. Why, when and who ? *Acta Clin Belg*, 2000, **55**, 9-15.
- Scheen AJ.— Obesity and diabetes. In : *The management of obesity and related disorders* (Ed : Kopelman PG), Martin Dunitz Ltd, London, UK, 2001, 11-44.
- Scheen AJ.— Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 2004, **29**, 31-45.
- Scheen AJ.— Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol* (Paris), 2004, **65**, 29-36.
- Scheen AJ.— Evaluation de l'insulinosécrétion. In : *Traité de Diabétologie* (Ed : Grimaldi A), Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France, 2005, 98-109.
- Scheen AJ.— Comment apprécier chez l'homme l'action de l'insuline en recherche et en pratique. *Ann Endocrinol* (Paris), 1999, **60**, 179-187.
- Scheen AJ.— Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Thérapie, 2007, DOI : 10.2515/thérapie : 2007053.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Treatment of diabetes mellitus. In : *Clinical Pharmacology*, (Ed : Sirtori C), Mc Graw Hill, London, 2000, 685-698.
- Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
- Scheen AJ.— Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*, 2003, **63**, 1165-1184.
- Scheen AJ.— Les sulfamidés hypoglycémiant, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
- Scheen A, Jaminet C, Luyckx A, Lefèbvre P.— Pharmacokinetics and pharmacological properties of two galenic preparations of glibenclamide, HB419 and HB420 in non insulin dependent (type 2) diabetes. *Int J Clin Pharmacol*, 1987, **25**, 70-76.
- Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
- Scheen A, Luyckx A, Castillo M, Lefèbvre P.— Rôle thérapeutique des effets extra pancréatiques des sulfamidés hypoglycémiant. *Med Hyg*, 1985, **43**, 3816-3820.
- Castillo M, Scheen A, Paolisso G, Lefèbvre P.— The addition of glipizide to insulin therapy in type II diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas is useful only in the presence of significant residual insulin secretion. *Acta Endocrinol*, 1987, **116**, 364-372.
- Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
- Scheen AJ.— Gliclazide à libération modifiée (Unidiamicron®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 641-645.
- Radermecker RP, Scheen AJ, au nom des Investigateurs Médecins généralistes.— Effets du glimépiride (Amaryl®) chez le patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude belge RECORD en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 423-429.
- Scheen AJ.— L'étude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 48-52.
- Scheen AJ.— Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinetic*, 2007, **46**, 93-108.
- Scheen AJ.— Le répaglinide (NovoNorm®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 456-459.
- 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.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N.— Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884-1888.
- Scheen AJ, Paquot N.— Les insulinosensibilisateurs. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 409-413.
- Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ.— Short administration of metformin improves insulin sensitivity in

- obese android subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med*, 1995, **12**, 985-989.
37. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ.— Effects of metformin in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Rev*, 1995, **11**, S69-S80.
 38. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— La metformine : des effets métaboliques aux indications thérapeutiques. *Méd Hyg*, 1993, **51**, 1993-1998.
 39. Scheen AJ.— Prévention pharmacologique de la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers le diabète de type 2 : effets favorables de la metformine et de l'acarbose. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 727-730.
 40. Scheen AJ.— Preventing, delaying or masking type 2 diabetes with metformin in the Diabetes Prevention Program ? *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2701.
 41. Scheen AJ.— Antidiabetic agents in patients with mild dysglycaemia : prevention or early treatment of type 2 diabetes ? *Diabetes Metab*, 2007, **33**, 3-12.
 42. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokin*, 1996, **30**, 359-371.
 43. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
 44. Scheen AJ.— La rosiglitazone (Avandia®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 236-239.
 45. Scheen AJ.— Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokin*, 2007, **46**, 1-12.
 46. Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 1S41-44.
 47. De Flines J, Scheen AJ.— Glitazones et insuffisance cardiaque : le point sur les études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1876-1883.
 48. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.
 49. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al (with PJ Lefèbvre and AJ Scheen as coauthors).— 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.
 50. 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.
 51. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
 52. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2000, **16**, 114-124.
 53. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
 54. Scheen AJ, Paquot N.— Pharmacological treatment of obesity, food intake, and reversal of metabolic disorders. *Curr Nutr Food Sci*, 2007, **3**, 123-133.
 55. Scheen AJ.— Antiobesity drugs: from enhanced weight loss to improved metabolic profile. *International Diabetes Monitor*, 2007, **19**, 9-21.
 56. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes : results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 437-445.
 57. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L.— The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obesity*, 2001, **25**, 1713-1721.
 58. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2006, **62**, 81-85.
 59. Scheen AJ.— Cannabinoid-1 receptor antagonists in type-2 diabetes. In: *New therapies for diabetes* (Eds), *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, doi:10.1016/j.beem.2007.08.005.
 60. Scheen AJ, Van Gaal LG, Després J-P, et al.— Le rimonabant améliore le profil de risque cardio-métabolique chez le sujet obèse ou en surpoids : synthèse des études «RIO». *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1916-1923.
 61. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al.— Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005, **365**, 1389-1397.
 62. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al for the RIO-Diabetes Study Group.— Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*, 2006, **368**, 1660-1672.
 63. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
 64. Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
 65. Scheen AJ.— Vers une trithérapie orale dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 414-418.
 66. Scheen AJ.— Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d'une maladie bipolaire. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 448-452.
 67. Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
 68. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : Amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-indapamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
 69. Legrand DA, Scheen AJ.— L'aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 682-690.
 70. Scheen AJ.— Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents : an update. *Drug Safety*, 2005, **28**, 601-631.

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