

# Les antidiabétiques oraux récents

## Recent oral antidiabetic therapy

**C. Herbaut**

Service de Médecine Interne/Endocrino-diabétologie, C.H.U. Brugmann

### RESUME

Améliorer l'équilibration du diabète permet de diminuer les complications microvasculaires. Malheureusement avec le temps, l'HbA1c a tendance à augmenter et trop peu de patients diabétiques de type 2 sont bien équilibrés avec une HbA1c sous 7 %. Pour tenter d'améliorer cette situation de nouveaux médicaments ont été proposés. Les thiazolidinediones, sont des agonistes des PPAR $\gamma$  qui diminuent la résistance à l'insuline avec amélioration de l'HbA1c. Il s'agit de la pioglitazone (Actos®) et de la rosiglitazone (Avandia®).

En Belgique, pour être remboursés, ces médicaments doivent toujours être prescrits en association avec un sulfamidé hypoglycémiant ou avec de la metformine. Les glinides sont des insulinosécréteurs agissant sur la glycémie postprandiale mais améliorant les trois paramètres de l'équilibre diabétique : la glycémie à jeun, les glycémies postprandiales et l'HbA1c. Il n'y en a qu'un seul disponible en Belgique : le répaglinide (Novonorm®).

L'équilibration du diabète peut aussi être améliorée en augmentant l'observance des patients. Dans ce but, des médicaments à prise unique peuvent être prescrits comme le glimépiride (Amarylle®) ou le gliclazide MR (Unidiamicron®), deux insulinosécréteurs. Enfin, il existe des combinaisons fixes de deux molécules comme glibenclamide + metformine (Glucovance®) ou rosiglitazone + metformine (Avandamet®).

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 235-40

### ABSTRACT

The improvement of the diabetic equilibrium decreases the microvascular complications. Unfortunately, the HbA1c has tendency to increase with time and too few type 2 diabetic patients are well equilibrated with HbA1c under 7 %. We have now new medicaments to improve this. The thiazolidinediones are agonists of the PPAR $\gamma$  and ameliorate the insulin resistance with decrease of the HbA1c. Pioglitazone (Actos®) and rosiglitazone (Avandia®) are the two thiazolidinediones in Belgium. To be reimbursed, these medicaments have to be prescribed with sulfonylureas or metformin. The glinides are secretagogues drugs acting on the post-prandial glycaemia, but they improve the three parameters of diabetic equilibrium : fasting glycaemia, postprandial glycaemia and HbA1c. There is only one in Belgium : repaglinide (Novonorm®).

We can also improve the treatment by increasing the compliance. Therefore we can prescribe treatment with once daily dosage so as glimepiride (Amarylle®) or gliclazide MR (Unidiamicron®). Finally there are fixed combinations of two molecules so as glibenclamide + metformin (Glucovance®) or rosiglitazone + metformin (Avandamet®).

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 235-40

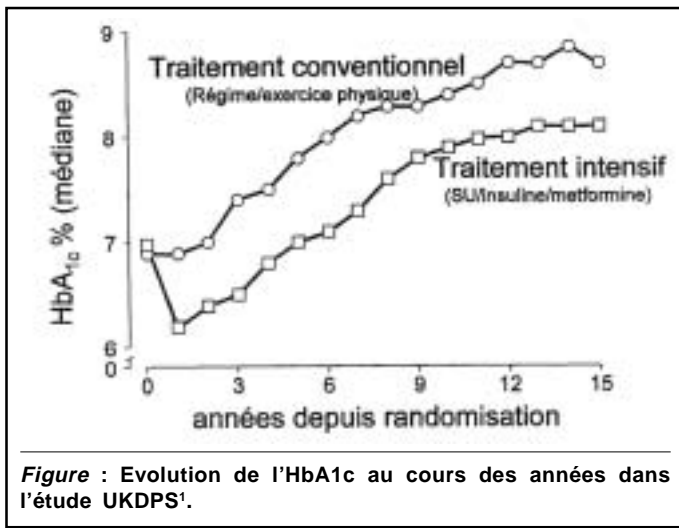
**Key words :** thiazolidinediones, glinide, compliance

### INTRODUCTION

Depuis la publication de l'étude UKDPS<sup>1</sup> en 1998, nous avons la preuve que mieux équilibrer le diabète de type 2 diminue significativement le risque de complications microvasculaires (rétinopathie et néphropathie en particulier). Le risque de complications macrovasculaires diminue également mais sans que cela atteigne le seuil de signification (sauf dans le sous-groupe traité par metformine où le bénéfice était

significatif).

