

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué

J. DE FLINES (1), R.P. RADERMECKER (2), B.J. JANDRAIN (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Le patient diabétique, au moment où le diagnostic de diabète de type 2 est confirmé, pose un problème thérapeutique fréquemment rencontré en médecine générale et plus complexe qu'il peut y paraître à première vue. Il convient, en effet, de bien sélectionner le médicament antidiabétique oral de premier choix, d'envisager d'éventuelles combinaisons médicamenteuses anti-hyperglycémiantes, si nécessaire, de fixer judicieusement les objectifs glycémiques, en termes de rapport «bénéfices/risques» individuel, et d'assurer la meilleure protection cardio-vasculaire possible. Cette vignette clinique illustre cette problématique au départ du cas d'un patient à risque cardio-vasculaire élevé, ayant présenté un malaise hypoglycémique après l'initiation d'un traitement par glibenclamide, un sulfamide hypoglycémiant, pour une hyperglycémie modérée découverte fortuitement.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Hypoglycémie - Sulfamide hypoglycémiant - Metformine - Protection cardio-vasculaire*

OPTIMISATION OF PHARMACOLOGICAL THERAPY IN A PATIENT WITH A NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : The diabetic patient, when type 2 diabetes is newly diagnosed, raises a therapeutic problem commonly observed in clinical practice, which is more complex than expected at first glance. The physician has to select the most appropriate antidiabetic oral agent as first choice, to consider the potential of using combined glucose-lowering therapies, to fix glycaemic target taking into account the individual benefit/risk ratio, and to offer the best protection against cardiovascular complications. The present clinical case illustrates such therapeutic problem describing a patient with a high cardiovascular risk profile who experienced a hypoglycaemic episode after the prescription of glibenclamide following the discovery of a moderate hyperglycaemia.

KEYWORDS : *Type 2 diabetes - Hypoglycaemia - Sulfonylurea - Metformin - Cardiovascular protection*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie de plus en plus fréquemment rencontrée, grevée d'une morbi-mortalité importante. Compte tenu du phénomène de «globésité» et de «diabésité», il représente dorénavant un problème de santé publique majeur (1). Longtemps considéré comme un «petit diabète», le diabète de type 2 est au centre de tous les débats. Le médecin généraliste est le mieux placé pour poser le diagnostic précocement chez les personnes à risque dont le profil est assez stéréotypé, avec très souvent la présence d'antécédents familiaux de diabète et une histoire personnelle d'obésité abdominale (2). Une fois le diagnostic posé, il convient d'initier le traitement en insistant, bien entendu, d'abord sur les mesures hygiéno-diététiques. Cependant, dès que la maladie est quelque peu avancée, celles-ci sont insuffisantes et doivent être complétées par le recours à un ou des médicaments anti-hyperglycémiantes selon une stratégie qui se doit d'être réfléchie et optimisée (3). Les antidiabétiques oraux simulent la sécrétion et/ou améliorent l'action de l'insuline (4). Se pose alors le problème du meilleur choix

pharmacologique pour initier le traitement de façon optimale, en fonction des caractéristiques individuelles du patient (5, 6) et des objectifs thérapeutiques recherchés (7). La problématique s'est encore compliquée récemment avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments (8). Dans le cas du diabète de type 2, il convient cependant d'éviter d'avoir une vue trop «glucocentrique», mais bien de proposer une prise en charge globale, notamment de façon à limiter le risque cardio-vasculaire (9-11). Rappelons qu'environ deux tiers des patients diabétiques de type 2 vont décéder d'une maladie cardio-vasculaire au sens large et que la moitié va succomber à une complication en relation avec une insuffisance coronarienne (1).

Cette vignette clinique a pour but de familiariser l'étudiant en médecine avec la prise en charge initiale d'un patient diabétique de type 2, situation clinique fréquente s'il en est, et de le sensibiliser à quelques pièges ou manquements assez faciles à éviter.

PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

Monsieur X, 58 ans, 87 kg pour 170 cm, est suivi pour une hypertension artérielle traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et un diurétique (Bi-Preterax® 1 co le matin), en association avec un antagoniste calcique (amlodipine, Amlor® 10 mg 1 co/jour). Son père obèse, diabétique de type 2 et hyper-

(1) Chef de Clinique Adjoint (2) Chef de Clinique (3) Consultant, Recherche clinique (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

tendu, est décédé d'un infarctus du myocarde à 63 ans, attribué à un tabagisme important. Le patient a arrêté de fumer lors de cet événement, mais a aggravé une surcharge pondérale installée de longue date. Il présente maintenant une obésité abdominale avec un tour de taille de 108 cm et une pression artérielle modérément accrue à 148/84 mm Hg, malgré le triple traitement anti-hypertenseur. Il n'a pas de plaintes particulières en dehors d'une fatigue, d'une nycturie et de douleurs de type gonarthrose traitées assez régulièrement par la prise de paracétamol et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac, Voltaren®). Une biologie faite par le médecin généraliste met en évidence différentes anomalies dont une glycémie à jeun accrue à 135 mg/dl (vérifiée sur une biologie une semaine plus tard à 140 mg/dl avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à 6,9 % - valeurs normales 4-6 %), une créatinine sanguine normale à 11 mg/l, un cholestérol total à 215 mg/dl (HDL : 35 mg/dl et LDL calculé : 140 mg/dl) et des triglycérides à 200 mg/dl. Le reste de la biologie est sans particularités, mise à part une légère élévation des transaminases hépatiques (TGP : 65 U/l) et la présence d'une microalbuminurie (55 mg/l). Le médecin généraliste insiste sur les mesures hygiéno-diététiques et prescrit du glibenclamide (Daonil®) à raison d'un comprimé le matin et un demi-comprimé le soir, avant le repas. Deux semaines plus tard, le patient fait un malaise en rue fin de matinée, en ayant omis son petit déjeuner en raison d'un lever tardif. Il est admis aux urgences où une glycémie abaissée à 51 mg/dl est mise en évidence. Le malaise passe rapidement avec un resucrage. Le patient reçoit des conseils et son traitement pharmacologique est adapté en fonction des éléments disponibles.

QUESTIONS POSÉES

- 1) Commentez de façon critique le traitement pharmacologique qui a été proposé en première intention pour le traitement du diabète découvert fortuitement.
- 2) Décrivez l'ensemble du traitement pharmacologique que vous allez dorénavant privilégier chez ce patient.
- 3) Rédigez l'ordonnance que vous allez remettre au patient à l'intention du pharmacien.
- 4) Rédigez une petite note manuscrite explicative destinée au patient avec les conseils pratiques que vous donnez pour la gestion de son traitement.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) COMMENTEZ DE FAÇON CRITIQUE LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE QUI A ÉTÉ PROPOSÉ EN PREMIÈRE INTENTION POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DÉCOUVERT FORTUITEMENT.

Le problème de la découverte fortuite de cette hyperglycémie soulève plusieurs questions: faut-il instaurer un traitement pharmacologique d'emblée et si oui, quel antidiabétique oral privilégier en première intention et avec quel objectif glycémique ?