Cette étude est en grande partie à l'origine du chiffre clé de 7 % d'HbA1c à atteindre pour considérer qu'un patient est bien équilibré. Cependant, même dans le groupe des patients traités de façon intensive, l'HbA1c augmente progressivement au fil des années et l'équilibration se dégrade (Figure). D'autres études<sup>2</sup> montrent que peu de patients sont correctement équilibrés avec, selon les études, de 20 à 30 % de



patients ayant une HbA1c inférieure à 7 %.

Ceci est dû en partie au fait que le diabète de type 2 est une maladie qui évolue progressivement, passant d'un stade où prédomine l'insulinorésistance à un stade où prédomine l'insulinopénie, associée en général à une résistance qui perdure.

Il est donc important d'essayer d'intensifier au maximum le traitement du diabète de type 2.

Outre les sulfamidés hypoglycémiantes "classiques" et la metformine, des traitements *per os* plus récents peuvent nous y aider. Il y a intérêt à faire rapidement des associations médicamenteuses, et même à associer traitement oral et insuline.

Les nouveaux traitements *per os* sont des médicaments qui, soit permettent de réduire l'insulinorésistance (les thiazolidinediones), soit agissent sur l'insulinosecrétion (les glinides) ou enfin améliorent l'observance par des associations fixes ou des prises uniques avec effet prolongé.

### LES THIAZOLIDINEDIONES OU GLITAZONES

La résistance à l'insuline, présente dans le syndrome métabolique, joue un rôle physiopathologique majeur non seulement dans l'apparition de l'hyperglycémie, mais aussi dans celle de la dyslipidémie, de l'hypertension artérielle, et des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. Or ce syndrome métabolique, lié à l'obésité abdominale, augmente sensiblement le risque de maladies cardiovasculaires. Avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité, une véritable épidémie de diabète de type 2 se développe qui sera suivie d'une augmentation des pathologies cardiovasculaires. Les thiazolidinediones (TZDs) sont des médicaments récents (autorisés aux USA en 1999) et qui peuvent agir sur cette résistance à l'insuline. Il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments : ce sont des agonistes puissants et sélectifs des PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* )<sup>3</sup>. Les PPAR sont des récepteurs nucléaires. En réponse à la liaison d'un

ligand endogène ou exogène, ils régulent l'expression de certains gènes. Trois types de PPAR sont identifiés : les PPAR $\alpha$ , les PPAR $\beta$  ou  $\delta$  et les PPAR $\gamma$ . Les PPAR $\gamma$  sont exprimés surtout dans le tissu adipeux, mais aussi dans les cellules  $\beta$  pancréatiques, les cellules endothéliales vasculaires et les macrophages. De façon moindre, ils se retrouvent dans le foie, le cœur et les muscles squelettiques. Ceux-ci expriment surtout des PPAR $\alpha$ . Les TZDs se lient à ces récepteurs nucléaires qui sont alors activés et vont réguler un certain nombre de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, la différenciation du tissu adipeux et l'action de l'insuline. Le mécanisme d'action est très complexe. Le point d'impact principal semble être le tissu adipeux avec diminution de la production d'acides gras libres. Il y a aussi des changements dans la sécrétion de cytokines produites par le tissu adipeux. Le TNF $\alpha$  est diminué. Par contre, l'adiponectine est augmentée. Le moindre apport d'acides gras libres vers les muscles permet une meilleure utilisation du glucose par ceux-ci. Quant au TNF $\alpha$ , il diminue la sensibilité à l'insuline en agissant directement sur le récepteur. Au contraire, l'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline. L'action des TZDs qui diminue le premier et augmente la seconde est donc insulinosensibilisatrice.

Il existe pour le moment deux TZDs : la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®). Toutes deux ont été largement testées dans des essais cliniques. La toute première TZD, la troglitazone, mise sur le marché en 1997 a été retirée rapidement du fait d'effets secondaires hépatiques graves.

### Effets cliniques sur l'équilibre diabétique

Que ce soit en monothérapie ou en association avec des sulfamidés hypoglycémiantes, de la metformine ou de l'insuline, les deux médicaments, donnés à dose maximale, peuvent faire chuter l'HbA1c de 1 à 1,5 %. Il n'existe pas encore de données qui nous permettent de reconnaître les caractéristiques des patients qui répondent le mieux au traitement. Il est clair que cette amélioration de l'équilibre du diabète passe par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (chute de l'insulinémie à jeun et diminution de l'indice HOMA-IR qui évalue la résistance à l'insuline). Mais il pourrait aussi y avoir un effet protecteur sur la cellule  $\beta$  pancréatique<sup>4</sup>. Chez l'animal, une diminution de l'apoptose des cellules  $\beta$  a été montrée sous traitement par TZDs. Certaines études suggèrent que, chez l'homme également, les TZDs pourraient ralentir la progression du diabète vers l'insulinorequérance. Des études sont en cours pour savoir si cet effet bénéfique se maintiendra à très long terme.