Il y a deux grands types de médicaments oraux, ceux qui stimulent la sécrétion d'insuline dont le prototype est représenté par la classe des sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées) (12) et ceux qui diminuent l'insulinorésistance (insulinosensibilisateurs), dont la metformine, la mieux connue puisque sur le marché depuis plus de 50 ans, et les thiazolidinediones (glitazones) disponibles depuis le début des années 2000 (4). Pendant longtemps, le choix du premier antidiabétique oral était basé sur le poids corporel du patient diabétique de type 2 : en cas d'excès pondéral, privilégier la metformine en première intention; en cas de poids normal ou à peine augmenté, initier le traitement avec un sulfamide (13). Par ailleurs, il était recommandé de ne prescrire ces médicaments que dans un second temps, après échec des mesures hygiéno-diététiques. Depuis 2006, cependant, il est unanimement admis que la metformine doit être considérée comme le premier choix, d'emblée en association avec le régime alimentaire (souvent modérément hypocalorique) et l'exercice physique, chez tout patient diabétique de type 2, obèse ou non, pourvu qu'il n'y ait pas de contre-indication à son usage. Rappelons que les contre-indications principales à l'utilisation de la metformine sont l'insuffisance rénale et les conditions hypoxiques (14). Comme le patient décrit dans la vignette ne présente aucune de ces contre-indications, la metformine aurait dû être prescrite en première intention, d'autant plus qu'il présente une obésité et un syndrome métabolique. Ce médicament améliore significativement le taux d'HbA_{1c}, sans risque hypoglycémique et sans favoriser la prise de poids. Par ailleurs, la metformine a démontré son efficacité à réduire le risque de complications cardio-vasculaires liées au diabète (15).

Le choix s'était porté ici sur un sulfamide hypoglycémiant, en l'occurrence le glibenclamide. Si cette sulfonylurée est considérée comme le sulfamide hypoglycémiant de référence et est, sans doute, toujours la plus prescrite au niveau

mondial, son utilisation est de moins en moins recommandée. Dans l'étude ADOPT, comparant l'initiation d'un traitement par glibenclamide, metformine ou rosiglitazone chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, le glibenclamide s'est montré le plus puissant durant les 6-12 premiers mois (avec un plus grand risque d'hypoglycémie initiale), mais avec l'échappement glycémique le plus marqué entre la première et la 4^{ème} année de suivi (16). Par ailleurs, le glibenclamide est sans doute le sulfamide qui est associé au risque le mieux documenté d'hypoglycémie et ce, pour plusieurs raisons : demi-vie relativement longue, présence d'un métabolite actif, risque d'interactions médicamenteuses, pénétration dans la cellule B avec stimulation prolongée de l'insulinosécrétion (12, 14, 17). Le risque d'hypoglycémie est d'autant plus élevé que la glycémie avant l'instauration du traitement n'est que modérément accrue, ce qui était le cas dans l'exemple décrit ci-dessus. Le patient a présenté un malaise hypoglycémique, heureusement sans aucune gravité, favorisé par un saut de repas. Dans le cas particulier, la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien pourrait aussi avoir aggravé le risque en déplaçant le sulfamide de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques, ce qui peut augmenter la fraction libre active et donc l'effet hypoglycémiant (18).

Il est important d'éviter les hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire, en particulier au vu des résultats des études récentes visant à optimiser le contrôle glycémique (7). En effet, les hypoglycémies pourraient être associées à un risque accru de complications et de décès d'origine coronarienne, notamment en raison de l'activation adrénérgique qu'elles entraînent (17). Tout traitement hypoglycémiant doit donc être évalué en termes de rapport bénéfices/risques. Il faut noter que le taux d'HbA_{1c} du patient avant l'instauration du traitement pharmacologique était de 6,9 %, certes une valeur supérieure à la normale (4-6 %) et supérieure à la valeur cible qui avait été proposée dans les recommandations européennes (EASD) et française (ALFEDIAM) jusqu'il y a peu (6,5%). La valeur est cependant < 7 %, valeur-cible de l'American Diabetes Association (ADA), valeur qui est maintenant acceptée conjointement par les associations américaine et européenne dans le dernier consensus ADA-EASD (6). En effet, dans trois études récentes, l'optimisation intensive du contrôle glycémique, visant pour deux d'entre elles à abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 6,5 %, n'a pas été accompagnée d'une meilleure protection cardio-vasculaire (7). Au contraire,

dans ACCORD, une surmortalité cardio-vasculaire dans le groupe intensif a été rapportée, ce qui a amené à interrompre prématurément ce bras de l'essai, et dans VA-Diabetes, le risque de complications coronariennes et de mortalité cardio-vasculaire a pu être associé à un risque accru d'hypoglycémies sévères antérieures (7). Dès lors, la valeur d'HbA_{1c} de 6,9 % chez le patient de la vignette n'imposait certainement pas le recours à un agent hypoglycémiant puissant comme le glibenclamide.