### Effets cliniques sur les lipides

Les patients diabétiques de type 2 ont souvent une dyslipidémie avec abaissement du HDL-cholestérol, augmentation des triglycérides et LDL-cholestérol normal ou élevé mais avec proportion anormalement élevée des particules LDL petites et denses particulièrement athérogènes. Globalement, l'effet des

TZDs sur les lipides est favorable avec augmentation du HDL-cholestérol et diminution des triglycérides. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol peuvent augmenter mais avec augmentation de la proportion de particules plus larges et moins denses, moins athérogènes. La pioglitazone semble avoir un effet plus constamment favorable que la rosiglitazone au niveau des triglycérides mais les études varient et le taux de triglycérides de départ semble jouer un rôle.

### **Autres effets cliniques pouvant diminuer le risque cardiovasculaire global<sup>5</sup>**

Les TZDs ont manifestement des effets pléiotropes favorables : diminution de la hsCRP, du PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène), amélioration de la fonction endothéliale et de la vasomotricité. Il y a aussi, dans certaines études, une diminution de la tension artérielle et une baisse de la microalbuminurie.

### **Effets sur le poids et la composition corporelle**

Les TZDs font prendre en moyenne 2 à 3 kg pour chaque pour cent de diminution de l'HbA1c. Ceci est dû à une augmentation de la graisse sous-cutanée périphérique alors que la graisse viscérale reste constante ou diminue. Il peut aussi y avoir de la rétention hydrique.

### **Effets secondaires**

Certains patients présentent de la rétention hydrique, ce qui conduit à des œdèmes périphériques. Il peut aussi y avoir une légère diminution de l'hématocrite par dilution. Le risque de décompensation cardiaque est accru chez les patients traités par insuline et TZDs. C'est pour cette raison que l'Agence Européenne du Médicament interdit cette association alors que la FDA l'autorise mais avec avertissement de danger potentiel. En ce qui concerne la toxicité hépatique qui avait été observée avec la troglitazone, elle ne semble pas se retrouver avec les TZDs actuelles. Dans les études, il n'y a eu aucun cas d'augmentation des GPT (ALAT) à plus de 10 fois la normale. Des GPT augmentées de plus de trois fois se retrouvent chez 0,17 à 0,26 % des patients traités.

### *En pratique*

En Belgique le traitement est soumis au remboursement en catégorie Af. Il ne peut être prescrit qu'en association avec un sulfamidé hypoglycémiant ou la metformine. Les doses sont de 4 à 8 mg d'Avandia® et 15 à 30 mg d'Actos®. Il est indiqué en cas de diabète insuffisamment équilibré par une monothérapie. Les contre-indications sont une altération de la fonction hépatique, une décompensation cardiaque ou un traitement par insuline. Il faut surveiller la fonction hépatique et l'apparition d'œdèmes ou de décompensation cardiaque.

## **LES GLINIDES : LE REPAGLINIDE**

Le répaglinide (Novonorm®) est le seul représentant de cette classe commercialisé en Belgique. Il s'agit d'un sécrétagogue qui améliore l'équilibration du diabète en agissant sur la glycémie postprandiale (PP), grâce à une augmentation de la sécrétion postprandiale d'insuline. Or la glycémie PP a un impact au moins aussi important que la glycémie à jeun sur l'HbA1c. De plus, certaines études démontrent que le risque de complications cardiovasculaires du diabète est mieux corrélé avec la glycémie PP qu'avec la glycémie à jeun ou l'HbA1c<sup>6</sup>. L'étude DECODE suggère que la glycémie PP est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant<sup>7</sup>.

Le répaglinide agit en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Son mécanisme d'action est proche de celui des sulfonylurées<sup>8</sup>, mais sa liaison aux récepteurs pancréatiques est de très courte durée. Il est rapidement absorbé après administration orale et a une demi-vie d'élimination courte d'environ 1 heure. Comme il est pris avant chaque repas, l'effet insulinosécréteur maximum se produit en postprandial<sup>9,10</sup>.

### **Effets cliniques**

En comparaison avec un placebo, le répaglinide donné en monothérapie, trois fois par jour avant des repas fixes, permet de diminuer significativement l'HbA1c, la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. L'effet est plus impressionnant chez des patients qui n'ont jamais été traités auparavant, avec des chutes de l'HbA1c pouvant atteindre 2 %. Par contre, chez des patients où le répaglinide a remplacé un autre antidiabétique oral, la chute de l'HbA1c est beaucoup moins nette : de l'ordre de 0,2 %. Dans une étude, 50 % des patients traités obtenaient une HbA1c " acceptable " < 8 % et 30 % une HbA1c " optimale " < 7 %. En comparaison avec le glibenclamide, le répaglinide donne un résultat équivalent sur l'HbA1c. En comparaison avec le glipizide, le répaglinide diminue un peu plus l'HbA1c. Dans une large étude, avec prise du répaglinide avant des repas à horaires flexibles (sans contrôle placebo), on note une amélioration significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie PP déjà après un mois et demi. En moyenne, les patients perdent du poids et ressentent moins le besoin de faire des collations.

En association avec la metformine, la pioglitazone, la rosiglitazone, ou l'insuline en dose unique au coucher, le répaglinide permet une chute supplémentaire de l'HbA1c par rapport à la monothérapie.

Par contre, aucune différence significative n'est observée sur le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides.

## Effets secondaires

Des hypoglycémies peuvent survenir sous répaglinide avec la même fréquence que sous sulfamidés hypoglycémiant (de l'ordre de 15 %). Cependant l'incidence d'hypoglycémie sévère (glycémie inférieure à 45 mg/dl) est environ 2,5 fois moins fréquente sous répaglinide que sous sulfamidés hypoglycémiant.

### En pratique

Le Novonorm® est commercialisé sous forme de comprimés à 0,5, 1 et 2 mg. Il est remboursé en A. Il est indiqué en cas de diabète de type 2 mal équilibré sous régime seul et exercice physique. Il peut être donné en monothérapie ou en association avec la metformine ou l'insuline au coucher. La dose initiale chez un patient n'ayant jamais eu de traitement sécrétagogue préalable est de 0,5 mg avant chaque repas. La dose est augmentée progressivement jusqu'à 4 mg avant chaque repas avec un maximum de 16 mg/jour. Le traitement se donne sur base du principe "un repas, une dose de Novonorm®". En cas de repas supplémentaire, le patient prend donc une quatrième dose de médicament. S'il saute un repas, il ne prend pas le médicament.

En cas d'insuffisance rénale<sup>11</sup> légère à modérée (clearance > 40 ml/min), la dose de Novonorm® ne doit pas être adaptée. Par contre, sous 40 ml/min, la glycémie doit être soigneusement surveillée et les doses augmentées très prudemment.

Le médicament ne peut pas être prescrit en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Chez le patient âgé, le médicament peut être prescrit (avec prudence) car il ne semble pas y avoir de différence dans la pharmacocinétique par rapport aux patients plus jeunes. Par principe, ce traitement ne doit pas être débuté au-delà de 75 ans en raison du manque de données dans ce groupe d'âge.

## LES MEDICAMENTS A PRISE UNIQUE

Certains auteurs ont démontré une mauvaise observance thérapeutique : 87 % des patients ne respecteraient pas les recommandations thérapeutiques et les médicaments seraient oubliés 5 jours sur 7. En outre, l'observance serait moins bonne lorsque les patients doivent prendre deux médicaments plutôt qu'un seul<sup>12</sup>, d'où l'intérêt de prescrire des médicaments à effet prolongé à prise quotidienne unique ou des combinaisons médicamenteuses fixes.

### Glimépiride

Le glimépiride (Amarylle®) est un sulfamidé hypoglycémiant. Il provoque une insulino-sécrétion par liaison au récepteur aux sulfolyurées des cellules  $\beta$  du pancréas. Du fait d'affinités différentes et de liaison à des sous-unités différentes, le glimépiride agit de façon

plus dépendante du taux de glucose et de façon plus prolongée que le glibenclamide. Il a aussi des effets extra-pancréatiques avec des effets insulino-sensibilisateurs et insulino-mimétiques démontrés *in vitro*, mais moins évidents à démontrer *in vivo*. Cela permettrait une meilleure équilibration avec des taux d'insulinémie moindres.