2) *DÉCRIREZ L'ENSEMBLE DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE QUE VOUS ALLEZ DORÉNAVANT PRIVILÉGIER CHEZ CE PATIENT.*

Il convient de distinguer, d'une part, le traitement anti-hyperglycémiant proprement dit, et d'autre part, la thérapeutique visant à réduire le risque cardio-vasculaire.

a) *Traitement anti-hyperglycémiant*

Comme signalé ci-dessus, le premier choix pharmacologique pour traiter le diabète de type 2 est la metformine, d'emblée en association avec les mesures hygiéno-diététiques, et non plus uniquement en cas d'échec de ces dernières. Ce médicament est d'autant plus indiqué chez ce patient qu'il présente une obésité abdominale et un syndrome métabolique (diabète de type 2, avec dyslipidémie et hypertension artérielle). Par ailleurs, le patient ne présente pas les contre-indications classiques puisque sa fonction rénale est normale au vu de la créatininémie et qu'il n'est pas, *a priori*, exposé à un risque d'hypoxémie. Le médicament doit être prescrit à doses progressivement croissantes pour assurer une meilleure tolérance digestive. La titration peut commencer par 2 x 450 ou 2 x 500 mg/jour, à prendre au milieu du repas, à augmenter progressivement jusqu'à une dose maximale de 3 x 850 mg ou, exceptionnellement, 3 x 1.000 mg/jour.

L'objectif thérapeutique est d'atteindre un taux d'HbA_{1c} < 7 %. Si ce traitement ne permet pas d'atteindre ce but ou si le niveau d'HbA_{1c} venait à augmenter à nouveau lors du suivi, une combinaison thérapeutique doit être envisagée. A cet égard, le choix peut se faire entre 2 grandes possibilités pharmacologiques. Le premier choix est d'ajouter un médicament stimulant la sécrétion d'insuline. Le traitement le mieux validé, et le moins coûteux, est la combinaison de la metformine avec un sulfamide hypoglycémiant (3). C'est l'option qui reste recommandée en priorité dans le dernier consensus ADA-EASD (6). Si tel est le cas, il vaut mieux privilégier un sulfamide

à courte durée d'action et/ou dépourvu de métabolites actifs, pour limiter le risque hypoglycémique tel que celui rencontré par le patient décrit dans la vignette. Le gliclazide est, de ce point de vue, une bonne alternative, surtout depuis la publication de l'étude ADVANCE qui avait fait de ce traitement la base de la stratégie thérapeutique (7). Une autre possibilité est de recourir à un glinide, à résorption rapide et courte demi-vie (réplaglinide). Enfin, on peut aussi prescrire une gliptine (sitagliptine, vildagliptine). Ces médicaments, en inhibant l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 qui dégrade le glucagon-like peptide-1, augmentent l'insulino-sécrétion de façon glucodépendante et n'exposent donc pas le patient à un risque accru d'hypoglycémies, contrairement aux sulfamides (19). L'inconvénient de cette alternative est son coût plus élevé, raison pour laquelle cette classe de médicament n'est pas encore prise en considération dans le dernier consensus de l'ADA-EASD (6), ce qui ne devrait cependant plus tarder compte tenu de l'engouement pour cette nouvelle approche.