Il est démontré que le médicament peut être pris en une seule dose le matin et que ceci est aussi efficace que la prise en deux fois. L'effet est dose-dépendant entre 1 et 4 mg. L'augmentation à 6 ou 8 mg n'apporte que peu de bénéfice. Les études<sup>13</sup> montrent une diminution significative de l'HbA1c de l'ordre de 1,9 %, l'effet étant d'autant plus marqué que l'HbA1c était plus élevée au départ.

Le glimépiride, comparé au glibenclamide, provoque significativement moins d'hypoglycémie<sup>14</sup> surtout lors de l'initiation du traitement (1,7 % vs 5,6 % sur le 28 premiers jours et 12,4 % vs 17 % sur un an). Ceci est vrai en particulier en cas d'exercice physique. Le poids est également bien contrôlé avec une stabilisation voire même une perte de poids. Ceci est sans doute dû au fait que l'équilibre métabolique est obtenu avec des taux d'insuline moindres et moins d'hypoglycémies. Enfin signalons, qu'en cas d'insuffisance rénale et chez les patients âgés, le médicament a été testé. Il n'y a pas plus d'hypoglycémies que chez les autres patients mais il faut rester très prudent et augmenter les doses très lentement.

### En pratique

L'Amarylle® est commercialisé sous forme de comprimés sécables dosés à 2, 3 ou 4 mg. Il est remboursé en A. La posologie est augmentée de 1 mg jusqu'à 4 mg à prendre en une dose le matin. Au-delà de 4 mg, l'amélioration est très rare et la dose maximale recommandée est de 6 mg/jour.

### Gliclazide MR (*modified release*)

Le gliclazide MR (Unidiamicron®) est une nouvelle galénique d'un sulfamidé hypoglycémiant bien connu : le gliclazide. Le médicament garde toutes les caractéristiques qu'on lui connaît : insulino-sécréteur par liaison aux récepteurs des cellules  $\beta$  pancréatiques avec effet sur la première et la seconde phase de sécrétion d'insuline ; effets anti-oxydants spécifiques et effets sur la dysfonction endothéliale<sup>15</sup>. La nouveauté réside dans la galénique : le gliclazide a été inclus dans une matrice hydrophile d'hypermellose. En contact avec le liquide gastro-intestinal la matrice va se transformer en un gel qui va diffuser progressivement le gliclazide. Cette diffusion est prévisible et reproductible sur 24 h avec un plateau de la 3<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> heure après la prise. La pharmacocinétique est linéaire entre 15 et 120 mg. Une étude<sup>16</sup> montre que le gliclazide MR est aussi efficace que le gliclazide avec une chute de l'HbA1c surtout marquée chez les patients traités par régime seul avant l'étude : -0,9 % à 10 mois. L'étude

incluait des patients de plus de 65 ans et des insuffisants rénaux (clearance entre 20 et 80 ml/min). Ils bénéficient du traitement, de la même façon. Le poids est resté stable sur les 10 mois de l'étude. Les hypoglycémies légères à modérées surviennent chez 5 % des patients quelle que soit la galénique. Chez les patients âgés, il n'y a que 1,4 % d'hypoglycémies légères à modérées. Il n'y a pas eu d'hypoglycémies sévères ni nocturnes. Une autre étude<sup>17</sup> a comparé en double aveugle la prise de gliclazide MR et celle de glimépiride. Le résultat sur l'HbA1c est strictement équivalent. Il n'y a eu d'hypoglycémie sévère sous aucun des 2 traitements, mais il y a eu significativement moins d'hypoglycémies légères sous gliclazide MR (3,7 % des patients) que sous glimépiride (8,9 % des patients).

#### En pratique

L'Unidiamicron® est commercialisé sous forme de comprimés non sécables de 30 mg. Il est remboursé en A. La dose est de 30 à 120 mg à prendre en une dose le matin au petit déjeuner.

#### Combinaison glibenclamide + metformine

Le Glucovance® est une combinaison fixe de deux molécules connues et complémentaires : le glibenclamide, sulfamidé hypoglycémiant insulino-sécréteur et la metformine qui améliore la sensibilité à l'insuline. Outre le fait que les deux médicaments sont combinés dans le même comprimé, ce qui améliore l'adhésion au traitement, il y a aussi une nouvelle galénique (matrice soluble) permettant un pic plus rapide pour le glibenclamide et une meilleure action en postprandial<sup>18</sup>. Différentes études ont été conduites<sup>19,20</sup> : après régime seul, après échec d'une monothérapie par sulfamidé ou par metformine. Elles montrent toutes une diminution significative de l'HbA1c sous combinaison. La fréquence des hypoglycémies légères est de l'ordre de 11 % ce qui est moindre que sous glibenclamide seul ou sous associations "libres". La prise de poids reste bien maîtrisée.