Le second choix serait d'ajouter à la metformine un autre insulinosensibilisateur de la famille des thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone). Cette solution n'est cependant pas considérée comme une option prioritaire (6), surtout depuis la controverse récemment soulevée à propos de la sécurité cardio-vasculaire des glitazones et, en particulier, de la rosiglitazone, même si la discussion n'est sans doute pas close à ce sujet (20). Quoi qu'il en soit, le dernier consensus ADA-EASD ne recommande plus l'utilisation de la rosiglitazone, mais préconise celle de la pioglitazone, si l'option d'ajouter une glitazone est choisie (6).

b) Thérapeutique réduisant le risque cardio-vasculaire

Outre l'hyperglycémie, ce patient présente un risque cardio-vasculaire nettement accru (9, 11). En effet, il cumule la présence d'un diabète de type 2, d'un syndrome métabolique, en ce compris une hypertension artérielle, et d'une hypercholestérolémie LDL. Ce patient doit donc bénéficier d'une stratégie de prévention multirisques. Celle-ci a démontré qu'elle est capable de réduire l'incidence des complications cardio-vasculaires et la mortalité associée de l'ordre de 50 % (10). Heureusement, le patient a interrompu le tabagisme depuis de nombreuses années. Sur le plan hygiéno-diététique, un entraînement physique progressif doit certainement être recommandé. Il faut également insister sur le respect d'une alimentation équilibrée, modérément hypocalorique, restreinte en sucres simples et en graisses saturées, mais enrichie en fruits et légu-

mes (fibres) et en graisses mono- et poly-insaturées (1, 5, 11).

Le traitement médicamenteux incontestable consiste en la prescription d'une statine, avec comme objectif un taux de cholestérol LDL < 100 mg/dl au vu du profil de risque élevé du patient (5, 11). La statine a, en effet, démontré sa capacité à réduire les événements cardio-vasculaires, et notamment coronariens, d'environ un tiers par rapport à un placebo, y compris dans la population diabétique de type 2 et indépendamment d'une hypercholestérolémie avant traitement (5, 11). La diminution rapportée a été de 25% dans l'étude «Heart Protection Study» avec la simvastatine 40 mg et de 37% dans l'essai contrôlé CARDS avec l'atorvastatine 10 mg dans une population de patients diabétiques de type 2 (21). L'ajout d'un fibrate (fénofibrate) peut être discutée, dans un second temps, pour tenter de réduire le risque résiduel sous statine, s'il persiste une hypertriglycéridémie avec taux abaissé de cholestérol HDL (21).

Le recours à un traitement antiagrégant plaquettaire est moins unanimement reconnu en prévention primaire chez le patient diabétique (alors qu'il est bien entendu indispensable en prévention secondaire) (19). Néanmoins, au vu du cumul de facteurs de risque de ce patient (en ce compris la coronaropathie fatale de son père), il paraît opportun de prescrire une dose anti-agrégante d'acide acétylsalicylique (80 à 160 mg/jour) (5, 22).

La pression artérielle doit être contrôlée de façon optimale, avec une valeur cible < 130/80 mm Hg, et même si possible < 125/75 mm Hg compte tenu de l'existence d'une microalbuminurie, témoin d'une néphropathie débutante (5, 11). Pour ce faire, le recours à plusieurs antihypertenseurs, éventuellement en associations fixes, est souvent indispensable (23). Le patient bénéficie déjà d'une triple thérapie combinant un IEC (périndopril) et un diurétique (indapamide), association fixe ayant montré son efficacité dans l'étude ADVANCE (24), avec un antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines. Si ce traitement s'avère insuffisant, et *a fortiori* s'il persiste une microalbuminurie dont on connaît le mauvais pronostic sur le plan cardio-vasculaire et rénal, on pourrait, dans un second temps, compléter le blocage du système rénine-angiotensine, en ajoutant un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 (sartan) ou un inhibiteur direct de la rénine (aliskiren), tout en surveillant la kaliémie (25).

3) RÉDIGEZ L'ORDONNANCE QUE VOUS ALLEZ REMETTRE AU PATIENT À L'INTENTION DU PHARMACIEN.

La rédaction d'une ordonnance est un acte essentiel de la consultation médicale qui mérite la plus grande attention (26). L'ordonnance

rédigée ci-dessous est donnée à titre indicatif. Il faut noter que d'autres alternatives peuvent être proposées dans chaque classe pharmacologique choisie.