#### En pratique

Le Gluvovance® est commercialisé sous forme de 500/2,5 ou 500/5 (mg de metformine/mg de glibenclamide). Il est remboursé en A. On débute par un comprimé de Glucovance® 500/2,5 (ou plus en cas de patient déjà traité antérieurement par un autre antidiabétique oral) et on augmente progressivement jusqu'à 3 comprimés par jour de 500/5. On augmentera rarement jusqu'à 4 comprimés. Les doses de 2 ou 4 comprimés sont réparties matin et soir, les doses de 3 comprimés sont réparties matin, midi et soir et prises avec le repas.

#### Combinaison fixe rosiglitazone + metformine

L'Avandamet® est une combinaison fixe sans galénique particulière de rosiglitazone et metformine. Il existe des comprimés de 1 ou 2 mg de rosiglitazone

associé à 500 mg de metformine. Il est remboursé en Af selon les mêmes critères que l'Avandia®.

#### CONCLUSIONS

Un certain nombre de nouvelles possibilités existent pour tenter d'équilibrer au mieux les patients diabétiques de type 2 et atteindre la cible de 7 % d'HbA1c qui doit permettre de diminuer la survenue des complications dégénératives du diabète.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. UKDP Study Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKDPS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53
2. New JP, Hollis S, Campbell F *et al* : Measuring clinical performance and outcomes from diabetes information systems : an observational study. *Diabetologia* 2000 ; 43 : 836-43
3. Yki-Järvinen H : Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1106-18
4. Wagstaff AJ, Goa KL : Rosiglitazone. A Review of its Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2002 ; 62 : 1805-37
5. Wyne KL : Trends in Management of Type 2 Diabetes : Role of Thiazolidinediones. *The Endocrinologist* 2003 ; 13 : S1-21
6. Hanefeld M, Fischer S, Julius U *et al* : Risk Factor for Myocardial Infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11 years follow-up. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1577-83
7. DECODE Study Group : Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999 ; 354 : 617-21
8. Malaise WJ : Analogues du méglitinide : nouveaux agents insulino-tropes pour le traitement du diabète non-insulinodépendant. *Rev Med Brux* 2003 ; 24 : 162-8
9. Culy CR, Jarvis B : Repaglinide. A review of its Therapeutic Use In Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2001 ; 61 : 1625-60
10. Plosker GL, Figgitt DP : Repaglinide. A Pharmacoeconomic Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004 ; 22 : 389-411
11. Schumacher S, Abbasi I, Weise D *et al* : Single-and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 57 : 147-52
12. Donnan PT, Mac Donald TM, Morris AD *et al* : Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes : a retrospective cohort study. *Diabetic Medicine* 2002 ; 19 : 279-84
13. Schade D, Jovanovic L, Schneider J *et al* : A Placebo-Controlled, Randomized Study of Glimépiride in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus for whom diet Therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 636-41
14. Draeger KE, Wernickepanten K, Lomp HJ, Schuler E, Roskamp R : Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl) : a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996 ; 28 : 419-25
15. Mc Gavin JK, Perry CM, Goa KL : Gliclazide Modified Release. *Drugs* 2002 ; 62 : 1357-64

16. Drouin P for Diamicon MR Study Group : Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes : a double-blind, randomised, multinational study.  
J Diabetes Complications 2000 ; 14 : 185-91
17. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U *et al* : double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004 ; 34 : 535-42
18. Rosenstock J, Donovan D, Piper BA : Effect of Metformin/Glyburide tablets on postprandial plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes 2000 ; 49 (Suppl 1) : A364
19. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, Piper BA, Henry D : Glyburide/Metformin combination product is safe and efficacious in patient with type 2 diabetes failing sulfonylurea therapy. Diabetes Obes Metab 2002 ; 4 : 368-75
20. Garber AJ, Davidson J, Mooradian AD, Piper BA : Effect of Metformin/Glyburide tablets on HbA<sub>1c</sub> in first-line treatment of type 2 diabetes. Diabetes 2000 ; 49 (Suppl 1) : A432

**Correspondance et tirés à part :**

C. HERBAUT  
C.H.U. Brugmann  
Service de Médecine Interne/Endocrino-diabétologie  
Place A. Van Gehuchten 4  
1020 Bruxelles

Travail reçu le 2 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 23 juin 2005.