R/ Metformine (Metformax) co 850 mg

Dt 1 boîte de 120 co

S/ 2 x ½ co (au repas du matin et du soir)
pendant 10 jours puis 2 x 1 co

R/ Zocor 40 mg

Dt 1 boîte de 98 co

S/ 1 co le soir

R/ Asaflow 80 mg

Dt 1 boîte de 56 co

S/ 1 co/jour

R/ Bi-Preterax 4 mg/1,25 mg

Dt 1 boîte de 30 co

S/ 1 co le matin

R/ Amlor 10 mg

Dt 1 boîte de 100 co

S/ 1 co/jour

4) RÉDIGEZ UNE PETITE NOTE MANUSCRITE EXPLICATIVE
DESTINÉE AU PATIENT AVEC LES CONSEILS PRATIQUES QUE
VOUS DONNEZ POUR LA GESTION DE SON TRAITEMENT.

Restreindre l'apport calorique pour perdre du poids, en diminuant la consommation des graisses, des sucreries et de l'alcool. Faire régulièrement de l'activité physique (au moins 30 minutes par jour). Limiter la consommation de sel.

Commencer le traitement par la metformine (Metformax®), un médicament qui améliore l'action de l'insuline, en prenant 1/2 co au milieu du repas du matin et du soir. S'il n'y a pas de troubles digestifs (parfois nausées ou diarrhée), augmenter après une dizaine de jours à 1 co matin et soir, toujours en mangeant. Arrêter ce médicament 48 heures avant une chirurgie nécessitant une anesthésie générale ou un examen radiologique avec produit de contraste.

Prendre tous les soirs un médicament abaissant le cholestérol (simvastatine, Zocor®) pour protéger le cœur, notamment vis-à-vis de l'infarctus.

Prendre une petite dose d'un médicament de type aspirine (Asaflow®) tous les jours pour éviter les accidents cardio-vasculaires (thrombose coronaire ou cérébrale).

Continuer à prendre les médicaments contre l'hypertension artérielle.

Éviter les médicaments anti-inflammatoires si possible (ils peuvent altérer la fonction rénale).

Vous avez maintenant beaucoup de médicaments à prendre. Il est très important de respecter les consignes et de bien prendre le traitement régulièrement tous les jours.

Il est, en effet, indispensable d'insister sur l'importance de l'observance thérapeutique dans toute situation de prévention, *a fortiori* si le patient est asymptomatique, et notamment lorsque l'approche fait appel à une polymédication comme dans la prévention cardio-vasculaire (27).

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui a été sélectionnée comme prototype pour initier le système des trajets de soins proposé par le Ministère de la Santé publique en Belgique. Ceci démontre toute l'importance de la place du médecin généraliste dans le diagnostic et le traitement du diabète de type 2, surtout à la phase précoce de l'histoire naturelle de cette maladie évolutive, comme l'avait déjà souligné l'étude pilote DREAM réalisée en région liégeoise au début des années 2000 (3). Cette vignette clinique attire l'attention de l'étudiant sur la place prédominante de la metformine dans l'initiation du traitement antihyperglycémiant, sur le risque hypoglycémique lié aux sulfamides prescrits de façon inappropriée et sur l'importance essentielle de la prise en charge multifactorielle visant à réduire le risque cardio-vasculaire chez tout patient diabétique de type 2 nouvellement diagnostiqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. Numéro spécial.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631.
2. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
3. 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.
4. 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.
5. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*, 2009, **32** (Suppl 1), S13-S61.
6. 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.

7. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
8. Scheen AJ.— New therapeutic approaches in type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2008, **63**, 402-407.
9. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
10. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.
11. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88- 136.
12. Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
13. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
14. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
16. Scheen AJ.— L'étude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 48-52.
17. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
18. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
19. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopotentiator indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 105-109.
20. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N.— Le point sur la controverse à propos de la rosiglitazone. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 560-565.
21. Scheen AJ, Radermecker RP, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
22. Legrand DA, Scheen AJ.— L'Aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 682-690.
23. Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
24. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-inda-pamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
25. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite ... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
26. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
27. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.

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